T. HANNEDOUCHE, T. KRUMMEL
Service de Néphrologie, Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG.

Néphrotoxicité des produits de contraste iodés. Mise au point pour le cardiologue

L'incidence de la toxicité rénale de l'iode est très variable selon la définition utilisée. L'une des plus utilisées est la définition de la Société Européenne de Radiologie Urogénitale qui définit l'insuffisance rénale aiguë post-produit de contraste iodé par une augmentation de la créatinine plasmatique de 5 mg/L (44 μmol/L) ou de 25 % au-delà de la valeur basale, 48 heures après la procédure.

L'incidence de cette complication a diminué au cours des dernières années en raison de la meilleure reconnaissance des facteurs de risque et de l'utilisation de produits de contraste moins néphrotoxiques. Cependant, **l'insuffisance rénale aiguë post-produit de contraste iodé (PCI) reste fréquente** en raison de l'augmentation importante des procédures, notamment angiographie.

Actuellement, l'incidence d'insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à la dialyse est de l'ordre de 1 % mais ce risque augmente jusqu'à 4 % chez les patients avec une insuffisance rénale sous-jacente et chez 3 % des patients nécessitant une angioplastie dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu. C'est **la 3e cause d'insuffisance rénale aiguë acquise en milieu hospitalier** (après l'hypovolémie et les médicaments néphrotoxiques), elle représente environ 11 % des cas.

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë post-PCI a un impact pronostique important à court terme avec un risque de mortalité x 5,5 fois par rapport aux patients ne développant pas cette complication. Cette augmentation du risque persiste à long terme jusqu'à 1 an et 5 ans après la complication, suggérant un rôle important du terrain sous-jacent dans l'augmentation du risque.

Le risque de mortalité est tout particulièrement important chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë post-PCI et qui nécessitent le recours à la dialyse. Dans une étude, la mortalité est de 7,1 % chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë post-PCI et 35,7 % chez ceux qui nécessitent le recours à la dialyse. A 2 ans, la mortalité est de 81,2 % chez ceux qui ont nécessité le recours à la dialyse.

Chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë post-PCI après angioplastie coronaire pour syndrome coronarien aigu, la survenue de cette complication est un prédicteur indépendant de mortalité. Tout spécialement en milieu cardiologique, l'insuffisance rénale aiguë post-PCI est associée à une augmentation de l'incidence d'événements cardiovasculaires, de saignements nécessitant le recours à la transfusion, à une augmentation de la durée de séjour hospitalier, et engendre un surcoût important au cours de l'hospitalisation initiale et au-delà.

PHYSIOPATHOLOGIE

Après une vasodilatation systémique courte, les PCI induisent une vasoconstriction intra-rénale quasi immédiate mais soutenue pendant plusieurs heures. Cette vasoconstriction est en grande partie médiée par l'activation du système de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, lui-même stimulé par l'augmentation de l'osmolalité tubulaire lorsque le PCI arrive à la macula densa.

La vasoconstriction RPG-dépendante fait intervenir le calcium ainsi que l'adénosine via des récepteurs A2 vasoconstricteurs. La vasoconstriction est responsable d'une ischémie médullaire. Cette zone profonde du rein est normalement relativement mal vascularisée et la PO2 médullaire est juste suffisante pour faire face aux besoins énergétiques couplés à la réabsorption sodée. L'ischémie peut évoluer vers une nécrose tubulaire localisée, le plus souvent la partie terminale du tube proximal et à la branche ascendante large de l'anse de Henle.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

La stase de PCI au niveau de la lumière tubulaire rénale est responsable de lésions cellulaires directes. Le degré de cytotoxicité tubulaire rénale est directement lié à la durée d'exposition de ces cellules au produit de contraste iodé, d'où l'importance d'un débit urinaire élevé avant, pendant et après la procédure.

