

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**



**FACULTE DE MEDECINE.**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE.**

**ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE DES  
PRODUITS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUE**

**Thèse de fin d'études**

**Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Session : Juillet 2018.**

**Présentée par :**

- MADANI Sabrina
- ASKRI Hadjer

**Encadré par :**

- Dr. BOUNAB Abdelhakim. Maître Assistant en Chimie Minérale  
Pharmaceutique

**Devant le jury :**

- Présidente de Jury Dr. GUERFI Bahdja. Maître Assistante en  
Chimie Thérapeutique
- Examineur. Dr. BENGHEZAL Islam. Maître Assistant en  
Biophysique Pharmaceutique.
- Examineur. Dr. IMOUDACHE Hichem. Maître Assistant en Chimie  
Minérale Pharmaceutique.

# Table des matières

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES FIGURES.....	2
TABLE DES ABREVIATIONS .....	3
INTRODUCTION GENERALE.....	4
<b>CHAPITRE I : Imagerie médicale .....</b>	<b>5</b>
I.1    Historique.....	5
I.2    Définition.....	6
I.3    Techniques d'imagerie médicale .....	6
I.3.1    Rayons X.....	6
I.3.1.1    Interaction des rayons X avec la matière .....	8
I.3.1.2    Contre-indications en général .....	9
I.3.1.3    Radiographie Conventiennelle .....	9
I.3.1.3.1    Historique.....	9
I.3.1.3.2    Principe de la Radiographie Standard.....	10
I.3.1.4    Tomodensitométrie (scanner) (TDM) .....	11
I.3.1.4.1    Etymologie.....	11
I.3.1.4.2    Historique.....	11
I.3.1.4.3    Définition.....	11
I.3.1.4.4    Principales indications pour une Tomodensitométrie.....	12
I.3.1.5    Angiographie .....	13
I.3.1.5.1    Historique.....	13
I.3.1.5.2    Définition.....	13
I.3.1.5.3    Principe.....	13
I.3.2    Imagerie Par Résonance Magnétique IRM.....	14
I.3.2.1    De la RMN à l'IRM .....	14
I.3.2.2    Quelques dates .....	14
I.3.2.3    Résonance magnétique nucléaire RMN.....	14
I.3.2.4    Principes de base .....	15
I.3.2.5    Définition des temps de relaxation .....	16
I.3.2.6    Imagerie par Résonance Magnétique : Principes.....	17
I.3.2.7    IRM fonctionnelle .....	18
I.3.2.8    Effets des produits de contraste sur les temps de relaxation T1 et T2 .....	20
I.3.2.9    Différentes classes d'agents de contraste.....	21
I.3.3    Images Ultrasonores : Echographie .....	21
I.3.3.1    Historique : .....	21
I.3.3.2    Définition .....	21
I.3.3.3    Formation de l'image .....	22

I.3.3.4	Echographie de contraste .....	23
I.3.3.4.1	Principe de la microbulle .....	23
I.3.3.4.2	Interprétation.....	23
I.3.4	Imagerie Nucléaire.....	25
I.3.4.1	Radiotracteur.....	26
I.3.4.2	Scintigraphie.....	26
I.3.4.3	Tomographie par Emission de Positons (TEP) .....	27
<b>CHAPITRE II</b>	<b>Produits de contraste PC.....</b>	<b>29</b>
II.1	Introduction .....	29
II.2	Historique.....	30
II.3	Classification générale des produits de contraste radiologique .....	31
III.	Produit de contrastes à base d'iode utilisés en rayon X.....	32
III.1	Classification des produits de contraste iodée.....	32
III.2	Histoire d'iode .....	33
Pourquoi l'iode ? .....	33	
Propriété générale d'iode .....	34	
III.3	Produits de contraste iodés liposoluble(Lipiodol).....	35
III.3.1	Huiles iodées et la découverte de Lipiodol .....	35
III.3.2	Introduction de Lipiodol dans la radiologie.....	35
III.3.3	Généralité sur le Lipiodol.....	36
III.3.4	Préparation de Lipiodol .....	36
III.4	Produits de contraste iodé hydrosoluble.....	36
III.4.1	Définition .....	36
III.4.2	Structure de base.....	37
III.4.3	Déférents types de produits de contrastes hydrosolubles .....	38
III.4.3.1	Osmolalité .....	38
III.4.3.2	Osmotoxicité .....	38
III.4.3.3	Chémotoxicité .....	39
III.4.4	PCI de haute osmolalités dits de première génération ou HOCM (High Osmolal Contrast Material).....	39
III.4.4.1	Monomères ioniques.....	39
III.4.4.2	Dimères ioniques .....	40
III.4.5	Les PCI de base osmolalité dits de deuxième génération LOMC (low osmolar contrast media) .....	40
III.4.5.1	Monomères non ioniques .....	40
III.4.5.2	Dimères Non ioniques.....	40
III.4.6	Caractères physico chimique des PCI hydrosolubles .....	41
III.4.6.1	Solubilité dans l'eau .....	41
III.4.6.2	Teneur en iode .....	41
III.4.6.3	Osmolalité .....	42

III.4.6.4	Viscosité.....	43
III.4.6.5	Hydrophilies , lipophilies ,coefficient de partage .....	44
III.4.6.6	Caractère ionique et non ionique.....	45
III.4.7	Principe d'action.....	45
III.5	Produits de contraste digestif .....	46
III.5.1	Classification.....	46
III.5.2	Produits de contraste baryté.....	46
III.5.3	Définition.....	46
III.5.4	Baryum.....	47
III.5.5	Structure chimique de sulfate de baryum .....	47
III.5.6	Préparation chimique de sulfate de baryum .....	48
III.5.6.1	Caractéristique physico chimique des produits barytés .....	48
III.5.6.1.1	Solubilité de sulfate de baryum .....	48
III.5.6.1.2	Propriété chimique fondamentale.....	49
III.5.6.2	Lavement baryté .....	49
III.5.6.2.1	Définition.....	49
III.5.6.2.2	Déroulement de l'examen .....	49
III.5.7	Produit de contrat baryté le plus utilisés .....	51
MICROPAQUE, Suspension 1 g/ml, suspension buvable / rectale.....		51
III.5.7.1	Composition qualitative et quantitative .....	51
III.5.7.2	Indication.....	51
III.5.7.3	Contres indications.....	51
III.5.7.4	Effets indésirables.....	52
IV	Produits de contraste utilisé en IRM .....	52
IV.1	(Gadolinium Gd <sup>3+</sup> ) .....	52
IV.1.1	Étymologie .....	52
IV.1.2	Premières découvertes .....	52
IV.1.3	Définition.....	53
IV.1.4	Structure moléculaire .....	54
Agents chélatants.....		54
IV.1.5	Classification.....	54
IV.1.6	Propriétés physicochimiques.....	58
IV.1.6.1	Stabilité .....	58
IV.1.6.2	Transmétallation.....	59
IV.1.7	Effets indésirables du Gadolinuim libre.....	59
IV.1.7.1	Fibrose Néphrogénique Systémique (FNS).....	59
V.	Thallium 201 ( <sup>201</sup> Tl).....	61
V.1	Historique.....	61
V.2	Définition.....	61

V.3	Propriétés radio physiques .....	61
V.4	Propriétés physiologiques .....	62
V.5	Chlorure de thallium ( <sup>201</sup> Tl) .....	62
V.5.1	Forme pharmaceutique .....	62
V.5.2	Composition qualitatif et quantitatif .....	62
V.5.3	Indications .....	63
V.5.4	Effets indésirables .....	63
V.5.5	Contre indication de Chlorure de thallium ( <sup>201</sup> Tl) .....	64
VI.	Produits utilisé dans la Tomographie par Emission de Positons Fluorodésoxyglucose ( <sup>18</sup> F) .....	64
VI.1	Historique .....	64
VI.2	Définition .....	64
VI.3	Caractéristiques physiques du Le Fluor-18 .....	65
VI.4	Bases physiques de l'utilisation du Fluorodésoxyglucose .....	65
VI.5	Caractéristiques biologiques du <sup>18</sup> F -FDG .....	66
VI.6	Contre -indication .....	66
VI.7	Mises en garde .....	67
<b>CHAPITRE III</b>	<b>:Etude pharmaceutique des produits de contraste .....</b>	<b>67</b>
VII.1	Introduction .....	67
VII.2	Production des produits de contraste .....	67
VII.3	La société GUERBET .....	67
VII.4	Développement de production des produits de contrastes .....	68
VII.4.1	De l'idée a la réalisation de molécule iodée .....	68
VII.5	Les principaux produits en Algérie .....	72
VII.5.1	ULTRAVIST 300, iopromide .....	72
VII.5.1.1	Principe actif : iopromide .....	72
VII.5.1.2	Description .....	72
VII.5.1.3	Indication .....	72
VII.5.1.4	Contre indication .....	73
VII.5.1.5	Effets indésirables .....	73
VII.5.2	TELEBRIX 35, solution injectable .....	73
Le principe active :	.....	73
VII.5.2.1	Composition qualitative et quantitative .....	73
VII.5.2.2	Description .....	74
VII.5.2.3	Indication .....	74
VII.5.2.4	Contres indications .....	74
VII.5.2.5	Effets indésirables .....	74
VII.6	DOTAREM .....	75
VII.6.1	Utilisations thérapeutiques .....	75
VII.6.2	Contre indications .....	75

VII.6.3 Synthèse de Dotarem.....	76
VII.6.3.1 Chlorure de gadolinium .....	76
VII.6.3.1.1 Préparation.....	76
VII.6.3.2 Agent chélates .....	76
CONCLUSION .....	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	80
RESUME .....	85

# REMERCIEMENTS

*Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profonds remerciements et nos profondes reconnaissances à :*

*Notre encadreur Dr : (BOUNAB Abdelhakim), son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.*

*Aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enticher par leurs propositions.*

*A mes parents , et Mes frères (Oussama , Abdelkrim , Samir , Amine , et Mohamed), pour m'avoir encouragé et permis d'entreprendre les études de (Pharmacie). Sans eux, je n'en serais pas là.*

*A mon fiancé (Chouaib) pour leur contribution, leur soutien et leur patience.*

*Je n'oublie bien évidemment pas mes camarades ( Sabrina, Hala, Imane, Hsene, Samia, Zineb et Asma) et les remercie chaleureusement pour tous ces agréables moments passés ensemble.*

*Je remercie enfin tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités ici.*

*Un simple sourire apporte autant de bonheur à donner qu'à recevoir...*

*Soyez joyeux envers les autres et pour vous-même !*

*En vous souhaitant une plaisante lecture,*

## Table des figures

FIGURE 1 : UNE DES PREMIERES RADIOGRAPHIES, PRISE PAR WILHELM RÖNTGEN.....	5
FIGURE 2 SCHEMA REPRESENTATIF DU TUBE A RAYONS X (TUBE DE COOLIDGE).....	7
FIGURE 3 : PRODUCTION DES RAYON X.....	7
FIGURE 4 : L'INTENSITE I DU RAYONNEMENT DECROIT EXPONENTIELLEMENT EN FONCTION DE L'ÉPAISSEUR X DE MATIERE TRAVERSEE. ....	9
FIGURE 5 : RADIOGRAPHIES DU GENOU D'UN PATIENT SE PLAIGNANT DE DOULEURS ANTERIEURES DU GENOU. ....	10
FIGURE 6 : DEUX ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUE. ....	12
FIGURE 7 : ANGIOGRAPHIE DES MAINS. ....	13
FIGURE 8 : RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE; ETAT FONDAMENTAL ET ETAT EXCITE. ....	15
FIGURE 9 : MAGNÉTISATION M, LONGITUDINALE ET TRANSVERSALE. ....	16
FIGURE 10 : LE RETOUR À L'ÉQUILIBRE OU RELAXATION.....	17
FIGURE 11 : FAIBLE ACTIVITÉ NEURONALE, DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL NORMAL, SIGNAL IRM FAIBLE. ....	18
FIGURE 12 : FORTE ACTIVITÉ NEURONALE, DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL ÉLEVÉ, RÉDUCTION DU TAUX DE DHB. ....	19
FIGURE 13 : L'ÉVOLUTION DE L'AIMANTATION À DE L'APPLICATION DE LA RADIOFRÉQUENCE ET APRÈS SON ARRÊT. ....	20
FIGURE 14 : ÉCHOGRAPHIE D'UN FŒTUS DE 9 SEMAINES.....	22
FIGURE 15 : ASPECT TYPIQUE DE L'HEMANGIOME EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE	25
FIGURE 16 : SCINTIGRAPHIE DES DIFFERENTES PARTIES DU CORPS.....	27
FIGURE 17 : EFFET PHOTO ELECTRIQUE. ....	34
FIGURE 18 : LA STRUCTURE CHIMIQUE D'ACIDE LINOLÉNIQUE ET ACIDE LINOLÉIQUE. ....	35
FIGURE 19 : LA STRUCTURE DE BASE DE PRODUIT DE CONTRASTE IODEE HYDROSOLUBLE. ....	38
FIGURE 20 : LES STRUCTURES CHIMIQUES DES PRODUITES DE CONTRASTES IODEES HYDROSOLUBLES. ....	41
FIGURE 21 : VISCOSIMÉTRE D'OSTWOLD.....	44
FIGURE 22 : LES TYPES DE PRODUIT DE CONTRASTES EN RADIOLOGIE DIGESTIF.....	46
FIGURE 23 : LAVEMENTE BARYTÉ DU COLON EN DOUBLE CONTRASTE. ....	50
FIGURE 24 : STRUCTURE DES PRODUITS GADOLINES. ....	58
FIGURE 25 : FIBROSE NEPHROGENIQUE SYSTEMIQUE. ....	60
FIGURE 26 : STRUCTURE DE FLUORODÉSOXYGLUCOSE.....	65
FIGURE 27 : LA STRUCTURE CHIMIQUE DE MÉTRIZAMIDE (AMIPAQUE).....	71
FIGURE 28 : STRUCTURE DE DOTAREM.....	75

## Table des abréviations

$^{18}\text{F}$ -FDG : *Fluorodésoxyglucose*  
AVC : *Accidents Vasculaires Cérébraux*  
BPF : *Bonnes Pratiques de Fabrication*  
dHb : *désoxy-hémoglobine*  
FNS : *Fibrose Néphrogénique Systémique*  
GBCA : *Agents de Contraste à Base de Gadolinium*  
HOCM : *High Osmolal Contrast Material*  
IRA : *L'insuffisance Rénale Aigue*  
IRM : *l'imagerie par Résonance Magnétique*  
IV : *Injection Intraveineuse*  
LOCM : *Low Osmolal Contrast Material*  
LOMC : *low osmolar contrast media*  
PC : *Les Produits de Contrastes*  
PCI : *Produits de Contrastes Iodé*  
RF : *Impulsion Radiofréquence*  
RMN : *Résonance Magnétique Nucléaire*  
RX : *les rayons X*  
SPION : *SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles*  
TAO : *Tomographe Axial assisté par Ordinateur*  
TDM : *La Tomodensitométrie*  
TEP : *la Tomographie par Emission de Positons,*  
USPION : *UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles*

**INTRODUCTION**  
**GENERALE**

Depuis la naissance de l'imagerie médicale, plusieurs techniques ont été mises au point. Les plus fréquentes sont basées sur l'utilisation des rayons X, ultrasons, champs magnétiques et scintigraphie.

Sachant que pour un grand nombre d'examen radiologique ; l'utilisation optimale d'agents de contraste ou produit radio pharmaceutique est obligatoire mais nécessite une connaissance de la nature et des propriétés pertinentes de la substance disponible.

Le but de notre étude est de faire le point précis sur les principaux agents de contraste utilisés actuellement en imagerie médicale et les produits radio-pharmaceutiques utilisés en imagerie nucléaire. Les agents de contraste sont confrontés à l'amélioration de trois facteurs : la résolution spatiale et fonctionnelle, la résolution en densité (contraste) et le temps d'examen.

Nous aborderons les généralités sur les imageries médicales ; ensuite nous analyserons les propriétés physico-chimiques des produits de contraste à prendre en compte pour le radiologue et les pharmaciens; puis nous rentrerons au cœur du sujet en développant les propriétés pharmaceutique, et thérapeutique ainsi la synthèse et le contrôle de qualité des produits de contraste ; pour finir nous élaboreront les produits les plus utilisés dans les hôpitaux Algérien.

# Chapitre I

L'IMAGERIE  
MEDICALE

## I. Imagerie médicale

### I.1 Historique

Les débuts de l'imagerie médicale sont la conséquence des travaux de Wilhelm Röntgen sur les rayons X ( RX ) [1]. En travaillant sur les rayons cathodiques en 1895, il effectue une expérience qui consiste à décharger le courant d'une bobine de Ruhmkorff dans un tube à vide placé dans une boîte en carton. Il parvient à observer la fluorescence d'un écran de platinocyanure de baryum situé à l'extérieur de celle-ci. Après avoir renouvelé l'expérience avec plusieurs matériaux, il remarque que ces rayonnements sont capables de traverser la matière. Il remarque également que la densité sur l'écran dépend du matériau traversé comme du papier, du caoutchouc, du verre ou du bois. Il a alors l'idée de placer sa main devant le tube et observe « des ombres plus sombres de l'os sur l'image que les ombres de la main ». Il s'agit donc de ce qui va devenir le principe de la radiographie. D'autres essais le conduisent à l'utilisation de films photographiques dont les premiers clichés anatomiques radiographiques sur sa femme Anna Berthe Roentgen le 22 décembre 1895 (Figure 1 ). Wilhelm Röntgen reçoit le premier prix Nobel de physique en 1901.



**Figure 1 : Une des premières radiographies, prise par Wilhelm Röntgen.[2]**

## I.2 Définition

L'imagerie médicale est un ensemble de techniques utilisant des contrastes consistant à mettre en image différentes régions ou différents organes de l'organisme. Il existe plusieurs types d'imageries médicales qui sont plus ou moins adaptées en fonction des zones à étudier, tels que l'absorption des rayons X, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et l'échographie.

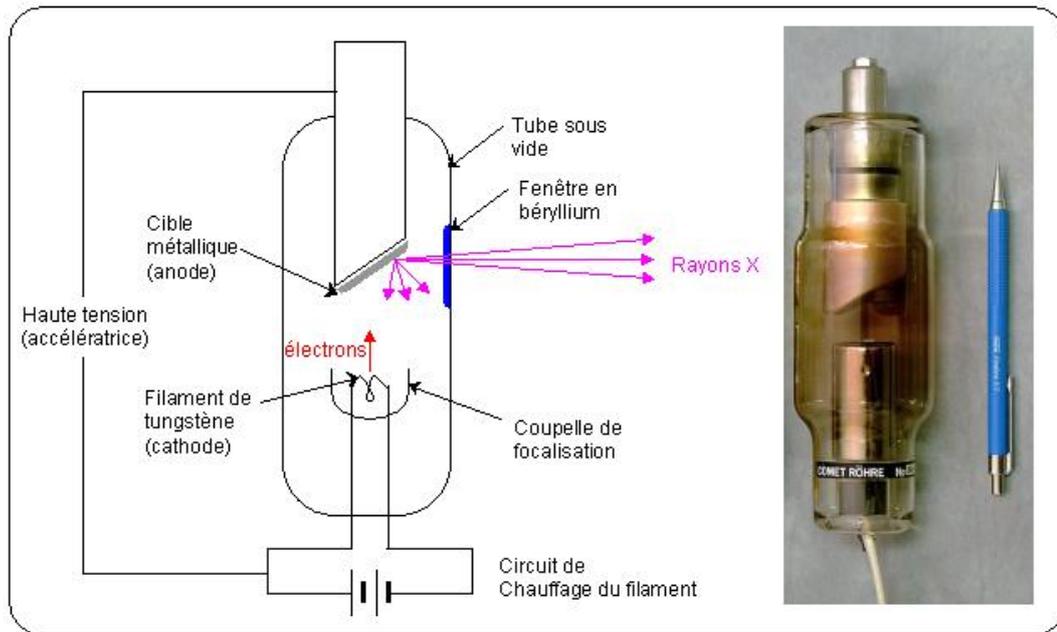
Pour opacifier ou encore majorer le contraste naturel des compartiments, on utilise des produits contrastants, par exemple l'iode ou le sulfate de baryum ( $\text{BaSO}_4$ ) pour la radiologie (rayons X), et le gadolinium  $\text{Gd}^{3+}$  pour IRM.

## I.3 Techniques d'imagerie médicale

### I.3.1 Rayons X

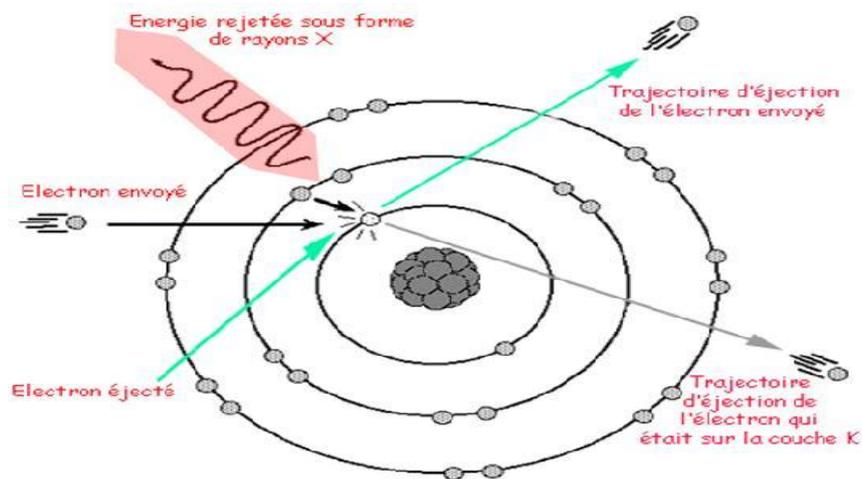
Les rayons X sont produits dans des tubes à rayons X également appelés tubes de Coolidge ou tubes à cathode chaude (Figure 2). Le principe est le suivant: des électrons émis par une cathode (un filament, le plus souvent en tungstène, chauffé par le passage d'un courant électrique) sont accélérés par une différence de potentiel élevée (de 10 à 150 kV) en direction d'une cible constituée d'une anode (une plaque d'un alliage de métaux ayant un nombre atomique  $Z$  élevé). Les rayons X sont émis par la cible selon deux mécanismes (Figure 3) :

- Le freinage des électrons par les atomes de la cible crée un rayonnement continu (rayonnement de freinage ou Bremsstrahlung) dont une partie est dans le domaine des rayons X.
- Les électrons accélérés ont une énergie suffisante pour exciter certains des atomes de la cible, en perturbant leurs couches électroniques internes. Ces atomes excités émettent des rayons X en retournant à leur état plus stable.



**Figure 2 Schéma représentatif du tube à Rayons X (tube de Coolidge).[3]**

Une faible portion, 1% environ de l'énergie cinétique perdue par les électrons est rayonnée sous forme de rayons X, les 99 % restants sont convertis en énergie thermique.



**Figure 3 : Production des rayons X. [4]**

### I.3.1.1 Interaction des rayons X avec la matière

Lors de la propagation à travers un milieu matériel, les rayons X peuvent être déviés par les atomes du milieu (diffusion) ou bien absorbés. C'est ce dernier phénomène qui est mis en jeu dans les applications médicales de la radiographie.

Dans la représentation corpusculaire, un photon entre en collision avec les électrons liés aux atomes du milieu matériel traversé (électrons des couches internes). Si l'énergie  $E$  du photon incident est suffisante (supérieure à l'énergie de liaison  $W$  de l'électron), il peut arracher un électron du cortège atomique. Cet électron, appelé « photoélectron », est éjecté avec l'énergie cinétique

( $E_{\text{cin}} = E - W$ ). Les photoélectrons transfèrent ensuite leur énergie cinétique au milieu en provoquant des ionisations le long de leurs trajectoires.

Ce phénomène d'ionisation dû aux rayons X est à l'origine de beaucoup de leurs effets, en particulier biologiques. Ces ionisations déclenchent une succession de réactions physico-chimiques pouvant aboutir à une modification des fonctions et des structures cellulaires. Ce sont donc les photoélectrons qu'ils créent des dommages dans les tissus vivants, sont la cause des lésions provoquées par les rayons X.

L'absorption d'un rayonnement X par un milieu dépend fortement de la nature des atomes : pour une fréquence donnée, on constate que l'absorption est d'autant plus probable que le nombre atomique  $Z$  des atomes du matériau traversé est élevé. On constate également qu'un rayonnement de grande énergie (courte longueur d'onde) sera moins absorbé, donc plus pénétrant qu'un rayonnement de plus faible énergie. Les rayons X les plus pénétrants sont appelés rayons « durs » (longueurs d'ondes inférieures au nanomètre).

Considérons un faisceau unidirectionnel de rayons X traversant un écran matériel.

L'intensité  $I(x)$  du rayonnement décroît exponentiellement en fonction de l'épaisseur  $x$  de matière traversée (Figure 4) :  $I(x) = I_0 e^{(-mx)}$ .

Où  $m$  est le coefficient d'atténuation linéaire (l'atténuation ou affaiblissement est la diminution relative de la puissance d'un signal au cours de sa transmission).

