



# PROTECTION RÉNALE ET ADMINISTRATION DE PRODUITS DE CONTRASTE

**Gaëlle Cheisson**

Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex.

## INTRODUCTION

En péri-opératoire, de nombreux examens d'imagerie avec injection de produits de contraste sont réalisés dans un but diagnostique ou thérapeutique. Ainsi, cette période est particulièrement propice à une toxicité par les produits de contraste iodés (PCI) réalisant une entité particulière : la néphropathie liée aux produits de contraste iodés. Cette néphropathie est la 3<sup>e</sup> cause d'insuffisance rénale aiguë (IRA) à l'hôpital après l'hypoperfusion rénale et l'utilisation des médicaments néphrotoxiques [1] et son incidence est variable : elle serait de 5 % dans la population générale mais d'environ 40 % chez les patients diabétiques et jusqu'à 90 % chez les insuffisants rénaux chroniques [2, 3].

La néphropathie liée aux PCI augmente la morbi-mortalité, la durée de séjour à l'hôpital et peut conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale avec recours à la dialyse qui est aussi un facteur indépendant de mortalité [1, 4, 5]. Cette revue se propose de mettre en évidence les différents facteurs de risque de survenue de cette néphropathie et de voir s'il existe des mesures de protection rénale lorsqu'une injection de PCI est nécessaire [6, 7].

## 1. DÉFINITION

Même s'il n'existe pas de définition consensuelle, la néphropathie induite par l'injection de PCI est habituellement définie dans la plupart des études par une augmentation de la créatininémie de  $0,5 \text{ mg.dl}^{-1}$  (ou  $44,2 \text{ } \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) ou une augmentation relative de 25 % de la créatininémie de base d'un patient donné survenant 48 à 72 heures après une injection de PCI sans autre cause retrouvée [4, 6, 7]. L'évolution se fait habituellement par un retour de la créatininémie à son chiffre de base en 7 à 10 jours et l'on peut alors se poser la question de la relevance clinique d'une telle atteinte. Or, il a bien été montré que le développement d'une néphropathie liée aux PCI était à l'origine de nombreuses complications altérant le pronostic vital des patients atteints. En effet, ils ont un

risque 15 fois plus important de faire une complication cardiaque majeure, 6 fois plus de risque de développer un infarctus du myocarde et 11 fois plus de risque de réocclure un vaisseau coronaire [8, 9]. Il est aussi décrit des complications non cardiaques dans ce groupe de patients par rapport aux patients n'ayant pas développé de néphropathie liée aux PCI à type d'accident vasculaire cérébral, de SDRA, d'embolie pulmonaire, d'hémorragie digestive [9]. Enfin, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital ainsi que la mortalité sont très augmentées chez ces patients [10, 11].

**2. PHYSIOPATHOLOGIE**

Le mécanisme de la toxicité rénale des PCI est double : une toxicité directe sur les cellules épithéliales tubulaires et des modifications hémodynamiques intra-rénales. En effet, il existe après injection de PCI, une vasoconstriction rénale transitoire mettant en jeu l'endothéline, puissant vasoconstricteur local [12]. Ce phénomène est calcium-dépendant, mais aucune étude n'a montré d'effet bénéfique des inhibiteurs calciques sur la toxicité des PCI. Cette vasoconstriction locale entraîne une baisse du flux sanguin rénal et éventuellement une diminution du DFG.

La toxicité tubulaire met en jeu des phénomènes de peroxydation lipidique aboutissant à la production de radicaux libres de l'oxygène qui sur le plan histologique atteint plus particulièrement le tubule proximal. Chez l'homme, des travaux retrouvent des lésions de néphrose osmotique avec la mise en évidence de vacuolisations dont l'origine n'est pas claire [13, 14].

**3. FACTEURS DE RISQUE**

Il existe de très nombreux facteurs de risque de développer une néphropathie liée aux PCI. On retrouve des facteurs liés aux patients et des facteurs liés à l'administration de PCI [9, 15].

