

Revue Médicale Suisse

Prévention de la néphropathie au produit de contraste : du mythe à la réalité

Auteur : B. Ponte P. Saudan

Numéro : 3008
Sujet: Néphrologie

La prévention de l'insuffisance rénale aiguë liée à l'utilisation des produits de contraste doit être effectuée vu la prévalence de cette affection, en particulier chez les patients avec néphropathie chronique préexistante. Si les vasodilatateurs et l'hémodialyse en prophylaxie n'ont pas d'efficacité prouvée, l'hydratation pré- et postprocédure reste la mesure essentielle. Le bicarbonate de sodium en alcalinisant les urines apporterait une protection supplémentaire. Une quantité faible de produits de contraste hypo- ou isoosmolaires, et l'adjonction d'acétylcystéine à l'hydratation au vu de son absence d'effets secondaires et de son prix modique, sont également recommandées.

stratégie de recherche

Nous avons recherché sur Medline les articles publiés en anglais et français depuis 1990 sur le thème de la néphropathie au produit de contraste. Les mots-clés pour la recherche ont été : contrast-induced nephropathy ou acetylcysteine and nephropathy. Les principales études prospectives randomisées et méta-analyses traitant ce sujet ont été retenues et nous avons finalement sélectionné les articles dont l'impact dans la pratique quotidienne et dans la discussion actuelle nous paraissait le plus important.

introduction

Parmi les patients hospitalisés, la néphropathie au produit de contraste (PC) représente une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et bien qu'elle soit la plus souvent réversible, elle n'en provoque pas moins une augmentation non négligeable de la mortalité hospitalière.¹ Son diagnostic repose sur une élévation de la créatinine sérique M 0,5mg/dl (= 44,2 mmol/l) et/ou M 25% par rapport à la créatinémie de base. Chez 90% des patients développant une IRA sur PC, celle-ci survient classiquement entre 24 et 72 heures après l'examen. La diurèse est généralement conservée, la protéinurie est minime et le sédiment urinaire ne montre que des cylindres granulaires et peu de cellules. Le diagnostic différentiel se pose avec une IRA sur embolies de cholestérol lors de procédures invasives dans l'aorte sus-rénale. Celle-ci apparaît plus tardivement après la procédure et se manifeste généralement par des lésions emboliques aux membres inférieurs (orteils, livedo reticularis) et une éosinophilie ainsi qu'une hypocomplémentémie. A court terme, les IRA survenant après une coronarographie sont associées à davantage de complications liées au geste, une durée d'hospitalisation donc plus longue (8,1 j versus 4,7 j ; $p < 0,001$) et une mortalité quatre fois plus importante à une année (12,1% versus 3,7%).² Les patients à risque de développer une néphropathie liée au PC sont particulièrement ceux présentant une insuffisance rénale chronique ou une hypovolémie concomitante. Les principaux facteurs prédisposants sont résumés dans le [tableau 1](#).

Tableau 1. Facteurs prédisposant au développement d'une néphropathie au produit de contraste

Facteurs favorisant la vasoconstriction	Augmentation du métabolisme ± ↑ Charge osmotique	Anomalies de la microcirculation rénale
Déshydratation Hypovolémie	Diabète (diurèse osmotique) Mannitol	
Insuffisance cardiaque Cirrhose Syndrome néphrotique	Produit de contraste : Volume Ionicité Osmolarité	Insuffisance rénale chronique Néphroangiosclérose Néphropathie diabétique
Médicaments : AINS ciclosporine, FK 506, etc.	Hypertrophie tubulaire (maladies rénales préexistantes)	Age ?
Hypercalcémie	Médicaments : diurétiques	

pathophysiologie

Les mécanismes exacts de la néphropathie au produit de contraste ne sont à ce jour pas totalement élucidés. Seuls existent des postulats basés sur l'expérimentation animale et l'expérience clinique. Les principaux facteurs incriminés sont une perturbation de l'hémodynamique rénale avec une ischémie secondaire ainsi qu'une toxicité tubulaire directe (figure 1).

