

# **Produits de contraste et rein**

**Y. Pirson**

**Service de Néphrologie**

**Cliniques Universitaires St. Luc**

**UCL**

**Nouvelles imageries en gastro-entérologie**

**Société Royale Belge de Gastro-Entérologie**

**Bruxelles, 24 avril 2010**

- **Insuffisance rénale aiguë (IRA)**  
induite par les  
produits de contraste iodés (PCI)
- **Fibrose systémique néphrogénique (FSN)**  
induite par le  
gadolinium (Gd)

- **Insuffisance rénale aiguë (IRA)**  
induite par les  
produits de contraste iodés (PCI)
- Fibrose systémique néphrogénique (FSN)  
induite par le  
gadolinium (Gd)

**Homme de 76 ans**

**Diabète de type 2**

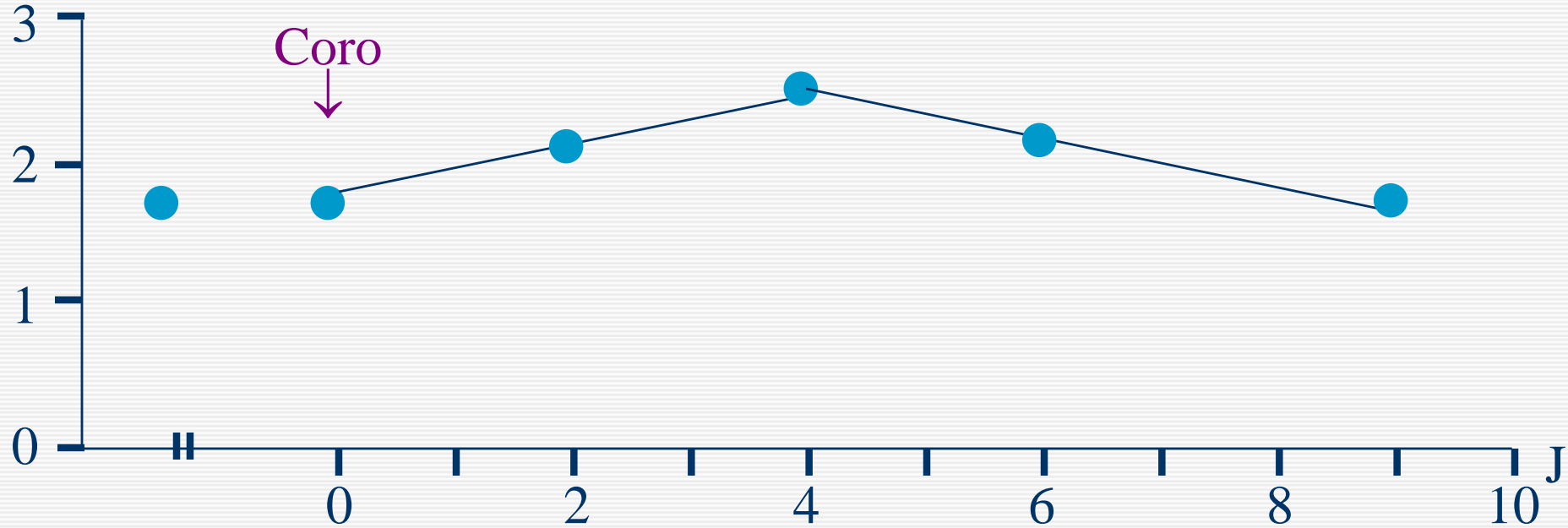
**HTA traitée par enalapril 20 mg/j depuis 15 ans**

**Taux de créat. sér. à 1.8 mg/dl (Cockcroft: 34 ml/min),  
stable depuis 18 mois**

**Apparition d'angor → coronarographie prévue**

# Evolution de la fonction rénale

Créat.  
sér.  
(mg/dl)



# Score prédictif d'insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par les produits de contraste iodés (PCI)

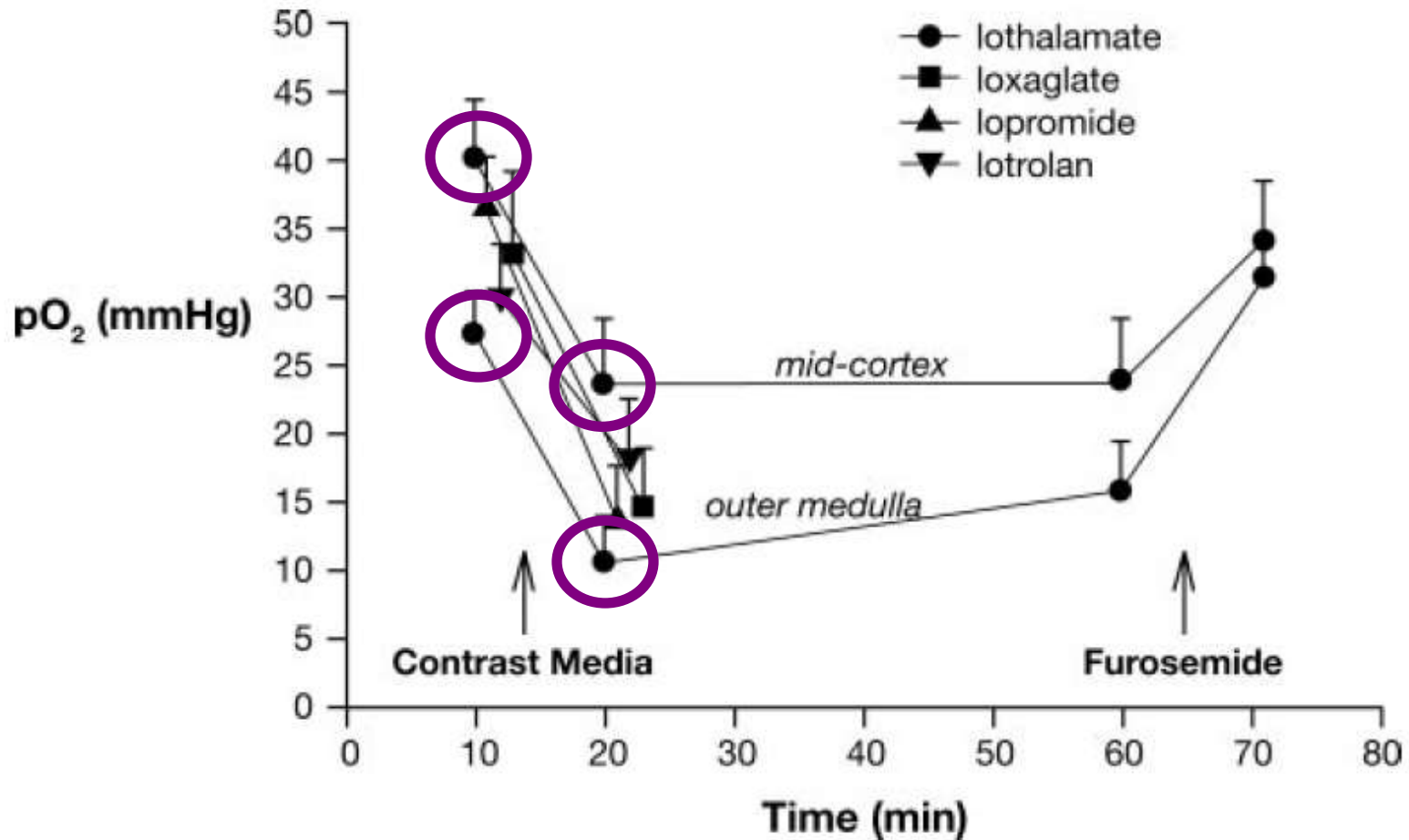
<i>Facteur de risque</i>	<i>Score</i>
Age > 75	4
Diabète	3
PA systolique < 80 mmHg durant > 1h et requérant support inotrope ou ballon intra-aortique	5
Hypoperfusion rénale sévère	5
DFG 40 – 60	2
20 – 39	4
< 20 ml/min	6
Volume de PCI	1/100 ml