**Tableau I**

Facteurs de risque

<b>Facteurs de risque liés aux patients</b>	<b>Facteurs de risque liés à l'administration de PCI</b>
Insuffisance rénale chronique	Volume important de PCI
Insuffisance cardiaque (avec bas débit)	Injection intra artérielle de PCI
Diabète avec insuffisance rénale	Administration répétée dans les 72 h
Age	Osmolarité et tonicité du PCI
Hypovolémie	Ballon de contre pulsion intra aortique
Etat de choc	Coronarographie en urgence
Drogues néphrotoxiques	
Anémie	
Antécédent de transplantation rénale	
Hypoalbuminémie (< 35 g.l <sup>-1</sup> )	

Une analyse prospective chez 6 773 patients devant bénéficier d'une coronarographie a montré qu'un hématokrite initialement bas et une diminution d'hématocrite en per procédure étaient des facteurs de risque indépendants de développer une néphropathie après injection de PCI [16]. Chaque diminution de 3 % d'hématocrite augmentait de 30 % le risque de développer une né-

phropathie si la fonction rénale était préalablement altérée et de 26 % si elle était normale.

L'association de plusieurs facteurs de risque augmente l'incidence de néphropathie et il a même été proposé un score de risque. Ce score reprend les principaux FDR qui sont pondérés et ce score est corrélé au risque de néphropathie et au risque de dialyse [11]. Ce score a fait l'objet d'évaluation rétrospective mais d'aucune évaluation prospective et il n'est donc pas utilisé en pratique courante.

## 4. PROTECTION RÉNALE

C'est probablement la néphrotoxicité la plus étudiée quant à sa prévention. Elle a fait l'objet de très nombreuses études dont beaucoup sont contradictoires.

### 4.1. HYDRATATION

La mesure principale de prévention reconnue de tous est une large hydratation par des cristalloïdes. Les buts sont l'expansion du volume plasmatique entraînant la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), une down-régulation du feed-back tubuloglomérulaire, une dilution du PCI (et la prévention de la vasoconstriction rénale corticale) et une diminution de l'obstruction tubulaire [17].

De nombreuses études se sont adressées aux modalités d'hydratation (type, durée, voie, posologie) pour prévenir l'apparition de néphropathie liée aux PCI. Trivedi et al. ont montré que l'hydratation par voie orale seule paraissait inférieure à l'administration intraveineuse sur le développement de la néphropathie liée aux PCI [18]. La voie d'administration (intra artérielle ou intraveineuse) des solutions de remplissage semble aussi être importante. En effet, une étude rétrospective a permis de mettre en évidence qu'une injection rapide intra artérielle d'un litre de glucosé à 5 % immédiatement après l'angiographie était bien tolérée et efficace sur la prévention de néphropathie liée aux PCI chez des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à  $60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  [19].

Solomon et al. ont montré les bénéfices sur la prévention des néphropathies liées aux PCI d'une pré-hydratation par une solution salée hypotonique (0,45 %) chez les patients présentant une IRA pré-existante [20]. Dans cette étude, l'hydratation seule était supérieure à l'association de remplissage et de mannitol ou de furosémide. Ainsi, il existe un effet délétère du furosémide et du mannitol lorsqu'ils sont utilisés dans cette indication, en rapport avec l'insuffisance rénale fonctionnelle et l'hypovolémie induites qui aggravent l'hypovolémie liée à la diurèse osmotique des produits de contraste. L'observation qu'une diurèse forcée avec du mannitol ou du furosémide était plus délétère que l'hydratation seule, a aussi été montrée par l'étude PRINCE [21].

Le sérum physiologique apparaît avoir un rôle bénéfique par rapport à une solution salée à 0,45 %, particulièrement chez des patients diabétiques et recevant au moins 250 ml de PCI [22]. Les auteurs expliquent ce fait par une meilleure expansion volémique entraînant l'inhibition de l'activité RAA.

Récemment, Merten et al. ont montré que l'hydratation avec du bicarbonate de sodium ( $154 \text{ mEq}\cdot\text{l}^{-1}$  dans une solution glucosée à la vitesse de  $3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  une heure avant l'exposition aux PCI poursuivie pendant et 6 heures après à la vitesse de  $1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) était plus efficace que l'hydratation avec du sérum physiologique

et semblait assurer une meilleure néprotection par l'alcalinisation des urines dans le tubule rénal minimisant ainsi les lésions tubulaires [23]. Les auteurs font l'hypothèse que les effets des bicarbonates sur le pH urinaire pourraient réduire la formation des radicaux libres de l'oxygène et de ce fait les lésions induites par les PCI. D'autres études confirment que l'utilisation de bicarbonate de sodium assurerait une meilleure néprotection chez les patients dont la fonction rénale est normale ou altérée par rapport à l'administration de sérum physiologique ou des associations de sérum physiologique et de N-acétylcystéine [24-26].