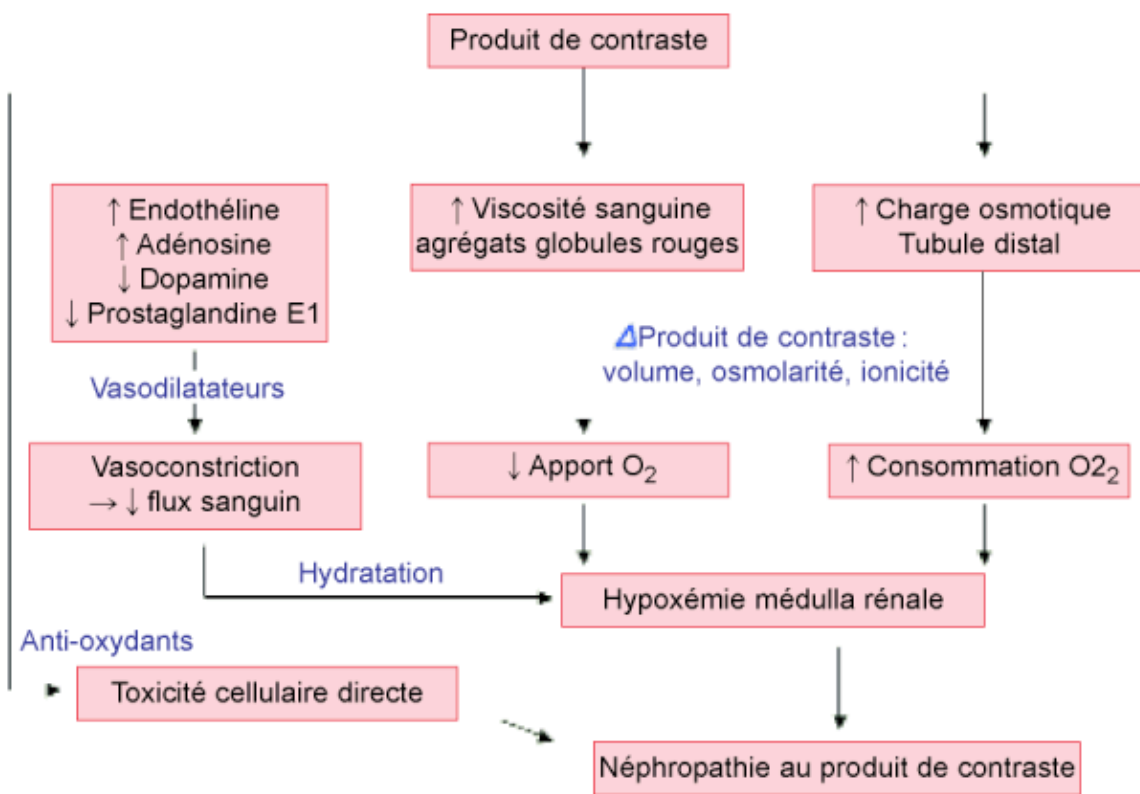


Figure 1. Pathogénèse de la néphropathie au produit de contraste

Chez le rat, l'injection de produit de contraste induit une réponse hémodynamique biphasique : tout d'abord une vasodilatation puis une vasoconstriction avec diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. L'ischémie qui en résulte touche principalement la médulla rénale, plus sensible à l'hypoxie. Différents médiateurs comme l'adénosine, dont la sécrétion semble favorisée par le produit de contraste, l'endothéline ou encore le système rénine-angiotensine sont impliqués dans cette vasoconstriction. Le produit de contraste entraîne un ralentissement du flux sanguin, en raison de sa viscosité, et provoque l'agrégation de globules rouges réduisant encore plus l'apport d'oxygène. De plus, le ralentissement du flux permet d'augmenter le transport actif de solutés à travers le tubule ce qui augmente la consommation en oxygène.

