

PRÉVENTION DE LA NÉPHROPATHIE AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

COUSIN F (1), MOÏSE M (1, 2), ILBERT C (3), MEUNIER P (2), JOURET F (3)

RÉSUMÉ : La néphropathie aux produits de contraste iodés (NPCI) est une complication rénale survenant après l'administration de certains agents de contraste utilisés en imagerie médicale. La NPCI cause une insuffisance rénale aiguë de gravité variable. La physiopathologie de la NPCI est probablement multifactorielle : elle implique (i) une vasoconstriction rénale induisant une hypoxie tissulaire et (ii) une possible toxicité directe des dérivés iodés entraînant inflammation et nécrose tubulaire. Plusieurs facteurs de risque sont associés à la NPCI, liés tantôt à la procédure elle-même, tantôt aux comorbidités du patient. La préexistence d'une insuffisance rénale chronique, d'une déshydratation, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un diabète ou d'une hypotension artérielle a, notamment, été associée à un risque accru de NPCI, tel que résumé dans le score de Mehran. La prévention de la NPCI repose essentiellement sur une hydratation i.v. adéquate avant et après la procédure, ainsi que sur l'administration de volumes de contraste aussi faibles que possible. Chez les patients à haut risque de NPCI, l'utilisation de metformine et/ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens concomitante à l'injection de PCI est formellement contre-indiquée, et la vérification de la fonction rénale à J3-J7 après l'examen radiologique est requise.

MOTS-CLÉS : *Produits de contraste - Insuffisance rénale aiguë - Nécrose tubulaire aiguë - Prévention*

PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY

SUMMARY : Contrast-induced nephropathy (CIN) is a renal complication occurring after the administration of iodinated contrast agents routinely used in medical imaging. CIN causes acute renal failure of varying severity. The pathophysiology of CIN is probably multifactorial: it involves (i) renal vasoconstriction inducing tissue hypoxia, and (ii) a possible direct toxicity of iodine derivatives leading to tubular inflammation and necrosis. Several risk factors are associated with CIN, some related to the procedure itself, others to the patient's co-morbid profile. In particular, the pre-existence of chronic renal failure, dehydration, congestive heart failure, diabetes or hypotension has been associated with an increased risk of CIN, as summarized in the Mehran score. Prevention of CIN relies essentially on adequate i.v. hydration before and after the procedure, and on the administration of the lowest possible volumes of contrast. In patients at high risk of CIN, the use of metformin and non-steroidal anti-inflammatory drugs is contraindicated at the time of contrast medium i.v. injection. In these patients, renal function assessment after 3-7 days post imaging is required.

KEYWORDS : *Contrast media - Acute kidney injury - Acute tubular necrosis - Prevention*

LE CONTRASTE EN IMAGERIE MÉDICALE

Les produits de contraste sont un élément clef de l'imagerie médicale. Suivant la technique et le timing de l'acquisition, ils permettent, de façon plus ou moins dynamique, l'opacification digestive ou urinaire, l'étude vasculaire et le rehaussement tissulaire. Nous ne parlerons pas, dans cet article, des produits d'opacification digestive ou des produits à base de chélates de gadolinium utilisés en IRM. Nous nous concentrerons sur les produits de contraste iodés utilisés en injection intravasculaire lors de CT-scanners et d'angiographies par soustraction numérique. Comme ces techniques sont basées sur les rayons X, l'image obtenue est dépendante de l'absorption du tissu traversé. Ces produits de contraste sont construits autour d'atomes d'iode (numéro atomique Z 53) fixés dans un

ou plusieurs cycles benzéniques (composés de 6 atomes de carbone) dont l'effet atténuant («opacifiant») est dépendant de l'effet photo-électrique. L'absorption sera donc directement dépendante de la concentration d'iode. En pratique et selon l'utilisation, des concentrations de 270 à 350 mg d'iode par ml sont nécessaires.

Les produits de contraste iodés (PCI) sont classifiés selon leurs propriétés physico-chimiques : monomères ou dimères; ioniques ou non; osmotiques ou non. Les premiers PCI étaient des monomères ioniques hyperosmolaires (osmolarité jusqu'à 5 à 6 fois supérieure à celle du sang). Les PCI modernes, via le développement de monomères non-ioniques ou de dimères ioniques permettant d'augmenter la quantité d'atomes d'iode par molécule, ont une osmolarité bien plus proche de celle du sang et un meilleur profil de sécurité.