## **4.2. PROTECTION RÉNALE PHARMACOLOGIQUE**

De nombreuses molécules ont été proposées pour prévenir la néphropathie liée aux produits de contraste, mais aucune d'entre-elles en dehors de la N-acétylcystéine n'a pour l'instant montré d'effet bénéfique sur la fonction rénale. Ainsi, ont fait l'objet de travaux : les inhibiteurs calciques, la théophylline, la dopamine, le facteur atrial natriurétique [27, 28].

### **4.2.1. LA N-ACÉTYLCYSTÉINE**

La N-acétylcystéine (NAC) est un dérivé de la L-cystéine. C'est un mucolytique impliqué aussi depuis de nombreuses années dans le traitement de la toxicité au paracétamol. La NAC possède une activité antioxydante expliquée par sa capacité à restaurer les stocks intra-cellulaires de cystéine et de glutathion. C'est un capteur des radicaux libres de l'oxygène et elle diminue la synthèse des cytokines délétères pour la cellule [29]. Ces propriétés antioxydantes combinées à son effet vasodilatateur sur la circulation de la médullaire rénale lui ont permis d'être évaluée dans de très nombreuses études quant à un effet néproprotecteur.

#### *4.2.1.1. Pharmacologie*

La NAC a aussi été proposée dans la prévention de la néphropathie liée à l'administration de cisplatine et ses propriétés pharmacologiques ont été bien étudiées. Sur un modèle de rat, une équipe s'est intéressée à la dose et la voie optimale d'administration de la NAC dans la prévention de la néphropathie liée au cisplatine [30]. Les rats étaient traités par 10 mg.kg<sup>-1</sup> de cisplatine intra-péritonéal et étaient randomisés pour recevoir la NAC 50 ou 400 mg.kg<sup>-1</sup> par voie orale, intraveineuse, intra artérielle ou intra péritonéale ou recevoir un placebo. La toxicité rénale était évaluée au troisième jour après le traitement. Les rats qui avaient reçu le placebo ou 400 mg.kg<sup>-1</sup> de NAC par voie orale ou intra-péritonéale avaient une atteinte rénale avec une élévation de l'urée et de la créatinine plasmatiques. Les rats ayant reçu 400 mg.kg<sup>-1</sup> de NAC par voie intraveineuse étaient protégés contre la toxicité induite par le cisplatine alors que la dose de 50 mg.kg<sup>-1</sup> par voie intraveineuse n'avait pas d'effet protecteur. Par contre, l'administration par voie artérielle de 50 mg.kg<sup>-1</sup> de NAC entraînait une néphroprotection. Ces travaux laissent supposer que la NAC a un effet néphroprotecteur lorsqu'elle est administrée en intra artériel ou à fortes doses intraveineuses et que ces constatations pharmacologiques pourraient expliquer les résultats contradictoires des nombreuses études cliniques concernant les PCI.

#### *4.2.1.2. Etudes cliniques*

Des études publiées au début des années 2000 ont montré un bénéfice à l'utilisation de la NAC dans la prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste.

Teipel et al. ont été les premiers à rapporter que la NAC (600 mg par voie orale deux fois par jour) associée à une hydratation avant et après l'administration de PCI apportait une protection contre les lésions de néphropathie liée aux PCI chez des patients présentant une IRC [6]. Ces travaux vont être confirmés par de nombreuses autres études, randomisées, en double aveugle, contre placebo, menées chez des patients à fonction rénale normale ou chez des insuffisants rénaux chroniques à fonction rénale stable [1, 5, 6, 31]. Toutes ces études ont mis en évidence une réduction significative de l'incidence de l'IRA, chez les patients qui recevaient de la NAC par rapport aux patients qui recevaient un placebo. Cependant, l'interprétation des différentes méta-analyses publiées à partir de ces études est rendue difficile car tous les patients étaient hydratés avec des cristalloïdes dont la composition variait et les quantités de produits de contraste utilisées étaient différentes selon les études [32, 33].

A l'opposé, quelques études n'ont pas montré les mêmes résultats en faveur de la NAC par rapport aux patients ayant eu une hydratation seule avant et après administration de produits de contraste [5, 34]. Plus récemment, des publications remettent en cause les effets protecteurs de la NAC dans la néphropathie aux produits de contraste [35, 36] ou dans l'IRA après chirurgie aortique [37].