L'atténuation par un effet photo électrique croît en fonction du numéro atomique  $Z$  des atomes du matériau, et décroît en fonction de l'énergie des photons X. [5]

Effet photo-électrique :

$$\tau = k C_i \frac{\varphi Z^3}{E^3}$$

$\tau$ : Coefficient photo-électrique.

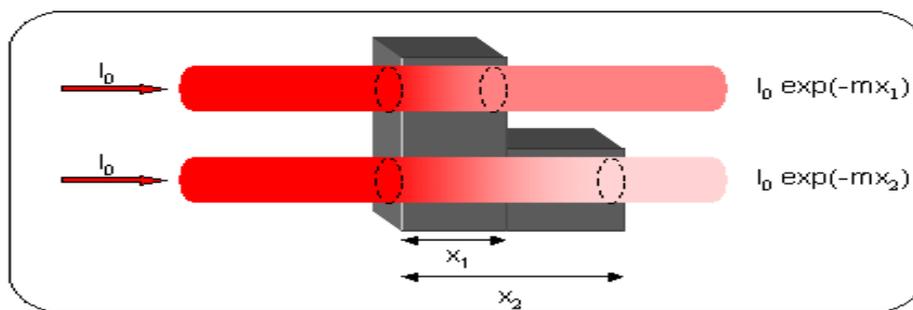
$C_i$ : Constante.

$\varphi$ : Masse volumique.

$Z$ : Numéro atomique.

$E$ : Energie du faisceau incident.

L'intensité du faisceau  $I(x)$  mesure l'énergie du rayonnement ou le nombre de photons traversant par unité de temps l'unité de surface normale au faisceau, à la position.



**Figure 4 : L'intensité  $I$  du rayonnement décroît exponentiellement en fonction de l'épaisseur  $x$  de matière traversée. [6]**

### I.3.1.2 Contre-indications en général

Il est fortement déconseillé à une femme enceinte de subir un examen à base de rayons X, Car ils peuvent entraîner des mutations au niveau des cellules, et plus celles-ci sont jeunes, plus elles sont sensibles aux rayons X, le fœtus pourrait donc être affecté.

Cette contre indication vaut pour toute la durée de la grossesse mais est plus importante les sept premières semaines.

Cependant si un examen est réellement nécessaire, il est possible de porter un tablier de plomb sur l'abdomen, censé protéger le fœtus aux rayons X.

### I.3.1.3 Radiographie Conventionnelle

#### I.3.1.3.1 Historique

Le 20 janvier 1896: premières radiographies médicales françaises (docteurs Toussaint Barthélemy et Paul Odin), En 1897 le docteur Antoine Béclère installe à ses frais, dans son service de l'hôpital Tenon à Paris, un appareil de radioscopie. Antoine Béclère écrira plus tard : « Cette voie m'apparut comme le chemin de la Terre promise, je m'y engageai. »

Guerre 14-18 « les petites curies » Marie Curie a conçu 18 voitures radiologiques et installé 250 postes fixes de radiologie dans les hôpitaux. Plus d'un million de blessés ont été secourus grâce à ces installations, dont un millier l'ont été par Marie Curie elle-même[7].

Le terme « Radiographie » peut désigner l'ensemble des techniques permettant de réaliser les clichés des structures internes d'un patient ou d'un composant mécanique et ce à l'aide de rayons X. L'application la plus courante est la radiographie médicale dans laquelle les clichés traduisent l'opacité plus ou moins marquée des tissus ou organes par une teinte plus ou moins claire.

### I.3.1.3.2 Principe de la Radiographie Standard

–L'absorption des Rayon X dépend de la composition chimique des tissus traversés :

– L'os cortical (Calcium ++) absorbe tous les RX → film révélateur peu exposé → “blanc”, par exemple la radiographies du genou (Figure 5).

–L'air ou le gaz (poumons, Tube digestive), très peu d'absorption des RX → film révélateur très exposé → “noir”. Les muscles absorbent moins les RX que l'os.

–La graisse absorbe moins les RX que les muscles (peu dense) → “gris”.

Le contraste résulte de ces différences d'absorption [8].



**Figure 5 : Radiographies du genou d'un patient se plaignant de douleurs antérieures du genou.[9]**

**A.** Radiographie de face montrant une image opaque d'allure calcique projetée sur le tibia proximal (flèche). Il est impossible de savoir sur ce cliché à quelle profondeur se situe l'image calcique et de préciser si elle est intra-osseuse ou dans les parties molles : la possibilité d'une tumeur osseuse ne peut pas être exclue.

**B.** Radiographie en profil du même patient montrant une projection superficielle de l'image calcique (flèche). Cette image est extra-osseuse et localisée en projection de la bourse infra patellaire superficielle : il s'agissait d'une bursite chronique (inflammation chronique d'une bourse séreuse) chez un carreleur, liée à la position répétée à genoux.

La radiographie peut être simple si les organes à visualiser présentent un contraste suffisant (cas des os), mais peut également nécessiter l'utilisation des produits contrastants lorsque le contraste est insuffisant comme (l'iode, la baryte BaSO<sub>4</sub> pour le lavement baryté par exemple). Selon la partie du corps radiographiée. [10]

Exemples d'applications : fracture ; tube digestif et mammographie.

Les risques d'une sur exposition aux Rayon X : Polypes, Tumeurs et les cancers localisés voire généralisés.

### **I.3.1.4 Tomodensitométrie (scanner) (TDM)**

#### **I.3.1.4.1 Etymologie**

Formé de l'élément Tomo -(du grec. τ ο μ ή « coupure ») et de densitomètre (v. tomodensitomètre).

#### **I.3.1.4.2 Historique**

- Cormack et Hounsfield inventent le scanner en 1972 ils ont le prix Nobel de Médecine en 1979. [8]

#### **I.3.1.4.3 Définition**

Également appelé Tomographe Axial assisté par Ordinateur (TAO), est un dispositif de radiographie associant rayons X et traitement informatique permettant d'obtenir par des mesures de densité, une image des plans de coupe d'un objet, en particulier du corps humain appelé également scanner en raison de l'analyse par balayage qu'il effectue (de l'anglais scanning) ,reconstitue l'image du corps en mesurant la densité des rayonnements X à travers le corps humain sous différents angles.

#### I.3.1.4.4 Principales indications pour une Tomodensitométrie

Pour l'exploration cérébrale : En général, le scanner reste très utilisé pour les pathologies du crâne, sauf si un examen IRM est disponible (Figure 6).



**Figure 6 : Deux accidents vasculaires Ischémique.**

Pour l'exploration thoracique et pour l'exploration de l'abdomen, la tomodensitométrie reste encore aujourd'hui l'un des meilleurs examens radiologiques. De plus, l'amélioration des performances des appareils et des logiciels a permis l'émergence de nouvelles indications : La colonoscopie est une technique dédiée à la recherche des polypes ou des tumeurs coliques.

Pour plusieurs examens tomodensitométriques, il est nécessaire d'injecter un petit volume de contraste dans un temps assez bref. Ceci se fait par l'intermédiaire d'un petit Cathéter généralement placé dans une veine du pli du coude. L'injection intraveineuse d'un produit de contraste apporte une information diagnostique : sur le plan anatomique (exemple: localisation des vaisseaux dans le thorax versus ganglion et sur la structure des lésions).

Le produit de contraste utilisé est à base d'iode. Il est habituellement bien toléré et donne peu d'effets indésirables.

### I.3.1.5 Angiographie

#### I.3.1.5.1 Historique

–En 1927, première artériographie.

–En 1929, première aortographie.

L'innovation majeure a eu lieu en 1960 avec la mise en place par des médecins suédois du principe du cathétérisme. L'exploration des vaisseaux y compris du système porte devient alors possible.

#### I.3.1.5.2 Définition

L'angiographie est une technique d'imagerie médicale dédiée à l'étude des vaisseaux sanguins qui ne sont pas visibles sur la radiographie standard. L'angiographie est un examen basé sur l'injection d'un produit de contraste lors d'une imagerie par rayons X. Sa signification littérale est «imagerie des vaisseaux».



Figure 7 : Angiographie des mains. [11]

#### I.3.1.5.3 Principe

Cette technique utilise les rayons X et un produit de contraste « radio-opaque ». Un produit radio-opaque est un produit qui ne laisse pas passer les rayons X, par conséquent il apparaîtra blanc sur l'image par exemple l'angiographie des mains (Figure 7), qui permet la visualisation de tout le circuit. Celui-ci constitué d'un composé iodé. Un cathéter est introduit dans le vaisseau pour injecter le produit de contraste qui se mélange au sang, le système vasculaire devient visible sur l'image.[12]

L'artériographie peut concerner n'importe quelle artère du corps. Pour une exploration cardiaque, on parlera de coronarographie, pour celle carotidienne et céphalée, on parlera de neuro-angiographie, et de phlébographie lorsqu'il s'agit d'une angiographie par voie veineuse.

## **I.3.2 Imagerie Par Résonance Magnétique IRM**

### **I.3.2.1 De la RMN à l'IRM**

La technique d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet d'obtenir une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau, et plus généralement des espèces hydrogénées dans le corps d'un patient. Nous verrons plus loin que cette technique repose sur le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) où l'on observe l'onde électromagnétique émise par des noyaux d'hydrogène (protons), après les avoir soumis à un champ magnétique extérieur et à une excitation électromagnétique radiofréquence.

### **I.3.2.2 Quelques dates**

Le principe physique de la RMN a été découvert par Félix Bloch et Edward Purcell en 1946[13]. Cette découverte leur a valu le prix Nobel de Physique en 1952.

Juste 25 ans plus tard (1971), Raymond Damadian mit en évidence que les tissus malades (tumeurs) et les tissus sains se comportaient de manière différente vis-à-vis d'une excitation magnétique. En effet, les molécules d'eau présentes dans les tissus malades avaient un temps de relaxation magnétique plus long que celles contenues dans les tissus sains (le signal de la RMN du proton dans le muscle, principalement dans le muscle malade, contient une contribution importante provenant des lipides. Cela ajoute une difficulté pour la caractérisation du signal), les premiers pas vers l'imagerie médicale étaient franchis. Ensuite les choses s'accéléchèrent puisqu'en 1973 Paul Lauterbur et Peter Mansfield suggérèrent tous deux l'utilisation de gradients de champ magnétique afin de déterminer les positions des noyaux émetteurs, donc des molécules qui les portent[14]. Leurs travaux ne furent récompensés qu'en 2003 par un prix Nobel de Physiologie.

Le premier scan IRM d'un corps humain date de 1977 et fut réalisé par Raymond Damadian.

### **I.3.2.3 Résonance magnétique nucléaire RMN**

Les moments magnétiques des spins des noyaux s'orientent parallèlement à un champ magnétique directeur extérieur constant de manière préférentielle pour donner naissance à une aimantation nucléaire macroscopique locale. Cette aimantation est une grandeur vectorielle animée

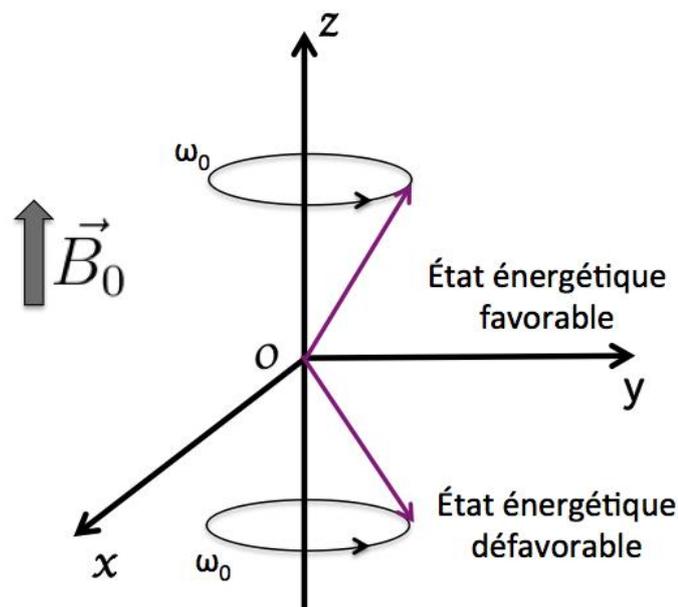
d'un mouvement de précession autour de l'axe du champ. Lorsque ces noyaux sont soumis à un champ radiofréquence perpendiculaire au champ directeur de fréquence appropriée, ils peuvent sous certaines conditions entrer en résonance.

### I.3.2.4 Principes de base

La Résonance Magnétique Nucléaire s'appuie sur la notion de spin nucléaire. Le spin nucléaire génère un moment magnétique qui dépend du nombre de protons et de neutrons du noyau.

Lorsque le spin  $I$  d'un noyau est soumis à un champ magnétique  $\vec{B}_0$ , sa projection peut prendre  $2I + 1$  valeurs différentes qui définissent ses états quantiques possibles et donnent naissance à autant de valeurs du moment magnétique associé. Les noyaux interagissent de manière différente selon leur état de spin et prennent des énergies différentes. On parle de levée de dégénérescence du niveau d'énergie de spin.

Nous nous intéressons particulièrement au cas du proton. Son spin nucléaire  $I = 1/2$ , une fois un champ magnétique appliqué, deux orientations sont possibles correspondant à un état énergétique fondamental favorable, et à un autre état dit défavorable correspondant à un état excité (Figure 8). Ces protons vont à température ambiante et pour un champ  $\vec{B}_0$  classique en RMN, se répartir entre les états fondamentaux ( $N_1$  noyaux) et excités ( $N_2$  noyaux).



**Figure 8 : Résonance magnétique nucléaire; Etat fondamental et état excité. [15]**

Chaque ensemble local des spins donne naissance à une aimantation nucléaire qui précesse autour du champ magnétique directeur  $\vec{B}_0$ .

Une impulsion Radiofréquence (RF) peut alors fournir un apport d'énergie permettant le passage entre deux états d'énergies adjacentes. Dans le cas d'une impulsion  $\vec{B}_1$  perpendiculaire à  $\vec{B}_0$ .

L'arrêt de l'impulsion RF va permettre le retour à l'équilibre des noyaux, via le phénomène de relaxation. C'est ce phénomène qui nous intéresse et que nous allons suivre [16].

### I.3.2.5 Définition des temps de relaxation

L'application d'un champ magnétique  $\vec{B}_0$  va induire une répartition des noyaux selon les différentes valeurs possibles des projections de leurs spins et moments magnétiques sur la direction du champ. La somme des moments magnétiques des noyaux soumis au champ correspond à l'aimantation  $\vec{M}$ . La distribution des noyaux d'hydrogène entraîne une légère prédominance de ces noyaux dans l'état fondamental, amenant l'aimantation à s'orienter selon la direction du champ.

$\vec{B}_0$  : l'aimantation est dite longitudinale.

En appliquant pendant une durée appropriée un deuxième champ électromagnétique, de type radiofréquence  $\vec{B}_1$ , perpendiculaire au champ  $\vec{B}_0$  et ayant sa fréquence égale à celle de la précession des noyaux étudiés, l'aimantation bascule dans le plan Oxy : elle est dite transversale

Les noyaux sont alors dans un état excité, et vont tendre à revenir vers leur état d'origine.

Une fois l'impulsion RF terminée, le retour à l'équilibre des composantes longitudinale et transversal de l'aimantation se fait avec des temps caractéristiques différents  $T_1$  et  $T_2$  (Figure 9).

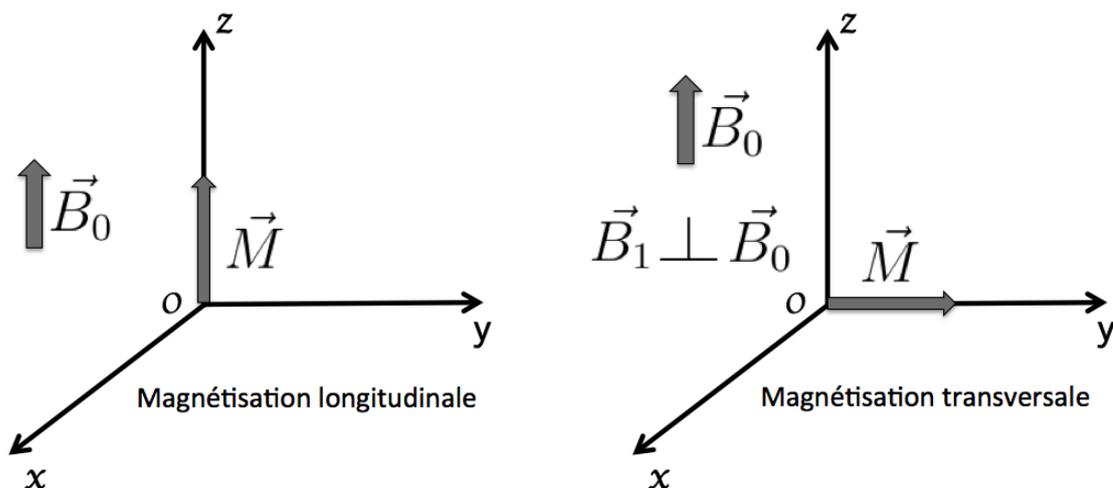


Figure 9 : Magnétisation  $\vec{M}$ , longitudinale et transversale. [17]

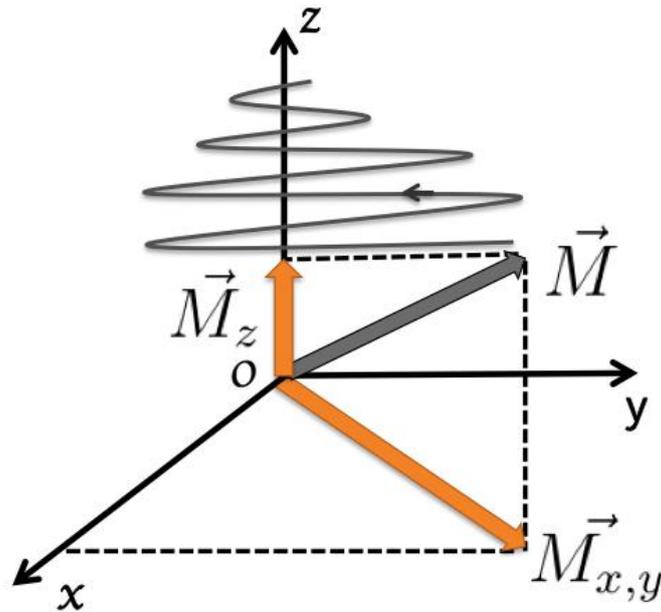


Figure 10 : Le retour à l'équilibre ou relaxation.[18]

Le retour à l'équilibre ou relaxation (Figure 10) s'accompagne de l'émission de rayonnement électromagnétique, permettant l'obtention d'un signal utilisé pour produire les images.

Deux temps de relaxation (intrinsèques à chaque matériau) caractérisent le retour à l'état initial.

D'une part, le temps de relaxation longitudinal ( $T_1$ ) correspond au retour au niveau de basse énergie (parallèle) des spins excités. C'est la relaxation (spin-réseau), se définit comme étant le temps nécessaire pour que 63% de la composante en z soit recouverte. Le retour vers l'état initial sera possible par un transfert d'énergie vers le milieu. D'autre part, le temps de relaxation transversal ( $T_2$ ) est due au déphasage des spins : le déphasage est lié aux interactions (spins-spins) qui créent des hétérogénéités de champ, et donc de fréquence de précession. Les spins n'ayant pas exactement la même fréquence, ils se déphasent rapidement. Se définit plutôt comme le temps nécessaire pour qu'il ne reste que 37% du vecteur d'aimantation  $\vec{M}_z$  dans le plan xy.

### I.3.2.6 Imagerie par Résonance Magnétique : Principes

La Résonance Magnétique Nucléaire a pris une importance considérable dans l'élaboration de diagnostics par imagerie. Ces diagnostics se font par étude des informations morphologiques recueillies grâce aux contrastes observés sur des coupes tomographiques de bonne résolution du corps humain. L'imagerie par résonance magnétique est une technique permettant d'étudier des tissus de nature différente, des tissus dits "mous" tels que le cerveau, la moelle épinière, les muscles ...[19].

Elle permet d'en connaître la structure anatomique (IRM anatomique). L'IRM anatomique est utilisée depuis une vingtaine d'années dans le domaine médical, pour la précision des images anatomiques qu'elle fournit et donc des diagnostics qu'elle permet mais également d'en suivre le fonctionnement ou le métabolisme (IRM fonctionnelle).

### I.3.2.7 IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle est fondée sur l'observation en temps réel des variations de l'oxygénation du sang et des débits sanguins cérébraux locaux[20], sans injection de traceur radioactif, puisque le traceur est endogène. Des examens répétés peuvent, de ce fait être réalisés sans aucun inconvénient, c'est à dire de manière non invasive. L'oxygène libéré au niveau des capillaires cérébraux entraîne la réduction du fer qui se retrouve à l'état d'ion ferreux ( $Fe^{2+}$ ), laissant deux électrons non appariés au sein de la molécule de désoxy-hémoglobine (dHb). La désoxyhémoglobine [dHb] comporte 4 atomes de  $Fe^{++}$  avec chacun quatre électrons non appariés, ce qui lui confère des propriétés super paramagnétiques.

L'augmentation de la concentration locale en dHb entraîne ainsi une atténuation du signal IRM dans les zones contenant du sang désoxygéné (Figure 11) et (Figure 12) par apparition d'une relaxation prédominant nettement sur le  $T_2$  (spins-spins). Alors que l'oxy-hémoglobine n'a aucune influence sur le champ magnétique local.

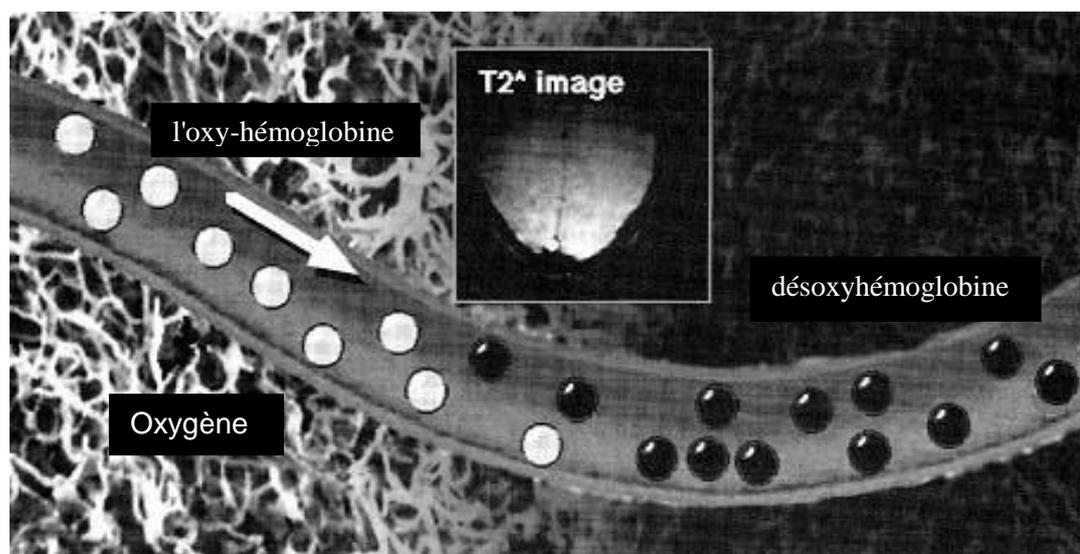
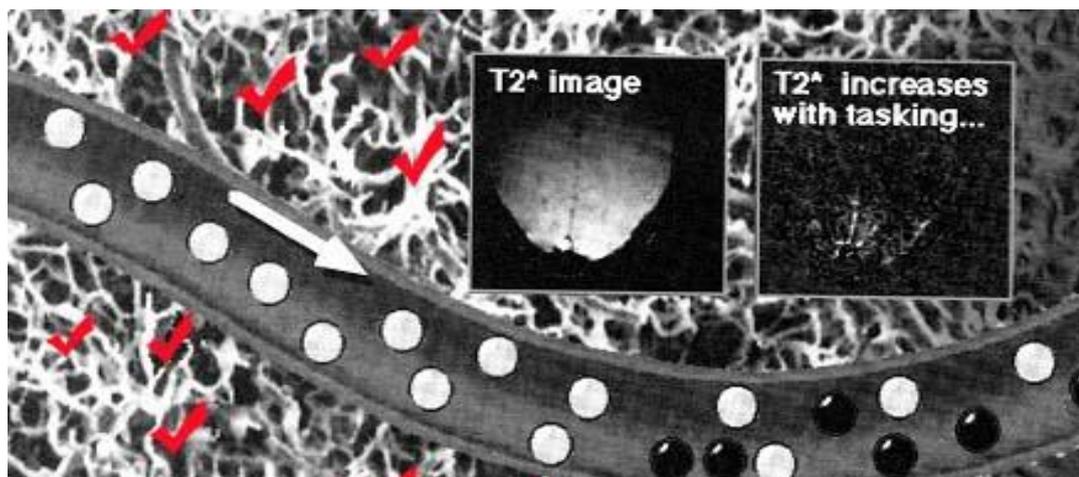


Figure 11 : Faible activité neuronale, Débit sanguin cérébral normal, signal IRM faible. [21]



**Figure 12 : Forte activité neuronale, Débit sanguin cérébral élevé, Réduction du taux de dHb.**  
[21]

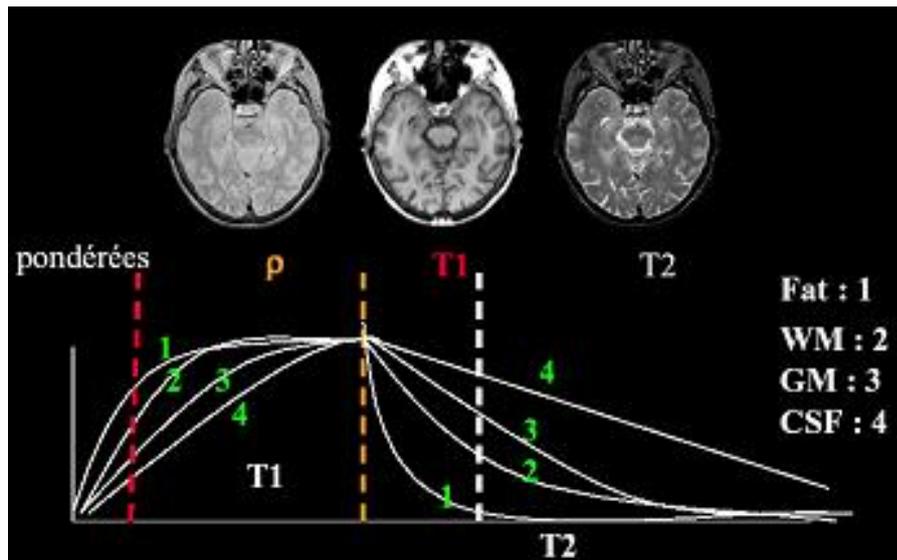
Une analyse par IRM est fondée sur le principe de la RMN[22], L'eau étant le composant principal des tissus biologiques, ce sont les protons constituant les molécules d'eau qui servent de cible pour les études IRM. En effet, leur abondance permet une optimisation du rapport signal/bruit et l'obtention d'une meilleure résolution. De plus, le moment magnétique de l'hydrogène étant fort, il permet d'obtenir un phénomène de résonance très intense et donc facile à détecter.

