

Comment prévenir la néphrotoxicité des produits de contraste

par Jean Marcotte

Votre patient, M. Oleg Hurry, se remet de ses émotions et des complications antérieures. Sa pression demeure très élevée, ce qui semble indiquer une sténose artérielle rénale. Votre collègue, qui l'a pris en charge pendant quelques jours, vous suggère de procéder d'emblée à une angiographie aorto-abdominale avec angioplastie pour limiter son séjour hospitalier en cas d'une éventuelle sténose artérielle rénale. Sa créatininémie, qui stagne autour de 200 $\mu\text{mol/l}$, vous fait toutefois hésiter. Présente-t-il un risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) par les produits de contraste ? Peut-on utiliser d'autres moyens diagnostiques ? Sinon, comment diminuer les risques d'IRA ?

Description et repérage des patients susceptibles de souffrir d'IRA à la suite de l'utilisation de produits de contraste

De nombreux produits de contraste iodés sont utilisés en imagerie médicale. Habituellement, seuls les produits administrés par voie intra-artérielle ou intraveineuse et excrétés par les reins sont néphrotoxiques. Le *tableau I* décrit certains de ces produits.

Le gadolinium est utilisé principalement en résonance magnétique et ne fait pas partie de la famille des produits de contraste iodés. Il n'entraîne donc habituellement pas d'IRA.

Par définition, l'IRA par les produits de contraste survient rapidement, est normalement non oligurique et est réversible dans un délai de 3 à 5 jours. Il n'y a pas de valeur précise d'augmentation de la créatininémie pour définir ce type d'IRA. Toutefois, les études fixent souvent comme critère une hausse de 44 $\mu\text{mol/l}$ (25 %). Cette augmentation est fréquente chez les patients susceptibles de souffrir d'IRA par les produits de contraste, mais n'a habituellement pas de répercussion clinique. Toutefois, quelques-uns de ces patients souffriront d'une IRA suffisamment grave

pour accroître leur morbidité, prolonger la durée de leur séjour hospitalier et même causer leur mort. Malheureusement, parmi le grand nombre de patients présentant un risque d'IRA, il est très difficile de prévoir lesquels souffriront d'IRA grave. Il faut donc tenir compte de la néphrotoxicité des produits de contraste pour tous les patients afin d'éviter quelques cas d'IRA grave.

Contrairement aux valeurs correspondant à la nécrose tubulaire aiguë (NTA) classique, les patients souffrant d'IRA auront plutôt une natriurèse diminuée et une fraction d'excrétion du sodium (Fe_{Na}) inférieure à 1 % (pour savoir comment calculer la Fe_{Na} , voir l'article « La créatininémie a doublé ! » du Dr Richard Tremblay), malgré une osmolarité urinaire plus importante au début (en raison de l'excrétion urinaire du produit de contraste). Le sédiment urinaire sera normal ou contiendra des cylindres gra-

T A B L E A U I

Certains produits de contraste potentiellement néphrotoxiques

Classe	Osmolarité	Estimé des coûts
Ioniques	1500-2000 mOsm/l	Peu élevés
Non ioniques hyperosmolaires	Élevée	Intermédiaires
Non ioniques « hypo-osmolaires »	600-850 mOsm/l	Environ 1,5 fois plus élevés que les produits ioniques
Non ioniques iso-osmolaires	200-300 mOsm/l	Les plus élevés

Le Dr Jean Marcotte est néphrologue à la Cité de la Santé de Laval.

T A B L E A U II

Patients présentant des risques d'IRA par les produits de contraste

Risque très élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Créatininémie de base > 350 µmol/l
Risque moyennement élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypovolémie importante ● Insuffisance cardiaque grave ● Injection répétée de produits de contraste en moins de 72 heures chez un patient présentant un risque ● Créatininémie de base de 130 µmol/l à 350 µmol/l ou clairance de la créatinine de 60 ml/min ou moins chez un patient souffrant de néphropathie diabétique*
Risque légèrement élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Créatininémie de base de 130 µmol/l à 350 µmol/l ou clairance de la créatinine de 60 ml/min ou moins chez les patients non diabétiques ● Patient sous anti-inflammatoire non stéroïdien ● Dose unique élevée (> 140 ml ?) de produit de contraste particulièrement au cours d'une coronarographie
Risque possiblement légèrement élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Patient sous IECA ? ● Patient très âgé ● Myélome multiple sans insuffisance rénale ?

* Clairance de la créatinine (ml/min) : chez l'homme = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}] \div \text{créatininémie} \times 0,8$;
chez la femme = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}] \div \text{créatininémie}$.