Plusieurs études récentes ont montré que l'utilisation de fortes posologies de NAC semblait apporter une meilleure protection rénale soulevant l'hypothèse d'une néprotection dose-dépendante [7, 38, 39]. Ainsi, Marenzi et al. ont randomisé des patients devant bénéficier d'une angioplastie en 3 groupes : un groupe NAC (600 mg IV avant la procédure et 600 mg PO deux fois par jour pendant 48 h), un groupe NAC double dose (1 200 mg IV avant et 1 200 mg deux fois par jour) et un groupe contrôle (placebo). L'incidence de néphropathie était de 33 % dans le groupe contrôle, 15 % dans le groupe NAC et 8 % dans le groupe NAC double dose ( $p < 0,001$ ). La mortalité à l'hôpital dans cette étude était de 26 % pour les patients ayant développé une néphropathie alors qu'elle était de 1 % pour les autres.

Enfin, il semble que l'association de deux stratégies anti-oxydantes soit plus efficace sur la prévention des effets des PCI sur le tubule rénal [25, 40]. L'étude REMEDIAL, prospective et randomisée a montré que la stratégie la plus efficace sur la protection rénale après administration de PCI était l'association NAC + bicarbonate de sodium par rapport aux groupes NAC + sérum physiologique et NAC + acide ascorbique + sérum physiologique [25]. L'ensemble de ces données semble bien confirmer le rôle délétère du stress oxydatif dans le développement de la néphropathie liée aux PCI.

Par ailleurs, des auteurs soutiennent une autre hypothèse quant à l'éventuelle néprotection de la NAC lorsqu'on s'intéresse à d'autres marqueurs de fonction rénale que la créatininémie. En effet, chez des volontaires sains, il a été mis en évidence un effet direct de la NAC sur la réabsorption tubulaire de la créatinine, divergent avec les résultats obtenus lorsqu'on utilise la cystatine C [41, 42]. Ces résultats n'ont pas été confirmés chez des patients présentant une défaillance rénale aiguë ou chronique. Plus récemment, en évaluant dans une étude expérimentale la fonction rénale par la créatininémie et la cystatine C, il n'est pas apparu de différence entre ces deux marqueurs après administration de NAC et les auteurs concluaient que la NAC n'avait pas d'influence sur la créatininémie [43]. Ces mêmes résultats sont retrouvés dans une étude clinique chez des patients après chirurgie cardiaque [44].

Ainsi, devant l'abondance des études conduites avec des protocoles d'hydratation différents, des situations à risque d'IRA multiples, il est difficile de conclure définitivement à un effet protecteur propre de l'acétylcystéine. Il est par contre admis de tous que lors d'une injection de produit de contraste, chez le patient à risque d'IRA, il est absolument nécessaire d'éviter toute hypovolémie ou déshydratation et de la corriger systématiquement le cas échéant. Les patients présentant une IRA pré-existante sembleraient pouvoir bénéficier de l'administration de NAC, si elle est associée à une hydratation adéquate. Compte tenu des propriétés pharmacologiques de la NAC, l'administration intraveineuse devrait être préférée à la voie orale dont la biodisponibilité est très faible (4 %), les posologies élevées et les associations de NAC avec d'autres stratégies anti-oxydantes sembleraient améliorer la néphroprotection. Enfin, même si les effets indésirables de la NAC sont rares, ils doivent être connus et évalués par rapport au bénéfice attendu en terme de néphroprotection.

#### *4.2.1.3. Toxicité de la NAC*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après perfusion intraveineuse de NAC sont le rash cutané, l'urticaire et le prurit. Quelques cas cliniques rapportent une apnée précédée d'une hypoxémie et d'une bradycardie jonctionnelle une heure après l'injection intraveineuse de NAC, et des effets indésirables plus rares mais graves comme un choc anaphylactique chez un patient asthmatique traitée par NAC IV pour une intoxication au paracétamol, l'asthme étant considéré comme un FDR de développer un effet indésirable à la NAC [45-47].