Au niveau des cellules épithéliales tubulaires, une diminution de la perméabilité membranaire, une

augmentation du calcium intracellulaire et une fragmentation de l'ADN surviennent pour aboutir finalement à une apoptose. Concomitamment, une génération de radicaux libres toxiques pour les cellules est observée.³

prévention de la néphropathie au produit de contraste

A la lumière de cette physiopathologie complexe, plusieurs stratégies préventives ont été mises en œuvre ces dernières années, en particulier chez les patients à risque (tableau 2). Il est donc fortement conseillé de calculer la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault ($140 - \text{âge} \times \text{poids (kg)} \times 1,04$ (hommes) et $\times 1,23$ (femmes) / créatinémie) et d'appliquer les mesures de prévention dont l'efficacité a été raisonnablement prouvée chez tous les patients dont la clairance est inférieure à 60 ml/min.

Tableau 2. Résumé des différents moyens de prévention d'une néphropathie au produit de contraste	
Pas de bénéfices	Bénéfices
Mannitol	Hydratation 1ml/kg/h
Furosémide	NaCl 0,9% > NaCl 0,45%
Dopamine	Bicarbonates
Fenoldopam	Produit de contraste non ionique
Anticalciques	Produit de contraste isoosmolaire
Antagonistes adénosine	
Hémodialyse	Hémofiltration ?

Produit de contraste (PC)

Une possibilité de diminuer l'incidence d'une IRA post-PC est l'emploi de produits de contraste moins néphrotoxiques. Les produits de contraste sont définis par leur osmolalité et peuvent être classés en trois catégories : hyperosmolaires (exemple : ioxitalamate, Telebrix 30 méglumine[®], osmolalité 1500 mosm/kg H²O), à basse osmolalité, ce qui est un misnomère car cette définition s'applique par rapport aux produits hyperosmolaires et leur osmolalité est supérieure à celle du plasma (exemple : iohexol, Omnipaque[®] 770 mosm/kg H²O) et isoosmolaires (iodixanol, Visipaque[®], osmolalité 290 mosm/kg H²O). Dans une étude randomisant 1196 patients, dont près de la moitié avaient une IRC modérée, un produit à basse osmolalité, l'iohexol diminuait de plus de trois fois la néphrotoxicité chez les patients avec IRC comparativement à un produit hyperosmolaire, le diatrizoate.⁴ Qu'en est-il des produits isoosmolaires ? Cent vingt-neuf patients diabétiques et insuffisants rénaux chroniques (créatinémie moyenne : 137 ± 46 mmol/l) devant se soumettre à une coronarographie (n = 126) ou une artériographie des membres inférieurs (n = 3) ont été randomisés à recevoir soit de l'iodixanol (isoosmolaire), soit de l'iohexol (hypoosmolaire). Les patients étaient préalablement hydratés (1000 ml NaCl 0,9% ou solution équivalente 12 heures avant et 12 heures après la procédure). Trois jours après la procédure, le groupe ayant reçu de l'iodixanol a eu significativement moins d'augmentation de la créatinémie (augmentation moyenne dans le groupe iodixanol : 11 versus 49 mmol/l dans le groupe iohexol, p = 0,001) et moins d'insuffisance rénale aiguë (définie par une augmentation de 44 mmol /L) dans le groupe iodixanol (2/64 patients versus 17/65 dans le groupe iohexol, p = 0,002). Aucun cas d'IRA sévère (augmentation de 88,4 mmol/l de la créatinémie plasmatique) ne fut à déplorer dans le groupe iodixanol contre dix cas dans le groupe iohexol. Plusieurs caveats s'imposent néanmoins : la cherté du produit (environ 30% plus onéreux), et les patients étudiés ne présentaient qu'une insuffisance rénale modérée.

De plus, lorsque l'iodixanol est comparé à un autre produit de type hypoosmolaire tel que l'iopamidol, aucun avantage sur la fonction rénale n'est retrouvé, suggérant que l'osmolalité du produit n'est pas la seule composante néphrotoxique du produit de contraste.⁵ D'autres études sont donc nécessaires avant de préconiser de routine l'emploi de PC isoosmolaires pour prévenir la survenue d'une IRA sur PC. En revanche, il est bien démontré que le volume du PC joue un rôle et il paraît judicieux chez les patients à risque d'utiliser la plus faible quantité possible.

