

TOXICITÉ RÉNALE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

par

F. MARTINEZ*

L'extraordinaire essor des techniques de radiologie interventionnelle nous conduit à exposer régulièrement des patients au potentiel néphrotoxique des produits de contraste iodés (PCI) [1, 2]. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) secondaire aux PCI fait partie du trio de tête des IRA acquises à l'hôpital [3]. C'est une nécessité que de connaître les meilleures modalités de prévention de la toxicité de ces produits. Les néphrologues – en partenariat avec les radiologues, les cardiologues et les pharmaciens hospitaliers – sont les mieux placés pour diffuser à l'ensemble de la communauté médicale les règles de prévention de la néphrotoxicité des PCI.

L'évaluation clinique rigoureuse de la toxicité rénale des PCI et de ses méthodes de prévention est relativement récente, elle était pratiquement inexistante jusqu'à il y a une quinzaine d'années. Aujourd'hui, la littérature médicale dans ce domaine est si abondante qu'il est difficile d'en extraire un message clair. L'objectif de cette synthèse est d'essayer de clarifier les positions parfois contradictoires que donne la lecture des revues quant à la prévention de la néphrotoxicité des PCI.

DÉFINITION, FORMES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC

Il n'existe pas de définition réellement consensuelle de l'IRA aux PCI. Les deux définitions les plus communément admises et retenues dans les études récentes sont une augmentation de plus de 25 p. 100 de la créatininémie de base ou une augmentation de 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) de la valeur de la créatininémie, survenant dans les 72 heures qui suivent l'injection du produit [4-6]. Ces modifications de la créatininémie, en règle réversibles, ne sont pas de simples variations « biologiques ». En effet, des études ont montré que la morbi-mortalité non rénale, des

* Service de transplantation rénale adulte, Hôpital Necker, Paris.

patients subissant ce type de réduction aiguë de la filtration glomérulaire était significativement plus importante que celle des patients non affectés [7, 8]. L'IRA aux PCI commence en règle immédiatement après la procédure radiologique [9]. L'augmentation de créatinine est manifeste avant la 48^e heure et la décroissance de la créatininémie débute souvent entre le 3^e et le 5^e jour pour être complète en 10 à 14 jours. La diurèse est usuellement conservée. Le recours à la dialyse est rarement nécessaire, et concerne les patients les plus à risque. La nécessité de mettre en œuvre une technique de dialyse sélectionne un sous-groupe de patients chez qui le pronostic vital est fréquemment engagé, comme dans toute IRA. Dans une étude portant sur 1800 patients ayant subi consécutivement une coronarographie la fréquence de l'IRA était de 14,4 p. 100 et le recours à la dialyse était nécessaire chez 0,8 p. 100 des patients [10]. La mortalité hospitalière des patients traités par dialyse était de 36 p. 100 et leur survie à 2 ans n'était que de 19 p. 100 [10].

La notion d'exposition au toxique et la survenue des accidents chez des patients à risque rendent le diagnostic d'IRA aux PCI habituellement simple. Toutefois, il faudra se garder de poser ce diagnostic par excès et ne pas méconnaître certaines causes fréquentes d'IRA survenant en milieu hospitalier : IRA fonctionnelle (hypotension, déshydratation, troubles du rythme, IEC) ou septique, autres causes toxiques (AINS, sels de platine, aminosides, antiviraux), myélome, hypercalcémie, obstacle sur les voies urinaires, maladie des embolies de cholestérol. Ce dernier diagnostic peut aussi être envisagé après une procédure de radiologie vasculaire [11], mais comporte quelques caractéristiques qui permettent de le distinguer de l'IRA aux PCI : l'altération fonctionnelle rénale y est plus tardive (quelques jours ou semaines) et s'associe à un livedo et à de fréquentes anomalies de la perfusion distale (« orteil bleu ou pourpre »). Une hyperéosinophilie et une hypocomplémentémie sont possibles. L'état général peut être franchement altéré réalisant un tableau d'angéite systémique. En règle, l'évolution de la maladie des embolies de cholestérol n'est ni spontanément ni rapidement favorable [12].

Le traitement de l'IRA avérée aux PCI ne comporte pas de grande particularité. Comme pour toute IRA, il faudra veiller au maintien d'un état hémodynamique et d'un équilibre hydro-électrolytique satisfaisants, aucune nouvelle agression néphrotoxique ne doit survenir. Le recours précoce à l'hémodialyse, même s'il permet d'épurer une certaine quantité du PCI, n'a pas d'effet favorable sur l'évolution de la fonction rénale [13, 14].