FACTEURS DE RISQUE D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE POST-PCI

L'insuffisance rénale préexistante est une condition suffisante et presque nécessaire pour le développement d'une agression rénale par les PCI. Il est donc important d'évaluer la fonction rénale de façon standardisée avant toute administration de produit de contraste iodé. Le dosage de la créatinine plasmatique isolément n'est pas suffisamment fiable pour détecter une réduction de la filtration glomérulaire et les recommandations demandent l'estimation du débit de filtration glomérulaire avec une formule validée, par exemple Cockcroft et Gault ou MDRD. Une réduction du DFG estimée en dessous de 60 mL/mn.1,73 m^2 est considérée comme un facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë post-PCI.

Dans certaines circonstances où l'évaluation du débit de filtration glomérulaire ne peut être réalisé, celle-ci peut être remplacée par un questionnaire simple permettant d'identifier les patients à risque et chez lesquels des précautions doivent être prises. Ce questionnaire à 7 items évalue :
1. les antécédents de maladie rénale,
2. les antécédents de chirurgie rénale,
3. l'existence d'une protéinurie,
4. l'existence d'un diabète,
5. l'existence d'une hypertension artérielle,
6. l'existence d'une goutte,
7. le traitement en cours avec des médicaments à potentiel néphrotoxique, par exemple anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La quasi-totalité des patients avec une maladie rénale chronique ont une ou plusieurs de ces réponses positives et peuvent être identifiés de cette façon.

Les patients devant bénéficier d'une procédure programmée de cathétérisme intra-artériel doivent avoir de façon indispensable une estimation du débit de filtration glomérulaire. En revanche, dans les situations d'urgence, en particulier d'angioplastie dans un contexte de syndrome coronarien aigu, celle-ci peut être entreprise sans connaissance de la fonction rénale. Un tube doit être prélevé pour le dosage de la créatinine et les mesures validées entreprises a posteriori en fonction des résultats.

A côté de l'insuffisance rénale, les autres marqueurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë post-PCI sont le diabète, l'hypovolémie, les médicaments néphrotoxiques, l'instabilité hémodynamique et enfin d'autres comorbidités. Le diabète n'est ni nécessaire, ni suffisant pour le développement d'une insuffisance rénale aiguë post-PCI. Cependant, le diabète agit comme un multiplicateur de risque : chez un patient avec une maladie rénale chronique, le diabète double le risque d'insuffisance rénale aiguë post-PCI.

L'effet des facteurs de risque est additif et la probabilité de développer une insuffisance rénale aiguë post-PCI augmente rapidement avec le nombre de facteurs de risque. Cela a permis le développement de modèles pronostiques de risque, mais aucun de ces modèles n'a été validé prospectivement dans l'ensemble des populations à risque, si bien que ces modèles, malgré leur intérêt conceptuel, ne sont actuellement pas recommandés en pratique quotidienne.

Globalement, on peut retenir que chez un patient ayant une maladie rénale chronique, un diabète et d'autres comorbidités, le risque estimé d'insuffisance rénale aiguë post-PCI et de dialyse en urgence approche 50 et 15 % respectivement.

ROLE ET CHOIX DU PRODUIT DE CONTRASTE IODE

Les produits de contraste iodé comportent des atomes d'iode qui sont radio-opaques, fixés sur un squelette carboné hydrosoluble. Les produits de contraste iodé sont classés en fonction de leur osmolalité qui représente le nombre de molécules dissoutes dans un volume donné.

Les produits de contraste hyperosmolaires ont une osmolalité d'environ 2000 mosmol/kg. Les PCI dits à faible osmolalité (terme ambigu) ont une osmolalité légèrement réduite à 600 à 800 mosmol/kg, mais encore largement au-dessus de l'osmolalité plasmatique normale. Les PCI iso-osmolaires ont une osmolalité proche de celle du plasma, environ 290-300 mosmol/kg.

Globalement, le risque d'insuffisance rénale aiguë post-PCI est proportionnel à l'osmolalité des produits de contraste utilisés. La plupart des études mais pas toutes, ainsi que la plupart des méta-analyses indiquent que le risque d'IRA post-PCI est le moindre avec les PCI iso-osmolaires (iodixanol, iotrolan). Plusieurs essais randomisés récents suggèrent que le iodixanol, est le PCI le moins néphrotoxique, en particulier en cas d'injection intra-artérielle.

Les recommandations de l'*American College of Cardiology* et de l'*American Heart Association* préconisent de recourir à des PCI iso-osmolaires pour l'évaluation des syndromes coronariens aigus (recommandations de grade A).