<i>Total du score</i>	<i>Risque d'IRA (%)</i>	<i>Risque de dialyse (%)</i>
2 – 5	7.5	0.04
6 – 10	14	0.12
11 – 15	26	1.09
≥ 16	57	12.6

(Mehran R et al., J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1393)

# Mécanisme de l'IRA induite par les PCI (1)

## Effet de l'injection de PCI sur la pO<sub>2</sub> intra-rénale chez le rat



(Heyman SN et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 288-296)

# Mécanisme de l'IRA induite par les PCI (2)

## Facteurs favorisants :

- IRC
- Diabète
- Insuffisance cardiaque
- Déplétion
- AINS
- ...

PCI



Hypoxie du cortex et de  
la médullaire externe



↓DFG

# Evaluation et minimisation du risque

## Identification des patients à risque



**PCI indispensable ?**

**→ NON**



**OUI**



**Avertir  
radiologue /  
cardiologue**

**Stop diurétiques  
AINS  
metformine  
48h avant PCI**

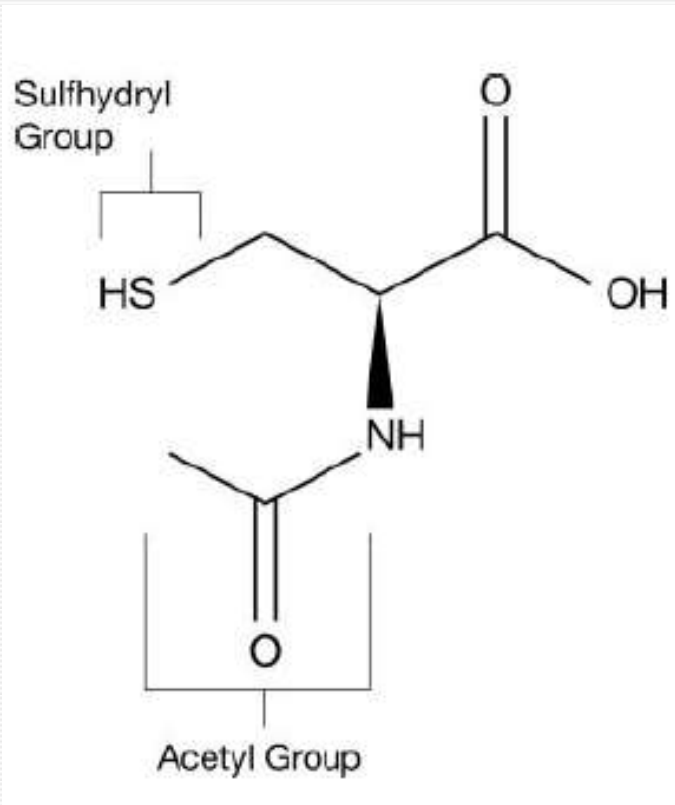
**Protocole  
de  
prévention**

# Evaluation et minimisation du risque

---

- **N-acétylcystéine (LYSOMUCIL ®)**
- « Diurèse forcée »
- **Hydratation péri-PCI**
  - **NaCl**
  - **Bicarbonate de Na**

# Caractéristiques de la N-acétylcystéine (NAC)



- Biodisponibilité médiocre (< 5 %)
- Métabolisation rapide (deacétylation)
- Effets recherchés:
  - anti-oxydant
  - néphroprotection  
(prévention déplétion glutathion) ?
  - vasodilatation intra-rénale ?