Suivant leur site d'injection, trois schémas de circulation peuvent être dégagés :

- *l'injection intraveineuse*. Celle-ci concerne les injections au CT-scanner ou lors de gestes interventionnels veineux. Le contraste se distribuant dans le réseau artériel depuis l'aorte, la quantité de PCI atteignant «en premier passage» le parenchyme rénal est limitée et dépend, comme pour tous les autres organes, de sa perfusion.

(1) Services de Médecine Nucléaire et Imagerie Oncologique, CHU de Liège, Liège, Belgique.

(2) Service de Radiodiagnostic, CHU de Liège, Liège, Belgique.

(3) Service de Néphrologie, CHU de Liège, Liège, Belgique.

- *l'injection intra-artérielle avec premier passage rénal*. Celle-ci a lieu lors de gestes interventionnels artériels avec injection depuis un site en amont des reins (crosse aortique, aorte thoracique descendante, aorte abdominale sus-rénale et artères rénales). Dans ce cas, c'est un PCI bien plus concentré qui atteint le parenchyme rénal.

- *l'injection intra-artérielle sans premier passage rénal*. Celle-ci survient lors de gestes interventionnels artériels en aval de l'aorte abdominale rénale ou lors d'injections intéressant sélectivement des branches plus proximales (troncs supra-aortiques, artères bronchiques, artères intercostales postérieures, etc.). Pour les reins, la dynamique circulatoire du PCI est comparable à une injection intraveineuse, même si une faible quantité de PCI peut atteindre les reins en premier passage en cas de reflux dans l'aorte.

LA NÉPHROPATHIE AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

La néphropathie aux produits de contraste iodés (NPCI) est une complication associée à l'utilisation de PCI non-ioniques dans le cadre d'examens d'imagerie médicale (1, 2). *Stricto sensu*, le lien de causalité entre l'utilisation de PCI et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) n'a pas été formellement démontré (3). Dès lors, la balance bénéfice/risque doit être évaluée chez les patients cumulant les facteurs de risque de NPCI afin, d'une part, de prévenir une IRA iatrogène et, d'autre part, de ne pas priver ces patients d'un diagnostic précis requérant du contraste (Figure 1). Par définition, la NPCI se caractérise par une détérioration aiguë de la fonction rénale dans les jours qui suivent l'administration intravasculaire de PCI (4). Selon la terminologie internationale KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes»), l'IRA se définit par (i) l'élévation rapide de la créatininémie et/ou (ii) la chute brutale de la diurèse (5). Typiquement, lors d'une NPCI, la créatininémie augmente de $\geq 0,3$ mg/dl, ou $\geq [1,5x - 1,9x]$ par rapport à la valeur usuelle du patient, au cours des 7 jours post PCI. Il convient de noter que la NPCI peut se manifester de différentes manières, allant d'une élévation modérée et transitoire de la créatinine sérique à une IRA sévère nécessitant une dialyse (6). Les symptômes de la NPCI peuvent inclure une diminution de la production d'urine, des œdèmes, une fatigue, une confusion mentale et des douleurs thoraciques. Dans les cas où la NPCI se développe, une prise en charge rapide et appropriée est essentielle pour prévenir les complications

graves de l'IRA, telles que l'œdème aigu du poumon et les troubles ioniques, et éviter la chronicisation de la maladie rénale.