La *National Kidney Foundation* et les KDOQI (Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative) américains recommandent également le recours aux PCI iso-osmolaires chez les patients dialysés, mais cette fois pour limiter le risque de surcharge volémique et de complications cardiovasculaires en attendant la séance de dialyse suivante.

Le volume de PCI est un facteur de risque majeur pour l'insuffisance rénale aiguë post-PCI, le risque augmentant au prorata de la dose. Cependant, même des volumes très modestes de l'ordre de 30 mL peuvent avoir un effet néfaste chez les patients à très haut risque. Une règle générale est que le volume de PCI ne doit pas dépasser 2 fois la valeur basale du débit de filtration glomérulaire estimé en mL. Par exemple, chez un patient avec un DFG estimé à 30 mL/mn, la procédure globale (cathétérisme + angioplastie) ne devrait pas dépasser 60 mL.

Plusieurs études suggèrent que le risque d'insuffisance rénale aiguë post-PCI est plus élevé après une injection intra-artérielle qu'après une injection intraveineuse, probablement parce que le PCI arrive plus rapidement et plus concentré dans l'artère rénale lors d'une injection artérielle. Paradoxalement, chez certains patients à haut risque, une injection intra-artérielle d'une petite quantité de PCI peut s'avérer mieux tolérée par exemple qu'une tomodensitométrie cardiaque par voie intraveineuse pouvant nécessiter jusqu'à 80 à 120 mL.

Enfin, la répétition des produits de contraste à quelques jours d'intervalle est un facteur de risque important d'insuffisance rénale aiguë. Il est souhaitable dans la mesure du possible d'éviter de réinjecter des produits de contraste iodé à moins de 10 jours d'intervalle, en particulier chez les patients les plus à risque.

AUTRES STRATEGIES POUR REDUIRE LE RISQUE DE NEPHROTOXICITE LIEE AUX PCI

Malgré l'absence d'étude spécifique, la suppression temporaire de tous les médicaments à potentiel néphrotoxique apparaît comme une mesure raisonnable. Cela concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris les COXIBs, les anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), les diurétiques de l'anse, les aminoglycosides, certains antiviraux. Ces médicaments devraient être systématiquement arrêtés plusieurs jours avant la procédure radiologique. En revanche, l'interruption des bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA2) n'est pas utile d'après les premiers résultats d'une étude randomisée, contrôlée.

Chez les diabétiques traités par metformine, celle-ci doit être interrompue avant l'injection de produit de contraste iodé, non pas parce que la metformine est néphrotoxique par elle-même mais parce que si une insuffisance rénale aiguë se développe après PCI, il existe un risque plus important d'acidose lactique et de décès. La reprise de la metformine ne doit se faire qu'après s'être assuré du retour de la fonction rénale aux valeurs antérieures ou de sa stabilité. En cas d'administration accidentelle de metformine chez un patient développant une insuffisance rénale aiguë, cette molécule peut être épurée par dialyse.

EXPANSION VOLEMIQUE

La correction de l'hypovolémie et l'expansion volémique représentent la mesure la mieux établie pour prévenir la toxicité des produits de contraste iodé. Le schéma optimal n'est cependant toujours pas définitivement établi.

Plusieurs études montrent que l'administration de chlorure de sodium isotonique (soluté salé à 9 ‰) est plus efficace que le soluté salé demi-isotonique (4,5 ‰) initialement proposé (pour diminuer l'osmolalité tubulaire). Le bénéfice du bicarbonate de sodium par rapport au chlorure de sodium reste encore mal établi, et a même été remis en cause récemment.

Le volume d'administration optimal n'est pas clairement établi, mais un objectif raisonnable est une perfusion intraveineuse de soluté salé isotonique de 1 à 1,5 mL/kg/mn pendant 3 à 12 heures avant l'administration du PCI et poursuivie 6 à 12 heures après l'injection.

Une expansion volémique obtenue par voie orale pourrait avoir un effet préventif, mais cette approche n'est pas démontrée formellement comme étant aussi efficace qu'une expansion volémique par voie intraveineuse.