FRÉQUENCE ET FACTEURS DE RISQUE

Dans une étude portant sur 16 248 patients recevant de l'iode par voie veineuse ou artérielle [8], la fréquence de l'IRA était proche de 1 p. 100 (183 cas). La mortalité des patients ayant développé cet accident était 5 fois supérieure à celle des patients de même âge ayant un même niveau initial (34 versus 7 p. 100). Les IRA aux PCI étaient associées à une nette sur-morbidité regroupant infections, accidents hémorragiques, trouble de la vigilance et dysfonction respiratoire. Globalement, au sein d'une population non sélectionnée, la fréquence des IRA aux PCI est de l'ordre de 2 p. 100. Ce chiffre reflète mal une grande variabilité de la fréquence [9, 15] de cet accident en fonction de la population concernée [2]. Le fac-

teur de risque le plus important est l'existence d'une insuffisance rénale chronique (IRC), le risque d'IRA aux PCI est très fortement lié au degré d'insuffisance rénale. Si l'insuffisance rénale est absolument isolée (situation rare) et que la clairance de la créatinine (Cl. Cr.) est supérieure à 50 ml/min, sans autre comorbidité, le risque d'IRA est très faible. Mais de nombreux autres facteurs de risque vont pouvoir majorer le risque associé au degré d'IRC, pouvant le rendre très significatif pour des Cl.Cr. supérieures à 50 ml/min. Ces facteurs comportent : le diabète sucré, l'âge supérieur à 70 ans, l'insuffisance cardiaque, les déshydratations et hypovolémies efficaces, le myélome, l'administration d'autres néphrotoxiques (ciclosporine, aminosides, AINS, sels de platine, antiviraux, IgIV, répétition des PCI), l'existence d'une protéinurie [9, 16].

Ainsi, le risque est presque nul dans une population ayant une fonction rénale strictement normale et aucun autre facteur de risque, et va croître progressivement pour dépasser 50 p. 100 dans une population caractérisée par une insuffisance rénale avancée (Cl. Cr. < 15 ml/min) ou une insuffisance rénale sévère (Cl.Cr. < 30 ml/min) associée à un diabète sucré ou une insuffisance cardiaque. La particularité des patients ayant une IRC sévère (surtout si elle est associée à un diabète et une dysfonction cardiaque) est que le recours aux techniques d'épuration extrarénale peut devenir définitif après l'accident aigu, précipitant de quelques mois ou plus le début de la dialyse chronique [17].

Il semble que le diabète sucré sans néphropathie ne soit pas un facteur de risque significatif [6]. Toutefois, le diabète est un tel facteur de risque de néphropathie qu'il convient d'être prudent dans cette population. Le myélome, sans dysfonction rénale, est associé à un faible risque voisin de 2 p. 100, n'interdisant pas l'utilisation très prudente des PCI [18].

MÉCANISMES DE L'IRA AUX PCI

Plusieurs mécanismes agissent en intrication pour expliquer l'IRA secondaire aux PCI [1]. Chez l'animal de laboratoire, comme chez l'homme, l'IRA ne survient qu'en cas de facteurs de risque associés, représentés dans ce cas par un conditionnement expérimental [19-21]. Les mécanismes de cette IRA incluent : vasoconstriction rénale, diminution de la vasodilatation induite par le NO ou certaines prostaglandines, toxicité directe sur la cellule tubulaire, production excessive de radicaux libres, augmentation des besoins en oxygène en période ischémique, augmentation multifactorielle de la pression intratubulaire (effet diurétique, obstruction tubulaire, hyperviscosité urinaire). Les altérations fonctionnelles des globules rouges, cellules porteuses de forts équipements anti-oxydants, ne sont pas à négliger. Les dérivés réactifs de l'oxygène pourraient être des médiateurs essentiels de la cytotoxicité sur les cellules tubulaires, expliquant en partie l'effet protecteur d'agents anti-oxydants comme l'acétylcystéine [22].