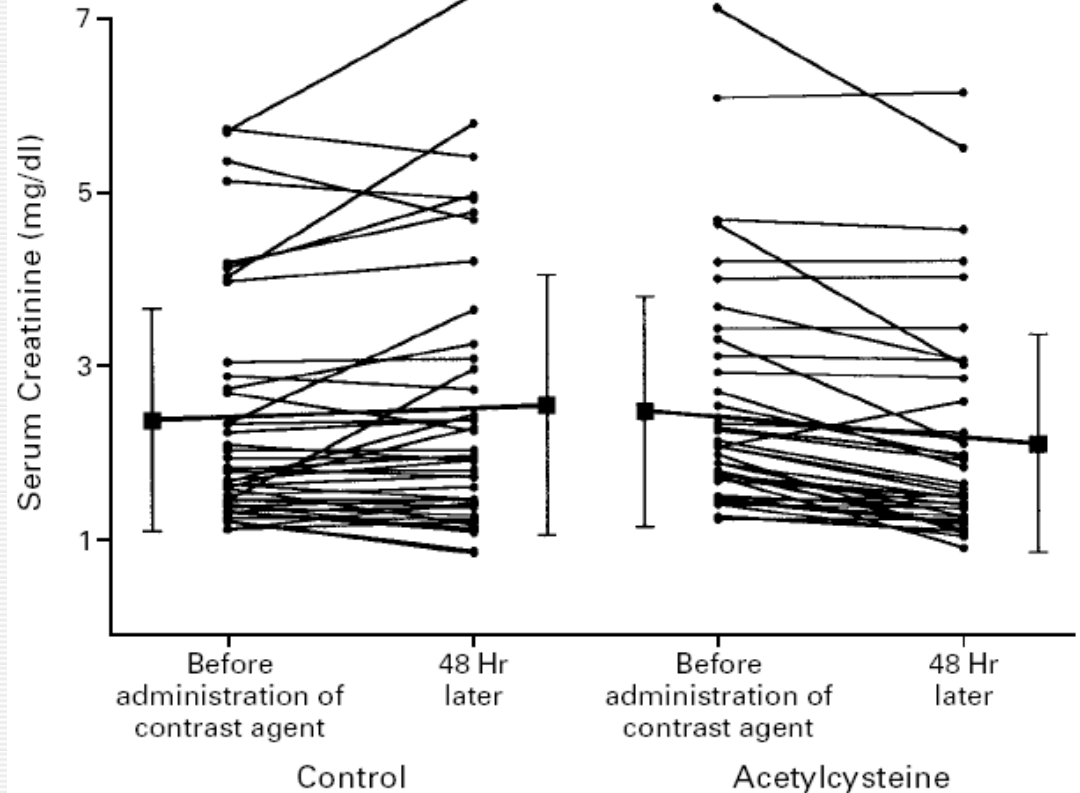


# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## PREVENTION OF RADIOGRAPHIC-CONTRAST-AGENT-INDUCED REDUCTIONS IN RENAL FUNCTION BY ACETYLCYSTEINE

MARTIN TEPEL, M.D., MARCUS VAN DER GIET, M.D., CAROLA SCHWARZFELD, ULF LAUFER, M.D.,  
DIETER LIERMANN, M.D., AND WALTER ZIDEK, M.D.

- **83 patients**  
créat. sér  $\approx$  2,4 mg/dl  
CT scan + contraste
- **NaCl 0.45 % i-v**  
12h avant  $\rightarrow$  12h après  
 $\pm$  NAC 600 mg 2x/j  
J-1 et J0



*(Tepe M et al. N Engl J Med 2000; 343: 180-4)*

# Depuis lors ...jusqu'à ce jour (avril 2010)

---

**60 études cliniques dont**

**.... 33 études randomisées (3.622 participants)**

**.... 13 méta-analyses**

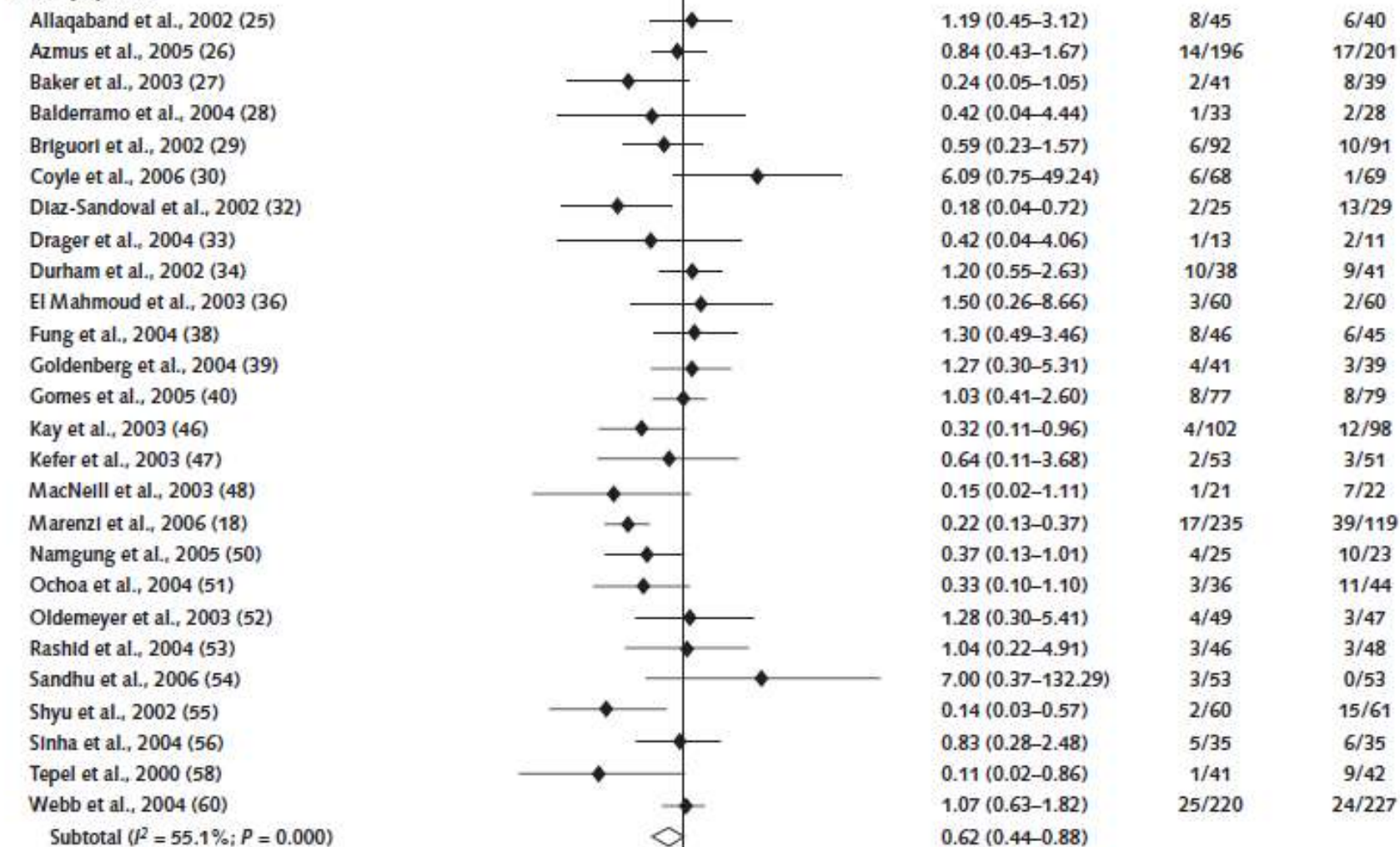
**.... 2 analyses des méta-analyses (!)**

**... non concordantes !!**

---

# ... La dernière en date

## N-Acetylcysteine



## Meta-analysis: Effectiveness of Drugs for Preventing Contrast-Induced Nephropathy

Aine M. Kelly, MD, MS; Ben Dwamena, MD; Paul Cronin, MD, MS; Steven J. Bernstein, MD, MPH; and Ruth C. Carlos, MD, MS

*The use of NAC is reasonable in high-risk patients who are to receive large or repeated volumes of contrast agents.*

## Contrast-Induced Nephropathy A Clinical and Evidence-Based Approach

Martin Tepel, MD; Peter Aspelin, MD; Norbert Lameire, MD

*... At present there is **limited evidence** that NAC may be useful as standard prophylactic procedure in patients at high risk for contrast-induced nephropathy .*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

## Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium

Brendan J. Barrett, M.B., and Patrick S. Parfrey, M.D.