80

nuleux grossiers. Le produit de contraste peut entraîner un faux positif à la lecture de la protéinurie au bâtonnet. Même s'ils sont mentionnés dans la littérature, les outils diagnostiques comme l'augmentation de l'uricosurie, de l'oxalaturie et du taux de diverses enzymes urinaires sont très peu utilisés^{1,2}. Le diagnostic différentiel le plus fréquent est la NTA classique (qui surviendrait par exemple chez un patient en état de choc septique chez qui l'on pratiquerait une tomodensitométrie abdominale avec contraste) et aussi les athéro-embolies qui surviennent au cours d'une angiographie artérielle (voir l'article « L'insuffisance rénale aiguë chez le patient hospitalisé » du D^r Louis Prud'homme).

Malheureusement, il n'y a pas de modèle animal fiable permettant d'étudier la réaction néphrotoxique aux divers produits de contraste³. Deux principaux mécanismes sont présumés responsables, séparément ou de façon additive^{2,4}. Le premier est une vasoconstriction rénale intense causée par une diminution de l'oxyde nitrique ou des prostaglandines (PG) vasodilatatrices ou encore par une augmentation des endothélines ou de l'adénosine qui ont un effet vasoconstricteur. Quoique le rein soit un des organes les mieux irrigués du corps, la partie la plus profonde de la médullaire rénale est une région qui, d'un point de vue physio-

logique, est à la limite de l'hypoxie. De plus, l'anse de Henlé ascendante épaisse est la région du rein qui consomme le plus d'oxygène, ce qui la rend également plus sensible à l'hypoxie. Le second mécanisme comprend une toxicité tubulaire directe du produit de contraste en raison de la création de radicaux libres de l'oxygène (exacerbée par la diminution de l'irrigation rénale causée par une hypovolémie ou par des lésions vasculaires). D'autres mécanismes peuvent également être en cause, comme l'obstruction tubulaire par les urates et les oxalates mentionnés plus haut.

Le *tableau II* indique les catégories de patients présentant un risque d'IRA par les produits de contraste.

Les patients les plus exposés à l'IRA par les produits de contraste sont ceux souffrant d'insuffisance rénale allant de modérée à grave, de néphropathie diabétique confirmée, d'insuffisance cardiaque grave et d'hypovolémie importante ainsi que ceux qui subissent plusieurs examens par les produits de contraste en moins de 72 heures.

Quelques solutions de rechange à l'imagerie par les produits de contraste

La question la plus importante est : l'examen envisagé est-il nécessaire ? Si oui, pourrait-on obtenir les mêmes

renseignements avec un autre ou une combinaison d'exams n'utilisant pas de produits de contraste? Par exemple, l'échographie, la radiographie conventionnelle, la fluoroscopie, la médecine nucléaire et la tomodensitométrie sans contraste sont sécuritaires. L'angiographie par résonance magnétique est de plus en plus disponible au Québec et donne de bons résultats en imagerie intracérébrale, carotidienne, artérielle rénale et artérielle périphérique. Elle devrait être prescrite en premier lieu aux patients exposés à l'IRA par les produits de contraste. Elle a probablement de l'avenir pour la recherche de coronaropathies et de valvulopathies aussi.

La tomodensitométrie hélicoïdale est, elle aussi, de plus en plus accessible partout dans la province. Sans contraste, elle est le premier choix devant l'urographie intraveineuse et l'échographie pour la recherche de calculs néphrétiques⁵. Elle permet, en plus, de repérer la majorité des causes de douleur au flanc, autres que celles qui sont causées par des calculs. La confirmation d'une obstruction urétérale peut s'obtenir par cartographie rénale isotopique avec injection de furosémide.

Avant de rechercher une sténose de l'artère rénale par angiographie, il faut faire la preuve initiale de la répercussion hémodynamique de cette éventuelle sténose par scintigraphie au captopril, par échographie Doppler avec captopril dans certains milieux ou par dosage des rénines centrales.

Selon la littérature américaine, bien que plus chère et nécessitant un appareillage plus sophistiqué, l'angiographie à soustraction numérique, telle qu'elle est connue actuellement au Québec, est la méthode d'avenir pour divers examens artériels ou pour des cavographies, mais en utilisant plutôt du gadolinium avec ou sans dioxyde de carbone (CO₂)^{2,6}.

En ce qui concerne l'évaluation vasculaire périphérique

des membres inférieurs, la mesure des pressions à divers niveaux, l'utilisation de rapport entre divers niveaux (dont cheville/artère brachiale), l'observation de la forme exacte de la courbe de pulsation artérielle et l'échographie Doppler de certaines régions peuvent permettre de mieux préciser, avant la pratique d'une angiographie intra-artérielle, l'anatomie vasculaire d'un patient.