Les principaux médiateurs de la vasoconstriction rénale sont probablement l'endothéline, l'adénosine, et l'hyperosmolalité du PCI [23]. En fonction des conditions expérimentales, les effets des PCI sur la circulation rénale peuvent s'avérer opposés. Ainsi, chez le rat, le iothalamate augmente le débit sanguin rénal médullaire en situation basale, mais entraîne des phénomènes ischémiques prononcés et une nécrose des cellules tubulaires de la branche ascendante large si le

tonus vasodilatateur transmis par les prostaglandines et le NO est bloqué. Les cellules tubulaires de la zone médullaire externe du rein sont très sensibles à l'hypoxie. Dans cette zone, la balance perfusion/consommation d'oxygène est facilement déséquilibrée vers une hypoxie cellulaire relative ou absolue [24]. La vascularisation de cette zone est très finement régulée par de multiples médiateurs (prostaglandines, NO, angiotensine II, adénosine, endothéline, peptide atrial natriurétique,...). Ces médiateurs représentent tous des cibles potentielles pour la prévention pharmacologique de la toxicité rénale des PCI. Toutefois, les différences entre l'animal et l'homme concernant la régulation de la circulation rénale, associées à l'inhomogénéité des situations cliniques font qu'il est souvent difficile, voire impossible d'identifier chez l'homme les effets protecteurs de nombreuses molécules ayant un intérêt préventif expérimental. Certains agents se sont avérés néphroprotecteurs chez l'animal (ANP, antagoniste de l'endothéline), mais peuvent aggraver la dysfonction rénale induite par les PCI chez l'homme. Toute hypothèse concernant la néphroprotection, doit être validée chez l'homme, à large échelle, et ne pas quitter trop rapidement le domaine expérimental.

PRÉVENTION

Le meilleur traitement de la néphrotoxicité des PCI est préventif. Il comporte de multiples aspects.

Dépistage des patients à risque

Le dépistage des patients à risque, passe par une mesure de la créatinine chez tous les patients à risque d'atteinte rénale (hypertendus, diabétiques, protéinuriques, antécédent de néphropathie ou de toute affection de l'appareil urinaire, présence d'un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire, âge > à 70 ans, antécédent de néoplasie, infection,...). Cela revient à réaliser un dosage de créatinine chez un grand nombre de patients. Une fiche d'évaluation des patients, distribuée ou adressée au moment de la prise du rendez-vous peut faciliter ce dépistage. Elle comporte l'intérêt supplémentaire de dépister les patients à risque de réaction allergique ou allergoïde, les femmes susceptibles d'être enceintes, les patients traités par biguanides ou consommant fréquemment des néphrotoxiques (AINS).

Alternatives aux PCI, le CO₂, le gadolinium

Chaque fois que cela est possible, quand ils offrent de bonnes performances diagnostiques, les examens sans PCI seront privilégiés chez les patients à risque. Sauf urgence vitale, aucun examen iodé ne doit être réalisé chez un patient ayant une créatinine > à 200 $\mu\text{mol/l}$ ou une Cl.Cr. < 30 ml/min sans qu'une réflexion soit conduite pour considérer toutes les alternatives à l'injection du PCI. Nous insistons en particulier sur les techniques d'imagerie vasculaire périphérique par résonance magnétique. Certains chirurgiens vasculaires acceptent d'entreprendre une chirurgie de revascularisation périphérique sur les seules images d'IRM [25-27] artérielle. La technique de résonance magnétique est aussi adaptée à l'imagerie de l'appareil uri-

naire (Uro-RM). La scannographie peut ne pas comporter d'injection de PCI. Si l'injection est souvent indispensable pour l'imagerie des tumeurs, elle ne l'est que rarement pour l'imagerie des lithiases de l'appareil urinaire (scannographie spiralee). Pour l'imagerie vasculaire des membres supérieurs (avant création d'une fistule artérioveineuse), une fine cartographie vasculaire réalisée par écho-Doppler ou IRM peut parfois se substituer aux examens iodés. Si l'opacification vasculaire directe est obligatoire, le recours à des produits de contraste supposés être moins néphrotoxiques que les PCI peut être discuté. Le CO₂ peut être utilisé pour l'imagerie veineuse. Toutefois le produit n'est pas exempt d'une toxicité non rénale significative. Tous les centres ne maîtrisent pas bien la phlébographie gazeuse. Le gadolinium (agent de contraste d'IRM) a été testé comme une alternative aux PCI en radiologie vasculaire [28]. Il apparaît moins néphrotoxique, sans toutefois être dénué d'une néphrotoxicité significative [29]. Le gadolinium n'a pas d'autorisation administrative pour les procédures radiologiques autres que l'IRM. D'autre part sa toxicité non rénale est significative. On ne peut pas aujourd'hui recommander son utilisation large chez les patients à risque de toxicité rénale des PCI. En cas d'utilisation, il ne faudra pas utiliser une dose > 0,3 mmol/kg [30, 31]. Des études sont nécessaires pour préciser l'intérêt des agents de contraste non iodés dans cette situation.