#### **4.2.2. AUTRES TRAITEMENTS**

##### *4.2.2.1. L'acide ascorbique*

Molécule utilisée pour ses effets anti-oxydants, l'acide ascorbique est actuellement évalué dans la néphropathie liée aux PCI. Spargias et al. ont évalué l'impact de l'acide ascorbique dans une étude contre placebo incluant plus de 200 patients qui présentaient une créatininémie  $\geq 1,2$  mg.dl<sup>-1</sup> [48]. Les patients recevaient par voie orale, 2 heures avant leur angioplastie coronaire soit un placebo soit 3 g d'acide ascorbique puis 2 g le soir et 2 g le lendemain matin. L'incidence de néphropathie liée aux PCI était de 9 % dans le groupe acide ascorbique et de 20 % dans le groupe placebo ( $p = 0,02$ ). Dans l'étude REMEDIAL qui comparait 3 stratégies, le groupe dans lequel l'acide ascorbique était associé à la NAC et au sérum physiologique ne montrait pas de supériorité sur la créatininémie 48 h après l'administration de PCI par rapport au groupe NAC et sérum physiologique [25].

Ainsi, devant ces résultats contradictoires, d'autres études sont nécessaires pour pouvoir affirmer un rôle bénéfique de l'acide ascorbique dans la prévention de la néphropathie liée aux PCI.

##### *4.2.2.2. Les vasodilatateurs*

Antagonistes des récepteurs à l'endothéline, facteur natriurétique, inhibiteurs calciques, prostaglandines, antagonistes de l'adénosine, fenoldopam, dopamine, Larginine ont fait l'objet d'études expérimentales voire cliniques, mais aucune de ces molécules n'a montré d'effet bénéfique dans la néphropathie liée aux PCI.

##### *4.2.2.3. Statines*

Par leurs effets bénéfiques sur la fonction endothéliale et le stress oxydatif mis en évidence sur d'autres modèles, les statines ont fait l'objet de travaux dans la néphropathie liée aux PCI. Une étude rétrospective sur 1 002 patients insuffisants rénaux a retrouvé une incidence moindre de néphropathie chez les patients qui recevaient une statine juste avant l'angioplastie coronaire [25]. Ces résultats ont ensuite été confirmés par une très large étude rétrospective incluant 29 409 patients [49] puis très récemment infirmés. En effet, Jo et al. dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle chez des patients insuffisants rénaux pris en charge pour angiographie coronaire ont recherché si l'introduction d'un traitement par simvastatine avant la procédure permettait de réduire l'incidence de néphropathie comparé à un placebo [50]. Les patients étaient randomisés pour recevoir un placebo ou 160 mg de simvastatine au total, répartis toutes les 12 heures avant et après la procédure. Les conditions d'hydratation et les quantités et qualité de PCI étaient les mêmes dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes simvastatine et placebo sur le pic de créatininémie mesurée 48 heures après l'injection de produit de contraste, sur l'incidence de néphropathie liée aux PCI, sur la durée d'hospitalisation et le devenir des patients à 1 et 6 mois.

#### 4.2.2.4. *Type de PCI*

L'utilisation de PCI modérément hyperosmolaires (600-850 mOsm/kg) est associée à des effets indésirables sur le rein moins importants que les PCI d'osmolarité élevée (1500-1800 mOsm/kg). En 1993, une méta-analyse avait retrouvé à partir de 31 études chez des patients présentant une insuffisance rénale pré-existante que l'utilisation de PCI de faible osmolarité pour les injections intra artérielles était associée à une réduction significative de néphropathie liée aux PCI par rapport à des PCI présentant une osmolarité élevée [51]. Par contre, ce bénéfice n'est pas retrouvé chez les patients avec une fonction rénale normale, diabétiques ou non, et pour les injections intraveineuses. Ceci est confirmé par une étude prospective où le bénéfice de l'injection de PCI modérément hyperosmolaires n'est retrouvé que chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale préalable [52]. Plus récemment, de nouveaux PCI ont été développés. Ce sont des molécules iso-osmolaires qui pourraient avoir des avantages sur le plan théorique. En effet, la diurèse osmotique induite serait moins importante, le travail de la médullaire rénale serait réduit ainsi que l'activation des mécanismes hormonaux induits par l'hypovolémie. Une étude prospective, randomisée, en double aveugle a comparé l'administration intra artérielle de ces PCI iso osmolaires aux PCI modérément hyperosmolaires chez des patients diabétiques et présentant une insuffisance rénale pré-existante [53]. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur la créatininémie basale et le volume de PCI administré mais l'incidence de néphropathie liée aux PCI était significativement augmentée dans le groupe PCI modérément hyperosmolaires par rapport au groupe PCI iso-osmolaires (3 % versus 26 %). Ces résultats n'ont pas été aussi clairement retrouvés par la suite. L'incidence de néphropathies liées aux PCI iso-osmolaires était plus importante que dans cette première étude : 21 % dans l'étude RAPPID, 12 % dans l'étude de Bocalandro et al. et 25 % dans l'étude CONTRAST [38, 54, 55] et plus récemment, il n'a pas été retrouvé de différence sur l'incidence de néphropathie lorsque les PCI iso-osmolaires étaient comparés aux PCI modérément hyperosmolaires [56, 57]. Ainsi, s'il est