*... The use of NAC is not recommended routinely,  
given the inconsistent results of clinical trials.*

*(Barrett BJ et al. N Engl J Med 2006; 379-386)*

# A proscrire

---

**Toutes les manœuvres de « diurèse forcée »**

**(furosemide, mannitol, dopamine)**

**→ ↑ risque d'IRA**

# A recommander chez les patients à risque d'IRA sur PCI

---

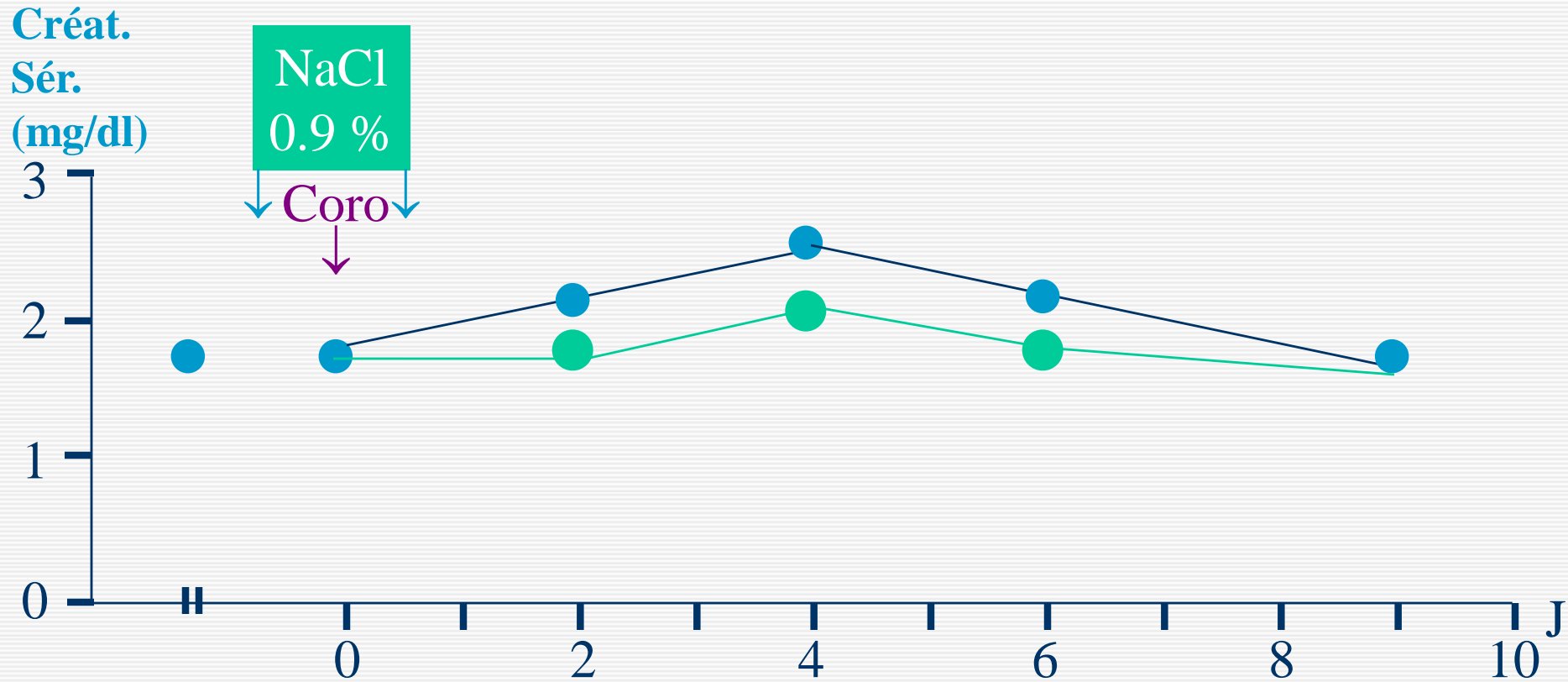
*... Although the optimal regimen is uncertain, available data support a regimen of 0.9 % saline at 1 ml/kg/h i-v from up to 12 hrs before administration of contrast and for up to 12 hrs after...*

*(Barrett 2006)*

*... Current evidence supports periprocedural hydration with preferably i-v administration of 0.9 % isotonic saline or an isotonic sodium bicarbonate solution.*

*(Tepel 2006)*

# A recommander chez les patients à risque



# Faut-il préférer le bicarbonate de Na ?

- 119 patients  
créat sér ~ 1.8 mg/dl
  - perfusion  
1h avant → 6h après  
(3 ml/kg/h)
- |   |            | <u>% IRA</u> |
|---|------------|--------------|
| < | NaCl 0.9 % | : 13.6 %     |
|   | bicar iso  | : 1.7 %      |
- P = .02