Dose du PCI et répétition des injections

La dose du PCI et la répétition trop rapide des injections sont des facteurs de risque de néphrotoxicité [13, 32, 33]. Des formules ont été développées pour adapter la dose maximum du PCI à la fonction rénale. Une de ces formules consiste à diviser la dose théorique maximum (5 ml/kg) par la valeur de la créatininémie en mg/dl (exemple : 2,5 ml/kg d'iode pour une créatininémie à 2 mg/dl ou 176 µmol/l) [33]. Le bon sens suggère de limiter au maximum la dose de PCI en sachant qu'il est souvent difficile, voire impossible – cas de l'angioscanner pulmonaire – de faire un examen performant avec moins de 1 ml/kg de PCI. La ventriculographie cardiaque qui peut accompagner une coronarographie diagnostique peut être remplacée par une mesure isotopique de la fraction d'éjection ventriculaire. Quant cela est possible, il faut respecter un intervalle d'au moins 3 jours (et si possible 5) entre 2 injections de PCI. Cela permet en particulier d'être certain que la première injection n'a pas été responsable d'une IRA, la deuxième injection pouvant alors avoir des conséquences catastrophiques [13, 32].

Limitation du jeûne avant injection de PCI

La mise à jeûn et sa durée relèvent d'une prescription du médecin radiologue. Le jeûne ne doit pas être systématique [34]. Il est contradictoire avec la nécessité d'une hydratation correcte, il favorise les lipothymies, les hypoglycémies et les vomissements. Il est source d'inconforts et de reports injustifiés d'examens. Dans de rares cas, et pour une durée limitée, le jeûne peut être utile : limiter la vidange biliaire, favoriser la visualisation de la paroi digestive ou du pancréas, faciliter la réalisation de gestes pouvant justifier une sédation ou une anesthésie générale. Dans ce dernier cas, la prescription du jeûne revient à la compétence du médecin anesthésiste-réanimateur : en règle, les aliments solides sont alors interrompus 6 heures avant l'examen et la prise de liquides clairs est possible jusqu'à 2 heures avant l'examen [34].

Osmolalité des PCI et risque de néphrotoxicité

La nature du produit de contraste iodé est importante. Suffisamment d'études ont montré la meilleure tolérance des produits de basse osmolalité (600 à 800 mOsm/kg) par rapport aux produits de haute osmolalité (≥ 1200 mOsm/kg) pour que les premiers soient systématiquement choisis chez les patients à risque [2, 13, 32, 35]. Un débat existe sur l'éventuelle supériorité, en terme de tolérance rénale, des produits iso-osmolaires au plasma (proches de 300 mOsm/kg) par rapport aux produits de basse osmolalité. Deux études suggèrent une meilleure tolérance d'un agent iso-osmolaire, le iodixanol [36, 37], mais d'autres sont divergentes [38, 39]. Les résultats inconstants des études, le coût élevé du produit (iodixanol), un possible effet pro-arythmogène ne nous conduisent pas à en recommander une utilisation large, jusqu'à clarification de la question. Le recours aux PCI les moins néphrotoxiques ne dispense en rien de leur utilisation dans les meilleures conditions possibles (*voir ci-dessous*).

Apports en eau et en sodium

Le contrôle précis de l'état d'hydratation des patients (des apports en eau et en sodium avant et après l'examen iodé) reste un des éléments essentiels de la prévention de la toxicité rénale des PCI, même si l'évaluation de ce point n'a pas toujours été très rigoureuse. Les modalités d'apports en eau et en sodium sont variées. Aujourd'hui, il n'y a que chez les patients les moins à risque que l'on peut se limiter à une simple majoration des apports oraux en eau et en sel (ration hydrique large, alimentation salée, boissons bicarbonatés dans les 48 heures qui entourent l'injection du PCI) [40]. Dans les autres situations, il faut associer à cette mesure un apport intraveineux (IV) en eau et en sodium. Un apport de chlorure de sodium en solution isotonique est préférable à un apport semi-isotonique [41]. Pour les patients à très haut risque, il est prudent de débiter l'apport IV au moins 12 heures avant l'examen à un rythme de 100 ml/heure. La correction d'une éventuelle déshydratation est ainsi obtenue et la tolérance cardiaque de l'apport a pu être vérifiée. Pour les patients à risque intermédiaire, une perfusion IV réalisée le jour de l'examen, débutée dans les 3 à 6 heures précédant l'examen (et poursuivie autant de temps après) et apportant au total 15 à 20 ml/kg de soluté salé isotonique est une alternative acceptable à la perfusion débutée la veille.