L'organisme du patient est dans un premier temps, soumis à un champ magnétique statique de manière courante, des champs de l'ordre de 0,5 à 3 Tesla.

Ainsi, pour chaque élément de volume de la zone à étudier, une intensité de réponse sera relevée : celle-ci dépendra de la concentration de l'eau à l'endroit sondé, permettant de reproduire une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau dans le corps du patient.

Les intensités observées sur les images IRM sont principalement déterminées par la relaxation des spins des protons de l'eau vers leur état d'équilibre à la suite d'une excitation radio fréquence.

Cette relaxation est sensible à l'environnement moléculaire des molécules d'eau, lequel varie d'un tissu à l'autre, ce qui donne un contraste d'image entre les différents tissus permettant la visualisation.



**Figure 13 : l'évolution de l'aimantation à de l'application de la Radiofréquence et après son arrêt. [23]**

Les courbes représentent l'évolution de l'aimantation à de l'application de la radiofréquence et après son arrêt ( Figure 13). Cette évolution est différente selon les tissus (graisse Fat, WM : substance blanche, GM : substance grise, CSF : compartiment intra vasculaire). La pondération en T1 (pointillé rouge) permet de visualiser surtout les compartiments dont la variation d'aimantation est rapide (Fat, WM, GM), c'est à dire les structures anatomiques. La pondération en T2 (pointillé blanc) permet de visualiser surtout les compartiments dont la variation d'aimantation est lente. (compartiment intravasculaire), comme le CSF.

### **I.3.2.8 Effets des produits de contraste sur les temps de relaxation T1 et T2**

Les produits de contraste, en agissant sur les protons de l'hydrogène de l'eau des tissus étudiés, vont modifier les temps de relaxation T1 et T2 de ces tissus. En IRM, plus le temps de relaxation T1 d'un tissu est court, plus son signal est important, plus le temps T2 est court plus son signal est faible. La graisse apparaît ainsi en hypersignal (blanc) sur les images T1 et en hyposignal (noir) sur les images T2, tandis que l'eau apparaît en hyposignal sur les images T1 (noir) et en hypersignal (blanc) sur les images T2. Si les produits de contraste modifient simultanément les deux temps de relaxation T1 et T2, leur effet peut prédominer sur le temps T1 ou sur le temps T2 du tissu étudié. Les produits à effet prédominant sur T1 entraînent une augmentation du signal des tissus où ils se distribuent, pour cette raison on les appelle produits de contraste positifs (+). Les produits à effet T2 prédominant entraînent une diminution du signal : on les appelle produits de contraste négatifs (-). L'effet T1 ou T2 prédominant dépend non seulement du type d'agent utilisé mais aussi de

sa concentration dans le (ou les) tissu(s) étudié(s). Aux doses employées habituellement les composés paramagnétiques ont un effet prédominant sur les concentrations substantielles, l'effet  $T_1$  ne s'observant qu'à de faibles concentrations[24].

### **I.3.2.9 Différentes classes d'agents de contraste**

#### **Agents paramagnétiques vs super-paramagnétiques :**

Concernant les produits de contraste, deux grandes classes peuvent être distinguées : les agents dits paramagnétiques et ceux dits super-paramagnétiques.

Les agents de type paramagnétiques sont aujourd'hui les plus couramment utilisés. Dans le cas de ces agents, un cation métallique central possède des électrons non appariés qui vont conférer au composé des propriétés paramagnétiques. Plus le nombre d'électrons non appariés est grand, plus l'interaction entre le spin électronique de l'ion métallique et le spin nucléaire des protons de l'eau est forte.[25]. Les ions  $Gd^{3+}$  est un exemple de cation paramagnétique le plus utilisés comme agents de contraste en IRM.

Les agents de type super-paramagnétiques sont constitués de nanoparticules d'oxyde de fer, et sont appelés SPION (SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles) ou USPIO (UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles). Ces nanoparticules qui ont un diamètre compris entre quelques nanomètres et quelques dizaines de nanomètres.

## **I.3.3 Images Ultrasonores : Echographie**

### **I.3.3.1 Historique :**

-1840 Découverte de l'effet Doppler.

-1880 Effet piézoélectrique (déformation d'un cristal soumis à impulsion électrique) par Pierre Curie.

-1910 Cette découverte permet à Paul Langevin d'étudier la propagation des ultrasons dans l'eau et leurs réflexions (échos) sur des objets. Ces recherches donnèrent naissance au système de détection anti sous-marins, le SONAR.[7]

### **I.3.3.2 Définition**

L'échographie est une technique médicale consistant à visualiser certains organes à l'aide de sons à haute fréquence (les Ultrasons). Les sons réfléchis par les organes sont analysés par ordinateur de façon à produire une image sur un écran ou une photographie. Les sons sont émis par un cristal à oscillation rapide dont la fréquence se situe entre 18 et 20 kHz. Ces vibrations du cristal durent un

millionième de seconde et se produisent 500 fois par seconde.

On utilise une sonde, en contact étroit avec la peau, pour émettre les sons et recevoir les échos. La peau est également enduite de gel pour améliorer l'acoustique. L'air, les os et les tissus calcifiés absorbent la quasi-totalité des faisceaux d'ultrasons. Cet examen n'est donc pas utile pour diagnostiquer les atteintes osseuses ou pulmonaires. En revanche, les fluides sont de bons conducteurs d'ultrasons.

L'échographie peut également servir aux examens du réseau artériel, du cœur, du pancréas, de la cavité péritonéale, de l'appareil urinaire, des ovaires, du système veineux, du cerveau et de la moelle épinière. et surtout pendant la grossesse [26] .

### I.3.3.3 Formation de l'image

La sonde d'échographie contient un transducteur. Sous l'effet d'impulsions électriques, les cristaux de ce transducteur vont se déformer et produire des vibrations (c'est l'effet piézo-électrique). Les ondes sonores émises par la sonde d'échographie se propagent à travers les tissus. La vitesse de propagation de ces ondes sonores dépend essentiellement des caractéristiques du tissu.

Lorsque le faisceau d'ondes sonores traverse des tissus de caractéristiques acoustiques différentes, une partie de ce faisceau est réfléchi. La proportion d'ondes sonores réfléchies dépend de la différence d'impédance acoustique des tissus traversés.

La réception des échos par le transducteur va générer un courant électrique. Ces signaux subissent une succession de traitements pour aboutir à la formation d'une image en échelle de gris (Figure 14).



Figure 14 : Échographie d'un fœtus de 9 semaines.

- En noir : ce qui laisse passer les ondes sans les réfléchir, voire qui les accélère. Tous les organes creux et contenant du liquide sont vus en noir. L'échographie ne fait pas la différence entre les liquides. Ainsi, le liquide amniotique autour du bébé, le liquide céphalorachidien du cerveau ou le sang apparaissent en noir, peu importe leur couleur réelle.
- En gris : ce qui réfléchit partiellement les ondes. Tous les organes pleins, solides ou contenant du solide, sont vus en gris plus ou moins foncés : les poumons, le foie, les reins, les intestins...
- En blanc : ce qui réfléchit beaucoup les ondes. La peau du bébé et toutes les membranes sont clairement dessinées en blanc.

### **I.3.3.4 Echographie de contraste**

L'échographie de contraste consiste à associer une échographie conventionnelle à l'injection d'un produit de contraste ultrasonore. Son but est d'étudier la dynamique de prise d'un contraste d'une lésion pour la caractériser.

Les microbulles sont des contrastes gazeuses stabilisées par une paroi. Les gaz utilisés sont plus lourds de (type fluorocarbures, par exemple l'octafluoropropane) qui permet une persistance plus importante de la bulle, même lorsque sa paroi est détruite, ils sont injectés par voie intraveineuse, on citera par exemple le Sonovue®.

#### **I.3.3.4.1 Principe de la microbulle**

L'air est un obstacle naturel à la diffusion des ultrasons. Lorsque la microbulle reçoit l'ultrason, elle capture son énergie, se dilate jusqu'à faire exploser sa coque. Ce phénomène rend la durée de vie des bulles particulièrement courte.[27]

#### **I.3.3.4.2 Interprétation**

La présence des microbulles en temps réel permet d'étudier les différentes phases vasculaires artérielles, portales et tardives ou sinusoïdales.

La chronologie de ces phases :

- \_ Phase artérielle: les 30 premières secondes.
- \_ Phase portale : entre 30 s et 1mn première phase, entre 1mn et 2 mn deuxième phase.
- \_ Phase tardive : entre 120s et 5mn.

Exemple aspect du foie : (Figure 15).

\_ Phase artérielle : Augmentation du signal des structures artérielles avec rehaussement rapide et homogène du parenchyme hépatique.

\_ Phase portale: Hyper signal des structures veineuses et signal homogène parenchymateux.

\_ Phase tardive: Décroissance progressive et homogène du signal hépatique.

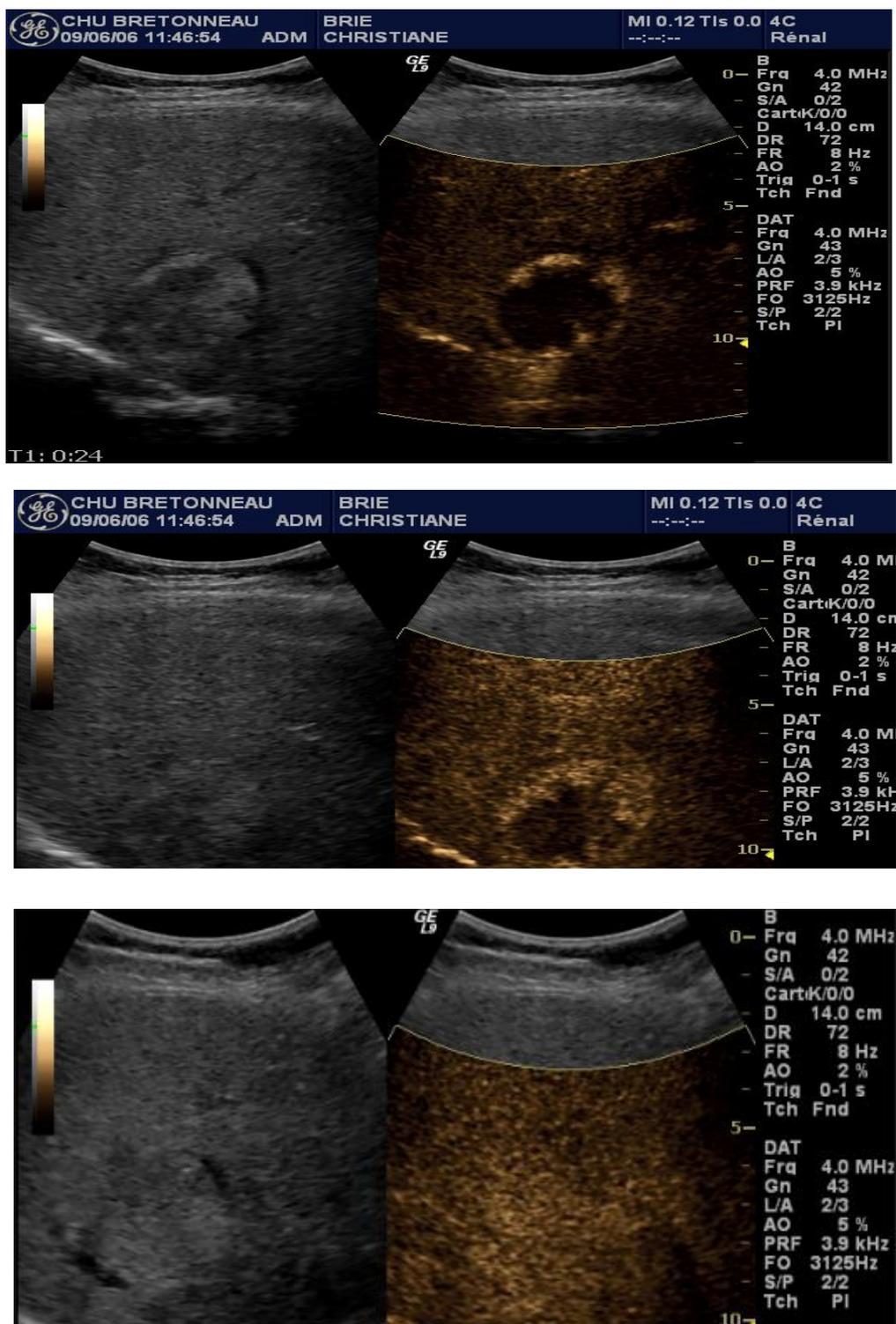


Figure 15 : ASPECT TYPIQUE DE L'HEMANGIOME EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE .[28]

### I.3.4 Imagerie Nucléaire

La découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie a été à

l'origine de l'émergence d'une discipline médicale nouvelle, la médecine nucléaire. Cette découverte a conduit à la production des isotopes radioactifs des éléments constituant de la matière vivante et à leur utilisation comme traceurs. L'élément radioactif est totalement indiscernable de son homologue stable naturel, sauf pour l'une de ses propriétés : il est capable de manifester sa présence dans l'ensemble des atomes par un rayonnement électromagnétique ou particulaire émis lors de sa désintégration[29].

La médecine nucléaire est une imagerie fonctionnelle. Plutôt qu'une juste information anatomique par utilisation des produits radioactifs, elle produit des images qui informent sur la physiologie (donc la fonction). C'est ce qui constitue l'intérêt de la médecine nucléaire.

### **I.3.4.1 Radiotraceur**

Le radiotraceur appelé aussi radiopharmaceutique, est l'association d'une molécule vectrice et d'un marqueur radioactif. La molécule vectrice se localise sur les structures qui nous intéressent. Le marqueur radioactif émet des rayons gamma et permet de nous renseigner sur sa localisation. Le marqueur est un radio-isotope. Les radio-isotopes sont des atomes dont le noyau est instable, donc radioactif. Autrement dit, il y a un excès de protons, de neutrons ou des deux. Cette instabilité rend possible l'émission de rayons gamma qui sont ensuite détectés là où le vecteur se sera fixé dans le corps. Plusieurs radio traceurs sont utilisés en médecine. Ceux-ci varient selon les organes à étudier : Le  $^{201}\text{Tl}$  (Thallium) permet d'évaluer la perfusion sanguine myocardique - Le  $^{123}\text{I}$  (Iode) permet d'étudier le métabolisme de la thyroïde - Le  $^{67}\text{Ga}$  (Gallium) permet d'imager la fonction de la moelle osseuse et dans la recherche de certaines infections, lymphomes et tumeurs.

### **I.3.4.2 Scintigraphie**

La scintigraphie est une méthode d'imagerie nucléaire qui procède par l'administration dans l'organisme, d'isotopes radioactifs afin de produire une image médicale par la détection des rayonnements émis par ces isotopes après captation par les organes à examiner.

Les différents traceurs utilisés sont spécifiques et capables de se fixer sélectivement sur l'organe que l'on désire étudier. Une caméra à scintillation, détectant la radioactivité, se déplace selon un axe longitudinal et transversal au-dessus de l'organe étudié. Les informations sont ensuite présentées sous la forme d'un document photographique, en noir et blanc, parfois artificiellement colorisé pour augmenter les contrastes (Figure 16).



**Figure 16 : Scintigraphie des différentes parties du corps. [30]**

Il existe de nombreux types de scintigraphie : scintigraphie osseuse, scintigraphie pulmonaire, scintigraphie cardiaque, etc. Cet examen, autorise notamment la recherche des métastases osseuses dans le bilan d'extension des cancers, la recherche d'une embolie pulmonaire au niveau des poumons, ou l'étude du fonctionnement de certains organes comme pour l'état de vascularisation du cœur dans la scintigraphie myocardique ou celui des reins dans la scintigraphie rénale.

### **I.3.4.3 Tomographie par Emission de Positons (TEP)**

En médecine nucléaire, la Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une méthode qui permet de mesurer l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable.

La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter un traceur qui est généralement sous forme de glucose [31]. Ce traceur est marqué par un atome radioactif qui émet des positons dont l'annihilation produit elle-même des photons

La détection de la trajectoire de ces photons par le collimateur de la caméra TEP permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. Cette information quantitative est représentée sous la forme d'une image faisant apparaître les zones de forte concentration du traceur.

Ainsi la TEP permet de visualiser les activités du métabolisme des cellules : on parle d'imagerie fonctionnelle par opposition aux techniques d'imagerie dite structurale comme celles basées sur les rayons X (radiologie ou scanner) qui réalisent des images de l'anatomie.

Par conséquent, la Tomographie par Emission de Positons est un outil diagnostique qui permet de déceler certaines pathologies qui se traduisent par une altération de la physiologie normale comme les cancers ; en effet, Comme les cellules tumorales sont plus actives que les cellules normales, elles consomment davantage de glucose. La TEP permet ainsi d'obtenir des images précises de la répartition du glucose radioactif dans l'organisme et donc de localiser des cellules cancéreuses.

(En physique des particules, le positron ou positon, encore appelé antiélectron est l'antiparticule associée à l'électron. Il possède une charge électrique de +1 charge élémentaire (contre -1 pour l'électron).

## II. Produits de contrastes PC

### II.1 Introduction

Un produit de contraste c'est une substance injectable ou ingérable qui améliore la visualisation anatomique et morphologique des composants et organes du corps humain, la détection des pathologies qui les affectent ainsi que l'évaluation fonctionnelle de certains d'entre eux.

Il existe plusieurs catégories de produit de contraste. Les plus utilisés actuellement sont les produits de contrastes iodés (PCI) et les produits de contrastes galdolines (PCG) utilisés en IRM. Depuis peu un produit de contraste gazeux est utilisé en échographie.

Les plus anciens de ces produits de contrastes sont ceux utilisés pour l'exploration du tube digestif à base de sulfate de baryum ( $\text{BaSO}_4$ )

Le but de ce chapitre est de faire une étude un peu détaillée de ces différents produits tous ce qui concerne leur développement, les propriétés physico-chimique et les propriétés toxiques qui influencent leur comportement dans le corps humain, leurs effets secondaires et leur utilité pratique.

Dans ce chapitre on va classifies les produits de contrastes selon leur utilisation dans l'imagerie médicale et on va donner des arguments de leur indication et contre-interdiction dans chaque examen radiologique.

## II.2 Historique

Historiquement, les produits de contrastes ont d'abord intéressés la radiologie classique dite de projection : plus un milieu est dense, plus il absorbe les rayons X, ce qui crée naturellement plusieurs niveaux de noircissement sur l'image du fait des différences d'absorption liées à la composition des tissus organiques.

Dès les premiers examens radiographiques, la nécessité d'utiliser des produits modifiants les contrastes radiologiques s'est fait ressentir.

En 1896, c'est la première étude radiologique de l'appareil digestif avec un animal de laboratoire après introduction d'un liquide plombé.

En 1901, Marcel Guerbet élabore le premier produit de contraste organique à partir d'une huile iodée, ethiodized oille (Lipiodol®)

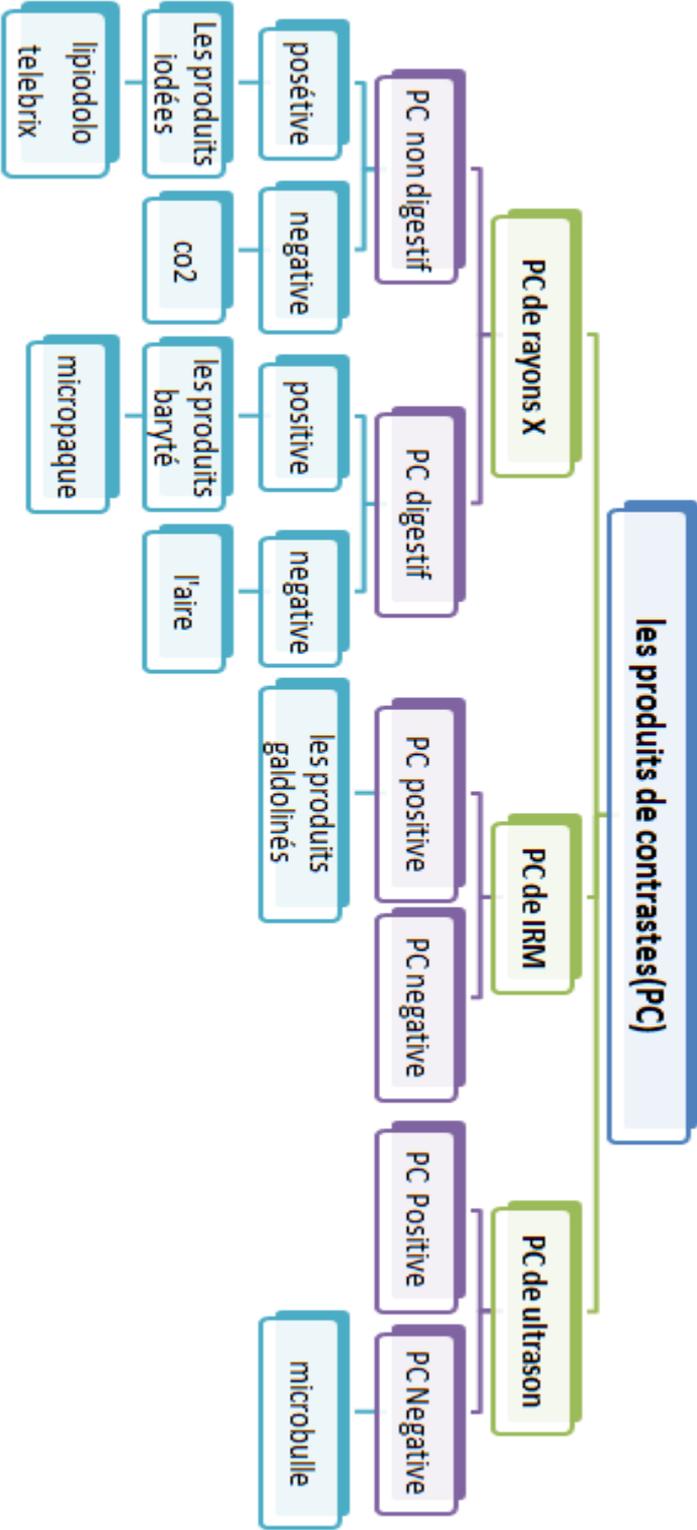
En 1910, le sulfate de baryum ( $BaSO_4$ ), peu toxique, est retenu pour les examens digestifs.