clair que l'utilisation de PCI modérément hyperosmolaires doit être préférée à celle des PCI d'osmolarité élevée, il n'y a pas autant de preuves pour les PCI iso-osmolaires dont les effets sur la fonction rénale restent discutés.

### **4.3. HÉMODIALYSE ET HÉMOFILTRATION**

#### **4.3.1. HÉMODIALYSE**

Sur la base des travaux montrant que les PCI étaient dialysables, l'hémodialyse a donc été proposée dans les stratégies de protection rénale après administration de PCI [58]. Cependant, plusieurs études ont montré que la réalisation d'une hémodialyse immédiatement après l'injection de PCI ne prévenait pas la néphropathie liée aux PCI chez les patients présentant une insuffisance rénale préalable [59, 60]. Ceci peut être expliqué par plusieurs mécanismes :

- Une néphrotoxicité induite par l'hémodialyse elle-même (libération de substances vasoactives par une activation de la réponse inflammatoire entraînant une hypotension) [61].
- Une instabilité hémodynamique liée aux variations osmotiques entre le compartiment intravasculaire et les compartiments interstitiel et intracellulaire (l'hypovolémie est alors à l'origine d'une hypoperfusion rénale, d'une vasoconstriction et de lésions ischémiques).
- Et enfin une toxicité des PCI très précoce (dans la première heure alors que l'hémodialyse était toujours réalisée plus tardivement dans les études).

#### **4.3.2. HÉMOFILTRATION**

L'hémofiltration par des effets hémodynamiques moins importants pourrait être intéressante chez certains patients. Une étude a montré que l'hémofiltration entraînait une meilleure protection sur la néphropathie après injection de PCI par rapport au groupe contrôle chez des patients à haut risque [62]. L'incidence de néphropathie liée aux PCI était de 5 % dans le groupe hémofiltration alors qu'elle était de 50 % dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). De plus, les taux de mortalité à l'hôpital et à un an étaient significativement diminués dans le groupe hémofiltration par rapport au groupe contrôle (2 versus 18 % et 10 versus 30 % respectivement). Cependant, les mécanismes de cette protection ne sont pas clairs et ont conduit la même équipe à réaliser une deuxième étude pour comparer deux protocoles d'hémofiltration différents chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ( $< 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  de clairance) et qui devaient recevoir des PCI pour des explorations cardiovasculaires [63]. Un groupe était traité par une hémofiltration 18 à 24 heures après l'exposition aux PCI (groupe HF post) alors que l'autre groupe était traité 6 heures avant et 18 à 24 heures après l'administration de PCI (groupe HF pré/post). L'incidence de néphropathie liée aux PCI était de 36 % dans le groupe HF post contre 3 % dans le groupe HF pré/post. Cette étude confirme le bénéfice de l'hémofiltration dans la prévention des lésions liées aux PCI chez les patients à haut risque et serait d'autant plus efficace qu'elle entoure l'administration de PCI.

## **CONCLUSION**

L'incidence grandissante des néphropathies liées aux PCI est expliquée par une plus grande utilisation des procédures interventionnelles diagnostiques ou thérapeutiques chez des patients âgés, présentant des comorbidités comme le diabète, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique. Cette