Récemment, une étude [42] a montré qu'un apport IV en bicarbonate de sodium était plus efficace qu'un apport en chlorure de sodium (tous deux en solution semi-isotonique), dans la prévention de l'IRA aux PCI. Bien que cette étude soit unique, elle permet probablement de considérer le bicarbonate de sodium comme une alternative au moins équivalente au chlorure de sodium. Le dernier aspect séduisant de cet essai était le caractère rapproché de l'apport IV autour de la procédure radiologique (1 heure avant et pendant 6 heures après) pouvant faire opter pour cette formule en cas d'urgence [42].

Agents pharmacologiques

Le nombre d'essais ayant testé un éventuel effet préventif de divers agents pharmacologiques sur la toxicité rénale des PCI est considérable. Deux revues récentes les analysent en détail [9, 16]. Globalement, les résultats sont très décevants.

AGENTS DIURÉTIQUES, NATRIURÉTIQUES OU DOPAMINERGIQUES

Le mannitol n'améliore pas la prévention de la néphrotoxicité des PCI (coronarographie) déjà assurée par une perfusion de chlorure de sodium semi-osmolaire [43]. Dans la même étude, le furosémide est inefficace et pourrait même majorer légèrement le risque de néphrotoxicité [43]. La dopamine et le peptide atrial natriurétique (PAN, anaritide) sont aussi inefficaces et susceptibles de majorer de façon significative le risque d'IRA des patients à haut risque que sont les insuffisants rénaux sévères diabétiques ou non diabétiques [44, 45]. Dans une étude contrôlée portant sur 247 patients, l'anaritide (PAN) est inefficace, associé aussi à une légère majoration du risque.

Dans l'étude « CONTRAST » portant sur 351 patients (dont la moitié était diabétique), le fénoldopam (agent dopaminergique) s'est avéré inefficace dans la prévention de la néphrotoxicité (34 *versus* 30 p. 100 pour le placebo) secondaire à des angiographies cardiovasculaires [39].

AUTRES AGENTS

De très nombreux agents ont été testés, parfois dans des études méthodologiquement rigoureuses. Pour l'ensemble des agents qui suivent, il est possible de conclure à une inefficacité ou à un rapport bénéfice / risque qui va contre leur utilisation. La liste comporte : les inhibiteurs calciques de courte ou longue durée d'action [9], le captopril, la théophylline [46, 47], la prostaglandine E1 [48]. Dans une étude [49], l'utilisation d'un antagoniste non sélectif de l'endothéline a pratiquement doublé le risque de néphrotoxicité de patients subissant une coronarographie (56 *versus* 29 p. 100). Ce résultat souligne, comme ceux obtenus avec le peptide atrial natriurétique, les différences entre prévention expérimentale et prévention clinique de la toxicité des PCI. La théophylline, chef de file des antagonistes non spécifiques de l'adénosine, a été largement étudiée et plusieurs études ne lui accordent pas de valeur préventive, limitant ainsi la portée des études positives. Ses effets secondaires potentiels (arythmies, convulsions) et son index thérapeutique faible sont d'autres arguments qui vont contre son utilisation. Les études réalisées avec la prostaglandine E1 ne permettent pas de conclure clairement à son effet protecteur rénal. Son profil d'effets secondaires n'est pas en faveur d'une utilisation large.

Cas de la N-acétylcystéine

L'acétylcystéine est un agent anti-oxydant, capteur de radicaux libres [22]. Elle majore les effets biologiques du NO en s'y combinant pour former le S-nitrosothiol, agent plus stable et plus « vasoactif » que le NO. Elle augmente aussi l'expression de la NO-synthase. Pour mémoire, ce médicament est un fluidifiant bronchique, dont l'efficacité est démontrée comme antidote des intoxications sévères au paracétamol. Depuis la première étude du *N Engl J Med* suggérant son efficacité dans la prévention des PCI, ce médicament peu onéreux et au profil de tolérance favorable a fait l'objet d'un véritable engouement avec une multiplication des études, revues et méta-analyses [16, 50-52]. Nous ne les analyserons pas en détail. Comme d'habitude, la multiplicité des études négatives, même si un nombre légèrement supérieur d'études est en faveur

d'une efficacité, s'inscrit contre un effet très spectaculaire du produit. Globalement, associée à une hydratation et à un apport en sodium, l'acétylcystéine semble apporter un bénéfice par rapport aux seuls apports hydrosodés. Aujourd'hui, les arguments qui poussent à utiliser largement la N-acétylcystéine ne sont pas tous rigoureux et associent : balance efficacité / inefficacité plutôt positive, coût faible, excellente tolérance. Une (ou plusieurs ?) sérieuse et large étude contrôlée est nécessaire pour conclure sur ce point. En attendant cette étude, nous conseillons l'utilisation de la NAC, en particulier quand le risque est important ou très important. L'utilisation de la NAC ne doit en rien se substituer à toutes les autres recommandations déjà formulées et synthétisées en conclusion.