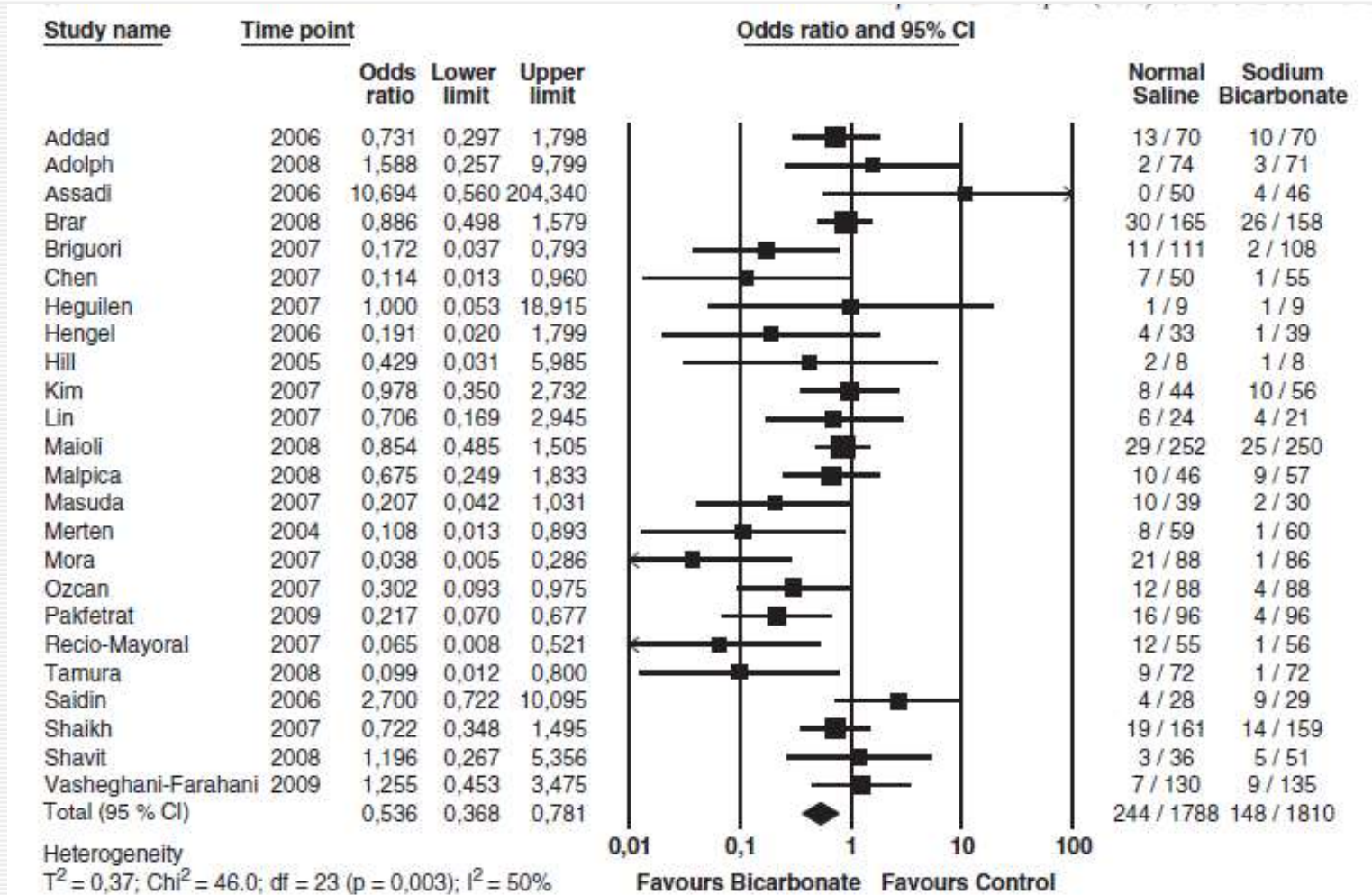
**Increasing evidence base for sodium bicarbonate therapy to prevent contrast media-induced acute kidney injury: little role of unpublished studies**

Christian J. Wiedermann and Michael Joannidis

**Meta-analysis including 24 randomized controlled trials with 3598 patients**

*(Wiedermann CJ et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 650-654)*

# Relative risk for contrast-induced nephropathy in bicarbonate vs saline-treated patients



(Wiedermann CJ et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 650-654)

# En pratique : prévenir le risque d'IRA induite par des PCI en cas d'examen RX programmé

Chez les **patients** susceptibles de faire partie des catégories **à risque** (age > 75, diabète, notion de néphropathie, insuffisance cardiaque sévère, cirrhose décompensée...), **mesurer** le taux de **créatinine** sérique.

Si le **DFG** est < 40 ml/min:

- **interrompre diurétique, AINS** (et metformine ?) 48h avant l'examen
- en l'absence de contre-indication, perfuser du **sérum physiologique**, 1 ml/kg/h, **durant 24h** (de 12h avant à 12h après l'examen)
- utiliser le **volume de PCI le plus faible** possible

# En pratique : que faire en cas d'examen RX urgent nécessitant un PCI chez un patient paraissant à risque ?

---

- Protocole **bicarbonate** de Merten :
  - 154 mmol/L de bicarbonate Na dans solution glucosée
    - 3 ml/kg/h 1h avant le PCI
    - 1 ml/kg/h les 6h suivantes
  
- + **Lysomucil** ® 300-600 mg i-v ?

- Insuffisance rénale aiguë (IRA)  
induite par les  
produits de contraste iodés (PCI)
- **Fibrose systémique néphrogénique (FSN)**  
**induite par le**  
**gadolinium (Gd)**