Comment prévenir, à l'aide de médicaments, l'IRA associée aux produits de contraste ?

Lorsqu'un examen avec injection intra-artérielle ou intraveineuse d'un produit de contraste est nécessaire, divers moyens sont quand même disponibles pour limiter l'incidence d'IRA chez les patients qui présentent des risques.

Nous avons déjà mentionné que l'administration répétée de produits de contraste augmente les risques d'IRA. On peut ainsi reporter de quelques jours les examens non essentiels à court terme, particulièrement si le patient est en voie de se rétablir d'une IRA. On peut aussi limiter la quantité de produits utilisée en informant le radiologiste ou l'angiographiste des raisons précises de l'examen, ce qui lui permettra d'aller droit au but. Par exemple, une ventriculographie de contraste au cours d'une coronarographie n'est pas toujours nécessaire lorsqu'on ne veut qu'évaluer l'anatomie coronarienne. Une ventriculographie isotopique nous donnerait la même information sans risque.

Parmi les divers mécanismes possiblement en cause dans l'IRA par les produits de contraste, **le premier, le plus important et le plus facile à corriger est l'hypovolémie qui entraîne une hypoperfusion rénale avant l'injection du produit de contraste.** Fait à noter, aucune étude de qualité ne semble avoir comparé l'hydratation et l'absence d'hydratation⁴. Toutefois, les comparaisons d'études passées portant sur les examens de contraste avec ou sans

Les patients les plus exposés à l'IRA par les produits de contraste sont ceux souffrant d'insuffisance rénale allant de modérée à grave, de néphropathie diabétique confirmée, d'insuffisance cardiaque grave et d'hypovolémie importante ainsi que ceux qui subissent plusieurs examens par les produits de contraste en moins de 72 heures.

L'angiographie par résonance magnétique est de plus en plus disponible au Québec et donne de bons résultats en imagerie intracérébrale, carotidienne, artérielle rénale et artérielle périphérique. Elle devrait être prescrite en premier lieu aux patients exposés à l'IRA par les produits de contraste.

Attitudes à adopter lorsque l'on envisage un examen par un produit de contraste

Le patient présente-t-il des risques ? Si oui, voir les étapes suivantes.

- Peut-on remplacer l'examen par un produit de contraste par un ou plusieurs examens sans contraste ?
- Peut-on limiter la quantité de produits de contraste ? Pour éviter une succession trop rapide d'injection de produits de contraste ou pour laisser le temps au patient de se rétablir d'une NTA d'origine ischémique ou septique, peut-on reporter l'examen de quelques jours ?
- Le patient est-il déshydraté ? Prend-il un AINS ? Est-il hypercalcémique ? Prend-il de la metformine ? S'agit-il d'une IRA obstructive pouvant être corrigée avant l'injection d'un produit de contraste ?
- L'hydratation intraveineuse est-elle prescrite ? Peut-on omettre les diurétiques le matin de l'examen ?
- La N-acétylcystéine est-elle prescrite ?
- Le radiologiste est-il avisé du risque d'IRA de ce patient ? Sinon, il faut le faire, car il pourra ainsi limiter la quantité de produit de contraste et utiliser un agent non ionique de seconde, voire de troisième génération.

hydratation ont imposé l'hydratation comme traitement de base essentiel. Plusieurs études ont, en effet, montré la supériorité de l'hydratation comparativement à d'autres méthodes (notamment l'emploi de diurétiques), mais l'étude la plus probante utilisait un protocole d'hydratation prudent qui n'est réalisable que sur une base hospitalière seulement⁷. Les auteurs y ont clairement démontré les bénéfices de l'hydratation par un soluté de NaCl à 0,45 %, à raison de 1 ml/kg/h commençant 12 heures avant l'examen et se poursuivant jusqu'à 12 heures après. D'autres études, de moindre qualité cependant, ont démontré les bienfaits de l'hydratation orale combinée à l'hydratation intraveineuse sur une période plus courte que 24 heures. Cette méthode s'appliquerait plus aisément sur une base quotidienne. Selon une étude menée auprès de 1620 patients ayant subi des angioplasties coronariennes, avec en moyenne l'injection de 230 ml de produit de contraste⁸, une perfusion de NaCl à 0,9 % est supérieure à une perfusion combinant NaCl à 0,45 % et dextrose à 5 %, à raison de 1 ml/kg/h, lorsque l'hydratation est entreprise le matin même de l'examen avec injection d'un produit de contraste. L'hydratation orale seule semble donner des résultats insatisfaisants. Pour l'instant, les experts suggèrent

encore la perfusion de NaCl à 0,45 % à 1 ml/kg/h pendant 24 heures² lorsque le patient est hospitalisé. Chez les patients non hospitalisés ou dans les cas d'urgence, il semble préférable, pour atteindre plus rapidement un apport sodé intraveineux adéquat, d'utiliser du NaCl à 0,9 %, à un débit plus élevé, tout en étant prudent quant au risque d'insuffisance cardiaque.