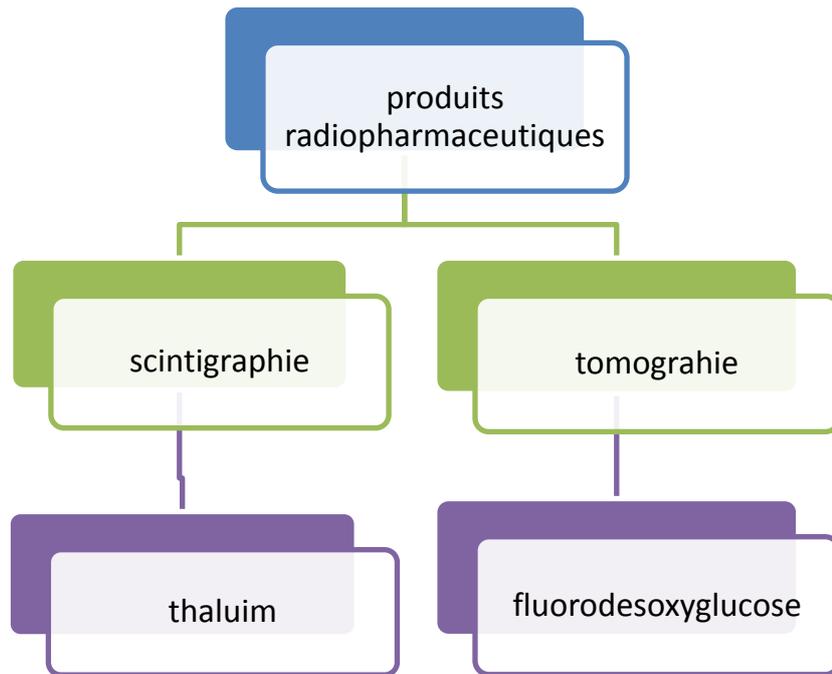
L'injection intraveineuse (IV) d'un composé iodé hydrosoluble pour visualiser le tractus urinaire est décrite par Osborne en 1923 et Proposé en 1928 le dioxyde de thorium (Thorotrast®) est abandonné en 1955.

En 1929, Moses Swick synthétise un produit iodé hydrosoluble, radio-opaque, qui se concentre plus fortement dans l'urine c'est L'urographie intraveineuse à l'Urosélectan® est présentée pour la première fois à la Société allemande d'urologie suite à ses travaux.

Le premier produit de contraste (PC) ionique (diatrizoate) naît en 1955 et le premier PC non ionique (métrizamide) en 1968.

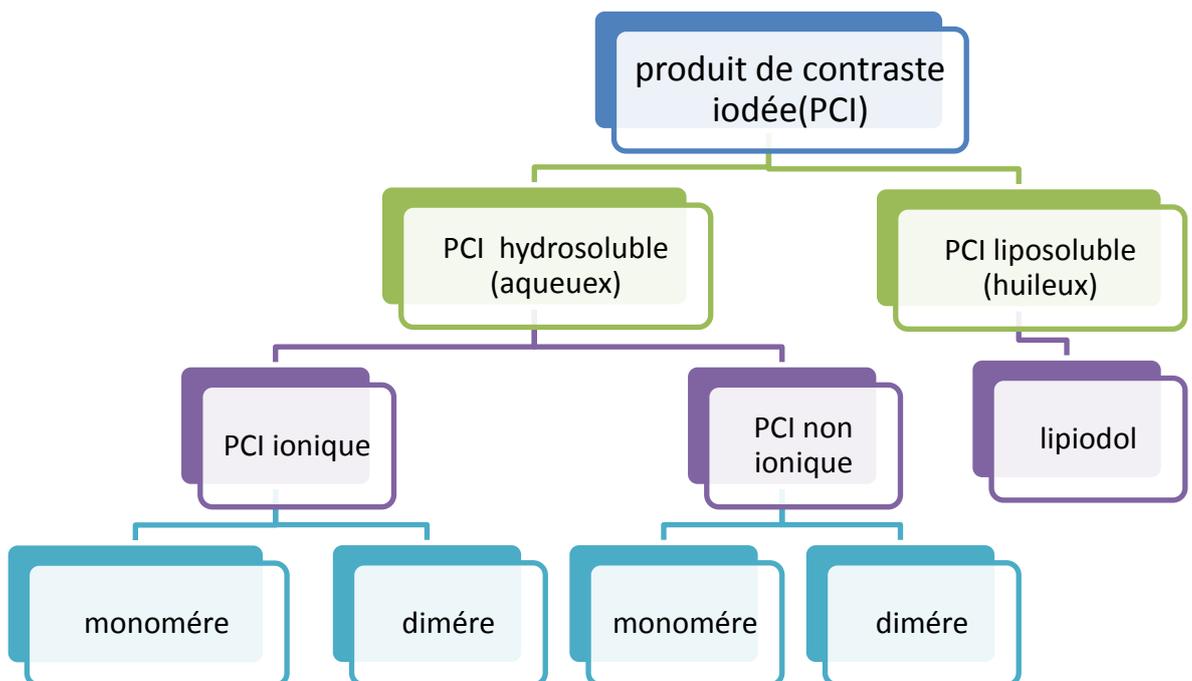
II.3 Classification générale des produits de contrastes radiologique





### III. Produit de contrastes à base d'iode utilisés en rayon X

#### III.1 Classification des produits de contraste iodée



### III.2 Histoire d'iode

Bernard Courtois fit la découverte de l'iode en 1811 dans des cendres d'algues marines. Gay-Lussac lui donna son nom, formé à partir du grec ancien *iodes* qui signifie « aux reflets violets », en référence aux vapeurs violacées de l'iode chauffé.[33]

L'iode occupe le 64<sup>ème</sup> rang dans la liste des éléments les plus abondants, Les océans constituent la principale réserve d'iode sur terre, avec 45 à 60 µg / litre d'eau.

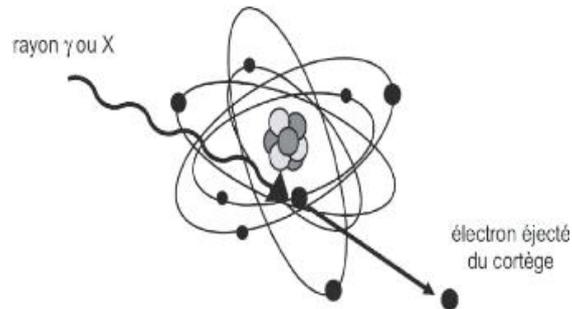
Pendant tout le XIX<sup>e</sup> siècle, des préparations à base d'iode se multiplient, grâce à différentes effets thérapeutiques dont l'iode et les composés iodés agissent sur les leucocytes, qui jouent un rôle très important dans l'absorption et l'assimilation de l'iode et sur le sang il apparaît comme un agent excitateur des fonctions lymphoïdes...etc. mais cet effet thérapeutique a plusieurs effets toxiques à cause de la toxicité d'iode et pour réduire ce problème ,certains scientifiques ont proposé de greffer l'iode sur un molécule organique et donc diminuer la toxicité d'iode pour cela ;En 1865 un Français Cloéz, étudiait les huiles dites siccatives (d'œillette, de sésame, etc.) et démontrait qu'elles devaient cette propriété à leur teneur en glycérides d'acides gras incomplets, susceptibles de fixer, par simple addition, le chlore, le brome, l'iode, les acides chlorhydriques, bromhydriques, iodhydriques, le chlorure d'iode, etc.et partir de ça l'iode intervient comme produit organique moins toxique a des effet thérapeutique et aussi diagnostique comme opacifiant.

#### Pourquoi l'iode ?

Il est très étrange qu'aucun des éléments, du tableau périodique de Mendeleïev, autre que l'iode, n'a été trouvé approprié comme agent de contraste radiographique par voie intraveineuse. Il y a de nombreux éléments avec le numéro atomique plus élevé que l'iode et plus radio-opaque, mais jusqu'à présent, aucun autre élément n'a été trouvé apte à être injecté par voie intraveineuse en toute sécurité en dose suffisante pour produire radiopacité diagnostic.

L'iode a un numéro atomique élevé(53), et a un effet photo électrique ou Le photon entre en collision avec un électron des couches internes de l'atome (couches K, L). L'énergie du photon incident est complètement absorbée par un électron qui est éjecté de sa couche ce qui permet d'atténuer les rayons X (Figure 17) et en plus l'iode est un élément très disponible dans la nature, sans oublier que l'iode a une forte liaison avec les structures benzéniques et

leur absorption par l'organisme est au-dessus de 90% ce qui explique leur utilisation par apport aux autres éléments de tableau périodique.



**Figure 17 : EFFET PHOTO ELECTRIQUE[34] .**

### **Propriété générale d'iode**

- ✓ Symbole : I
- ✓ Numéro atomique : 53
- ✓ Structure électronique :  $[\text{}_{36}\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^5$
- ✓ Électrons par niveau d'énergie : 2, 8, 18, 18, 7
- ✓ Masse atomique : 126,9 u
- ✓ Isotopes les plus stables :  $^{127}\text{I}$  stable avec 74 neutrons
- ✓ La famille : halogènes
- ✓ Groupe, période, bloc : 17 (VII), 5, p
- ✓ Densité : 0,01127 (gaz), 4,93 (solide)
- ✓ Point de fusion : 113,7 °C
- ✓ Point d'ébullition : 184,4 °C

### III.3 Produits de contrastes iodés liposoluble(Lipiodol)

#### III.3.1 Huiles iodées et la découverte de Lipiodol

En 1896-1897, Merck brevète un procédé de fixation du chlorure d'iode sur l'huile de sésame et met sur le marché l'iodipine. Au dire des expérimentateurs, ce produit possédait tous les avantages thérapeutiques de l'iodure de potassium, et d'autres en plus, sans en avoir les inconvénients.[35]

Après ça, Guerbet fait réagir directement l'acide iodhydrique sur différentes huiles siccatives (huile de cade, huile de noix, huile d'olive). C'est l'huile d'œillette qui est retenue plutôt que l'huile de sésame, car l'huile d'œillette a une forte quantité d'acides gras, Parmi ces acides : L'acide linoléique est largement dominant (70 %) mais figure aussi de l'acide linoléique ( Figure 18) et donc a un double avantage de renfermer plus d'iode que les huiles de sésame. Ce produit est mis en point en 1901 sous le nom de LIPIODOL avec plusieurs usages thérapeutiques.

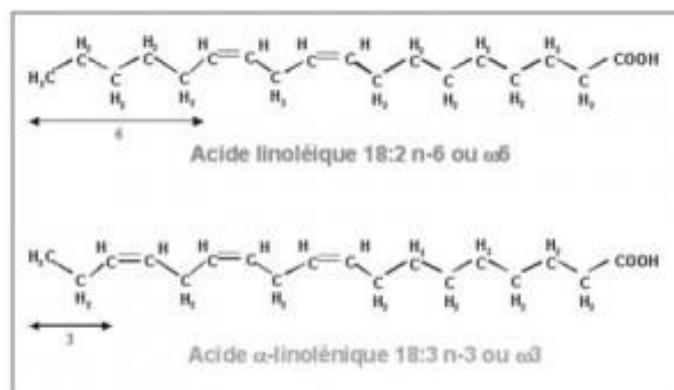


Figure 18 : la Structure chimique d'acide linoléique et acide Linoléique.

#### III.3.2 Introduction de Lipiodol dans la radiologie

Le Lipiodol a été introduit dans la radiologie par Forestier en 1921 par hasard, lors d'une étude chez le lapin il s'aperçoit que le produit injecté qui est le Lipiodol se retrouve rassembler en petites billes le long de la colonne vertébrale, circulant au gré des mouvements qu'il lui imprimait.[36]

Il appliqua cette technique à l'homme dès 1921 chez un patient paralysé probablement par une tumeur de la moelle, il pouvait donc mettre en évidence la localisation précise des tumeurs de la moelle.

### **III.3.3 Généralité sur le Lipiodol**

Le Lipiodol constitué d'esters éthyliques des acides gras iodés de l'huile d'œillette, a permis la réalisation de la première myélographie( radiographie de la moelle épinière).

Son champ d'application actuel est restreint aux lymphographies. Après injection lymphatique, les gouttelettes lipidiques sont transportées par voie sanguine jusqu'aux alvéoles pulmonaires, à la rate et aux tissus adipeux. [37]

Il est devenu moins utilisé dans les années 1960 à 1980 à cause de la découverte des produits de contrastes hydrosolubles qui donnent des images qui sont plus faciles à interpréter. Il existe également un problème de sécurité important avec Lipiodol en ce que l'extravasation (fuite) du liquide dans le système veineux a cause des complications grave.

### **III.3.4 Préparation de Lipiodol**

La préparation contient 35.2 à 38.9% d'iode. Il est préparé par saponification de l'huile d'œillette ce qui libère les acides gras sous forme de savons qui sont ultérieurement iodés par le chlorure d'iode et enfin estérifie par l'éthanol (la fonction acide en 1 est estérifiable).[38]

La réaction chimique importante est ce que les chimistes appellent une attaque électrophile habituellement mise en oeuvre lors de substitutions de groupements chimiques sur des atomes de carbone porteurs de double liaison. C'est le cas des acides gras insaturés (alkènes) qui acceptent ici l'addition d'atomes d'iode sur leur longue chaîne.

## **III.4 Produits de contraste iodé hydrosoluble**

### **III.4.1 Définition**

Pour l'imagerie par rayons X (radiographies, tomodensitométries, coronarographies...) sont utilisés des produits de contrastes iodées liposolubles mais aussi hydrosolubles. Ils absorbent fortement les rayons X grâce à l'iode qui possède un numéro atomique élevé(53).

Ces produits permettent de « blanchir » un réseau vasculaire ou certains organes :

- reins, urètre, uretère et vessie pour l'urographie
- tout le lit vasculaire et la bio-distribution qui s'ensuit
- les cavités intra-articulaires (genou, épaule) et utérines.

Pour cela, ils peuvent donc être administrés par plusieurs voies :

- **Intraveineuse** : contraste iode intraveineux est utilisé lorsque le médecin a besoin de voir les vaisseaux sanguins spécifiques ou des organes très vasculaires. Le foie, le cerveau, la moelle épinière, le cœur et les reins peuvent nécessiter l'utilisation de contraste intraveineux pour une meilleure visualisation.
- **orale** : Plusieurs suspensions iodés sont proposées pour une utilisation entérale pour voir l'œsophage, l'estomac ou l'intestin grêle. Le plus couramment utilisé :Gastrografin est un liquide jaunâtre qui contient un arôme de citron. Certaines personnes se plaignent de la difficulté à l'ingestion de gastrografine en raison de son goût amer.
- **intra-artérielle**
- **intra-articulaire**

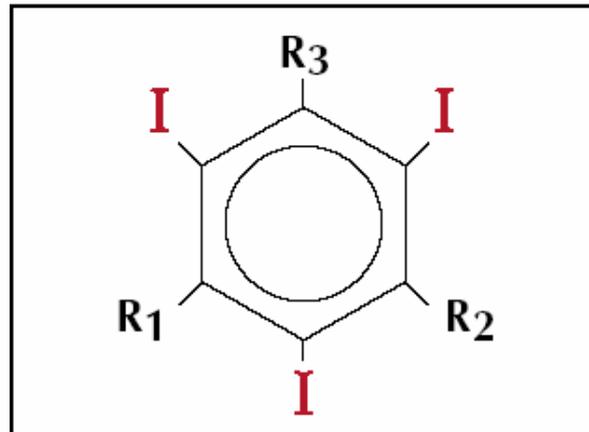
### III.4.2 Structure de base

La structure de base de ces produits est un composé organique de type cycle benzénique sur lequel sont fixés trois atomes d'iode en position 2, 4 et 6.

Les produits maintenant utilisés sont tous hydrosolubles. Les atomes de carbone en position 3 et 5 sont porteurs de radicaux.

En position 1 on trouve soit une fonction acide salifiée (produit ionique), soit un radical R (produit non ionique) ( Figure 19 ).[39]

Ces produits, apparus dans les années 1950, sont des tris iodés ioniques. Le sel est soit du sodium (Na<sup>+</sup>) soit de la methylglucamine (Mgl) plus rarement de la monoéthanolamine et souvent des combinaisons méglumine – sodium.



**Figure 19 : La structure de base de produit de contraste iodée hydrosoluble.**

### III.4.3 Différents types de produits de contrastes hydrosolubles

Les produits de contraste iodés (PCI) couramment utilisés sont obtenus par modification chimique d'un anneau benzène tri-iodé. Ils sont communément classés selon leurs propriétés physico-chimiques, notamment selon leur structure moléculaire (monomère ou dimère), leur osmolalité[40].

Ces différentes propriétés permettent de distinguer deux catégories principales de PCI hydrosolubles, à savoir les PCI ionique de haute osmolalité (High Osmolal Contrast Material ou HOCM) et les PCI non ionique de faible osmolalité (Low Osmolal Contrast Material ou LOCM).

Mais l'utilisation de ces produits engendre plusieurs effets d'osmototoxicité et chémotoxicité accordés de l'osmolalité de chaque produit.

#### III.4.3.1 Osmolalité

L'osmolalité est une mesure du nombre d'osmoles de soluté par kilogramme de solvant. À ne pas confondre avec l'osmolarité, qui est une mesure du nombre d'osmoles de soluté par litre de solution.

#### III.4.3.2 Osmotoxicité

Est en rapport avec l'hypertonie des solutions de produit de contraste et est inversement proportionnelle au nombre d'atomes d'iode rapporté au nombre de particules en

solution. L'hypertonie des solutions pourrait être responsable des douleurs le long des trajets vasculaires et de la vasodilatation favorisant l'hypotension. Cependant, même les solutions de produit de contraste isotoniques par rapport au plasma peuvent induire des perturbations osmotiques et une diurèse accrue parce qu'après leur filtration glomérulaire, ces molécules ne sont pas réabsorbées.

### III.4.3.3 Chémotoxicité

La chémotoxicité ou toxicité chimique est liée à la nature des chaînes latérales (nombre de radicaux carboxyles et hydroxyles), responsable de la lipophilie du PC. Bien que la fixation protéique des PC non ionique, à l'inverse de celle des PC ionique, soit faible, les sites hydrophobes permettent une liaison suffisante pour inhiber certaines protéines, comme l'antithrombine ou l'acétylcholinestérase et favoriser des effets cholinergiques tels que nausées, vomissements, vasodilatation, urticaire, bronchospasme et crampes abdominales. Cet effet est dose-dépendant et indépendant de l'osmolalité. À osmolalité égale, la chémotoxicité des PC ioniques est plus importante en raison d'une plus haute lipophilie, qui favorise en outre le franchissement des barrières lipidiques membranaires.[37]

### III.4.4 PCI de haute osmolalités dits de première génération ou HOCM (High Osmolal Contrast Material)

Ces produits ont été découverts dans les années 1960 et on distingue 2 classes :

#### III.4.4.1 Monomères ioniques

Avec un rapport entre le nombre d'atomes d'iode et le nombre de particules en solution à 1,5, ils ont la plus grande osmototoxicité. D'autre part, avec un rapport entre le nombre de groupements carboxyles et le nombre d'atomes d'iode à 1/3, ils ont la plus grande chémotoxicité. Ils sont donc les moins bien tolérés ( Figure 20) [41] [exp : ioxitalamat \(Telebrix\)](#)

Malgré la grande toxicité de ce produit mais jusqu'à maintenant les grandes hôpitaux ont utilisé à cause de leur coût moins cher et aussi à cause de leur meilleure opacification.

### III.4.4.2 Dimères ioniques

Avec un rapport entre le nombre d'atomes d'iode et le nombre de particules en solution à 3, ils ont une osmototoxicité moindre que les monomères ioniques. De la même manière, avec un rapport entre le nombre de groupements carboxyles et le nombre d'atomes d'iode à 1/6, ils ont une moindre chémo-toxicité. Leur tolérance est donc meilleure que celle des monomères ioniques. (Figure 20) [exp : ioxaglate\( Hexabrix\)](#)

## III.4.5 Les PCI de base osmolalité dits de deuxième génération LOMC (low osmolar contrast media)

Ces produits ont été découverts à la fin des années 1970 et au début des années 1980 et on distingue 2 classes :

### III.4.5.1 Monomères non ioniques

Ils ont la même osmototoxicité que les dimères ioniques puisque le rapport entre le nombre d'atomes d'iode et le nombre de particules en solution est 3. Par contre, leur chémo-toxicité est moindre en raison de l'absence de groupement carboxyle et de la présence de 3 à 5 groupements hydroxyles. Leur tolérance est donc meilleure que celle des dimères ioniques. (Figure 20) [41]

Les monomères non ioniques dans des concentrations équivalentes en iode ont approximativement la moitié de l'osmolalité et donc la moitié de l'osmototoxicité des monomères ioniques (Figure 20) [42] [exp : Iopromide\( Ultravist\)](#)

### III.4.5.2 Dimères Non ioniques

Ils ont la plus faible osmototoxicité puisque le rapport entre le nombre d'atomes d'iode et le nombre de particules en solution est 6. Leur chémo-toxicité est faible puisqu'ils sont dépourvus de groupement carboxyle et qu'ils possèdent de 9 à 12 groupements hydroxyles. Leur solution est quasi isotonique, les produits de contraste non ioniques ont donc un nombre d'atomes d'iode et de groupements hydroxyles plus élevés et ils sont donc mieux tolérés. (Figure 20) [43] [Exp : iodixanol \(Visipaque\)](#)

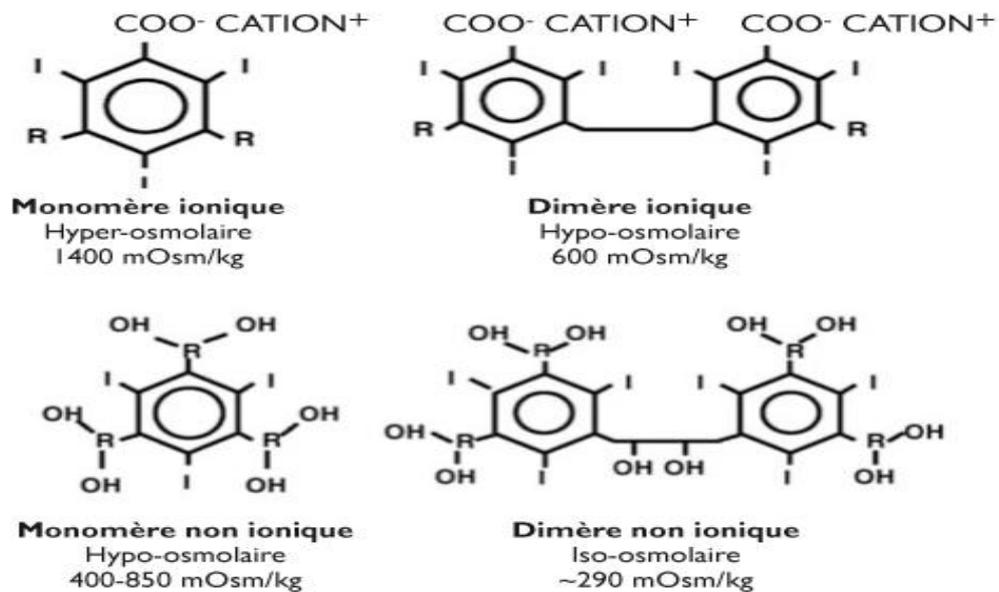


Figure 20 : Les structures chimiques des produits de contrastes iodées hydrosolubles.

### III.4.6 Caractères physico chimique des PCI hydrosolubles

#### III.4.6.1 Solubilité dans l'eau

La voie d'administration vasculaire, mode d'utilisation le plus fréquent, nécessite l'obtention d'agents hydrosolubles.

Pour rendre une molécule iodée hydrosoluble, on greffe sur elle des substituant hydrophiles qui sont soit des acides  $\text{RCOOH}$ , ionisés à pH neutre en  $\text{RCOO}^-$ , appelés agents anioniques, soit des polyols non ionisés comportant plusieurs groupes  $\text{OH}$ , comme les sucres de type  $\text{R}-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ .

La différence entre ces deux types de préparations est que les produits ioniques peuvent être plus « irritants » que les non ioniques et surtout que les charges négatives  $\text{RCOO}^-$  doivent être neutralisées par des cations, sodium ou méglumine ( $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5$ ), ce qui augmente leur osmolalité.

#### III.4.6.2 Teneur en iode

La concentration en iode des produits fait référence au mg d'iode par ml de solution (mg/ml)

L'expression de la concentration molaire (moles de soluté par litre de solution) du

produit est plus rarement utilisée.

Les présentations déclinent souvent différentes concentrations de chacun des produits, adaptées à différentes utilisations. Exemples : concentrations de 350 à 370 mgI/ml (urographie intra-veineuse), 240 à 300 mgI/ml (scanner), 120 à 250 mgI/ml (intracavitaire).

Le choix de la concentration en iode dépend d'examen, du patient et de l'appareillage.

### III.4.6.3 Osmolalité

L'osmolalité d'une solution est proportionnel au nombre total de molécules et d'ions qu'elle contient. Pour les produits de contrastes iodés l'osmolalité dépend aussi de concentration en iode

Elle conditionne en partie la sortie du produit de contraste hors du vaisseau et sa diffusion dans le parenchyme. Elle conditionne l'importance de la diurèse osmotique (le produit de contraste est éliminé avec d'autant plus d'eau qu'il est osmolaire). Elle s'exprime en mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Comme pour obtenir un bon contraste radiologique il faut une grande quantité d'atomes d'iode par unité de volume exploré, c'est-à-dire un grand nombre de molécules contenant chacune plusieurs atomes d'iode, l'agent de contraste risque ainsi d'avoir une osmolalité beaucoup plus grande que celle du plasma. Etant hypertonique, il crée un appel d'eau à partir des cellules.