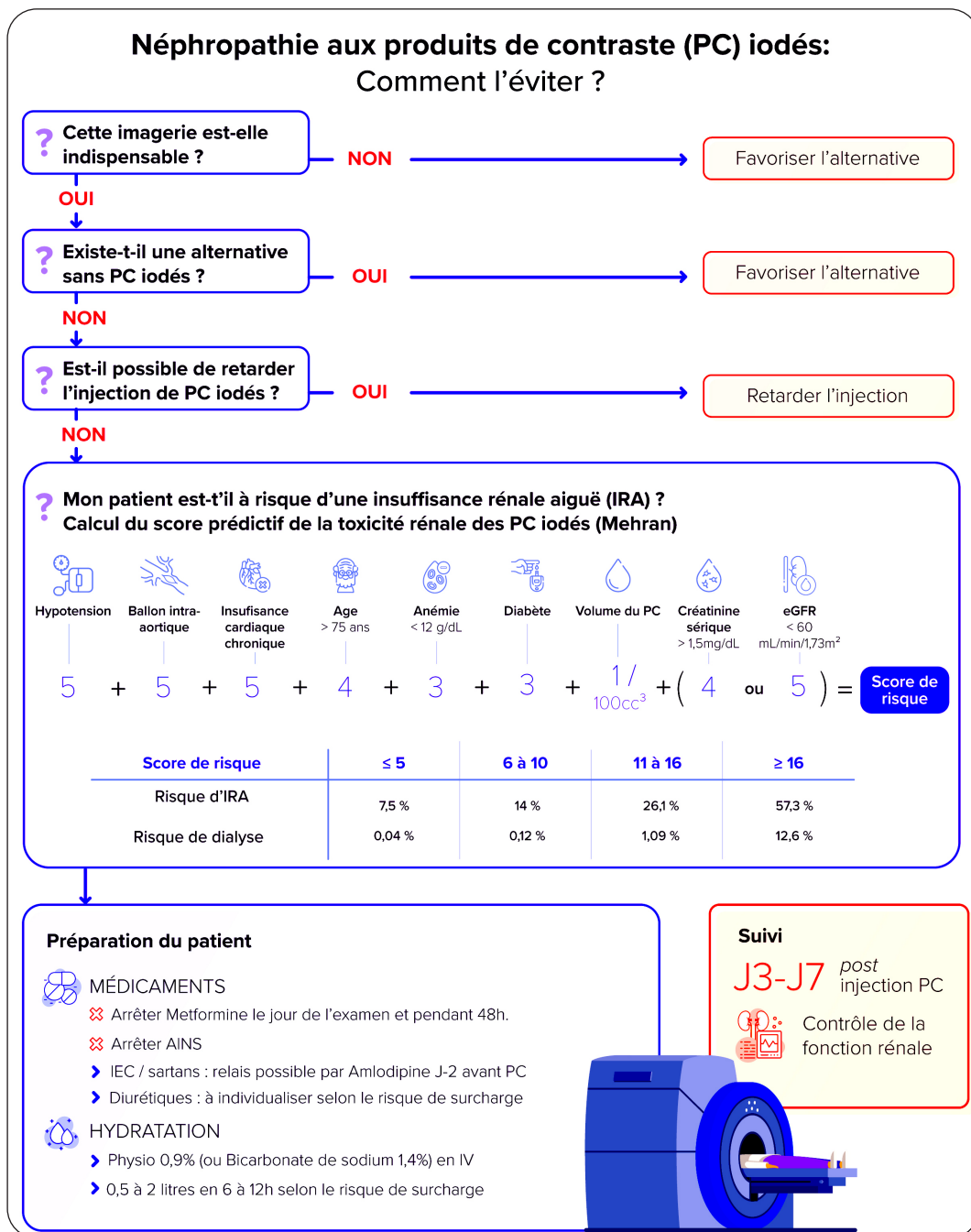
Sur le plan physiopathologique, la NPCI serait le résultat d'une vasoconstriction des artérioles afférentes induite par le PCI, entraînant une diminution du débit sanguin rénal et une ischémie tubulaire aiguë. (3) De plus, les PCI peuvent induire une toxicité directe au niveau des cellules tubulaires proximales, entraînant une nécrose tubulaire aiguë. Les réactions inflammatoires et oxydatives sont également impliquées dans la pathogenèse de la NPCI, via la libération de médiateurs inflammatoires et la formation de radicaux libres pouvant endommager le parenchyme rénal (7).

IDENTIFICATION DES PATIENTS À RISQUE DE NPCI

La fréquence de la NPCI varie en fonction de divers facteurs, liés soit à la procédure, soit au profil du patient (1, 2). En ce qui concerne la procédure *per se*, le risque de NPCI augmente proportionnellement à la dose de PCI administrée et au nombre d'injections intra-vasculaires au cours des 72 dernières heures. La voie intra-artérielle de premier passage, comme déjà mentionné, est plus à risque de NPCI que la voie intra-artérielle de second passage ou la voie intraveineuse. En ce qui concerne le profil du patient, l'âge, la préexistence d'une insuffisance rénale chronique (IRC) et/ou de comorbidités, telles que le diabète, l'hypotension artérielle ou la déshydratation, aggravent le risque de développer une NPCI. Ces différents facteurs de risque de la NPCI ont été résumés dans le score de Mehran (1) (Figure 1).