Homme de 57 ans

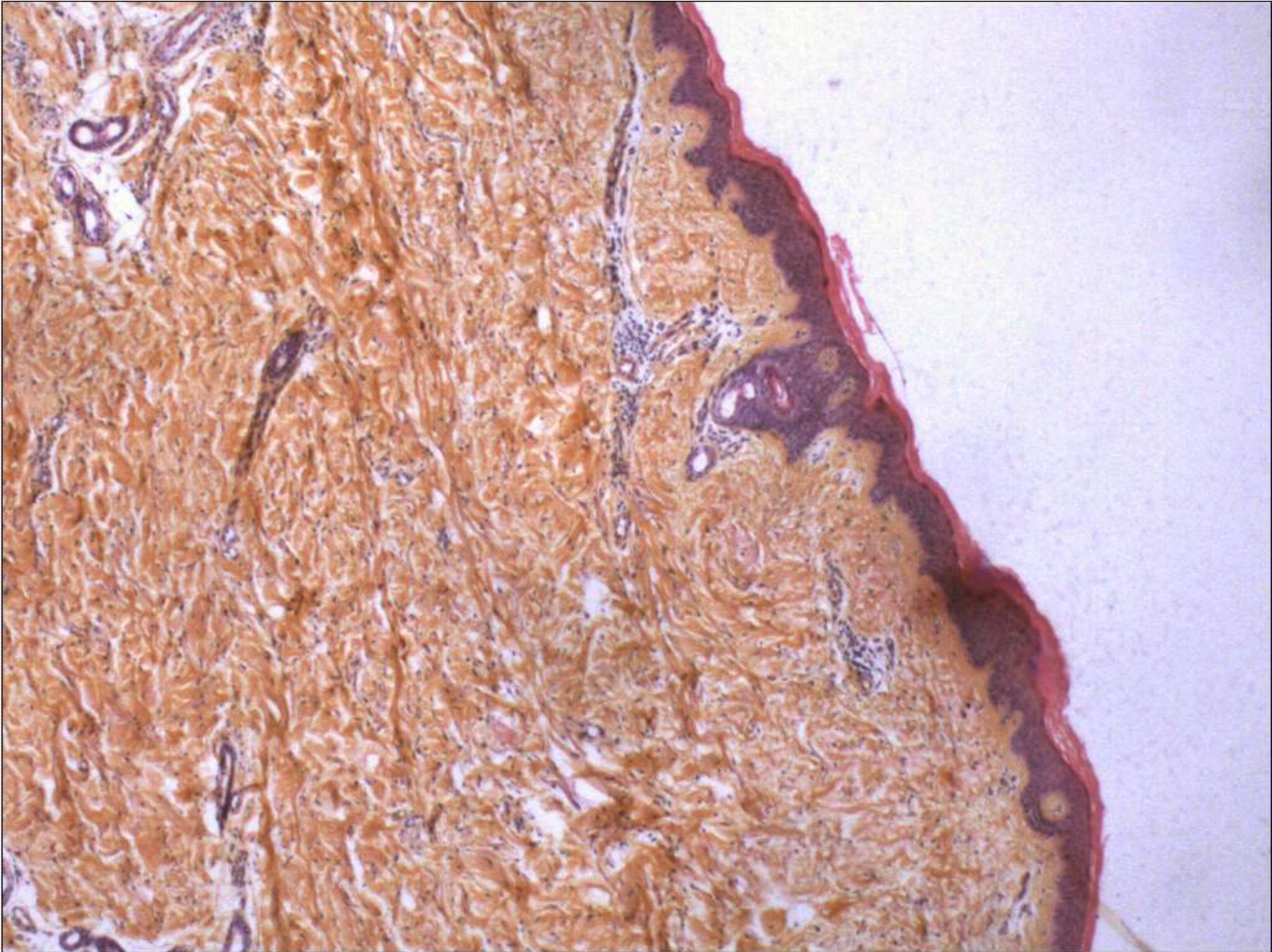
Diabète de type 2, multicompliqué

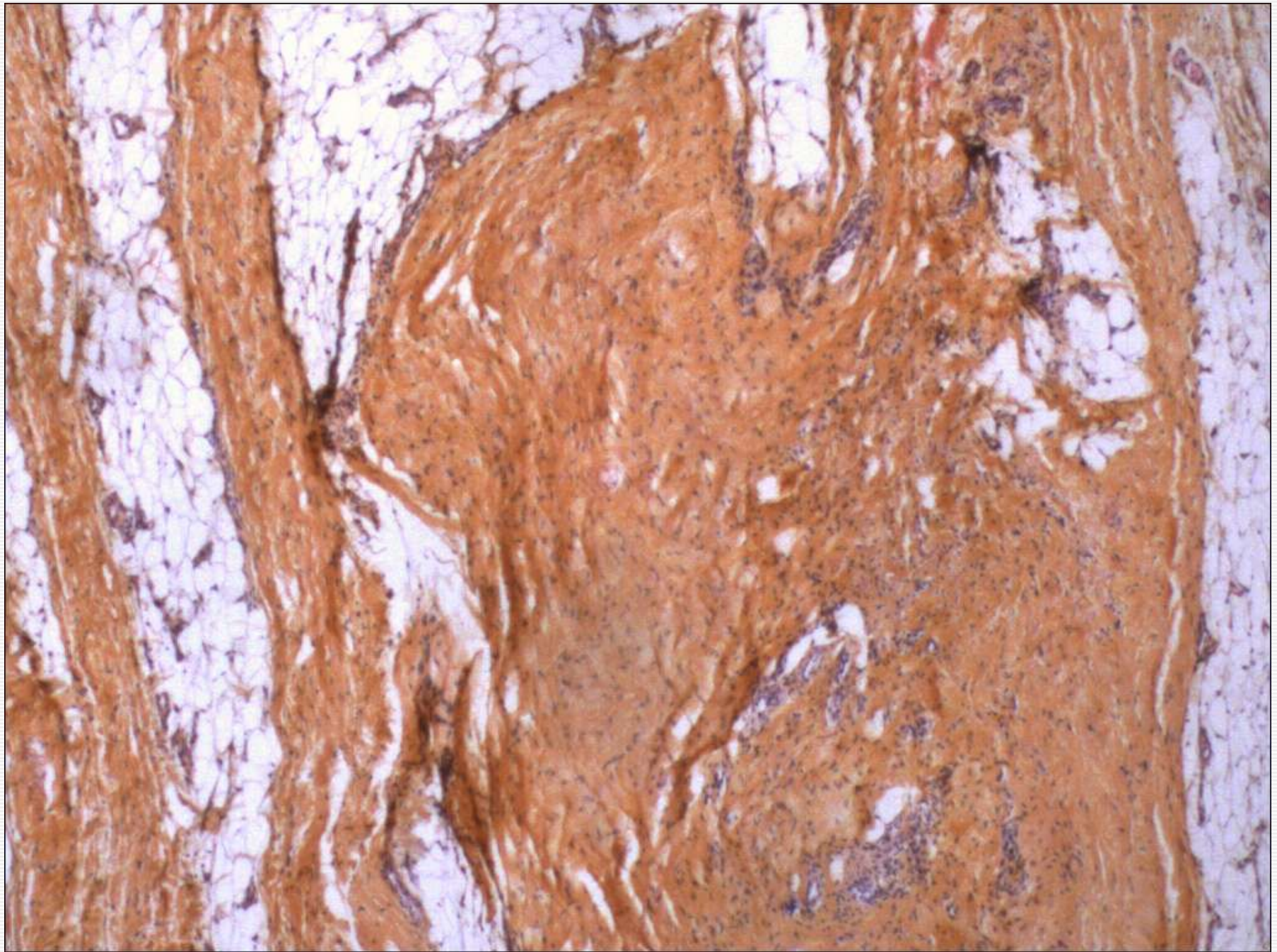
Hémodialyse depuis 2001 à Verviers

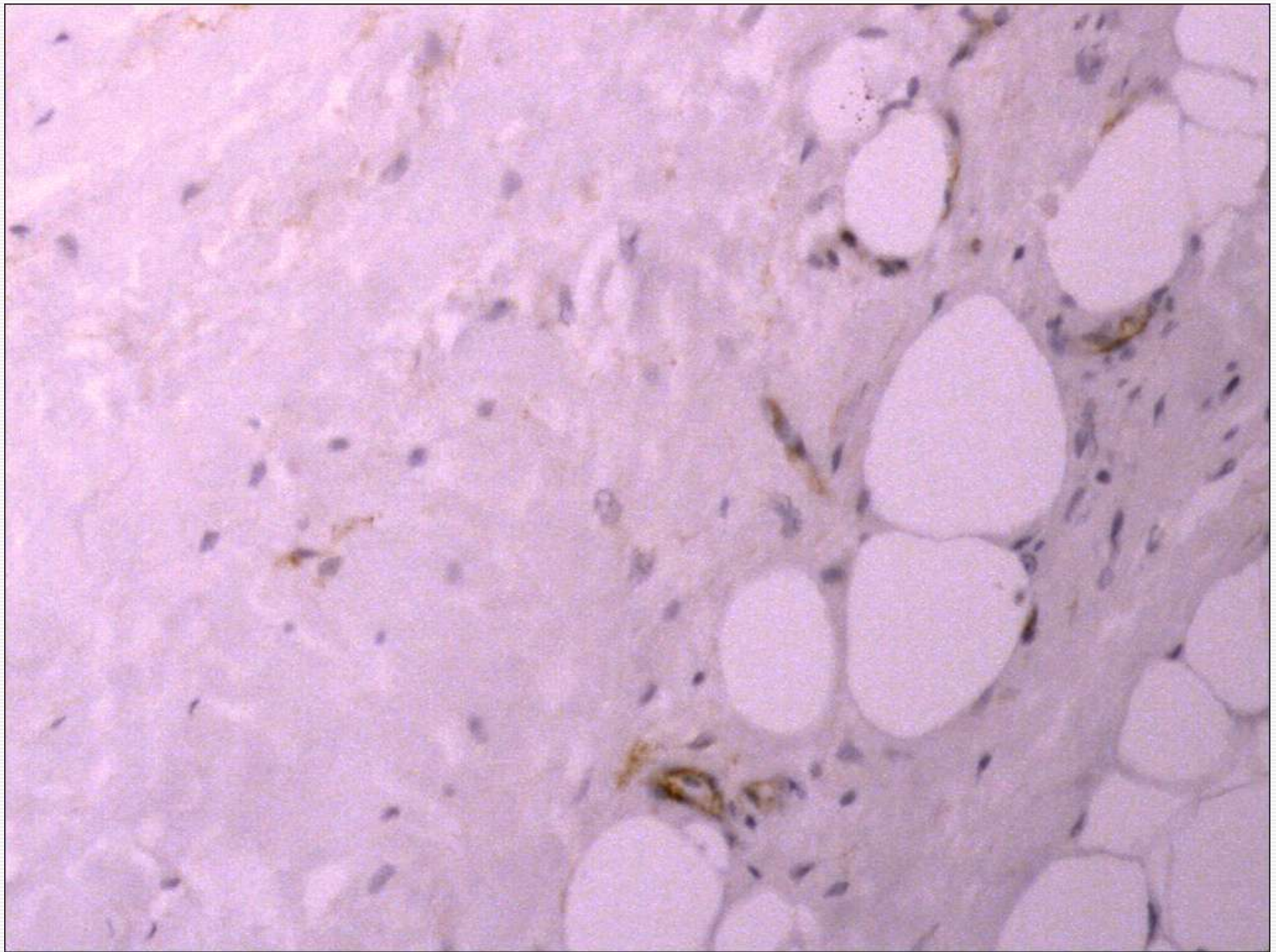
Admis à St. Luc, en Rhumatologie, en décembre 2003 pour bilan d'  
*« un état sclérodermiforme essentiellement localisé au niveau des cuisses, des jambes et des avant-bras, limitant la flexion-extension des membres inférieurs et supérieurs, ainsi que d'une faiblesse musculaire extrême »*













## **Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients**

**Shawn E. Cowper MD, Howard S Robin MD, Steven M Steinberg MD,  
Lyndon D Su MD, Samardeen Gupta MD and Philip E LeBoit MD**

*(Cowper SH et al. The Lancet 2000; 356:1000-1001)*