Épuration extracorporelle préventive

L'hémodialyse « préventive », visant à éliminer le produit de contraste iodé après procédure angiographique et à prévenir ainsi une éventuelle néphrotoxicité est inefficace pour prévenir le risque rénal. En dehors d'une situation thérapeutique (surcharge, hyperkaliémie, décompensation d'un état urémique latent) elle ne doit pas être utilisée. L'hémofiltration prophylactique s'est avérée intéressante dans une étude portant sur 114 patients insuffisants rénaux (créatininémie > 176 $\mu\text{mol/l}$) devant subir une coronarographie. Une technique d'épuration extrarénale pour IRA était nécessaire chez 25 p. 100 des sujets contrôles contre 3 p. 100 des sujets traités préventivement par hémofiltration. Les auteurs montrent une meilleure survie à 1 an du groupe des patients traités par hémofiltration. Mais qu'est-ce que l'hémofiltration si ce n'est une technique d'épuration extrarénale ? Le recours à l'hémofiltration systématique implique d'imposer une technique d'épuration extracorporelle à 100 p. 100 des patients pour l'éviter chez 25 p. 100 d'entre eux !... Pour une procédure prophylactique, elle apparaît très lourde, en particulier pour les réanimateurs et les néphrologues les plus familiers du cathétérisme veineux central et des circulations extracorporelles chez les patients à haut risque hémorragique. Le sous-groupe des patients (à très haut risque ?) pouvant tirer un éventuel bénéfice certain de cette procédure reste à définir.

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

Elles sont adaptées d'après celles formulées récemment par la société française de radiologie [53].

Les patients à risque sont identifiés (évaluation clinique et biologique, auto-questionnaire). Toutes les alternatives à l'injection de PCI ont été étudiées. Les médicaments néphrotoxiques (AINS) sont interrompus, les diurétiques aussi (48 heures avant) quand cela est possible. Un PCI de faible osmolalité est choisi et le radiologue (ou le cardiologue) sait qu'il devra utiliser la plus faible quantité possible de PCI. Quand cela est possible, pas de jeûne ou un jeûne le plus bref possible.

Patients à très faible risque : Cl. Cr. > 50 ml/min sans autre facteur de risque ou un seul facteur de risque sans dysfonction rénale (risque < 2 p. 100)

On peut se limiter à une hydratation abondante (boissons bicarbonatées), un régime normosodé dans les 48 heures précédant l'examen et une reprise très rapide d'apports riches en eau et en sel après l'examen.

Patients dont le risque est faible ou moyen : Cl. Cr. comprise entre 30 et 50 ml/min sans diabète (risque allant de 2 à 10 p. 100)

Mêmes recommandations que précédemment, associées à une perfusion de soluté salé isotonique dans les heures précédant l'examen, selon les modalités définies plus haut. Si le patient n'est pas en hospitalisation conventionnelle, il est préférable que l'examen iodé n'ait lieu qu'à partir de la fin de la matinée, ce qui permet éventuellement de réaliser l'apport intraveineux en hôpital de jour. La prise de 1200 mg de N-acétylcystéine est conseillée la veille et le jour de l'examen. Elle ne dispense en rien de toutes les autres mesures préventives. La créatinine est impérativement dosée dans les 48 heures qui suivent l'examen.

Patients à haut ou très haut risque : Cl.Cr. inférieure à 30 ml/min, ou comprise entre 30 et 50 ml/min, mais avec de multiples comorbidités (risque > 10 p. 100)

Seule une nécessité absolue va justifier l'injection d'iode. L'avis du néphrologue est sollicité, car il pourra avoir à prendre en charge une IRA secondaire à la procédure. Les patients les plus à risque (créatininémie > 200 $\mu\text{mol/l}$ et maladie diabétique et/ou insuffisance cardiaque) sont prévenus de la possibilité d'un traitement par dialyse en cas d'IRA sévère. L'hospitalisation est systématique, au minimum la veille de l'examen. La perfusion de soluté salé isotonique peut s'effectuer au débit de 100 ml/heure dans les 12 heures précédants et les 12 heures suivant la procédure radiologique. S'il existe une dysfonction cardiaque sévère, un syndrome néphrotique, une cirrhose décompensée, les diurétiques peuvent être conservés pour maintenir la natriurèse. La prise de 1 200 mg de N-acétylcystéine est conseillée la veille et le jour de l'examen. Elle ne dispense en rien de toutes les autres mesures préventives. L'apport en soluté salé est adapté à la fonction cardiaque. La quantité de PCI est la plus faible possible (< 1 ml/kg si possible). La créatinine, le volume urinaire, l'ionogramme sont régulièrement évalués dans les 5 jours qui suivent l'examen.