L'utilité des diurétiques, qu'ils soient osmolaires (mannitol, par exemple) ou non (furosémide, par exemple), n'a jamais été prouvée. Ces derniers ont parfois des effets délétères⁷ lorsqu'ils sont administrés de façon systématique au cours d'examens par des produits de contraste iodés. De façon pratique, on peut omettre les diurétiques le matin de l'examen ou encore en réduire les doses chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque grave.

Le second mécanisme en cause dans la pathogenèse de l'IRA sur lequel nous pouvons possiblement agir est la production de radicaux libres de l'oxygène.

C'est pourquoi certaines personnes ont songé à utiliser la N-acétylcystéine pour prévenir l'IRA. Ce médicament est déjà employé sous forme intraveineuse ou orale liquide (Mucomyst®, Parvolex®) pour traiter les intoxications par l'acétaminophène. En aérosol, il sert d'agent mucolytique pour dégager les voies respiratoires. Ses effets secondaires sont l'intolérance digestive, parfois l'hyperthermie ainsi que des étourdissements. De rares cas d'allergies ont été signalés. Lorsque ce médicament est pris par voie orale, le pic sérique survient de une à deux heures après l'ingestion. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration, organisme chargé de la surveillance des produits pharmaceutiques, le classe dans la catégorie B quant à l'utilisation pendant la grossesse, donc sans risques évidents pour le fœtus². La posologie suggérée dans plusieurs études et par les experts est de 600 mg par voie orale deux fois par jour, la veille et le jour de l'examen^{2,4,9}. En comparaison, la posologie en cas d'intoxication par l'acétaminophène, selon la monographie, est de 5000 mg toutes les 4 heures pour un adulte de 70 kg. À noter que la première étude sur la N-acétylcystéine ayant modifié notre pratique employait aussi l'hydratation intraveineuse par du NaCl à

0,45 % (1 ml/kg/h) commençant 12 heures avant l'examen, pour une durée totale de 24 heures⁹. Les auteurs utilisaient également un agent non ionique, hypo-osmolaire (de seconde génération) en quantité relativement modeste, soit 75 ml. Plusieurs autres études de qualité variable ont montré les bienfaits de ce médicament ou parfois son manque d'efficacité, notamment lorsque la dose du produit de contraste dépassait 140 ml¹⁰. Comme il n'y a pas de preuves que la N-acétylcystéine soit délétère, les experts recommandent de l'utiliser d'emblée chez le patient susceptible de souffrir d'IRA^{2,4}. La N-acétylcystéine se prescrit sous forme liquide, à raison de 3 ml ou 600 mg. Dans certains pays, elle est disponible sous forme de comprimés. En cas d'examen d'urgence demandé le jour même, on pourrait être tenté d'utiliser des doses plus fortes, par exemple 1200 mg immédiatement, à répéter au bout de 4 à 6 heures.

Le troisième moyen de diminuer les risques d'IRA est l'utilisation des produits non ioniques de moindre osmolarité. Malgré des études importantes initiales qui ne montraient pas de différence entre les agents ioniques et non ioniques, ou entre les agents non ioniques de première et de seconde génération, l'analyse combinée de nombreuses études amène les experts à recommander d'emblée des agents non ioniques de seconde génération (hypo-osmolaires) chez les patients susceptibles de souffrir d'IRA^{1,2,4}. Les patients qui ne sont pas à risque peuvent recevoir des agents ioniques. Il existe actuellement une controverse quant à l'utilisation de produits non ioniques de seconde génération par rapport à ceux de troisième génération (iso-osmolaires). Des études ont montré des différences statistiquement significatives dans le taux de réduction de l'IRA, mais pas assez convaincantes d'un point de vue clinique pour justifier le coût lié à l'utilisation des produits de troisième génération seulement^{3,11}. D'autres études n'ont montré aucune différence^{12,13}. Les prochaines années nous apporteront la réponse.

D'autres mécanismes en cause dans la pathogenèse de l'IRA ont été évalués. Après certaines études initialement en faveur des molécules suivantes, plusieurs autres viennent discréditer l'utilisation de la théophylline² (antago-

niste de l'adénosine), de la dopamine¹⁴ à petite dose (ayant présumément un effet vasodilatateur sur les artères rénales), du captopril² et de diverses autres molécules non disponibles commercialement².