Les scores prédictifs, comme le score de Mehran, sont utiles pour prédire le risque de survenue d'une NPCI. Ils ne sont toutefois pas utilisés en routine clinique car leur performance reste modérée et ils ont été majoritairement développés sur des populations de patients après coronarographie, ce qui limite leur généralisation aux autres modes d'injection (1, 8, 9). Une altération préexistante de la fonction rénale représente le facteur de risque principal de NPCI (10). Le risque de NPCI est surtout présent chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≤ 30 ml/min/1,73m² et est par contre très faible en cas de DFGe > 45 ml/min/1,73m² (11). C'est pourquoi les guidelines des sociétés européenne («European Society of Urogenital Society») et américaine («American College of Radiology») de

Figure 1. Comment éviter une néphropathie aux produits de contraste iodés ?



radiologie se basent essentiellement sur la fonction rénale pour établir le profil à risque du patient et utilisent la valeur seuil de 30 ml/min/1,73m² (ou 45 ml/min/1,73m² en cas de premier passage rénal) pour identifier les patients à risque (9) (Tableau I).

En pratique, avant une injection intravasculaire de PCI, les patients susceptibles de présenter une altération chronique de la fonction

rénale sont identifiés à l'aide d'un questionnaire reprenant, en substance, les critères du score de Mehran. Si un facteur de risque est présent, une évaluation du DFGe à partir du dosage de créatinine sérique est recommandée pour estimer le risque de NPCI. Celle-ci devra dater de maximum 7 jours chez les patients hospitalisés ou atteints d'une maladie aiguë, et de maximum 3 mois chez les patients ambulants. Si la valeur de DFGe n'est pas disponible dans le dossier

Tableau I. Catégorisation du risque de néphropathie aux produits de contraste iodés

A				
Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)				
	IRA	≤ 30 ml/min/1,73m ²	30-45 ml/min/1,73m ²	> 45 ml/min/1,73m ²
Injection intra-artérielle de PCI avec 1 ^{er} passage rénal				
Injection intra-artérielle de PCI avec 2 ^{ème} passage rénal				
Injection intra-veineuse de PCI				
B				
Patients à risque			Patients non à risque	
<ul style="list-style-type: none"> ● Pas de contre-indication absolue à l'injection intra-veineuse ou intra-artérielle de PCI ● Hydratation intra-veineuse par : <ul style="list-style-type: none"> -- NaCl 0,9 % 1ml/kg/h pendant 4h avant l'injection + 1ml/kg/h pendant 4-6h après l'injection -- ou bicarbonate de sodium 1,4 % 3ml/kg/h 1h avant l'injection (+ 1ml/kg/h pendant 4-6h après l'injection en cas d'injection intra-artérielle avec 1^{er} passage rénal). ● Si Metformine et/ou AINS : <ul style="list-style-type: none"> -- arrêt le jour de l'examen -- arrêt pendant minimum 48h -- reprise après correction IRA, le cas échéant ● Patients dialysés : il n'est pas nécessaire de coordonner l'injection à une séance de dialyse ni de programmer une séance supplémentaire 			<ul style="list-style-type: none"> ● Pas de contre-indication à l'injection intraveineuse ou intra-artérielle de PCI ● Pas d'hydratation <i>a priori</i> ni de contrôle du DFG <i>a posteriori</i> ● Pas d'arrêt de la prise de metformine ni d'AINS 	

(a) Le niveau de risque de néphropathie aux produits de contraste iodés (NPCI) se base sur le mode d'administration du PCI sur la fonction rénale du patient : en rouge, un risque majeur de NPCI; en vert, un risque mineur de NPCI.