## **Nephrogenic fibrosing dermopathy (NFD): the first 6 years.**

Cowper SE, Shawn E

*...The only immutable epidemiological association of NFD is renal insufficiency.*

*...A baffling mystery is why no cases of NFD were reported before 1997. The abrupt appearance of a new disease process suggests that toxic exposures, new medications, new infectious agents, or new medical techniques may be involved. Intense study however, has failed to identify a common medication (or class of medications) among all patients with NFD, and no evidence of an infectious or toxic process....*

CDC

Department of Health and Human Services

Centers for Disease Control and Prevention







R.V.GA<sup>2..6</sup>





R.V. GAZ 2..6



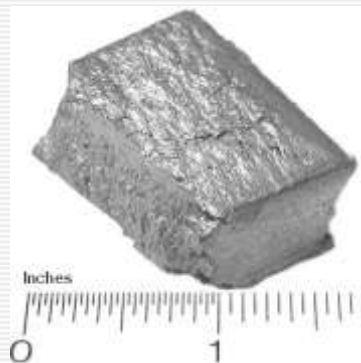
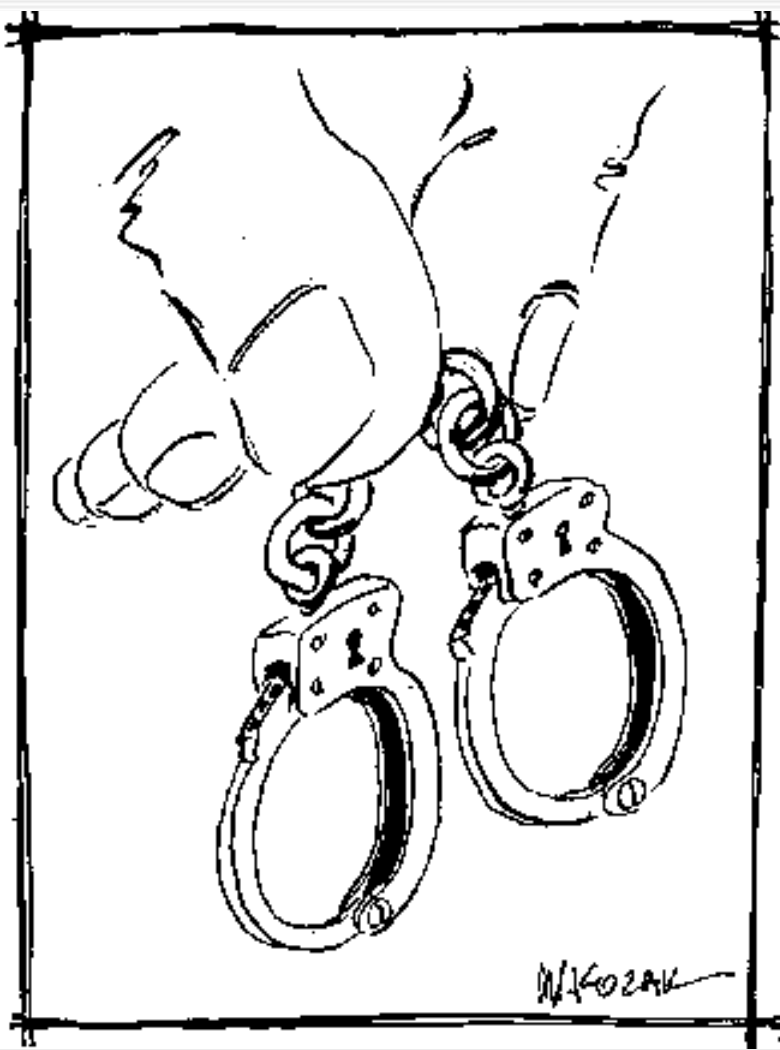
© 2006 Theodore W. Gray