Pour réduire l'osmolalité de l'agent de contraste iodé, il faut réduire le nombre de molécules par unité de volume. Ceci peut être obtenu en utilisant des molécules de poids moléculaire plus élevé en formant, par exemple, à partir d'un monomère tri-iodé un dimère hexa-iodé.

Un agent de contraste ionique qui contient des cations sodium ou méglumine pour neutraliser ses charges négatives pour une grande stabilité, mais une osmolalité plus grande qu'un agent non ionique identique par ailleurs.

Ces arguments montrent l'intérêt des molécules iodées non ioniques, de poids moléculaire Élevé.

Pratiquement On ne peut comparer l'osmolalité de deux produits qu'à des concentrations en iode identique.

#### III.4.6.4 Viscosité

La viscosité représente la difficulté d'écoulement d'un produit dans un conduit ou encore la difficulté d'un liquide à s'adapter à un nouveau contenant.

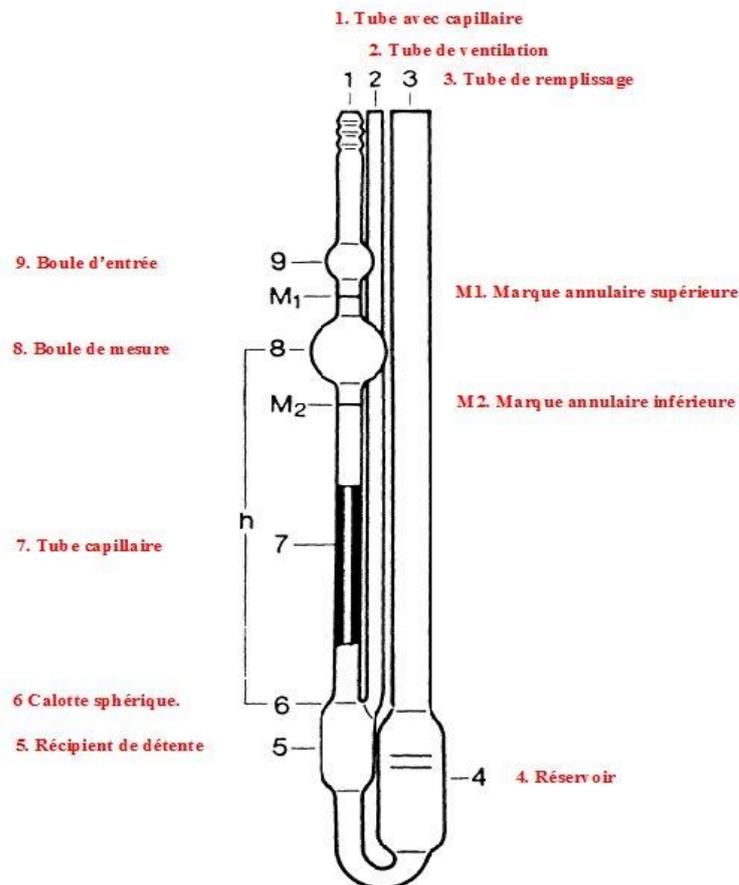
La viscosité augmente avec le poids moléculaire. Celle des dimères est plus élevée que celle des monomères, Elle dépend :

- ✓ de la concentration en iode
- ✓ de la température : il est préférable de mettre le produit à 37°C avant de l'injecter aux patients
- ✓ de la nature de la molécule

Les produits les plus visqueux sont les plus froids, les plus concentrés, les dimères (grosses molécules), et enfin, pour les produits ioniques, les sels de méglumine dont l'encombrement moléculaire est plus important que celui des sels de sodium.

L'unité de viscosité est exprimée en centpoises (cp) ou en milliPascals seconde (mPa.s.). Les différents produits ont une viscosité de l'ordre de 4 à 12 cp, plus élevée que celle du plasma (1.2 cp). La viscosité a un rôle, au temps artériel, sur la compacité du bolus et son adhésion aux parois.

Afin de déterminer la viscosité du produit de contraste iodée(PCI) on utilise un viscosimètre à capillaire, appelé viscosimètre d'Ostwald. Figure 21 : Viscosimètre d'ostwald. (Figure 21)



**Figure 21 : Viscosimètre d'ostwold.**

Les produits fluides adhèrent peu aux parois, alors que les produits de viscosité plus élevée les dessinent mieux, mais au prix d'une certaine agressivité vis à vis de l'endothélium, voire d'artefacts. Les produits particulièrement visqueux limitent la rapidité de l'injection, notamment avec de petits cathéters.

### III.4.6.5 Hydrophilies , lipophilies ,coefficient de partage

Elle est apportée par les radicaux  $\text{-OH}$  placée autour de cycle benzénique. Ces radicaux OH ont pour but d'empêchent les interactions cycle benzénique/environnement ; plus une molécule est hydrophile moins la molécule est toxique

Ces différentes molécules sont hydrophiles, ce qui explique leur absence de passage membranaire au niveau des différentes cellules : sang, interstitium, endothélium ou encore intestin. Leur lipophilie (ou hydrophobie) résulte essentiellement de la présence du cycle benzénique, Elle est mise en cause dans la genèse des interférences avec les systèmes biologiques par exemple ces produits et a cause de faible liposolubilité engendré par le cycle

benzénique moins de 1% du produit de contraste administré à la mère est excrété dans le lait maternel durant les 24 premières heures [44] Par ailleurs, moins de 1% du produit de contraste ingéré est absorbé par le tube digestif de l'enfant[45] .

Donc l'un des objectifs des molécules dernièrement synthétisées est de greffer des radicaux permettant de protéger le cycle benzénique, augmentant ainsi l'hydrophilie des molécules.

Le coefficient de partition, déterminé par le rapport entre le nombre de molécules dans la fraction butanol et dans la fraction eau, est utilisé comme indicateur de la liposolubilité de ces produits.

### **III.4.6.6 Caractère ionique et non ionique**

L'efficacité d'un produit de contraste est liée à son pouvoir opacifiant, lui-même fonction de la teneur en iode. A teneur en iode semblable, il n'y a pratiquement pas de différence d'opacification entre les produits de contrastes ionique et les produits de contrastes non ionique.

La potentialisation des accidents thromboemboliques au cours des angioplasties coronaires, par les produits de contrastes non ioniques est controversée[46]. Ils agressent moins l'endothélium vasculaire que les produits de contrastes ioniques [47] , mais favoriseraient la formation d'un thrombose par activation de la production de thrombine, majoration de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et de la dégranulation plaquettaire[48]. Le début de la lyse, induite par l'urokinase et la streptokinase, serait retardé. Les produits de contrastes ioniques ont une action anticoagulante par inhibition des protéines de la coagulation, de la génération de thrombine, de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires.

On notera enfin que certaines caractéristiques des molécules de produits de contrastes pourraient les prédisposer plus à être utilisées dans des indications où le risque de coagulation est plus élevé [49] , Il semble cependant en définitive que la procédure diagnostique en soi a un effet thromboembolisant nettement plus prononcé que l'utilisation du produit de contraste.

### **III.4.7 Principe d'action**

Les produits de contraste iodés (PCI), par définition, comportent de l'iode. Leur efficacité est directement proportionnelle à leur teneur en iode.

Du fait de son numéro atomique élevé ( $Z = 53$ ), l'iode majore l'atténuation des rayons

X essentiellement par effet photo-électrique. Cette interaction ne crée pas de rayonnement diffusé car le photon X après collision avec les électrons des orbitales internes de l'atome d'iode sont totalement absorbés.

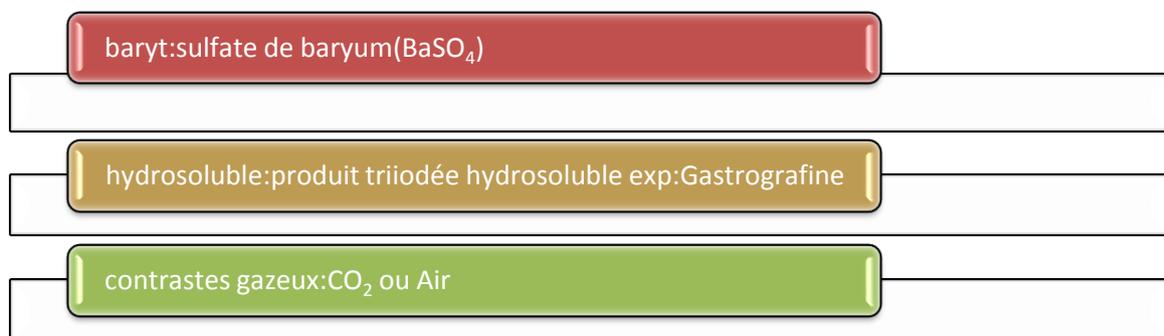
L'iode ayant la faculté d'arrêter les rayons X, les zones anatomiques où se trouvent le produit de contraste seront visualisées en blanc sur le cliché radiologique à la différence des tissus avoisinants qui resteront plus sombres, d'où cette notion de contraste.

Les produits de contrastes iodés(PCI) offrent donc un excellent contraste sur l'image entre les territoires dont ils rehaussent la densité et les zones adjacentes.

La gamme d'énergie optimale à utiliser, pour ce type d'interaction, doit être immédiatement supérieure à la valeur énergétique de la raie K de l'iode (33.2 kv). L'énergie moyenne du faisceau ne valant environ que le tiers de l'énergie maximum, son énergie maximale doit, au mieux, se situer entre 60 et 100 Kv.

### III.5 Produits de contraste digestif

#### III.5.1 Classification



**Figure 22 : Les types de produit de contrastes en radiologie digestif.**

#### III.5.2 Produits de contraste baryté

#### III.5.3 Définition

Le sulfate de baryum(BaSO<sub>4</sub>) se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline insoluble dans l'eau, on l'utilise donc sous la forme d'une suspension aqueuse ou d'une pâte qui n'est ni absorbée ni digérée par l'homme et qui de plus, présente une bonne

adhésion à la muqueuse intestinale : c'est un produit de choix pour l'examen du tube digestif, de l'œsophage jusqu'au rectum.[50]

Les produits de contrastes baryté présentant une meilleure tolérance globale et ayant tous un rapport bénéfice risque favorable, elle est plus ou moins fluide selon sa concentration. Elle peut être aromatisée avec un sirop par exemple pour administration buccal.

C'est un produit opaque aux rayons X qui peut être ingérée ou mise en lavement. Elle peut être utilisée de deux manières différentes :

- En double contraste (baryte + air + hypotonie médicamenteuse) : méthode utilisée pour l'exploration détaillée de la muqueuse digestive à la recherche d'un diagnostic lésionnel précis, essentiellement utilisée pour l'estomac et le côlon, plus rarement pour l'intestin grêle.
  - En simple contraste (technique conventionnelle) : méthode plus simple permettant une exploration morphologique moins détaillée (recherche de sténose, recherche de fistule...).
- C'est également la méthode utilisée pour l'identification des anomalies fonctionnelles de l'intestin (troubles moteurs).

### III.5.4 Baryum

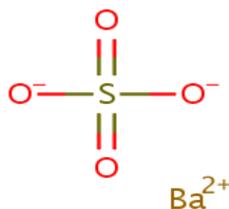
Le baryum est un métal alcalino-terreux (Ba), identifié en 1791 dans un minerai par Thomas Charles HOPE (chimiste Ecossais 1766-1844) et isolé en 1808 de la barytine ( $\text{BaSO}_4$ ) par Sir Humphry DAVY (chimiste et physicien anglais 1778-1829).

Son nom est dérivé du grec (barus) signifiant lourd (le baryum est l'élément simple le plus dense ( $d=3,51$ ) de la famille des alcalino-terreux). La dénomination baryum est utilisée pour la première fois au XIXe siècle pour caractériser un minéral qui formait une gangue dans certains gisements métallifères.

Dans les régions aquifères, le baryum peut être retrouvé dans l'eau de boisson du fait de l'altération des roches sédimentaires.[51]

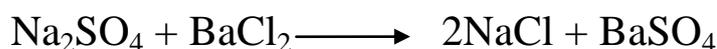
### III.5.5 Structure chimique de sulfate de baryum

Est un corps chimique minéral cristallin anhydre composé d'anions sulfates et de cations baryum, de formule chimique  $\text{BaSO}_4$ .



### III.5.6 Préparation chimique de sulfate de baryum

On mélange un volume de solution de sulfate de sodium et ½ volume de solution de chlorure de baryum. On observe la formation d'un précipité de sulfate de baryum



#### III.5.6.1 Caractéristique physico chimique des produits barytés

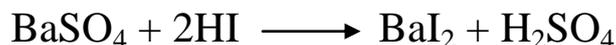
##### III.5.6.1.1 Solubilité de sulfate de baryum

Le sulfate de baryum se présente sous la forme de cristaux (ou de poudre) inodore(s), blanchâtre(s) ou incolore(s)

Il s'agit d'un solide ionique, incolore à blanc à l'état pur, cristallisant de densité 4,48 élevée grâce au cation baryum. Il forme à l'état naturel des cristaux plats tabulaires parfois regroupés en forme de "rosettes de barytine" parfois agencés en lamelles.[52]

Il est quasiment insoluble dans l'eau et d'autres solvants classiques, et s'il est soluble légèrement dans l'acide sulfurique concentré à froid, il l'est surtout soluble à chaud.

Il est soluble dans HI hydrure iodée. Le sulfate de baryum est répertorié parmi les sels de sulfates les plus insolubles connus dans l'eau. [52]



La grande solubilité du sulfate de baryum dans l'acide sulfurique absolu est marquée une diminution à l'addition de l'eau, présente une réelle anomalie du point de vue des théories modernes des électrolytes forts tout en réalisant que la constante diélectrique de l'acide sulfurique absolu est du même ordre que celui de l'eau.[53]



La baryte n'est pas soluble dans les solvants ordinaires; comme l'acide chlorhydrique (HCl) et d'autres acides.[54]

### **III.5.6.1.2 Propriété chimique fondamentale**

La propriété la plus importante de la barytine est sa densité élevée qui atteint à l'état pur la valeur de 4.48 à 26°C. Les impuretés contenues dans les minerais peuvent réduire notablement cette valeur. Sa dureté est faible entre 2.5 et 3.5. Son point de fusion est élevé puisqu'elle fond à 1580°C.

La stabilité : elle conditionne la qualité de l'imagerie : une baryte stable évite les artefacts de sédimentation qui peuvent faire prendre un amas de baryte.

La fluidité : elle conditionne l'imprégnation en baryte de tous les reliefs de la muqueuse digestive, Si on veut utiliser une baryte fortement concentrée, il faut augmenter la taille des particules.

## **III.5.6.2 Lavement baryté**

### **III.5.6.2.1 Définition**

Le lavement au produit de contraste permet de voir des lésions du côlon (gros intestin). Cet examen utilise des rayons X. Aucun risque n'a pu être démontré dans ce domaine compte tenu des faibles doses utilisées et des précautions prises pour limiter au strict minimum la zone examinée. Toutefois, pour les femmes enceintes, des précautions doivent être prises systématiquement c'est pourquoi il est important de signaler si vous pouvez être dans ce cas.[55]

### **III.5.6.2.2 Déroulement de l'examen**

Pour préparer l'intestin, il faut prendre des produits laxatifs. Aucune selle ne doit être présent dans l'intestin lors de l'examen, Le produit de contraste (sulfate de baryum) utilisé pour l'examen est un liquide blanc et crayeux qui couvre l'intérieur de l'intestin et indique bien son contour sur l'image radiologique. Des radiographies seront prises au long de tube digestif inférieur (gros intestin) et Cet examen dure environ une demi-journée.

Le jour de l'examen le médecin demande de malade d'être à jeun, ce dernier allongées sur la table de radiologie, le médecin ou le manipulateur met une canule dans l'anus qui

permettre le remplissage de colon. Les radiographies sont prises au fur et à mesure que le colon se remplit de baryte dans différentes positions. Une fois toutes les parties de colon examinées, on va évacuer tout ça aux toilettes puis un dernier cliché sera réalisé.

Le baryum utilisé pour le lavement simple contraste peut constiper. Il est nécessaire de boire beaucoup d'eau et d'avoir une alimentation appropriée (ex : fibres) pour favoriser l'élimination du baryum dans les 48 heures (maximum) suivant l'examen. Le baryum donne des selles blanches. Une diète normale peut être reprise dès la fin de l'examen (Figure 23) .[56]

Pour les examens à double contraste de la lumière avec du gaz, le sulfate de baryum est soit mélangé avec un additif de dioxyde de carbone ou un agent de formation de gaz est pris en plus.



**Figure 23 : Lavement baryté du colon en double contraste.**

### III.5.7 Produit de contrat baryté le plus utilisés

#### MICROPAQUE, Suspension 1 g/ml, suspension buvable / rectale



#### III.5.7.1 Composition qualitative et quantitative

100 ml de suspension buvable / rectale contient 100 g de sulfate de baryum.

#### III.5.7.2 Indication

Il est utilisé pour l'opacification du tube digestif dans les examens de scanner, spécialement en cas de contre-indication aux produits de contraste iodés. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

On utilise le Micropaque dans l'examen de La coloscopie virtuelle qui est une technique récente de visualisation de la lumière colique, ou on va introduire de la baryte avec une concentration à 2 % fluide (Micropaque® Scanner) pour marquer les selles solides.[57]

Ce produit est utilisé dans le diagnostic de hernie diaphragmatique ,On utilise pour cet examen une suspension de sulfate de baryum liquide à 30%.[58]

#### III.5.7.3 Contres indications

- Il ne faut pas administrer de sulfate de baryum si l'on suspecte une perforation intestinale, car la substance va sortir du tube digestif et se retrouver dans la cavité abdominale ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire violente et relativement grave.

- Chez le nouveau-né il est recommandé de ne pas utiliser le produit par voie orale à cause du danger d'aspiration et du trouble de la déglutition.

- Ne doit pas être administré immédiatement avant, et jusqu'à 7 jours après une intervention chirurgicale gastro-intestinale.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

#### **III.5.7.4 Effets indésirables**

- Il existe un risque de fausse déglutition, si du sulfate de baryum passe dans l'appareil respiratoire, cela va boucher les ramifications des bronchioles.[58]

- ✓ réactions allergiques.
- ✓ obstruction des intestins (occlusion intestinale), diarrhée, douleurs abdominales, bouchon de selles et de baryte dans le colon (fécalome), constipation, flatulence.
- ✓ La perte de conscience.
- ✓ éruption cutanée avec démangeaison et sensation de brûlure (urticaire).
- ✓ En cas de passage de la baryte en dehors du tube digestif, dans l'abdomen, une atteinte sévère du péritoine nécessitant une intervention chirurgicale est possible. Cette situation est néanmoins très exceptionnelle.

### **IV. Produits de contrastes utilisé en IRM**

#### **IV.1 (Gadolinium $Gd^{3+}$ )**

##### **IV.1.1 Étymologie**

Le mot gadolinium est dérivé du nom du chimiste et géologue finnois Johan Gadolin. C'est ce scientifique qui a découvert la gadolinite, roche dont le nom provient lui-même de son découvreur.

##### **IV.1.2 Premières découvertes**

C'est en 1794 que Johan Gadolin découvre, dans les environs du village d'Ytterby en

Suède, une roche qui sera, par la suite baptisée Gadolinite. Cette même roche, en 1880 sera étudiée par le chimiste suisse Jean-Charles Galissard de Marignac qui effectuera une analyse spectroscopique d'échantillons obtenus à partir de gadolinite. Il repérera alors des raies correspondant à un élément chimique encore inconnu à cette époque. Il faudra alors attendre 1886 pour que le chimiste français Paul Emile Lecoq de Boisbaudran isole le gadolinium [59].

Les sels de gadolinium, utilisés comme agents de contraste en IRM depuis 1984, ont été considérés comme pratiquement dénués d'effets secondaires durant les 22 premières années de leur commercialisation. Des réactions allergiques le plus souvent mineures étaient certes décrites, mais à une fréquence 10 fois plus faible que celles liées aux produits iodés. Cette "lune de miel" a pris fin en 2006 avec la description des premiers cas de fibrose systémique néphrogénique [60].

### IV.1.3 Définition

Gadolinium ( $Z = 64$ ;  $M = 157,25$ ).

Le gadolinium est un élément classé parmi les terres rares, présent seulement à l'état de traces dans la nature. Il existe sous forme de plusieurs isotopes stables, le plus abondant ayant la masse 158 [61]. Grâce à la présence de ses sept électrons non appariés, Gd(III) a un moment magnétique théorique très élevé, de 7,94 magnétons de Bohr (B), alors que celui de Fe(III) (haut spin) n'est que de 5,92 B. Plus le nombre d'électrons non appariés est grand et plus l'interaction magnétique entre le spin nucléaire des protons de l'eau et le spin électronique du gadolinium sera forte. Ainsi, la configuration électronique de Gd(III)  $[Xe] 4f^7$  en fait une espèce de choix parmi les cations métalliques susceptibles d'accélérer la relaxation nucléaire en IRM. Le gadolinium, comme les autres éléments dits 4f, perd facilement trois électrons pour donner l'ion  $Gd^{3+}$  c'est sous cette forme qu'il est utilisé dans le cadre de l'IRM.

Le gadolinium est le produit de contraste le plus utilisé en IRM, il présente dans l'eau agissant par un mécanisme d'interaction dipolaire avec le moment magnétique nucléaire des protons qui est à la base du signal IRM.

Donc il va accélère les vitesses  $T_1$  et  $T_2$  de relaxation des protons après leur stimulation par un champ magnétique élevé [62], avec un effet prédominant sur  $T_1$  et permet d'améliorer le contraste des images obtenues et de mettre en évidence des lésions, notamment certaines tumeurs.

#### IV.1.4 Structure moléculaire

Malheureusement,  $Gd^{3+}$  est extrêmement toxique sous sa forme libre. En effet, son rayon ionique de 1,02 Å est très proche de celui de  $Ca^{2+}$  égal à 0,99 Å. Le gadolinium peut donc entrer en compétition avec le calcium dans des processus calcium-dépendants du corps humain [62], et créer ainsi de graves dommages. Il peut aussi remplacer d'autres métaux par réactions de transmétallation, comme le zinc, présents dans le corps humain.

Il est donc primordial d'utiliser  $Gd^{3+}$  sous forme complexée, afin d'en annihiler les effets toxiques, tout en gardant les électrons célibataires disponibles, nécessaires dans le cadre de l'IRM.

#### Agents chélatants

La toxicité de  $Gd^{3+}$  rend indispensable sa complexation, plus précisément sa chélation afin de pouvoir l'utiliser sans risque pour le patient. Les agents chélatants sont des ligands organiques qui peuvent appartenir à deux types de familles : linéaires et macrocycliques.

La plupart des agents de contraste cliniquement approuvés et utilisés dans le monde sont à base de gadolinium  $Gd^{3+}$  et varient selon le ligand chélatant.

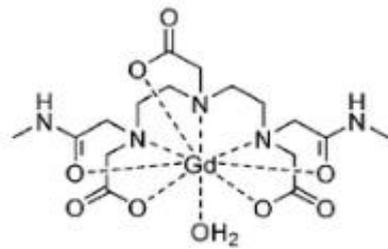
Depuis 1988, de nombreux chélates de gadolinium ont été introduits sur le marché tels que le Magnevist (Gd-DTPA), l'Optimark (Gd-DTPA-BMEA) et le Multihance (Gd-BOPTA). Ces produits présentent une structure générale similaire, soit un ion de gadolinium entouré d'une molécule organique (chélate). Cette dernière, linéaire ou cyclique, a tout d'abord pour effet de réduire au maximum la toxicité du  $Gd^{3+}$  (DL50 de 0,4 mmol/kg chez le rat)[63]. Le chélate doit donc avoir une bonne affinité avec l'ion central afin d'assurer une bonne stabilité au système et d'éviter la libération d'ions  $Gd^{3+}$  dans l'organisme. Il contrôle également la bio distribution du produit dans le corps et l'élimination de l'agent de contraste [64]. D'une part, la plupart des chélates sont faiblement internalisés et retenus à l'intérieur des cellules.

#### IV.1.5 Classification

Les Agents de Contraste à Base de Gadolinium (GBCA) ont été groupés et classés dans l'ordre suivant en fonction de leur stabilité dans le sérum humain natif à pH 7,4 et 37 °(Figure 24) [65].

GBCA linéaires non ioniques: on a deux produits : Optimark et Omniscan.

### Omniscan

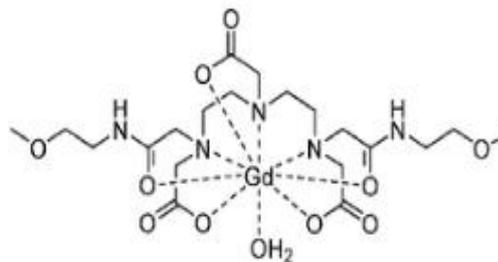


Omniscan™ (GE Healthcare, NJ, USA)  
Gadodiamide  
Gd-DTPA-BMA

Dénomination commune : (USAN) – gadodiamide.

Il est utilisé pour la détection des cancers hépatiques secondaires ou primitifs.