(b) Les mesures préventives de NPCI ont été proposées par la European Society of Urogenital Radiology (ESUR). IRA : insuffisance rénale aiguë; DFG : débit de filtration glomérulaire exprimé en ml/min/1,73m²; PCI : produit de contraste iodé; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

médical, le dosage de créatinine peut être réalisé dans le service d'imagerie par un test minute à l'aide d'un analyseur portatif sur un échantillon de sang capillaire prélevé au doigt du patient (12). Une attention particulière sera portée aux patients atteints d'un myélome multiple : ceux-ci présentent un risque accru de NPCI en raison d'une insuffisance rénale fréquemment associée, d'origine multifactorielle. Il ne s'agit toutefois pas d'une contre-indication absolue à l'injection i.v. de PCI si la fonction rénale n'est pas altérée (13).

PRÉPARATION DU PATIENT À RISQUE DE NPCI

La présence de facteurs de risque de NPCI est une contre-indication relative, mais non absolue, à l'injection intravasculaire de PCI. Pour rappel, l'estimation du rapport bénéfice/risque est essentielle afin de ne pas priver injustement un patient d'un examen d'imagerie si celui-ci est déterminant (4). Si ce rapport est en faveur de

la réalisation de l'examen malgré la présence de facteurs de risque de NPCI, différentes mesures préventives sont recommandées (Figure 1).

ÉVICTION DU PCI

Dans certaines situations, l'information recherchée pourra être obtenue sans injection de PCI ou à l'aide d'un autre examen d'imagerie ne nécessitant pas d'injection de PCI iodés. Dans tous les cas, l'indication de l'examen devra être confirmée et faire l'objet d'une concertation entre le prescripteur et le radiologue à la lumière de la balance bénéfique/risque (14). De façon générale, si la nécessité d'une injection est confirmée, la plus petite dose de produit de contraste permettant d'obtenir un diagnostic devra être utilisée. De même, l'injection répétée de PCI sur une courte période de temps (48-72h) sera évitée (14).

HYDRATATION

Malgré des données contradictoires quant à sa réelle efficacité, l'hydratation prophylactique

reste la mesure préventive principale chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min/1,73m² (15). Celle-ci peut être réalisée à l'aide d'une solution i.v. de salin physiologique ou de bicarbonate, les deux semblant présenter une efficacité similaire (16). Les protocoles détaillés d'hydratation sont repris dans le **Tableau I**. Les volumes doivent être adaptés individuellement chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque (NYHA de grades 3-4) ou une insuffisance rénale avancée (de stades 4-5) pour éviter le risque de surcharge volumique et d'œdème pulmonaire (15). L'hydratation orale n'est pas recommandée comme seule méthode d'hydratation préventive, mais elle est encouragée comme mesure d'accompagnement d'une hydratation intraveineuse (9).

ÉVICTION DE LA METFORMINE ET DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STÉROÏDIENS

En ce qui concerne la gestion des médicaments du patient à risque de NPCI (i.e. DFGe < 30 ml/min/1,73m²) lors d'un examen nécessitant l'utilisation de PCI, deux médicaments sont totalement contre-indiqués : la metformine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (17) ! Il est impératif d'arrêter leur prise le jour de l'examen et de ne pas les reprendre pendant les 48 heures suivantes afin de minimiser le risque de complications liées à l'utilisation de PCI. Notons plus globalement que l'utilisation chronique des AINS est fortement déconseillée chez les patients présentant un profil à risque de NPCI. Concernant les autres traitements du diabète, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre leur administration lors d'un examen nécessitant un PCI. Leur posologie doit néanmoins être adaptée dès lors que le patient est maintenu à jeun. Les sociétés savantes, européennes et américaines, ne stipulent pas formellement d'arrêter les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans lors d'une injection de PCI (17). Par prudence, un relais transitoire par un autre traitement antihypertenseur, tel que l'amlodipine (ou un autre antagoniste calcique), quelques jours avant l'examen pourrait réduire le risque de réaction indésirable... sans oublier de ré-instaurer les IEC ou sartans à distance de l'examen radiologique. Un raisonnement similaire s'impose à propos des diurétiques : leur utilisation doit être individualisée en fonction du risque de surcharge hydrosodée en cas d'arrêt, tout en veillant à éviter la déshydratation au moment de l'administration du PCI. L'impact des gliflozines (inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2) sur le NPCI demeure incertain (18).