Vasodilatateurs

Partant du principe qu'une vasoconstriction est à l'origine du développement de la néphropathie au produit de contraste, divers vasodilatateurs ont été étudiés. Les études sur les anticalciques, la prostaglandine E1, la théophylline (antagoniste de l'adénosine) ou la dopamine ne montrent malheureusement aucun bénéfice par rapport à une simple hydratation. Le fenoldopam, un agoniste sélectif des récepteurs dopamine-1, semblait plus prometteur au vu des résultats de petites séries de patients mais récemment un essai randomisant 315 patients à risque n'a pu démontrer un effet protecteur du fenoldopam par rapport au placebo.⁶

N-acétylcystéine

L'acétylcystéine, est connue pour son effet anti-oxydant, et provoque chez l'animal une augmentation du débit sanguin ainsi qu'une diminution de l'apoptose cellulaire et de l'ischémie rénale.⁷ L'acétylcystéine (600 mg 2 x/jour) accompagnée d'une hydratation à base de NaCl 0,45% débutant 24 heures avant l'intervention et se poursuivant le jour de celle-ci, a diminué l'incidence de la néphropathie au PC de 21% à 2% chez 83 patients connus pour une IRC, mais ne recevant que des doses modérées (75 ml) de PC.⁸ Cependant, des études ultérieures randomisées et contrôlées ont eu des résultats divergents.^{9,10} Ce bénéfice de l'acétylcystéine semblerait ne plus être présent lors d'une administration de plus de 140 ml de produit de contraste.¹⁰ Les méta-analyses sur l'emploi de l'acétylcystéine versus placebo ont calculé une réduction du risque relatif de moitié.^{11,12} Cependant, un biais de publication ne peut être exclu et vu l'hétérogénéité des plans des études, il reste difficile de se prononcer sur l'efficacité réelle de l'acétylcystéine, d'autant plus que son mécanisme d'action et la posologie efficace restent à démontrer. En attendant les résultats d'une grande étude randomisée, l'utilisation d'acétylcystéine doit être poursuivie au vu de son faible coût et de son absence d'effets secondaires aux doses employées dans cette indication.

Hydratation

L'importance de l'hydratation dans la prévention de la néphropathie au produit de contraste a été mise en évidence dès 1994 chez 78 patients ayant une insuffisance rénale chronique (créat 186 ± 53 mmol/l) et subissant une coronarographie.¹³ Les patients furent randomisés en trois groupes : hydratation seule avec du NaCl 0,45% 1ml/kg/h 12 heures avant et 12 heures après l'examen (n = 28) ; hydratation et mannitol (n = 25) ; hydratation et furosémide (n = 25). Dans les groupes mannitol, furosémide et hydratation seule, l'incidence d'une néphropathie au produit de contraste, fut respectivement de 28%, 40%, et seulement 11%.

Ultérieurement, l'utilisation du NaCl 0,9% par rapport au NaCl 0,45% a été étudiée chez 1620 patients devant subir une coronarographie.¹⁴ Seulement 0,9% des patients sous NaCl isotonique contre 2% sous NaCl 0,45% ont développé une néphropathie au produit de contraste (p = 0,04 !). Toutefois un seul patient requit la dialyse dans les deux groupes et aucune différence n'apparaît pour la mortalité ou les complications vasculaires. De plus cette étude n'incluait que 20% de patients avec IRC et 16% de diabétiques.