### Optimark

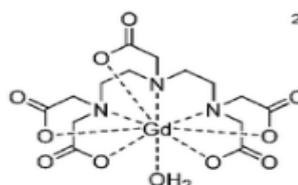


Optimark™ (Mallinckrodt Inc., MO, USA)  
Gadoversetamide  
Gd-DTPA-BMEA

Le gadoversétamide est un chélate contenant du gadolinium est indiqué pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (SNC) et du foie. Optimark renforce le contraste, facilite la visualisation et aide à la caractérisation des lésions focales et des structures anormales du SNC et du foie chez les patients adultes et les enfants âgés d'au moins deux ans qui présentent une pathologie connue ou fortement suspectée [66].

GBCA linéaires ioniques: Magnevist, Multihance.

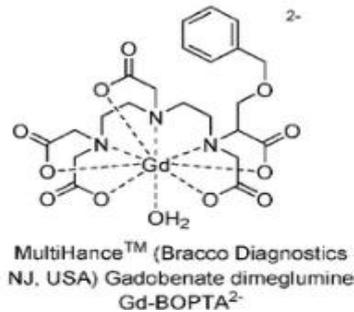
### Magnevist



Magnevist™ (Berlex, NJ, USA)  
Gadopentetate dimeglumine  
Gd-DTPA<sup>2-</sup>

(Gadopentétate de diméglumine), injectable par voie intraveineuse, est indiqué pour rehausser le contraste dans les examens d'IRM du crâne et du rachis chez l'adulte et l'enfant, et ainsi améliorer la détection des lésions liées à une vascularisation anormale ou susceptibles d'altérer la barrière hémato-encéphalique[67].

### Multihance

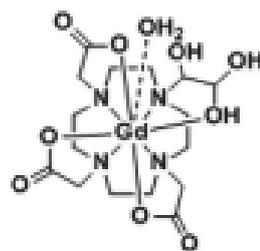


Gdobénate de diméglumine : Flacons et seringues pré remplies :

- IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques lorsqu'un cancer hépatique secondaire ou primitif (carcinome hépatocellulaire) est suspecté ou connu.
- IRM du cerveau et de la moelle épinière où il améliore la détection des lésions et apporte des informations diagnostiques supplémentaires comparativement à une IRM sans produit de contraste.
- IRM du sein, pour la détection des lésions malignes chez les patients pour lesquels un cancer du sein est connu ou suspecté, sur la base des résultats disponibles de mammographie ou d'échographie.

GBCA macrocycliques : Gadovist, Prohance (non ionique) et Dotarem (ionique) [65].

### GADOVIST

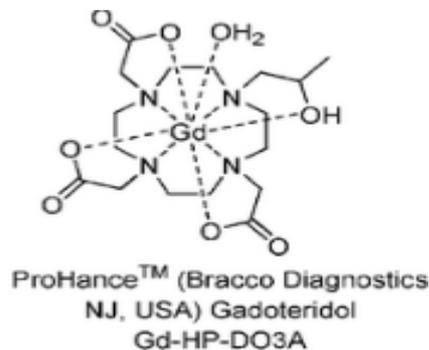


Gd-DO3A-butrol (Gadovist)  
Gadobutrol

Gadobutrol injectable est indiqué chez les adultes et les enfants de tout âge, dont les nouveau-nés à terme convient particulièrement bien dans les cas où l'exclusion ou la mise en évidence d'une autre maladie peut influencer sur le choix du traitement ou sur la prise en charge du patient, ou pour la détection de très petites lésions et la visualisation de tumeurs qui ne prennent pas facilement le produit de contraste.

Il convient aussi pour l'IRM de perfusion visant le diagnostic des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et la détection de l'ischémie cérébrale focale, ainsi que pour la perfusion tumorale [68].

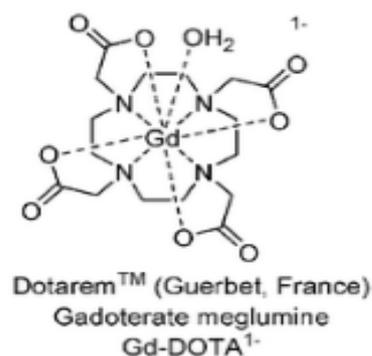
### Prohance



Gadotéridol, solution injectable.

Utilisé chez l'adulte et l'enfant : pour les pathologies cérébrale et médullaire ; pathologie du rachis et les pathologies du corps entier.

### DOTAREM



Imagerie par résonance magnétique pour :

Pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, et autres pathologies du corps entier (dont angiographie).

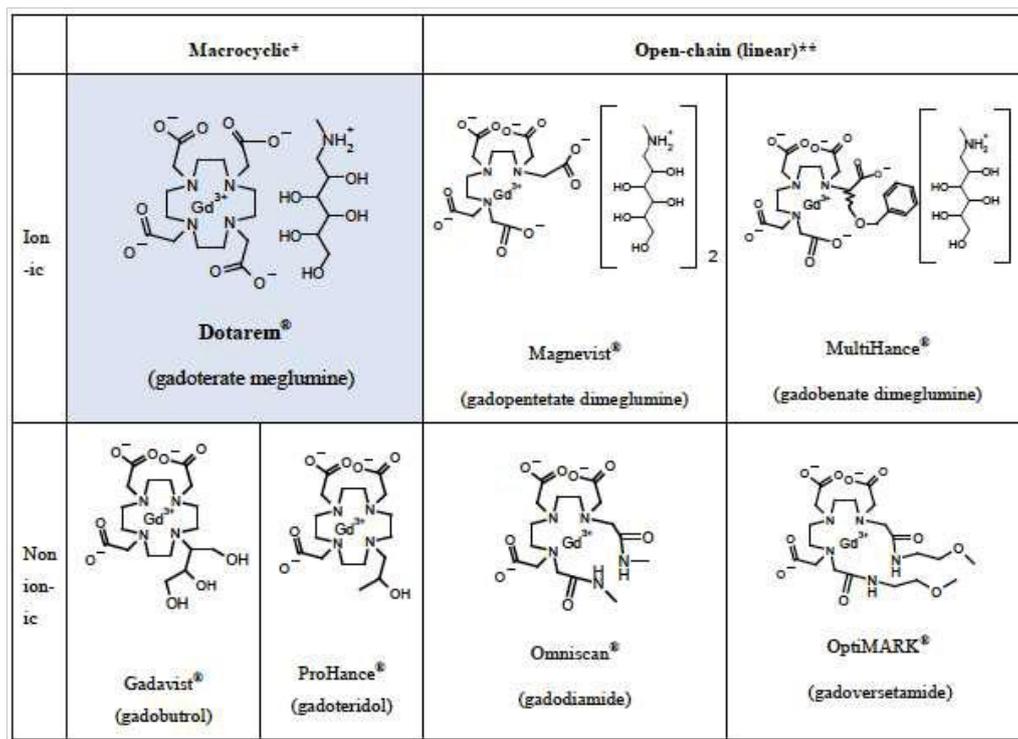


Figure 24 : Structure des produits Gadolinés.

## IV.1.6 Propriétés physicochimiques

### IV.1.6.1 Stabilité

Les préparations non ioniques sont moins stables que les préparations ioniques car la liaison entre  $Gd^{3+}$  avec les groupes carboxyle chargés négativement dans les préparations ioniques est plus forte que la liaison entre  $Gd^{3+}$  avec les amides ou l'alcool dans les préparations non ioniques. Selon les constantes de stabilité et les mesures cinétiques, le plus stable est le chélate ionique-macrocyclique Gd-DOTA et les agents les moins stables sont les chélates linéaires non ioniques gadodiamide et gadoversétamide. Les données in vivo ont confirmé la faible stabilité des chélates linéaires non ioniques mais aucune différence significative n'a été observée avec les agents macrocycliques qu'ils soient ioniques (Gd-DOTA) ou non ioniques. Les chélates linéaires non ioniques semble être un facteur important dans la pathogenèse de la complication grave de la fibrose systémique néphrogénique. Ils sont susceptibles de subir une transmétallation et de libérer des ions Gd libres qui se déposent dans les tissus et attirent les fibrocytes circulants pour initier le processus de fibrose[69].

### **IV.1.6.2 Transmétallation**

L'échange d'un métal d'un composé organométallique avec une autre espèce métallique, a été noté dès 1991[70]. De telles préoccupations impliquent le zinc en particulier, Une situation dans laquelle la transmétallation de gadolinium-zinc pourrait se produire chez les personnes atteintes de syndromes de surcharge de zinc massive, dans lequel l'excès de zinc dans le corps pourrait déplacer les ions de gadolinium libres de leurs chélates[71].

La capacité de transmétallation est plus élevée dans les chélates de gadolinium linéaires que cycliques, ce dernier ayant une inertie cinétique plus élevée pour le déplacement de l'ion gadolinium libre. Des études in vitro sur la transmétallation du zinc pour les agents du gadolinium[72] suggèrent que les patients ayant une exposition élevée au zinc peuvent présenter un risque élevé de rétention du gadolinium après administration du chélate linéaire non ionique.

## **IV.1.7 Effets indésirables du Gadolinium libre**

### **IV.1.7.1 Fibrose Néphrogénique Systémique (FNS)**

La FNS est une maladie rare (Figure 25), qui a été décrite pour la première fois en 1997, chez 15 patients hémodialysés [73]. Depuis de nombreux cas et études ont été rapportés dans la littérature internationale sur ce sujet. La FNS se manifeste par une atteinte cutanée qui débute le plus souvent au niveau des membres inférieurs, et qui va ensuite s'étendre aux membre supérieurs et au tronc. Le visage et le cou sont systématiquement épargnés. Les lésions se présentent sous la forme de plaques ou de papules indurées et brunâtres avec un aspect en peau d'orange.



**Figure 25 : Fibrose néphrogénique systémique. [74]**

Un prurit, des sensations de douleurs et de brûlures de la peau sont également fréquemment observés. Ces lésions cutanées peuvent induire un trouble de l'extension des articulations et rendre le patient impotent. Par ailleurs, des lésions systémiques peuvent être observées avec des atteintes d'organes tels que le cœur ou les poumons, pouvant entraîner le décès du patient [75], [76] et [77]. La majorité des patients ayant développé une FNS ont été exposés à des chélates de Gd [78], dont un en particulier, le gadodiamide [74]. De plus, plusieurs études confirment la présence de Gd libre dans les tissus des patients atteints de FNS. Plusieurs chélates de Gd sont actuellement disponibles. Ces molécules peuvent être de plusieurs types, de configuration cyclique ou linéaire, de forme ionique ou non ionique et de stabilité thermodynamique variable. Chez le patient insuffisant rénal, les modifications des paramètres pharmacocinétiques entraînent une augmentation de l'exposition des patients à ces produits [79], [80]. Cette augmentation de l'exposition, chez les patients insuffisants rénaux, pourrait être à l'origine d'un phénomène de transmétallation où les  $Gd^{3+}$  seraient échangés avec un autre ion (zinc) [81]. La stabilité du chélate de Gd serait alors un facteur important dans la survenue de la FNS. Toutefois, l'origine multifactorielle de cette maladie semble de plus en plus probable, et les facteurs de risques potentiels de cette instabilité du chélate de Gd doivent encore être identifiés. [78]

## V. Thallium 201 ( $^{201}\text{Tl}$ )

### V.1 Historique

Le Thallium a été découvert par le chimiste anglais William Crookes en 1861 en Angleterre alors que celui-ci étudiait par spectroscopie la lumière émise par un minerai de sélénium chauffé. Claude-Auguste Lamy sera le premier à isoler, la même année à Lille, 14 grammes de Thallium métallique .

Son nom Thallium, en latin scientifique, provient du grec Thallos « bourgeon », du fait de sa ligne spectrale d'émission vert brillant (le même étymon a donné en français le mot thalle « branche verte »).[82]

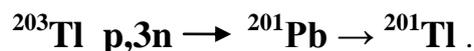
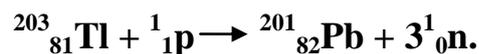
### V.2 Définition

Le Thallium est l'élément chimique de numéro atomique 81, de symbole Tl. Il appartient au groupe 13 du tableau périodique ainsi qu'à la famille des métaux pauvres.

Le Thallium 201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) est l'isotope du Thallium dont le noyau est constitué de 81 protons et de 120 neutrons.

Formation du Thallium 201 :

Le Thallium 203 qui soumis à un flux de protons, il se transmute alors en plomb 201 selon la réaction suivante :



Le plomb 201 se transforme spontanément en thallium 201 :



Le Thallium 201 ayant des caractéristiques analogues au potassium, donc il est employé comme un traceur radioactif en médecine nucléaire diagnostique, principalement en scintigraphie myocardique.

### V.3 Propriétés radio physiques

Le Thallium-201 a une période radioactive de 3,04 jours et une activité massique de  $7,88 \times 10^{15}$  Bq/g.

Il se désintègre en mercure 201 par capture électronique (un noyau atomique capture un électron situé sur une couche électronique interne de l'atome. Un proton se transforme alors en neutron) selon la réaction suivante :



Cette transition nucléaire (désintégration) est accompagnée par l'émission d'électrons et de rayonnements X et gamma[83].

#### V.4 Propriétés physiologiques

Le Thallium 201 est un cation présentant une analogie structurale avec le Potassium. La fixation cardiaque du traceur est fonction du débit coronaire. Son entrée dans la cellule dépend du gradient transmembranaire lié au fonctionnement de la pompe Na/K dépendante de l'ATPase. La pénétration intracellulaire de Thallium est liée à l'intégrité de la membrane cellulaire et ne peut se faire que dans les cellules viables. Dans les minutes qui suivent son administration, la répartition de la fixation myocardique est liée à la répartition du débit coronaire. Par la suite survient un phénomène de redistribution où la fixation de Thallium a tendance à s'égaliser entre les territoires ischémiés et ceux normalement vascularisés. Le radionucléide émet des rayonnements X et gamma de 80 keV qui conviennent à l'imagerie par caméra à scintillation.[84]

#### V.5 Chlorure de thallium ( ${}^{201}\text{Tl}$ )

CHLORURE DE THALLIUM ( ${}^{201}\text{Tl}$ ) MALLINCKRODT MEDICAL, La solution injectable de Chlorure de Thallium ( ${}^{201}\text{Tl}$ ) est utilisée pour l'examen du cœur et l'étude du fonctionnement cardiaque.

##### V.5.1 Forme pharmaceutique

Solution injectable.

Solution limpide et incolore, de pH compris entre 4,0 et 7,0.

##### V.5.2 Composition qualitatif et quantitatif

Chlorure thalleux ( ${}^{201}\text{Tl}$ ): ..... 37 MBeq/mL  
à la date de calibration

La solution injectable de chlorure de thallium ( ${}^{201}\text{Tl}$ ) est une solution isotonique stérile.

La radioactivité spécifique est supérieure ou égale à 3,7 MBq/μg de thallium.

Les radiations caractéristiques du thallium-201 sont les suivantes:

Type de radiation	Energie (keV)
X	69
	83
γ	135
	166
	167

### V.5.3 Indications

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

- Scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.

- Scintigraphie des muscles squelettiques pour l'évaluation des troubles de perfusion en cas d'artériopathie des membres.

- Scintigraphie des glandes parathyroïdes.

- Visualisation de tumeurs fixant le Thallium dans différents organes, particulièrement les tumeurs cérébrales, les tumeurs thyroïdiennes ainsi que leurs métastases[85].

### V.5.4 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réaction anaphylactique : spasme de la gorge, maux de gorge, œdème de la gorge, du visage, de la langue, hypersensibilité, douleurs de la peau et du visage, démangeaisons, bouffées de chaleur, inflammation de la conjonctive de l'œil, trouble de la sécrétion des larmes, rougeur de la peau, urticaire, essoufflement, transpiration excessive, toux..

- Une réaction vagale, désordres du système nerveux comme : vertiges, évanouissement, malaises, ralentissement du rythme cardiaque, hypotension, tremblement, maux de tête (céphalées), pâleur.
- Une réaction au site de l'injection.
  - Une lésion provoquée au site d'administration par irradiation après injection en dehors de la veine[86].

### V.5.5 Contre indication de Chlorure de thallium ( $^{201}\text{Tl}$ )

- Si vous êtes allergique au chlorure Thalleux ( $^{201}\text{Tl}$ ).
- En cas de grossesse ou d'allaitement.
- Si vous êtes âgé de moins de 18 ans. Votre spécialiste en médecine nucléaire vous orientera vers un autre type d'examen, plus approprié.
- Lorsque l'examen est réalisé au cours ou après une épreuve d'effort (épreuve destinée à apprécier la valeur fonctionnelle du cœur pendant et après un effort, par exemple un exercice physique réalisé sur bicyclette ou tapis roulant) : respecter les contre-indications des épreuves d'effort ou de stimulation[86].

## VI. Produits utilisé dans la Tomographie par Emission de Positons Fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ )

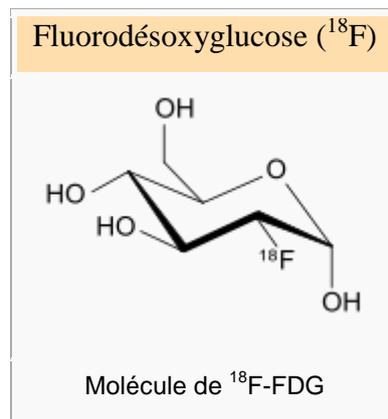
### VI.1 Historique

L'histoire de la synthèse du  $^{18}\text{F}$ -FDG est un bon exemple de progrès techniques réalisés dans le domaine de la chimie TEP. Ce radiopharmaceutique a été synthétisé pour la première fois par Tatsuo Ido et Alfred Wolf en 1977. [87]

### VI.2 Définition

Le Fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ), abrégé en  $^{18}\text{F}$ -FDG, est le 2-désoxy-2-( $^{18}\text{F}$ )fluoro-D-glucose (Figure 26), un analogue radiopharmaceutique du glucose dans lequel l'hydroxyle du carbone 2 du glucose est remplacé par du fluor 18, un radioisotope du fluor qui se désintègre en oxygène 18 par radioactivité  $\beta^+$  c'est-à-dire en émettant des positrons avec une période

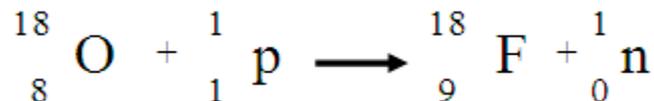
radioactive de 109,8 min.[88]



**Figure 26 : Structure de Fluorodésoxyglucose.**

### VI.3 Caractéristiques physiques du Le Fluor-18

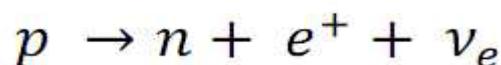
Le Fluor-18 se désintègre en oxygène-18 (stable) par émission d'un positon ( $E_{max} = 0,633$  MeV) dont le parcours faible voisin de 0,6mm, est suivi d'une rencontre avec un électron et l'émission de 2 photons d'annihilation de 511 keV, à presque 180° l'un de l'autre. La période physique du fluor-18 est voisine de 110 minutes. [89] [90]



### VI.4 Bases physiques de l'utilisation du Fluorodésoxyglucose

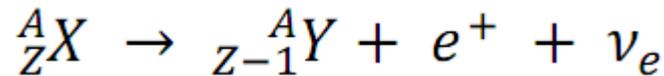
Lorsqu'un noyau possède un excès de nucléons, protons ou neutrons, il devient instable. Son retour à l'équilibre est permis par une succession d'une ou plusieurs désintégrations radioactives. Lorsque que ces atomes, ou radionucléides, présentent un excès de protons, ils se désexcitent de deux manières distinctes: soit par émission + soit par capture électronique.

La première de ces désexcitations met en jeu la désintégration élémentaire suivante[91] :

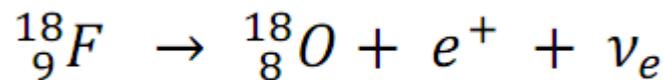


Avec p correspondant à un proton, n un neutron, un positon, antiparticule de l'électron, de masse égale à celle d'un électron mais de charge opposée et  $\nu_e$  un neutrino, particule élémentaire de charge électrique nulle et de masse négligeable.

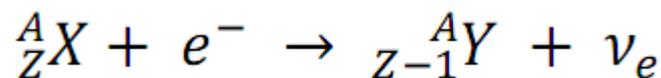
Appliquée au noyau mère X de numéro atomique Z et de nombre de masse A, encore noté on obtient la formation du noyau fille telle que :



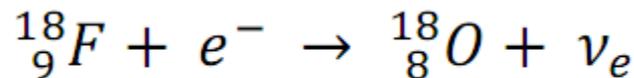
Appliquée au fluor 18, noté  ${}^{18}\text{F}$ , élément instable de nombre de masse A=18 et de numéro atomique Z=9, par exemple, la désintégration s'écrit [92]:



La seconde, appelée capture électronique, s'écrit :



Soit dans le cas du  ${}^{18}\text{F}$  [93] :



## VI.5 Caractéristiques biologiques du ${}^{18}\text{F}$ -FDG

Les cellules tumorales malignes présentent un fonctionnement exacerbé de la glycolyse avec une augmentation des capacités de transport membranaire du glucose et de l'activité des principales enzymes contrôlant la glycolyse. Le  ${}^{18}\text{F}$  -FDG une fois transporté dans la cellule maligne après liaison aux protéines membranaires de transport du glucose (principalement Glut-1 et Glut-3 pour la majorité des tumeurs), subit l'action de l'hexokinase, première enzyme de la glycolyse pour donner du  ${}^{18}\text{F}$  -FDG-6-phosphate. L'enzyme suivante ne peut pas agir sur le  ${}^{18}\text{F}$  -6-phosphate qui reste bloqué et s'accumule dans la cellule et peut être repéré en TEP grâce au fluor-18 qui le marque[94].

## VI.6 Contre -indication

La grossesse constitue une contre-indication relative à la réalisation d'une TEP au  ${}^{18}\text{F}$  FDG et la décision est donc intégrée dans le cadre de la balance bénéfique/risque, la dose au

foetus étant de l'ordre d'une dizaine de mSv en dehors de toute procédure d'optimisation [95] [96].

### **VI.7 Mises en garde**

- Allaitement : Il existe une captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG par les tissus mammaires stimulés. Toutefois, la concentration dans le lait maternel est faible[95]. L'exposition du nourrisson est donc principalement due à l'exposition externe. Il est conseillé de suspendre l'allaitement pendant 12 heures après l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG.

## **VII. Etude pharmaceutique des produits de contrastes**

### **VII.1 Introduction**

Les produits de contrastes sont soumis aux mêmes contraintes réglementaires pharmaceutiques que les substances à visée thérapeutique. Leur mise au point nécessite des travaux de recherche et de développement longs et coûteux (coût de 20 à 40 millions d'euros, délai de 5 à 10 ans) avant l'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). Bien que les études cliniques visant à démontrer l'efficacité et la tolérance des produits diagnostics soient plus légères (moins d'études et moins de patients par étude), du fait de la spécificité de ces produits, que celles menées dans le cadre du développement de produits thérapeutiques, elles répondent néanmoins aux mêmes exigences réglementaires.

### **VII.2 Production des produits de contraste**

Permis les groupes actives les plus importants dans le monde qui spécialisées dans la production des produits de contrastes : le groupe GEURBET.

### **VII.3 La société GUERBET**

GUERBET est un groupe pharmaceutique spécialisé dans les produits de contrastes pour imagerie médicale, et dont la majorité du capital est détenue, directement et indirectement, par la famille de son fondateur, Marcel Guerbet.

L'origine de l'entreprise est liée à la découverte en 1901, par Marcel GUERBET, du premier produit de contraste organique iodé, le LIPIODOL®.

Depuis sa création en 1926 par André GUERBET, la société a connu un développement important, rythmé par les innovations récurrentes qui ont marqué les technologies d'imagerie médicale et les produits de contraste qui leur sont associés.

Ainsi, depuis 40 ans GUERBET a mis sur le marché quatre produits majeurs issus de sa propre recherche, à savoir : TELEBRIX®, HEXABRIX®, DOTAREM® et XENETIX®.

## VII.4 Développement de production des produits de contrastes

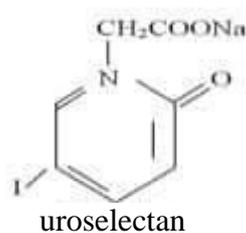
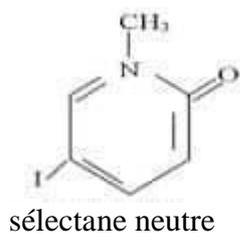
### VII.4.1 De l'idée a la réalisation de molécule iodée

Les premiers produits utilisés furent les mono iodés inorganique qui est l'iodure de sodium (NaI) suivis par les diodes dont l'utilisation en clinique fut freinée en raison de leur importante toxicité ou il a été observé que l'urine de certains patients atteints de syphilis, qui avaient été traités avec une grande dose orale ou intraveineuse d'iodure de sodium.