Il est tout à fait logique de réduire les risques d'IRA en omettant les autres produits néphrotoxiques, particulièrement les AINS, et de corriger au préalable l'hypercalcémie. Il est parfois possible de remédier à une insuffisance rénale obstructive avant de procéder à un examen par produits de contraste. On peut aussi laisser quelques jours à une NTA ischémique ou septique pour s'améliorer. En raison d'un risque accru d'acidose lactique, les patients souffrant d'insuffisance rénale et cardiaque ne devraient pas prendre de metformine. Toutefois, si ce médicament est utilisé chez ces patients, il est préférable d'interrompre le traitement deux jours avant et après l'examen. Le rôle des inhibiteurs des canaux calciques dans la prévention de l'IRA par les produits de contraste chez l'être humain n'est pas très clair, mais il est logique. Les inhibiteurs se sont révélés utiles chez l'animal et dans le cadre de petites études chez l'homme et n'ont habituellement pas d'effets délétères. Il faut donc au moins poursuivre l'emploi de ce type de médicaments le jour des examens avec contraste. Des études sont en cours pour éclaircir ce sujet.

L'hémodialyse prophylactique, dans les heures suivant un examen par injection d'un produit de contraste chez un patient atteint d'insuffisance rénale chronique avancée, n'est ni bénéfique¹⁵ ni recommandée en raison des complications que peut occasionner l'installation d'un cathéter veineux central temporaire, nécessaire dans plusieurs cas.

À noter que toutes les mesures de prévention utilisées diminuent, mais n'annulent pas les risques d'IRA par les produits de contraste.☹

Date de réception : 28 juillet 2003

Date d'acceptation : 7 janvier 2004

Mots clés : produit de contraste radiologique, insuffisance rénale aiguë, angiographie par résonance magnétique, néphropathie diabétique, N-acétylcystéine

Bibliographie

1. Brenner BM. *The kidney*. 5^e éd. Boston (Massachusetts) : WB Saunders

Parmi les divers mécanismes possiblement en cause dans l'IRA par les produits de contraste, le premier, le plus important et le plus facile à corriger est l'hypovolémie.

R E P È R E

- Company. 1996; 1686-7.
2. Rudnick MR, Rose BD. Radiocontrast media-induced acute renal failure. *UpToDate* 2003; 11 (1).
 3. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 491-9.
 4. Curhan GC. Prevention of Contrast Nephropathy. *JAMA* 2003; 289 (5): 606-8.
 5. Smith RC, Levine J, Dalrymple NC, Barish M, Rosenfield AT. Acute Flank Pain: a modern approach to diagnosis and management. *Seminars in ultrasound, CT, and MRI* 1999; 20 (2): 108-35.
 6. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiffl H. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 824-8.
 7. Solomon R, Werner C, Mann D, Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331 (21): 1416-20.
 8. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U et coll. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
 9. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 180-4.
 10. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G et coll. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (2): 298-303.
 11. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72 (859): 701-3.
 12. Jakobsen JA, Berg KJ, Kjaersgaard P, Kolmannskog F, Nordal KP, Nossen JO et coll. Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention. *Nephron* 1996; 73 (4): 549-56.
 13. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S et coll. Effects of a dimeric versus a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with a mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998; 8 (1): 144-7.

S U M M A R Y

How to prevent radiocontrast media-induced acute renal failure. Radiocontrast media-induced acute renal failure is observed more frequently in patients with renal insufficiency (especially if diabetics), who are dehydrated, who suffer from congestive heart failure, or who receive frequent or large doses of radiocontrast media. In these high-risk patients, radiocontrast media-induced acute renal failure can be partially prevented if patients are well hydrated, receive N-acetylcysteine and if low osmolar non-ionic radiocontrast media are used. In these patients, before ordering a radiological study with intravenous or intra-arterial infusion of radiocontrast media, one should explore other alternatives, such as unenhanced helicoïdal CT-scan instead of intravenous pyelography for flank pain episodes, or magnetic resonance angiography instead of conventional angiography. Also, waiting a few more days before repeating the infusion of radiocontrast media is advisable.

Key words: contrast media, acute renal failure, magnetic resonance angiography, diabetic nephropathy, N-acetylcysteine.

14. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdoolah-Abram T, Fuschs S et coll. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (6): 1682-8.
15. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M et coll. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.

FMOQ – Formation continue

La FMOQ sous d'autres cieux

Du 8 au 26 mai 2004, Strasbourg, France
Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499