Procédure d'urgence en présence de facteurs de risque

Le recours à la coronarographie en urgence chez les patients à risque est fréquent. Une éventuelle déshydratation pourra être corrigée rapidement par du soluté salé isotonique. En l'absence de déshydratation, on optera pour l'apport en bicarbonate de sodium une heure avant et jusqu'à 6 heures après l'examen selon le protocole décrit par Merten. La minimisation de la dose de PCI reste de mise. La NAC est administrée le jour même et le lendemain de l'examen.

CONCLUSIONS

Il existe des mesures efficaces de prévention de la toxicité rénale des produits de contraste iodés. Correctement mises en œuvre, elles peuvent éviter un grand nombre d'accidents iatrogènes. Cette revue n'est pas un plaidoyer contre le recours aux PCI. En radiologie interventionnelle, ils sont en règle utilisés dans des affections où le pronostic vital ou fonctionnel est engagé. Ne pas réaliser ces examens pour soustraire des patients à risque aux effets des PCI peut s'avérer un mauvais choix pour l'avenir cardiovasculaire et vital des patients. Mais réaliser un examen iodé chez un patient à risque sans prophylaxie, et a fortiori en le maintenant dans une situation majorant le risque (déshydratation, prescription de toxiques, jeûne injustifié) est une faute tant l'information concernant la prévention de la néphrotoxicité des PCI est aujourd'hui diffusée. Ce domaine illustre la nécessaire étroite communication entre les prescripteurs (ensemble des médecins), les acteurs du geste (radiologues et cardiologues) et ceux qui devront prendre en charge les IRA si la prévention n'a pas été efficace ou mal réalisée (réanimateurs, néphrologues). Des études de prévention sont encore nécessaires ; elles doivent être stratifiées sur le risque (faible ou important) et pour l'intensité de l'accident rénal considéré (modéré ou sévère). Elles doivent être rigoureuses, comportant une prévention de base bien définie, et inclure une évaluation de la morbi-mortalité précoce et jusqu'à un an au moins après la procédure radiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARRETT BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **5**, 125-137.
2. SOLOMON R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int*, 1998, **53**, 230-242.
3. HOU SH, BUSHINSKY DA, WISH JB et al. Hospital-acquired renal insufficiency : a prospective study. *Am J Med*, 1983, **74**, 243-248.
4. BARRETT BJ, PARFREY PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 1449-1450.
5. KATZBERG RW. Urography into the 21st century : new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*, 1997, **204**, 297-312.
6. PARFREY PS, GRIFFITHS SM, BARRETT BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med*, 1989, **320**, 143-149.
7. NIKOLSKY E, MEHRAN R, TURCOT D et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2004, **94**, 300-305.
8. LEVY EM, VISCOLI CM, HORWITZ RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*, 1996, **275**, 1489-1494.
9. GLEESON TG, BULUGAHAPITTIYA S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, **183**, 1673-1689.
10. MCCULLOUGH PA, WOLYN R, ROCHER LL et al. Acute renal failure after coronary intervention : incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*, 1997, **103**, 368-375.
11. RUDNICK MR, BERNIS JS, COHEN RM et al. Nephrotoxic risks of renal angiography : contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – a critical review. *Am J Kidney Dis*, 1994, **24**, 713-727.
12. BELENFANT X, MEYRIER A, JACQUOT C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 840-850.