AUTRES APPROCHES PRÉVENTIVES

L'administration de N-acétylcystéine, autrefois recommandée, n'est plus indiquée depuis les résultats négatifs de l'essai multicentrique randomisé PRESERVE (16).

L'acquisition d'images CT en double énergie permet de réduire le volume de PCI injecté tout en conservant une excellente opacification des vaisseaux (19). Cette technique peut, notamment, être utilisée dans l'angioscanner thoracique chez les patients à risque de NPCI (20).

En ce qui concerne l'utilisation des PCI chez le patient dialysé chronique, il n'est pas nécessaire de programmer une séance de dialyse supplémentaire dans le décours de l'examen radiologique. Afin de maintenir la diurèse résiduelle, on veillera, lors de la séance de dialyse précédente, à préserver une hydratation optimale du patient.

CONCLUSIONS

La physiopathologie de la NPCI reste méconnue, voire débattue. Néanmoins, plusieurs facteurs de risque ont été associés à la NPCI. La préexistence d'une insuffisance rénale chronique doit notamment motiver le dialogue entre le prescripteur et le radiologue quant à la pertinence de l'examen et les alternatives d'imagerie dépourvues de PCI. Un profil à haut risque de NPCI n'est pas, en soi, une contre-indication absolue à l'injection i.v. de PCI, *a fortiori* dans un contexte clinique où le contraste est indispensable à un diagnostic précis, voire à un traitement salutaire. Dans ces conditions, la prévention de la NPCI repose essentiellement sur une hydratation i.v. adéquate avant et après la procédure, ainsi que sur l'administration de volumes de contraste aussi faibles que possible. L'arrêt de la metformine et/ou des AINS concomitant à l'injection de PCI est hautement recommandé. Rappelons, enfin, que l'élévation de la créatininémie en cas d'IRA est « lente », ce qui nécessite une analyse sanguine à distance (à J3-J7) de l'imagerie réalisée avec contraste chez ces patients à haut risque de NPCI.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med* 2019;**380**:2146-55.
2. Pillebout É, Martinez F. Toxicité rénale des produits de contraste radiologiques. *Nephrol Ther* 2021;**17**:191-8.

3. Vemireddy L, Bansal S. Contrast-associated acute kidney injury: definitions, epidemiology, pathophysiology, and implications. *Interv Cardiol Clin* 2023;**12**:489-98.
4. Lee CD, Hinson J, Davenport MS. Avoiding Contrast-Enhanced Imaging to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2022;**387**:1809-12.
5. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2021;**100**:516-26.
6. Su TH, Hsieh CH, Chan YL, et al. Intravenous CT contrast media and acute kidney injury: a multicenter emergency department-based study. *Radiology* 2021;**301**:571-81.
7. Faucon AL, Bobrie G, Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol* 2019;**116**:231-41.
8. Silver SA, Shah PM, Chertow GM. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ* 2015;**351**:h4395.
9. Van Der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;**28**:2856-69.
10. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;**98**:27-36.
11. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 2013;**268**:719-28.
12. Ledermann HP, Mengiardi B, Schmid A, Froehlich JM. Screening for renal insufficiency following ESUR (European Society of Urogenital Radiology) guidelines with on-site creatinine measurements in an outpatient setting. *Eur Radiol* 2010;**20**:1926-33.
13. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, et al. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;**28**:683-91.
14. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;**354**:379-86.
15. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;**389**:1312-22.
16. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;**378**:603-14.
17. Ad-hoc working group of ERBP¹, Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:4263-72.
18. Meregildo-Rodríguez ED, Asmat-Rubio MG, Vázquez-Tirado GA. SGLT-2 inhibitors and prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes undergoing coronary angiography and percutaneous coronary interventions: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;**14**:1307715.
19. Patino M, Parakh A, Lo GC, et al. Virtual monochromatic dual-energy aortoiliac CT angiography with reduced iodine dose: a prospective randomized study. *Am J Roentgenol* 2019;**212**:467-74.
20. Digumarthy SR, Singh R, Rastogi S, et al. Low contrast volume dual-energy CT of the chest: Quantitative and qualitative assessment. *Clin Imaging* 2021;**69**:305-10.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Jouret F, Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
Email : francois.jouret@chuliege.be