néphropathie a bien été étudiée et les travaux ont montré que certaines mesures permettaient d'assurer une protection rénale. Ainsi, l'hydratation de ces patients est indispensable, l'utilisation de PCI modérément hyperosmolaires voire iso osmolaires doit être préférée à celle des PCI présentant une osmolarité élevée, la limitation des volumes de PCI utilisés et l'arrêt des autres drogues néphrotoxiques doivent être systématiquement envisagés. Les actions potentiellement intéressantes de certaines molécules n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Cependant, il y aurait une place pour les solutions de bicarbonate isotonique associées à une large hydratation, des doses très élevées de NAC et chez les patients qui présentent une IRA préexistante, une hémofiltration entourant la procédure pourrait être proposée.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW: Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356-358
- [2] Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S, et al.: Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:49-58
- [3] Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ: 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
- [4] McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J: Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:5K-13K
- [5] Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B: Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303
- [6] 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;343:180-184
- [7] Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;354:2773-2782
- [8] Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-1519
- [9] Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, Jr.: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-2264
- [10] Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-936
- [11] Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-1399
- [12] Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein FH: Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:58-65
- [13] Moreau JF, Droz D, Sabto J, Jungers P, Kleinknecht D, Hinglais N, Michel JR: Osmotic Nephrosis Induced by Water-Soluble Triiodinated Contrast Media in Man. A Retrospective Study of 47 Cases. *Radiology* 1975;115:329-336
- [14] Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR: Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980;15:S54-60
- [15] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-375

- [16] Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G: Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706-713
- [17] Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, Osswald H, Risler T: 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
- [18] Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J: A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-34
- [19] Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, Torguson R, Chu WW, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Waksman R, Pichard AD: Effect of a rapid intra-arterial infusion of dextrose 5 % prior to coronary angiography on frequency of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Cardiol* 2006;97:981-983
- [20] 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;331:1416-1420
- [21] Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW: A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-411
- [22] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H: 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
- [23] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:2328-2334
- [24] Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, Okuda K, Iwasaki Y, Hori M, Fukunami M: Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007;100:781-786
- [25] Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A: Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211-1217
- [26] Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O: Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154:539-544
- [27] Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, Bohle A, Risler T, Osswald H: Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994;45:1425-1431
- [28] Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, Bajaj R: Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure—a randomised study. *Int J Cardiol* 1996;53:233-236
- [29] 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
- [30] Dickey DT, Muldoon LL, Doolittle ND, Peterson DR, Kraemer DF, Neuwelt EA: Effect of N-acetylcysteine route of administration on chemoprotection against cisplatin-induced toxicity in rat models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007
- [31] Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P: Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1383-1388
- [32] Birc 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

- [33] 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
- [34] Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, Dutka P, Marzo K, Maesaka JK, Fishbane S: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2202-2207
- [35] Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM, Stitt LW, Heidenheim AP, Myers ML, Moist L: Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;294:342-350
- [36] Barrett BJ, Parfrey PS: Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-386
- [37] Hynninen MS, Niemi TT, Poyhia R, Raininko EI, Salmenpera MT, Lepantalo MJ, Railo MJ, Tallgren MK: N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2006;102:1638-1645
- [38] Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ: A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-2118
- [39] Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Focaccio A, Librera M, Bonizzoni E, Ricciardelli B: Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004;25:206-211
- [40] Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM: The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283-1288
- [41] Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK: The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407-410
- [42] Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, Sarasin FP, Becker CD, Martin PY: I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:687-692
- [43] Zhu J, Yin R, Shao H, Dong G, Luo L, Jing H: N-acetylcysteine to ameliorate acute renal injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:696-703
- [44] Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Reade MC, Morgera S, Seevenayagam S, Matalanis G, Buxton B, Doolan L, Bellomo R: Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 2007;35:1324-1331
- [45] Kao LW, Kirk MA, Furbee RB, Mehta NH, Skinner JR, Brizendine EJ: What is the rate of adverse events after oral N-acetylcysteine administered by the intravenous route to patients with suspected acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2003;42:741-750
- [46] Marzullo L: An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:239-245
- [47] Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J: Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J* 2002;19:594-595
- [48] Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV: Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-2842
- [49] Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, Moscucci M: Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-849
- [50] Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Kim YJ, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Choi YS, Kim HS: Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial—a randomized controlled study. *Am Heart J* 2008;155:499 e491-498
- [51] Barrett BJ, Carlisle EJ: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178

- [52] Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-261
- [53] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499
- [54] Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S: Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:336-341
- [55] Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lapor NE, Madyoon H, Murray P, Wang A, Chu AA, Schaer GL, Stevens M, Wilensky RL, O'Neill WW: Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2284-2291
- [56] Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE: Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115:3189-3196
- [57] Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Erbel R, Philipp T, Kribben A: Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol* 2006;66:322-330
- [58] Moon SS, Back SE, Kurkus J, Nilsson-Ehle P: Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron* 1995;70:430-437
- [59] Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P: Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:358-362
- [60] Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ: Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-698
- [61] Marenzi G, Bartorelli AL: Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:505-509
- [62] Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabatttoni D, Fabbioocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-1340
- [63] Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbioocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL: Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155-162