Bicarbonates

En revanche, l'emploi d'une solution de bicarbonate de sodium en lieu et place du NaCl 0,9% administrée 1 heure avant l'administration de PC à raison de 3 ml/kg/h et 6 heures après (1 ml/kg/h) chez 119 patients avec une discrète IRC a permis de diminuer drastiquement de 13,6 à 1,7% l'apparition d'une néphropathie de contraste.¹⁵ L'alcalinisation des urines en réduisant des mécanismes oxydants au niveau de la médulla rénale expliquerait cet effet protecteur. Cette hypothèse est confortée par une étude sur des rats hypovolémiques ou l'alcalinisation des urines par le biais de l'acétazolamide, un faible diurétique inhibiteur de l'anhydrase carbonique, permet également de diminuer l'apparition d'une IRA après de hautes doses de PC.¹⁶

Epuration extrarénale

Contrairement à l'hémodialyse prophylactique qui n'avait pas diminué la survenue d'une IRA postproduit de contraste,¹⁷ l'hémofiltration continue sans soustraction de volume effectuée avant et juste après l'administration de produit de contraste serait bénéfique pour prévenir la survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients à haut risque.¹⁸ Cette méthode permet de maintenir une stabilité hémodynamique plus importante que l'hémodialyse. L'hémofiltration à raison de 1000 ml/heure avec hydratation débutée 4-8 heures avant l'intervention et 18-24 heures après ont été comparées avec une hydratation seule chez

114 patients avec IRC sévère (créatinémie moyenne 265 + 88,4 mmol/l).¹⁸ Une augmentation de plus de 25% de la créatinémie de base n'est survenue que chez 5% des patients hémofiltrés versus 50% des patients ayant eu une hydratation seule ($p < 0,001$). Une épuration extrarénale transitoire a été nécessaire chez 3% des patients hémofiltrés versus 25% du groupe contrôle. Les mortalités hospitalières et à un an ont été également significativement réduites dans le groupe traité par hémofiltration. Cette technique apparaît à première vue donc séduisante pour éviter une IRA sur produit de contraste chez des patients avec IRC sévère.

Néanmoins, cet effet positif ne pourrait être dû qu'à la solution de réinjection employée qui est riche en bicarbonates. Au vu de la lourdeur de la procédure, de sa morbidité potentielle, de son prix et de ce gros doute de son mécanisme d'action, il convient de s'interroger si chez ces patients avec IRC sévère, l'hémofiltration périprocédurale est plus avantageuse qu'une prévention associant hydratation avec une solution de bicarbonates, acétylcystéine et utilisation d'un produit de contraste isoosmolaire.

conclusion

La néphropathie liée à l'utilisation de produits de contraste reste une cause fréquente d'IRA chez les patients à risque, particulièrement ceux avec une IRC. Les mesures de prévention qui peuvent être recommandées sont en premier lieu d'employer une quantité faible de produits de contraste hypo-ou isoosmolaires, et une hydratation pré- et postprocédure avec du NaCl 0,9% ou 0,45%. Le bicarbonate de sodium pourrait devenir le produit de référence dans un avenir proche pour la prévention de cette IRA. L'emploi de l'acétylcystéine peut s'adjoindre à l'hydratation au vu de son absence d'effets secondaires et de son prix modique.

Le sujet de cet article a été proposé par le Groupe de praticiens du Nord vaudois.

Bibliographie : 1 Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6. 2 Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105: 2259-64. 3 Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury : Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int* 2003;64:128-39. 4 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;47:254-61. 5 ** Solomon R. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) : A Metaanalysis of Different Contrast Media., American Society of Nephrology Meeting, St-Louis, Miss. 2004. 6 Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy : A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284-91. 7 Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:251-60. 8 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;343:180-4. 9 Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62:2202-7. 10 Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303. 11 Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy : Meta-analysis. *Lancet* 2003 ; 362:598-603. 12 Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. 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. 13 * Solomon R, Werner C, Mann D, 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;331:1416-20. 14 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;162:329-36. 15 * Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate : A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291: 2328-34. 16 Hellman RN NM, Campos S, Hosford M, et al. Acetazolamide is renoprotective in a rat model of high dose contrast media induced renal failure. American Society of nephrology meeting, Saint-Louis, Miss. 2004. 17 Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111:692-8. 18 Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40.

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

www.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :

www.medhyg.ch/formation/article.php?sid=30207