STRATEGIE PHARMACOLOGIQUE

Il n'y a actuellement aucune stratégie pharmacologique approuvée par les agences du médicament européennes ou

américaines pour la prévention de l'insuffisance rénale aiguë post-PCI.

Parmi les nombreux produits testés, l'acide ascorbique a permis de réduire l'incidence d'IRA post-PCI dans un essai randomisé contrôlé. La dose de vitamine C utilisée dans cet essai était de 3 g per os la nuit avant et 2 g per os 2 fois le jour suivant la procédure.

Bien que très populaire, la N-acétyl-cystéine (NAC) n'est pas considérée comme efficace par la plupart des experts. La NAC semble diminuer la créatinine par un effet tubulaire et une réduction de la production musculaire sans exercer d'effet néphroprotecteur propre. Neuf méta-analyses ont déjà été publiées, mais avec des résultats divergents. **Le recours à la NAC, si elle est employée, doit impérativement se faire en complément de l'expansion volémique, seule mesure vraiment validée, et non pas à sa place.**

La théophylline qui interfère avec l'adénosine, un médiateur vasoconstricteur du rétrocontrôle tubuloglomérulaire, a été étudiée, mais avec des résultats contradictoires.

Le fénoldopam, la dopamine, les bloqueurs des canaux calcium, l'ANP (nésiritide) et l'arginine n'ont pas d'effet bénéfique démontré. Le furosémide, le manitol sont délétères et exercent un effet aggravant, probablement en raison de la majoration de l'hypovolémie.

Une étude rétrospective dans une large cohorte ainsi que les données d'un grand registre ont retrouvé un risque relatif diminué d'IRA post-PCI suggèrant que les statines pourraient avoir un effet néphroprotecteur vis-à-vis des PCI (cependant, des explications alternatives sont possibles, comme un biais de sélection). Les statines ont des effets bien démontrés sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire et pourraient exercer en outre des effets favorables au niveau endothélial. Chez les patients déjà traités par statines, celles-ci doivent être continuées lors de la procédure radiologique et ces médicaments devraient probablement être initiés avant l'administration de PCI chez tous les patients vasculaires relevant de ce traitement mais n'en recevant pas. Il n'y a cependant pas d'argument suffisant pour recommander l'administration de statine chez les patients tout-venant avant l'injection de PCI.

DIALYSE ET HEMOFILTRATION

Le produit de contraste iodé est soustrait par la dialyse, mais il n'y a aucun argument clinique montrant qu'une dialyse prophylactique réduit le risque d'insuffisance rénale aiguë post-PCI, même lorsque la dialyse est réalisée simultanément ou dans l'heure qui suit l'administration de PCI.

Quelques études suggèrent que l'hémofiltration, démarrée 6 heures avant et 12-18 heures après l'administration du produit de contraste, pourrait réduire la mortalité et le recours à l'hémodialyse chez les patients à très haut risque (débit de filtration glomérulaire 15 à 20 mL/mn/1,73 m^2). Cette procédure élimine la créatinine, ce qui rend l'interprétation de l'évolution de la fonction rénale assez difficile.

D'autre part, cette procédure est aussi complexe et comporte les mêmes risques qu'une hémodialyse conventionnelle, ce qui rend son usage assez limité en pratique. Les cardiologues doivent être avertis que l'hémofiltration nécessite une anticoagulation systémique (par héparine ou par héparine de bas poids moléculaire) avec un risque de surdosage si l'anticoagulation est répétée lors de la procédure radiologique interventionnelle.

CONCLUSION

Malgré des progrès importants dans la compréhension des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques de l'IRA post-PCI, l'incidence de cette complication reste encore élevée en raison de la multiplication des gestes et procédures interventionnelles. Les deux principales mesures validées sont l'expansion volémique par du soluté salé isotonique par voie intraveineuse encadrant la procédure et l'éviction des néphrotoxiques. ■

Bibliographie

Consensus multidisciplinaire paru sous la forme d'une série d'articles dans un supplément à l'American Journal of Cardiology. *Am J Cardiol,* 2006 ; 98 : 1K-77K.

Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol,* 2008 ; 3 : 273-80.