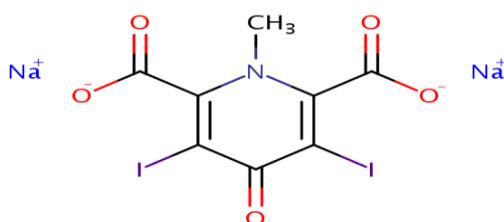
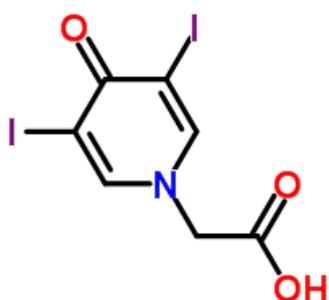
Moinz a essayé de brome et d'iode des sels de sodium(iodate de sodium  $\text{NaIO}_3$ ), de potassium, de lithium, de strontium et de rubidium même dans les lapins, les singes et les chiens, mais tous étaient trop toxiques .

En 1929, il a obtenu un succès spectaculaire dans l'angiographie en utilisant du dioxyde de thorium ( $\text{ThO}_2$ ), Il a produit peu de toxicité intraveineuse aiguë, était presque indolore sur l'injection artérielle et était intensivement radio-opaque. Mais après quelques années thorium ( $Z=90$ ) a été interdit comme moyen de diagnostic, car il est un puissant émetteur d'ultra-radiations et en raison de sa longue demi-vie de 1010 ans, il est stocké de façon permanente dans le corps dans le système réticulo-endothélial, principalement le foie, la rate et les ganglions lymphatiques, L'organe dans lequel il est stocké est continuellement bombardé avec des rayonnements pour produire des tumeurs.[97]

Arther Binz et son assistant, Curt Rath ont synthétisé des préparations d'iode organique de pyridine, Cela a été nommé comme Selectan neutre. Il a été observé que le cycle de la pyridine hétérogène avait l'effet supplémentaire de détoxifier l'iode. Mais malheureusement, le **sélectane** neutre ne convenait pas pour l'urographie clinique, car le groupe méthyle était considéré comme toxique et Par conséquent, ce groupe de méthyle a été remplacé par l'acide acétique et le composé est devenu acide 5-iodo-2-pyridone N-acétique, sel de sodium de ce qui a été appelé **Uroselectan** .[98]



L'uroselectan a été supplantée par deux autres produits améliorés de pyridone, à savoir Diodrast (Diodone) et Iodoxyl (uroselectan B), les deux comportant deux atomes d'iode au lieu d'un atome dans uroselectan.



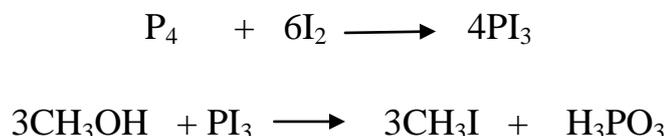
L'uroselectan B est indiqué comme étant le sel disodique de l'acide 3,5-diiodo-4-oxypyridine-2,6-dicarboxylique. Son poids moléculaire est de 493 et il contient environ 51% d'iode.[99]

Ce produit a été utilisé avec succès comme produit de contraste radiographique de choix pour les 20 prochaines années.

Dans ce contexte André Guerbet et son père ont l'idée de fixer d'avantage d'iode sur les composés organoiodés existants. André prépare au 2<sup>ème</sup> trimestre le diodo méthane sulfonate de sodium, qu'il nomme ténébryl.

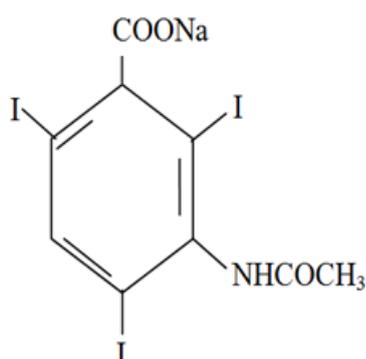
## Chapitre3 Etude pharmaceutique des produits de contraste

L'iodométhane peut être synthétisé par une réaction exothermique, par réaction de diiode avec le méthanol en présence de phosphore ; Le diiode est alors transformé in situ en triiodure de phosphore. Il s'ensuit une substitution nucléophile avec le méthanol[100] :

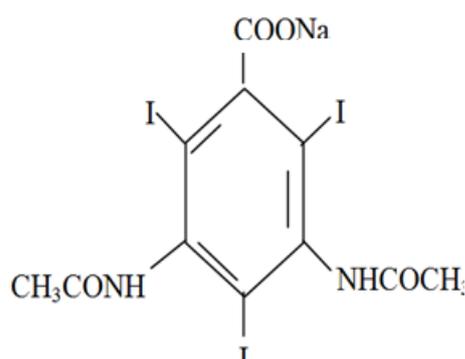


Mais il est rapidement confronté au plusieurs problème ,dont après l'analyse d'un premier essai chez un chien, qui reçoit 12,5 g de produit sans en souffrir ni le jour même ni dans les quelques jours qui suivent. L'étude montre que le produit est bien éliminé par voie urinaire sous forme inchangée. Il n'y a donc pas de métabolisme et la stabilité à la lumière semble plus faible , André Guerbet soupçonne la pureté insuffisante de son produit, mais confirme rapidement que c'est indépendant de ce paramètre. Il semble plutôt que la teneur en iode plus forte.[101]

alors en 1933,Moes swick propose le cycle benzène à 6 atomes de carbone comme porteur d'iode au lieu de 5 atomes de carbone et de 01 cycle azoté pyridine hétérocyclique, et ainsi l'acétrizoate de sodium est introduit en urologie clinique en 1952. En 1954, le diatrizoate de sodium est introduit comme Urograhpin et Hypaque ; sont actuellement les produits de contrastes standard, injectés par voie intraveineuse.[102]



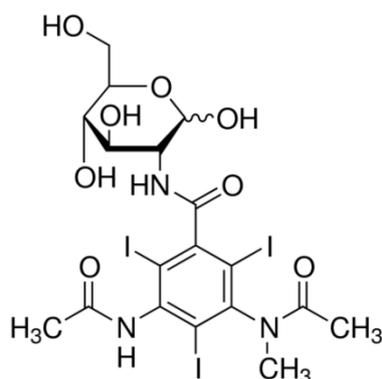
Acétrizoate de sodium



diatrizoate de sodium

Mais ces produits de contrastes sont des sels monomères ioniques de cycle benzène substitué tri-iodé. Les réactions toxiques de ces produits de contraste ne sont pas dues à une toxicité chimique mais à une osmolalité élevée du produit de contraste et donc Il a été suggéré

que le groupe carboxyle ionisant de ce milieu de contraste soit transformé en un groupe amide non dissociant, ce qui réduit théoriquement l'osmolalité de 50% sans modification des teneurs en iode[103] , Cela a conduit à la formation de métrizamide non-ionique (Amipaque) en 1974



**Figure 27 : La structure chimique de métrizamide (amipaque).**

Mais Le métrizamide présente l'inconvénient de ne pas pouvoir être stérilisé par autoclavage et est disponible sous forme de poudre lyophilisée et est donc très coûteux. Ce qui appelle à une modification de la formule du metrizamide ont conduit à un développement considérable avec deux étapes majeures :

1) Les triiodés hydrosolubles dérivés de l'acide triiodobenzoïque sont Développés à partir de 1953.L'iothalamate (Contrix ou Conray), le ioxitalamate (Télébrix), et Ceux-ci sont stables en solution et peuvent facilement être stérilisés par autoclavage. Par conséquent, ils sont moins chers que le métrizamide et moins toxiques. Un autre membre des produits de contraste de deuxième génération est ioglate (Herbix). Il se compose de deux anneaux de benzène iodés, En raison de leur forte hyperosmolalité, on les regroupe sous le terme général de produits de haute osmolalité (High Osmolar Contrast Media = HOcm en anglais).

2) A partir de 1979 sont mis sur le marché les produits de basse osmolalité comme l'iohexol Omnipaque.[104]

## VII.5 Les principaux produits en Algérie

### VII.5.1 ULTRAVIST 300, iopromide

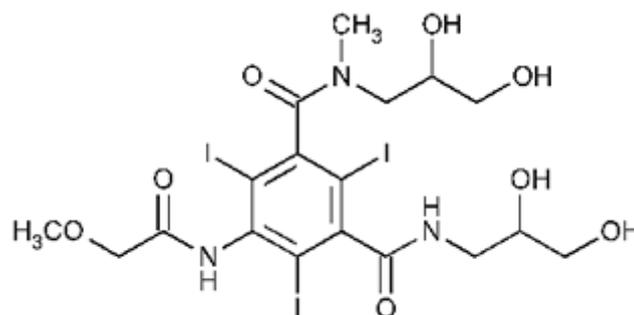


#### VII.5.1.1 Principe actif : iopromide

#### VII.5.1.2 Description

L' Iopromide est un agent de contraste de deuxième génération, non ionique et hydrosoluble destiné à l'administration intra vasculaire.[105]

Le nom chimique de l' iopromide est le 1-N, 3-N-bis (2,3-dihydroxypropyl)-2, 4,6-triiodo-5-[(2-méthoxyacetyl) amino]-3-N-méthylbenzène-1,3-dicarboxamide. L' Iopromide a la formule structurelle suivante:



Formule empirique:  $C_8H_{24}I_3N_3O_8$  - Poids moléculaire: 791,12 (teneur en iode 48,12%).

#### VII.5.1.3 Indication

Est indiqué dans l'artériographie cérébrale pour visualiser les lésions artérielles du cerveau; dans l'artériographie coronaire pour visualiser les artères coronaires et en aortographie et en angiographie viscérale pour visualiser l'aorte et les principales branches

artérielles viscérales; dans l'artériographie périphérique et la phlébographie pour visualiser les artères périphériques et les veines, respectivement.

### VII.5.1.4 Contre indication

ULTRAVIST (iopromide) n'est pas indiqué pour une utilisation en myélographie, cérébrale Ventriculographie et cisternographie et ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue au médicament, ou avec une hyperthyroïdie manifeste.

### VII.5.1.5 Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées ( $\geq 4\%$ ) chez les patients recevant Ultravist sont les maux de tête, nausées et vasodilatation. Les réactions indésirables les plus graves : infarctus du myocarde , bradycardie, hypotension, insuffisance respiratoire .[106]

### VII.5.2 TELEBRIX 35, solution injectable



**Le principe active :** Acide ioxitalamique

#### VII.5.2.1 Composition qualitative et quantitative

Ioxitalamate de sodium ..... 9,66 g.

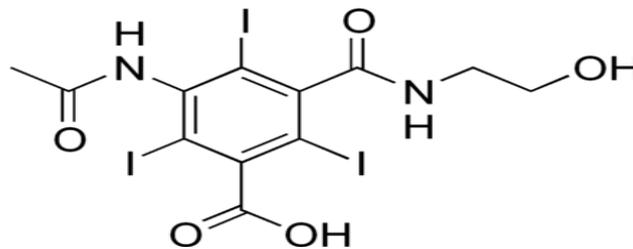
Équivalent à l'iode ..... 35 .

✓ Viscosité à 37 ° C: 7,5 mPa.s .

✓ Osmolalité: 2130 mOsm / kg .

### VII.5.2.2 Description

La telebrix est un agent de contraste de première génération, ionique et hydrosoluble destiné à l'administration intra vasculaire.



Formule empirique :  $C_{31}H_{38}I_6N_5NaO_{15}$ .

### VII.5.2.3 Indication

Urographie intraveineuse ; Angiographie ; Angiocardiographie (ventriculographie, coronarographie).

### VII.5.2.4 Contres indications

- Hypersensibilité à l'acide ioxitalamique ou à l'un des excipients, Insuffisance cardiaque décompensée.
- L'administration intrathécale ou sous-arachnoïdienne (ou épidurale) de TELEBRIX 35 pour une myélographie, une ventriculographie cérébrale ou une cisternographie est contre-indiquée en raison de la possibilité de réactions neurotoxiques graves.

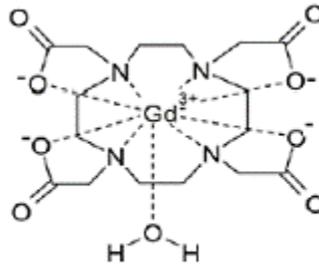
### VII.5.2.5 Effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité immédiate pouvant survenir dans l'heure suivant l'injection. Un antécédent de réaction aux PCI est le facteur de risque majeur d'une nouvelle réaction. Les autres facteurs de risque sont l'asthme, et les cardiomyopathies. Certains auteurs citent l'âge, la prise de bêtabloquants et le sexe féminin comme facteurs de gravité.[107]

L'insuffisance rénale aigue induite (IRA) est une complication connue, Les PCI utilisés peuvent être à l'origine d'une altération de la fonction rénale allant d'une simple

élévation de la créatininémie à l'insuffisance rénale terminale nécessitant le recours à la dialyse.

On prend dans ce chapitre la synthèse de Dotarem exemple d'un agent chélate a base de gadolinium, le produit le plus utilisé en Algérie a cause de leur forte stabilité et de moindre d'effets indésirables.



**Figure 28 : Structure de DOTAREM.**

**Formule chimique : C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>13</sub>N<sub>5</sub>Gd**

## VII.6 DOTAREM

Est un chélate de gadolinium ayant une structure macrocyclique et ionique (Figure 28).qui a été commercialisé largement à travers le monde depuis 1989, avec plus de 37 millions de doses[108] administrées à des patients .sous forme injectable à 0,5 mmol/mL sera disponible en flacons et en seringues pré-remplies .

### VII.6.1 Utilisations thérapeutiques

Dotarem est un agent de diagnostic utilisé chez les adultes et les enfants. Il appartient au groupe des agents de contraste utilisés dans l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Il est utilisé afin d'améliorer le contraste des images obtenues. Ceci facilite la visualisation et la délimitation de certaines parties du corps. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement[109].

### VII.6.2 Contre indications

Antécédents d'hypersensibilité à l'acide gadotérique ou produits de contraste gadolinés, à la méglumine.

### VII.6.3 Synthèse de Dotarem

Pour la synthèse des chélates de gadolinium on passe par plusieurs étapes la première c'est la production de gadolinium mais ce métal est trop réactif pour exister naturellement. donc on utilise le chlorure de gadolinium puis on ajoute le chélate qui varie d'un produit à l'autre.

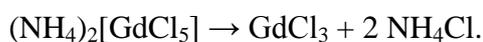
Le principe actif de Dotarem est l'acide gadotérique, Il se compose de l'acide organique DOTA en tant qu'agent chélate, et du gadolinium  $Gd^{3+}$ .

#### VII.6.3.1 Chlorure de gadolinium

Egalement connu sous le nom de trichlorure de gadolinium, a pour formule brute  $GdCl_3$ . Il se présente sous la forme d'un solide incolore, soluble dans l'eau. On le trouve communément sous sa forme hexa hydratée  $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ . L'intérêt particulier que l'on porte à cet élément chimique provient du fait que son ion  $Gd^{3+}$  possède le nombre maximal de spins non appariés.

##### VII.6.3.1.1 Préparation

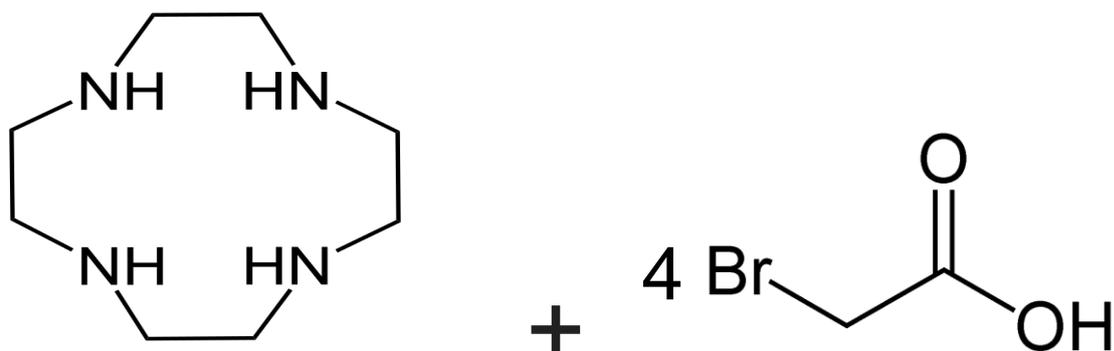
$GdCl_3$  est préparé conventionnellement à partir de chlorure d'ammonium et d'oxyde de gadolinium  $Gd_2O_3$ , à une température de 230 °C[110] :



$Gd_2O_3$  C'est sous cette forme que l'on trouve le plus couramment le gadolinium dans la nature.

#### VII.6.3.2 Agent chélates

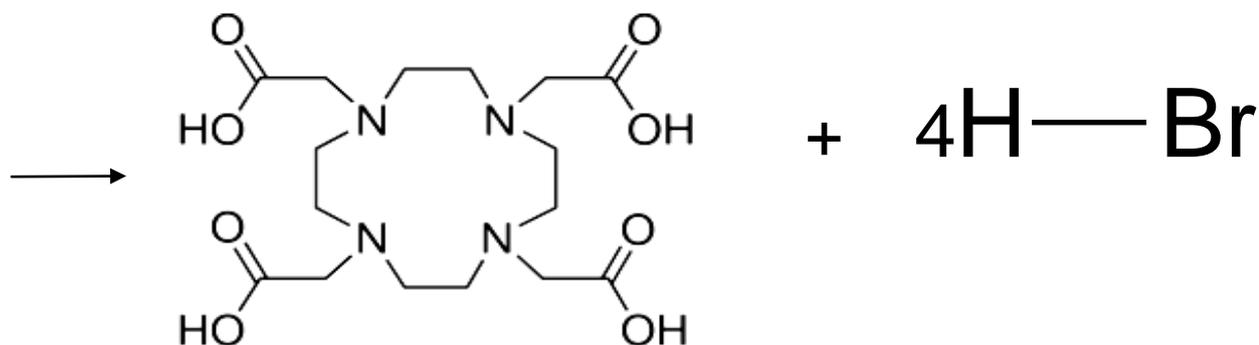
DOTA a été synthétisé pour la première fois en 1976 à partir de cyclène et d'acide bromoacétique[111]. Cette méthode est simple et toujours en usage. [112]



1,4,7,10-tétraazacyclododécane

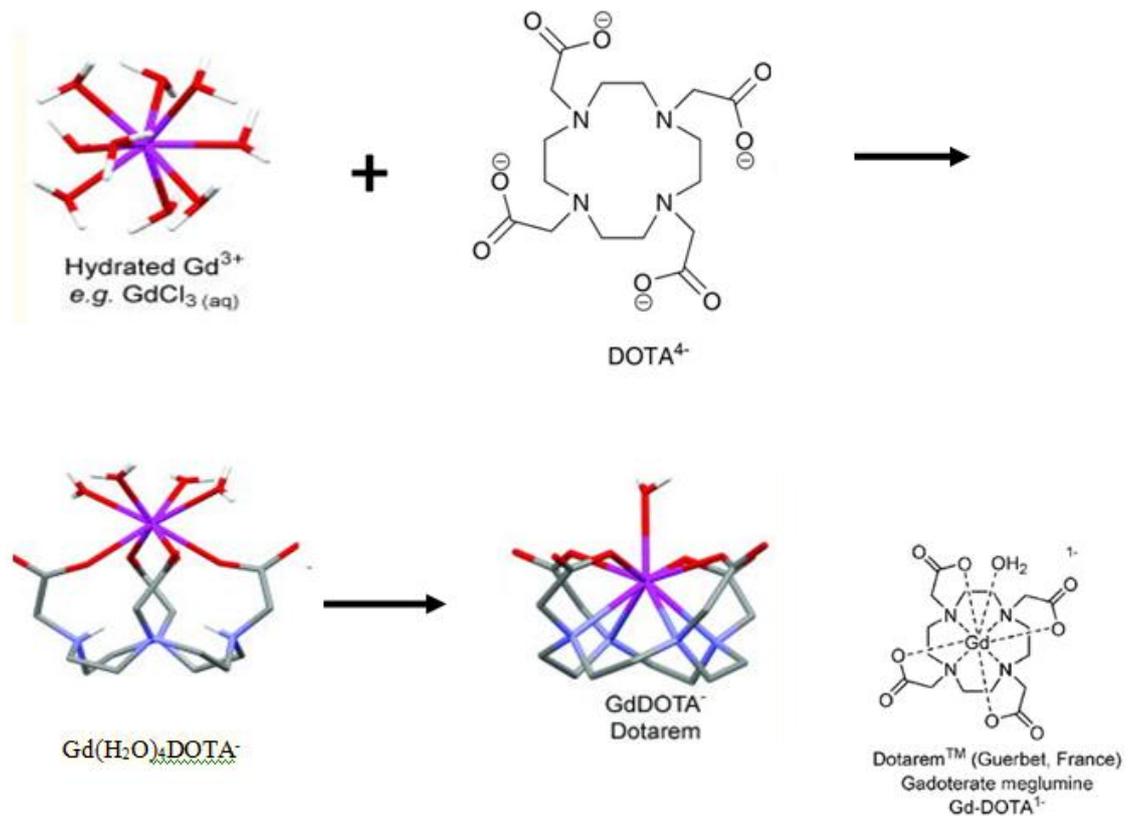
acide bromoacétique

cyclène

1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid  
DOTA

bromure d'hydrogène

Considérons **DOTA** comme notre exemple de ligand macrocyclique. **DOTA** est dérivé de **Cyclène**, par l'addition de quatre bras latéraux en acétate. Le ligand résultant est également un octadentate constitué de quatre atomes donneurs d'azote et de quatre atomes donneurs d'oxygène carboxylate.



A nouveau, l'ion aqueux  $Gd^{3+}$  est d'abord attiré par les attractions carboxyles négativement chargées sur **DOTA** par des attractions électrostatiques et le premier produit formé est un intermédiaire relativement stable dans lequel les quatre carboxylates sont coordonnés à l'ion  $Gd^{3+}$  et 4 molécules d'eau restent dans la coordination. Mais dans ce cas, la partie amine macrocyclique de la molécule est rigide, de sorte qu'il faut plus de temps pour que l'ion  $Gd^{3+}$  soit complètement encapsulé par le ligand. Le produit thermodynamiquement stable, **Gd DOTA**, est considérablement plus long, de l'ordre de plusieurs minutes à quelques heures.

# Conclusion

L'imagerie médicale est un examen fréquemment réalisé en médecine humaine, et l'utilisation des produits de contrastes radiologiques aux hôpitaux entraîne une délivrance accrue à l'officine de différents types de produits iodés, gadolinés et barytés.

Les pharmaciens ayant eu peu de formation théorique lors de leurs études, sont confrontés à de nombreuses difficultés lors de la délivrance de ces produits

une bonne délivrance passe avant tout par une bonne connaissance des caractéristiques physico-chimiques et pharmaceutiques des produits de contrastes radiologiques existant sur le marché

Notre étude estime à peu près toutes les informations cliniques et chimiques importantes dont le but aide certains radiologues et certains pharmaciens à détecter facilement les patients à risque de complications graves, et donc pourra tout en rassurant le patient adapter son conseil à chaque terrain pour un bon déroulement de l'examen.

Enfin, L'imagerie médicale est promise à un bel avenir, mais il reste un long chemin à parcourir pour le développement des meilleurs produits de contrastes, Il est alors indispensable de chercher à concevoir des produits de plus en plus efficaces, dont le risque pour le patient soit moindre, et la pharmacie peut jouer un grand rôle dans ce domaine.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] S. Web, *The contribution, history, impact and future of physics in medicine*. 2009.
- [2] Waters Hannah, "The First X-ray," *The discovery of a new and mysterious form of radiation in the late 19th century led to a revolution in medical imaging.*, 1895. .
- [3] W. D. Coolidge, "Rayons X TPE .Le tube de Coolidge ou tube à cathode chaude (version amélioré du tube de Crookes)," 2010. .
- [4] Peyret O .Bergot C, "L'imagerie par rayons X. In : Biophysique pour les sciences de la vie et de la santé." .
- [5] École normale supérieure (Lyon) and France. Direction générale de l'enseignement scolaire., *Culture sciences physique ressources scientifiques pour l'enseignement de la physique*. École normale supérieure de Lyon, 2002.
- [6] Catherine Simand-Vernin, "CultureSciences-Physique, ENS-DGESCO." .
- [7] A. Muller and Valette, "Introduction à l' imagerie médicale : de la technique à la pratique INSA février 2016 Objectifs," 2016. .
- [8] M. Lhuair, "Laboratoire d'anatomie faculté de médecine de reims," 2010.
- [9] et al Régent D, Mandry D, Croise-Laurent V, "Production des rayons X en imagerie par projection et en scanographie. In : EMC - Radiologie et imagerie médicale - principes et technique - radioprotection," 2013. .
- [10] Société Française de Radiologie, "Utilisation des produits de contraste en Imagerie Médicale.," 2010.
- [11] J. Ecoiffier, *Précis de techniques spécialisées en radiodiagnostic*. paris, 1979.
- [12] J. Ecoiffier, *Précis de techniques spécialisées en radiodiagnostic*. Paris: Masson, 1979.
- [13] M. Bloch,F. Hansen, W.and Packard, "RMN," *Phys. Rev.*, 1946.
- [14] P. Mansfield, "Solid State Physics," *J. Phys. C*, p. 10, 1977.
- [15] F. : Louis, "Vision IRM Projet d'intégration en physique," *juilien*, 2011. .
- [16] C. Pharaboz, "Séquence d'acquisition et contraste de l'image," 2003. .
- [17] B. Van Oystaeyen, "Physique pour la médecine Imagerie par résonance magnétique (IRM)," 2017. .
- [18] G. M. P. Ian L. Pykett, D., Jeffrey H. Newhouse, . Ferdinando S. Buonanno, , Thomas J. Brady, Mark R. Goldman, J. Philip Kistler, "Principles of Nuclear Magnetic Resonance Imaging Radiology," 1982. .
- [19] B. W. G. Wong .W.S., Tsuruda .J.S., Kortman. K.E., "Practical Mri/Magnetic Resonance Imaging : A Case Study Approach," 1987. .
- [20] c. R. Sherrington, *On the regulation of the blood supply of the brain*. 1890.
- [21] B. Mazoyer, *Les nouveaux progrès de l'imagerie*. 1996.
- [22] Lipari. G. and Szabo. A., "Journal of the American Chemical Society," 1982. .
- [23] M. Dojat, "Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique." .
- [24] C. J. Hashemi, R. H.; William. G. Bradley, J. Lisanti, *MRI The Basics*. Philadelphia, 2004.
- [25] T. Drahos. B., Lukes. I., "European Journal of Inorganic Chemistry," *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2012. .
- [26] Bryan .S .Morse, "Segmentation Region Based-Brigham Young Univesity-2000."
- [27] Correas. Ayache Bouakaz; Jean.Michel, *Échographie de contraste : Méthodologie et applications cliniques*. France, 2007.
- [28] T. F. Edjlali M, Bleuzen A, Olar M, Brunereau L, "L'échographie de contraste en dix leçons," 2007. .
- [29] Zimmermann. R., *La médecine nucléaire La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie ; EDP Sciences*. 2006.
- [30] G. J. Taylor, "Primary Care Cardiologytle," 2004. .