13. MORCOS SK, THOMSEN HS, WEBB JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity : a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*, 1999, **9**, 1602-1613.
14. FRANK H, WERNER D, LORUSSO V et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 2003, **60**, 176-182.
15. BARTHOLOMEW BA, HARJAI KJ, DUKKIPATI S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*, 2004, **93**, 1515-1519.
16. MORCOS SK. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiographic procedures. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, **16**, 13-23.
17. MANSKE CL, SPRAFKA JM, STRONY JT et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med*, 1990, **89**, 615-620.
18. ALEXANIAN R, BARLOGIE B, DIXON D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*, 1990, **150**, 1693-1695.
19. AGMON Y, PELEG H, GREENFELD Z et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest*, 1994, **94**, 1069-1075.
20. CANTLEY LG, SPOKES K, CLARK B et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int*, 1993, **44**, 1217-1223.
21. YOSHIOKA T, FOGO A, BECKMAN JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int*, 1992, **41**, 1008-1015.
22. SAFIRSTEIN R, ANDRADE L, VIEIRA JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents – a new use for an old drug. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 210-212.
23. WEISBERG LS, KURNIK PB, KURNIK BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int*, 1992, **41**, 1408-1415.
24. HEYMAN SN, ROSEN S. Dye-induced nephropathy. *Semin Nephrol*, 2003, **23**, 477-485.
25. SPINOSA DJ, MATSUMOTO AH, ANGLE JF et al. Renal insufficiency : usefulness of gadodiamide-enhanced renal angiography to supplement CO₂-enhanced renal angiography for diagnosis and percutaneous treatment. *Radiology*, 1999, **210**, 663-672.
26. SPINOSA DJ, MATSUMOTO AH, ANGLE JF et al. Safety of CO(2)- and gadodiamide-enhanced angiography for the evaluation and percutaneous treatment of renal artery stenosis in patients with chronic renal insufficiency. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, **176**, 1305-1311.
27. DEWALD CL, JENSEN CC, PARK YH et al. Vena cavography with CO(2) versus with iodinated contrast material for inferior vena cava filter placement : a prospective evaluation. *Radiology*, 2000, **216**, 752-757.
28. SPINOSA DJ, KAUFMANN JA, HARTWELL GD. Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology : a useful alternative to iodinated contrast media for angiography. *Radiology*, 2002, **223**, 319-325, (discussion 326-317).
29. PRINCE MR, ARNOLDUS C, FRISOLI JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J Magn Reson Imaging*, 1996, **6**, 162-166.
30. THOMSEN HS, ALMEN T, MORCOS SK. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations : a position paper. *Eur Radiol*, 2002, **12**, 2600-2605.
31. STRUNK HM, SCHILD H. Actual clinical use of gadolinium-chelates for non-MRI applications. *Eur Radiol*, 2004, **14**, 1055-1062.
32. RUDNICK MR, GOLDFARB S, WEXLER L et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*, 1995, **47**, 254-261.
33. CIGARROA RG, LANGE RA, WILLIAMS RH et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med*, 1989, **86**, 649-652.
34. ANONYMOUS. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration : application to healthy patients undergoing elective procedures : a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology*, 1999, **90**, 896-905.
35. MOORE RD, STEINBERG EP, POWE NR et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media : randomized clinical trial. *Radiology*, 1992, **182**, 649-655.
36. ASPELIN P, AUBRY P, FRANSSON SG et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 491-499.

37. CHALMERS N, JACKSON RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol*, 1999, **72**, 701-703.
38. CARRARO M, MALALAN F, ANTONIONE R et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency : a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol*, 1998, **8**, 144-147.
39. STONE GW, MCCULLOUGH PA, TUMLIN JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, **290**, 2284-2291.
40. TAYLOR AJ, HOTCHKISS D, MORSE RW et al. PREPARED : Preparation for Angiography in Renal Dysfunction : a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*, 1998, **114**, 1570-1574.
41. MUELLER C, BUERKLE G, BUETTNER HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy : randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 329-336.
42. MERTEN GJ, BURGESS WP, GRAY LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, **291**, 2328-2334.
43. SOLOMON R, WERNER C, MANN D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 1416-1420.
44. WEISBERG LS, KURNIK PB, KURNIK BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1994, **45**, 259-265.
45. KURNIK BR, ALLGREN RL, GENTER FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 674-680.
46. ABIZAID AS, CLARK CE, MINTZ GS et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol*, 1999, **83**, 260-263, A265.
47. ERLEY CM, DUDA SH, REHFUSS D et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 1146-1149.
48. KOCH JA, PLUM J, GRABENSEE B et al. Prostaglandin E1 : a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media ? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 43-49.
49. WANG A, HOLCSLAW T, BASHORE TM et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int*, 2000, **57**, 1675-1680.
50. BIRCK R, KRZOSOK S, MARKOWETZ F et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy : meta-analysis. *Lancet*, 2003, **362**, 598-603.
51. ALONSO A, LAU J, JABER BL et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2004, **43**, 1-9.
52. FISHBANE S, DURHAM JH, MARZO K et al. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 251-260.
53. [HTTP://WWW.SFR-RADIOLOGIE.ASSO.FR/](http://www.sfr-radiologie.asso.fr/).