- [31] Adam. Karen. Flynn . Elizabeth., “Positron Emission Tomography-Management Decision And Research Center,” 1998. .
- [32] Stephenson. R. Weinstein L Sodickson W. Bowman. J., “Single-Quantum Annihilation of Positrons”. *Physical Review.*,” 1970. .
- [33] M. Gay-Lussac, *A memoir on Iodine.* 1814.
- [34] ilman senour, “L’effet photo-électrique.”
- [35] B. Bonnemain and M. Guerbet, “Histoire du Lipiodol (1901-1994) ou Comment un médicament peut évoluer avec son temps,” *Rev. Hist. Pharm. (Paris).*, vol. 83, no. 305, pp. 159–170, 1995.
- [36] J. forestière arlet(j), “des stades au thérms.PRIVET,” 1988.
- [37] C. Lejus, Y. Blanloeil, and B. Dupas, “Complications des produits de contraste,” *Conférences*, pp. 277–297, 1998.
- [38] G. Pallardy, *Marcel Guerbet, homme de contraste : pharmacien des Hôpitaux, toxicologue et industriel*, vol. 83, no. 306. Persée - Portail des revues scientifiques en SHS, 1995.
- [39] T. Lavigne, O. Imhoff, M. N. Roedlich, F. Meziani, V. Castelain, and F. Schneider, “Utilisation des produits de contraste au cours des examens radiologiques réalisés en urgence : risques et précautions à prendre Use of contrast media in emergency investigations: risks and guidelines for their prevention,” *Réanimation*, vol. 12, pp. 510–518, 2003.
- [40] Brockow K., “Contrast media hypersensitivity,” *scope Probl. Toxicol.*, vol. 209, no. 92, p. 189, 2005.
- [41] T. Almén, “The etiology of contrast medium reactions.,” *Invest Radiol*, vol. 29, no. 1, p. 37\_45, 1994.
- [42] T. Almén, “: the Contrast mediarelation of chemical structure, animal toxicity and adverse clinical effects.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 66, no. 14, p. 2F–8F, Oct. 1990.
- [43] E. R. Harnisch PP, Fontaine H, “Iodixanol. Experience in 1259 patients in the United States,” *Invest Radiol*, vol. 29, p. 236\_237, 1994.
- [44] P. J. Ilett KF, Hackett LP, “Excretion of metrizamide in milk,” *Br J Radiol.*, vol. 54, no. 8, p. 537, 1981.
- [45] F. T. Kubik-Huch RA, Gottstein-Aalame NM, *Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation.* 2000.
- [46] G. DA Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, Kisslo KB, Hlatky MA, “Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization: analysis of 8,517 patients,” *Am J Cardiol*, vol. 65, no. 1481, p. 4, 1990.
- [47] D. C. Aguejouf O, Doutremepuich F, Azougagh Oualane F, “Thrombogenicity of ionic and nonionic contrast media tested in a laser induced rat thrombosis model.” . *Thromb Res*, vol. 77, no. 259, p. 69, 1995.
- [48] B. N. Chronos NA, Goodall AH, Wilson DJ, Sigwart U, “Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology,” *Circulation*, vol. 88, no. 2035, p. 44, 1993.
- [49] R.ELOY, “Thromboembolic risks in angiography : Role of iodinated constrast media,” *Springer Verlag*, vol. 1, p. 69, 1990.
- [50] Conchou F, “Cours d’imagerie médicale A2,” in (ENVT), *Toulouse*, 2007.
- [51] S. Host, D. Krakowiak, and M. Elluin, “EVALUATION ET GESTION DE L’EXPOSITION AU BARYUM,” 2005.
- [52] J.-P. Dillenseger and E. Moerschel, *Guide des technologies de l’imagerie médicale et de la radiothérapie quand la théorie éclaire la pratique.* Masson, 2009.
- [53] N. R. Trenner and H. . A. Taylor, “The Solubility of Barium Sulphate in Sulphuric Acid,” *J. Phys. Chem.*, vol. 35, no. 5, pp. 1336–1344, Jan. 1930.

- [54] B. S. Ba geri, M. A. Mahmoud, R. A. Shawabkeh, and A. Abdurraheem, "Evaluation of Barium Sulfate (Barite) Solubility Using Different Chelating Agents – Different Bases - at High Temperature," *J. Pet. Sci. Technol.*, 2016.
- [55] A. David *et al.*, "IMAGERIE DE PAYS DE RANCE."
- [56] C. Carole Garneau, V. Drouin, M.-C. Miron, and Norman Hogue, "Lavement baryté simple contraste," *Doc. CHU saint jutine*.
- [57] M. Boudiaf, M. Cadi, P. Grenier, and R. Rymer, "Coloscopie virtuelle : technique, indications, résultats et perspectives," *Hépto-Gastro Oncol. Dig.*, vol. 15, no. 2, pp. 117–125, Mar. 2008.
- [58] Vincent Trapes, "Le radiodiagnostic de la hernie diaphragmatique chez le chien : revue d'imagerie," *Vet. Radiol.*, p. 10, 1967.
- [59] C. . Raymond., *Chemistry*. McGrawHill Higher Education, 2007.
- [60] Damien, "Gadolinium : l'heure des questions," 2016. .
- [61] A. P. Jones, F. Wall, C. T. Williams, and Mineralogical Society (Great Britain), *Rare earth minerals : chemistry, origin and ore deposits*. Chapman & Hall, 1996.
- [62] M. Jean, "Profil toxicologique des chélates de gadolinium pour l'IRM : où en est -on ? Complexes de gadolinium et imagerie par résonance magnétique," 2014. .
- [63] F. Barge, A. Cravotto, G. Gianolio, E. Fedeli, *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2006.
- [64] R. Brash, *New directions in the development of MR imaging contrast media*. Radiology. 1992.
- [65] T. Frenzel, P. Lengsfeld, H. Schirmer, J. Hütter, and H.-J. Weinmann, "Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C," *Invest. Radiol.*, vol. 43, no. 12, pp. 817–828, Dec. 2008.
- [66] D. Mannoni, "Annexe I," pp. 1–39, 2001.
- [67] P. C. Inc., "Monographie de produit - Timoptic ®," p. 24, 2016.
- [68] Bayer, "Gadovist ® 1.0," pp. 1–45, 2018.
- [69] S. K. Morcos, "Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability.," *Eur. J. Radiol.*, vol. 66, no. 2, pp. 175–9, May 2008.
- [70] C. C. Tweedle MF, Hagan JJ, Kumar K, Mantha S, *Reaction of gadolinium chelates with endogenously available ions*. Magn Reson Imaging. Radiological Society of North America, Inc., 1991.
- [71] A. Varadarajan JA, Crofts SP, Carvalho JF, *The synthesis and evaluation of macrocyclic gadolinium-DTPA-bis(amide) complexes as magnetic resonance imaging contrast agents*. 1994.
- [72] S. Laurent, L. Vander Elst, and R. N. Muller, "Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents," *Contrast Media Mol. Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 128–137, May 2006.
- [73] G. S. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, *diseases in renal-dialysis patients*. *Lancet*. 2000.
- [74] B. DR, *Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting*. *Eur J Radiol*. 2008.
- [75] G. T, *Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?* *Nephrol Dial Transplant*. 2006.
- [76] et al Marckmann P, Skov L, Rossen K, *et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *J Am Soc Nephrol*. 2006.
- [77] S. D. Kucher C, Steere J, Elenitsas R, Xu X. *Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis with diaphragmatic involvement in a patient with respiratory failure*. *J Am Acad Dermatol*. 2006.

- [78] C. S. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. *Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. Radiology.* 2007.
- [79] al Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R, *Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. Invest Radiol.* 1999.
- [80] al Swan SK, Baker JF, Free R, *Pharmacokinetics, safety, and tolerability of gadoversetamide injection (OptiMARK) in subjects with central nervous system or liver pathology and varying degrees of renal function. J Magn Reson Imaging.* 1999.
- [81] P. MA, *Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? Clin J Am Soc Nephrol.* 2007.
- [82] C.-A. Lamy, *De l'existence d'un nouveau métal, le thallium.* 1862.
- [83] A. H. Audi, Georges; Bersillon, O.; Blachot, J.; Wapstra, "The NUBASE Evaluation of Nuclear and Decay Properties". *Nuclear Physics A. Atomic Mass Data Center.* 2003.
- [84] J. H. McKillop, "Thallium 201 scintigraphy.," *West. J. Med.*, vol. 133, no. 1, pp. 26–43, Jul. 1980.
- [85] A. nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé, "notice ; Dénomination du médicament," 28/05/2014. .
- [86] ANSM, "TL-201-S-1 Chlorure de thallium (201TI) CIS bio international 37 MBq/mL, solution injectable."
- [87] J. Aerts, "Composés radiopharmaceutiques marqués au fluor-18 utilisés en routine clinique : nouvelles méthodes de production et validation animale. Doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, Université de liège novembre," 2008.
- [88] G. P. Moss, *ATOMIC WEIGHTS OF THE ELEMENTS.* 2013.
- [89] B. Firestone, "Table of isotopes. Edité par Shirley V. Chez John Wiley & Sons," 1996.
- [90] J. N. O. Couturier, G. Jerusalem and R. Hustinx., *Sequential positron emission tomography using [18F] Fluorodésoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research.* 2006.
- [91] J. B Hesse , N Vinberg , A. Berthelsen and Ballinge, *Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012.
- [92] Wang J, *Positron emission tomography: Applications in drug discovery and drug development. Curr. Top. Med. Chem.* 2005.
- [93] J.A.Maisonobe, "Caractérisation des tumeurs et de leur évolution en TEP/TDM au 18F-FDG pour le suivi thérapeutique, université paris-sud thèse de doctorat, Spécialité : Physique," p. 18, 2012.
- [94] Hoekstra C , Paglianiti I, Hoekstra and A. Et, "Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods.," *Eur. J. Nucl. Med.*
- [95] A. Zanotti-Fregonara P, Chastan M, Edet-Sanson A, *New fetal doses from 18FDG administered during pregnancy: standardization of dose calculations and estimations with voxel-based anthropomorphic phantoms.* 2016.
- [96] O. W. Boellaard R, Delgado-Bolton R and Al, *procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015.
- [97] B. C. and S. Vesey I, "Nephrography: Simplified technique.," *Radiol*, vol. 55, pp. 827–833, 1950.
- [98] Binz A, "The chemistry of uroselectan.," *J. Urol*, vol. 25, p. 2976 301, 1931.
- [99] R. A. Gardner and R. S. A. Heathcote, "An Experimental Investigation of Uroselectan B," *Br. J. Radiol.*, vol. 5, no. 59, pp. 836–849, Nov. 1932.
- [100] W. C. S. King and W. HartMan, "Organic Synthesis," *Methyl Iodide.*, vol. 2, p. 399, 1943.

- [101] G. M. Bonnemain Bruno, “La découverte du Ténébryl, premier produit uro-angiographique hydrosoluble français.,” *Rev. d’histoire la Pharm.* 83<sup>e</sup> année, vol. 306, pp. 279–284, 1995.
- [102] Parrah JD, Chowdhary, RJ and Gahlot, “Sodium iothalamate 70% w/v solution-an ideal contrast medium for excretory urography in dogs,” *Intas Polivet.*, vol. 2, pp. 74–78, 2001.
- [103] Almen T, “Contrast agent design. Some aspects of the osmolality.,” *Theor. Bio*, vol. 24, no. 26, p. 216, 1969.
- [104] B. Bonnemain and M. Guerbet, *La découverte du Ténébryl , premier produit uro-angiographique hydrosoluble français.* 1904.
- [105] et al Ahn, Y.H., Koh, Y.I., Kim, J.H., “The potential utility of iodinated contrast media (ICM) skin testing in patients with ICM hypersensitivity,” *Korean Med.Sci.*, vol. 30, no. 3, pp. 245–251, 2015.
- [106] R. C. Afssaps LOT, “ULTRAVIST 370 (370 mg d’Iode/ mL), solution injectable, 2013/03/08.”
- [107] L. Menassa Moussa, L. Nabhane, and T. Smayra, “Mise au Point Sur les Réactions D’Hypersensibilité Immédiate aux Produits de Contraste Iodés ( PCI ),” *Leban. Med. J.*, vol. 103, no. 368, pp. 1–5, 2012.
- [108] Guerbet, “La FDA autorise Dotarem® (gadotérate de méglumine), premier produit de contraste macrocyclique et ionique à base de gadolinium aux Etats-Unis.”
- [109] Vidal, “dotarem.” .
- [110] L. Q. . George, *Preparation of Lanthanide Chloride Methanolates Using 2,2-Dimethoxypropane.* 1967.
- [111] Frank . Stetter Hermann Wolfram, *Angewandte Chemie International Edition in English.* .
- [112] H. Knör, S; Modlinger, A; Poethko, T; Schottelius, M; Wester, HJ; Kessler, *Chemistry.* Germany, 2007.

# Résumé

## **Etude chimique et pharmaceutique des produits de contraste radiologiques**

L'objectif de cette étude est d'évaluer la possibilité d'augmenter les intentions des individus à un type des produits pharmaceutiques très utilisés en médecine humaine.

### **En quoi consiste cette étude ?**

Cette étude consiste à observer l'usage des techniques d'imageries médicales et nucléaires afin de décrire les relations qui peuvent exister entre les différents produits de contraste et ces techniques pour le diagnostic précis de différentes maladies.

Les hypothèses fixées au préalable sont au nombre de deux :

- ☞ Chaque technique médicale a besoin des produits spéciaux pour la réaliser.
- ☞ Les conditions d'utilisation des produits de contraste ou des produits radio-pharmaceutiques influencent le degré de clarification de clichés d'imagerie médicale

### **De quoi parlons-nous ?**

CHAPITRE I : les différentes techniques d'imagerie médicale et d'imagerie Nucléaire.

Concernant l'imagerie médicale il est important d'étudier avant tout les rayons x. sont des rayons produits à partir des tubes de Coolidge, lorsque ils traversent le corps humain donne une image de différents couleurs noir et blanc dépend des tissus traversés et des techniques utilisés (La Tomodensitométrie, L'Angiographie et La Radiographie Conventionnelle),

Le deuxième point c'est l'imagerie Par Résonance Magnétique (IRM), qui basé sur le principe de magnétisation des spins des protons de l'eau, après leur stimulation par un champ magnétique et un champ radiofréquence et l'échographie pour visualiser certains organes à l'aide de sons à haute fréquence (les Ultrasons).

Pour l'imagerie Nucléaire nous nous intéressons sur deux techniques : La Scintigraphie et La Tomographie par Emission de Positons, leur rôle centré sur émissions des rayonnements bêta et gamma.

## **CHAPITRE II : Les produits de contraste radiologiques**

Nécessite également de comparer les différents produits, il existe deux types: les produits de contraste et les produits radio-pharmaceutiques. Les conditions d'utilisation d'un produit ou autre c'est selon la technique utilisée dans l'examen et l'état de patient sans oublier les propriétés physico-chimiques : l'osmolalité, la solubilité, la viscosité...etc. Tous ça va conditionner le pourcentage de succès d'examen radiologique.

Cependant, les produits de contraste sont soit des produits hydrosolubles (aqueux) ou liposolubles (huileux) soit ionique ou non ionique et ça va conditionner les effets indésirables et l'interdiction d'usage de ces agents de contraste, Environ des millions d'injections de produit de contraste sont réalisées chaque année principalement des produits iodés, barytés, gadolinés

Les produits de contraste iodés sont utilisés en radiographie par rayon X à cause de l'iode qui a un effet photo électrique et donc atténue ces rayons.

Les produits de contraste barytés sont des produits de choix pour l'examen de tube digestif.

Le Gadolinium  $Gd^{3+}$  est le produit de contraste le plus utilisé en IRM, Grâce à la présence d'un grand nombre des électrons non appariés.

Les produits radio-pharmaceutiques c'est le Technétium qui est utilisé comme un traceur de Potassium donc l'imagerie myocardique, et Fluorodésoxyglucose ( $^{18}F$ ) un traceur de glucose pour le diagnostic des cellules tumorales malignes.

## **CHAPITRE III : étude pharmaceutique des produits de contraste radiologique**

On conclure par le développement de production des produits iodés dès les années et la critique clinique de ces étapes de synthèse puis les étapes de synthèses de Dotarem et le contrôle de qualité de ce produit qui est un exemple d'un agent chélate à base de gadolinium, le produit le plus utilisé en Algérie à cause de leur forte stabilité et de moindre d'effets indésirables.

## المخلص

### دراسة كيميائية ودوائية لمنتجات التباين الإشعاعي

الهدف من هذه الدراسة هو لفت انتباه الأفراد إلى نوع من المستحضرات الصيدلانية المستخدمة على نطاق واسع في الطب البشري على ماذا تعتمد هذه الدراسة؟

تعتمد هذه الدراسة على مراقبة استخدام تقنيات التصوير الطبي والنووي من أجل وصف العلاقات التي قد توجد بين منتجات التباين المحترفة وهذه التقنيات للتشخيص الدقيق لمختلف الأمراض الافتراضات التي تم تحديدها مسبقا هي اثنان

كل تقنية طبية تحتاج إلى منتجات خاصة لتحقيقها

تؤثر شروط استخدام منتجات التباين أو المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية على درجة

وضوح الصورة الطبي

عن ماذا تحدثنا؟

الفصل الأول: التقنيات المختلفة للتصوير الطبي والتصوير النووي

فيما يتعلق بالتصوير الطبي، من المهم دراسة الأشعة السينية. وهي أشعة تنتج من أنابيب كوليديج ، حيث أنها تعبر الجسم البشري وتعطي صورة مختلفة من الألوان السوداء والبيضاء تعتمد على الأنسجة التي تم اجتيازها والتقنيات المستخدمة (الأشعة المقطعية ، تصوير الأوعية والأشعة السينية التقليدية والنقطة الثانية هي التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) ، الذي يعتمد على مبدأ مغنطة مغازل بروتينات الماء ، بعد تحفيزها بواسطة حقل مغناطيسي ومجال تردد راديوي ، وأخيراً التصوير بالموجات فوق الصوتية لتصوير بعض الأعضاء باستخدام أصوات عالية التردد (الموجات فوق الصوتية).

بالنسبة للتصوير النووي ، نحن مهتمون بتقنيتين: التصوير الومضي و التصوير المقطعي بالإصدار

البوزيتروني، حيث يتمحور دورهما حول انبعاثات الإشعاع بيتا وغاما

الفصل الثاني: منتجات التباين الإشعاعي

يتطلب أيضا مقارنة مختلف المنتجات، وهناك نوعان: منتجات التباين والمواد الصيدلانية الإشعاعية. إن شروط استخدام منتج عن غيره يكون وفقاً للتقنية المستخدمة في الفحص وحالة المريض دون نسيان الخصائص الفيزيائية و الكيميائية: الأسمولية ، الذوبانية ، اللزوجة ... إلخ. كل هذا يحدد نسبة نجاح الفحص الإشعاعي. ومع ذلك، فإن عوامل التباين سواء القابلة للذوبان في الماء (مائية) أو الدهنية (الزيوت) إما الأيونية أو غير الأيونية، هي التي تحدد الآثار السلبية وخطر استخدام هذه المواد حيث انه يتم سنويا حقن الملايين من حقن مواد التباين و بشكل رئيسي المنتجات المعالجة باليود ، الباريت ، الغادولينيوم تستخدم منتجات التباين المعتمد باليود في التصوير الشعاعي بالأشعة السينية بسبب اليود الذي له مفعول كهربائي وبالتالي يخفف من هذه الأشعة

لباريوم من المنتجات المفضلة لفحص الجهاز الهضمي

ويعتبر غادولينيوم  $Gd^{3+}$  أكثر وسائط التباين استخداماً في التصوير بالرنين المغناطيسي ، وذلك بفضل وجود عدد كبير من الإلكترونات الفردية.

فيما يتعلق بالمواد الصيدلانية المشعة ، نتحدث عن التاليوم الذي يستخدم كمتنوع للبوتاسيوم ، وبالتالي تصوير عضلة القلب و فلوروديوكسي غلوكوز ( $^{18}F$ ) وهو متنوع للجلوكوز لتشخيص الخلايا السرطانية الخبيثة .

### الفصل الثالث: الدراسة الصيدلانية لمنتجات التباين الإشعاعية

نختم في النهاية بتطور إنتاج منتجات اليود على مدار السنوات ونقدم نقد علمي لهذه الخطوات الصناعية والدراسة الصيدلانية لدوتارام ، ومراقبة الجودة للمنتج كمثال لمخلب الغادولينيوم ، وهو المنتج الأكثر استخداماً في الجزائر بسبب ثباته العالي وتأثيراته السلبية الأقل.

# Abstract

Chemical and pharmaceutical study of radiological contrast products

The objective of this study is to evaluate the possibility of increasing the intentions of individuals to a type of pharmaceuticals widely used in human medicine.

What does this study consist of?

This study consists of observing the use of medical and nuclear imaging techniques in order to describe the relationships that may exist between different contrast products and these techniques for the accurate diagnosis of different diseases.

The assumptions fixed in advance are two in number:

☞ Every medical technique needs special products to achieve it.

☞ The conditions of use of contrast products or radiopharmaceuticals influence the degree of clarification of medical imaging

What are we talking about?

CHAPTER I: the different techniques of medical imaging and nuclear imaging.

Regarding medical imaging it is important to study before, the x-ray. are rays produced from Coolidge's tubes, as they traverse the human body gives an image of different black and white colors depends on the tissues traversed and techniques used (CT, Angiography and Conventional X-ray),

The second point is Magnetic Resonance Imaging (MRI), which is based on the magnetization principle of water proton spins, after their stimulation by a magnetic field and a radiofrequency field and ultrasound to visualize certain organs using high frequency sounds (Ultrasound).

For Nuclear Imaging, we are interested in two techniques: Positron Emission Scanning and Positron Emission Tomography, their role centered on beta and gamma radiation emissions.

CHAPTER II: Radiation Contrast Products

Also requires comparing different products, there are two types: contrast products and radiopharmaceuticals. The conditions of use of a product or other are according to the technique used in the examination and the state of patient without forgetting the

physicochemical properties: the osmolality, the solubility, the viscosity ... etc. All of this is going to condition the percentage of radiological examination success.

However, the contrast products are either water-soluble (aqueous) or fat-soluble (oily) or ionic or non-ionic and will condition the undesirable effects and prohibition of use of these contrast agents, About millions of injections contrast products are produced each year mainly iodized products, barytes, galdoliné

The iodinated contrast products are used in x-ray radiography because of iodine which has an electric photo effect and thus attenuated these rays.

Barium contrast products are products of choice for digestive tract examination.

Gadolinium  $Gd^{3+}$  is the most widely used contrast medium in MRI, thanks to the presence of a large number of unpaired electrons.

Radiopharmaceuticals are Thallium which is used as a tracer of Potassium, therefore myocardial imaging, and Fluorodeoxyglucose ( $^{18}F$ ) a glucose tracer for the diagnosis of malignant tumor cells.

#### CHAPTER III: Pharmaceutical study of radiological contrast products

We conclude by the development of production of iodized products from the years and the clinical criticism of these stages of synthesis then the stages of Dotarem syntheses and the quality control of this product which is an example of a gadolinium-based chelated agent, the most used product in Algeria because of their high stability and less adverse effect