# Tableau de Mendeleev

<b>1</b> H Hydrogène -1s <sup>0</sup>																		<b>2</b> He Hélium +1s <sup>0</sup>
<b>3</b> Li Lithium -2s <sup>0</sup>	<b>4</b> Be Béryllium +2s <sup>0</sup>											<b>5</b> B Bore -2p-1	<b>6</b> C Carbone -2p <sup>0</sup>	<b>7</b> N Azote -2p <sup>1</sup>	<b>8</b> O Oxygène +2p-1	<b>9</b> F Fluor +2p <sup>0</sup>	<b>10</b> Ne Néon +2p <sup>1</sup>	
<b>11</b> Na Sodium -3s <sup>0</sup>	<b>12</b> Mg Magnésium +3s <sup>0</sup>											<b>13</b> Al Aluminium -3p <sup>1</sup>	<b>14</b> Si Silicium -3p <sup>0</sup>	<b>15</b> P Phosphore -3p <sup>1</sup>	<b>16</b> S Soufre +3p-1	<b>17</b> Cl Chlore +3p <sup>0</sup>	<b>18</b> Ar Argon +3p <sup>1</sup>	
<b>19</b> K Potassium -4s <sup>0</sup>	<b>20</b> Ca Calcium +4s <sup>0</sup>	<b>21</b> Sc Scandium -3d-1	<b>22</b> Ti Titane -3d-1	<b>23</b> V Vanadium -3d <sup>0</sup>	<b>24</b> Cr Chrome -3d <sup>1</sup>	<b>25</b> Mn Manganèse -3d <sup>2</sup>	<b>26</b> Fe Fer +3d-2	<b>27</b> Co Cobalt +3d-1	<b>28</b> Ni Nickel +3d <sup>0</sup>	<b>29</b> Cu Cuivre +3d <sup>1</sup>	<b>30</b> Zn Zinc +3d <sup>2</sup>	<b>31</b> Ga Gallium -4p-1	<b>32</b> Ge Germanium -4p <sup>0</sup>	<b>33</b> As Arsenic -4p <sup>1</sup>	<b>34</b> Se Sélénium +4p-1	<b>35</b> Br Brome +4p <sup>0</sup>	<b>36</b> Kr Krypton +4p <sup>1</sup>	
<b>37</b> Rb Rubidium -5s <sup>0</sup>	<b>38</b> Sr Strontium +5s <sup>0</sup>	<b>39</b> Y Yttrium -4d-2	<b>40</b> Zr Zirconium -4d-1	<b>41</b> Nb Niobium -4d <sup>0</sup>	<b>42</b> Mo Molybdène -4d <sup>1</sup>	<b>43</b> Tc Technétium -4d <sup>2</sup>	<b>44</b> Ru Ruthénium +4d-2	<b>45</b> Rh Rhodium +4d-1	<b>46</b> Pd Palladium +4d <sup>0</sup>	<b>47</b> Ag Argent +4d <sup>1</sup>	<b>48</b> Cd Cadmium +4d <sup>2</sup>	<b>49</b> In Indium -5p-1	<b>50</b> Sn Étain -5p <sup>0</sup>	<b>51</b> Sb Antimoine -5p <sup>1</sup>	<b>52</b> Te Tellure +5p-1	<b>53</b> I Iode +5p <sup>0</sup>	<b>54</b> Xe Xénon +5p <sup>1</sup>	
<b>55</b> Cs Césium -6s <sup>0</sup>	<b>56</b> Ba Baryum +6s <sup>0</sup>	<b>71</b> Lu Lutécium -5d-2	<b>72</b> Hf Hafnium -5d-1	<b>73</b> Ta Tantale -5d <sup>0</sup>	<b>74</b> W Tungstène -5d <sup>1</sup>	<b>75</b> Re Rhénium -5d <sup>2</sup>	<b>76</b> Os Osmium +5d-2	<div style="border: 2px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: auto;"> <p><b>64</b>    26</p> <p><b>Gd</b></p> <p>Gadolinium +4f-3</p> </div>				<b>81</b> Tl Thallium -6p-1	<b>82</b> Pb Plomb -6p <sup>0</sup>	<b>83</b> Bi Bismuth -6p <sup>1</sup>	<b>84</b> Po Polonium +6p-1	<b>85</b> At Astate +6p <sup>0</sup>	<b>86</b> Rn Radon +6p <sup>1</sup>	
<b>87</b> Fr Francium -7s <sup>0</sup>	<b>88</b> Ra Radium +7s <sup>0</sup>	<b>103</b> Lr Lawrencium -6d-2	<b>104</b> Rf Rutherfordium -6d-1	<b>105</b> Ha Hahnium -6d <sup>0</sup>	<b>106</b> Sg Seaborgium -6d <sup>1</sup>	<b>107</b> Bh Bohrium -6d <sup>2</sup>	<b>108</b> Hs Hassium +6d-2					<b>113</b> Uut Uut -7p-1	<b>114</b> Uuq Uuq -7p <sup>0</sup>	<b>115</b> Uup Uup -7p <sup>1</sup>	<b>116</b> Uuh Uuh +7p-1	<b>117</b> Uus Uus +7p <sup>0</sup>	<b>118</b> Uub Uub +7p <sup>1</sup>	
<i>Lanthanides</i> (3)		<b>57</b> La Lanthane -4f-3	<b>58</b> Ce Cérium -4f-2	<b>59</b> Pr Praséod. -4f-1	<b>60</b> Nd Néodyme -4f <sup>0</sup>	<b>61</b> Pm Prométhé. -4f <sup>1</sup>	<b>62</b> Sm Samarium -4f <sup>2</sup>					<b>67</b> Ho Holmium +4f <sup>0</sup>	<b>68</b> Er Erbium +4f <sup>1</sup>	<b>69</b> Tm Thulium +4f <sup>2</sup>	<b>70</b> Yb Ytterbium +4f <sup>3</sup>			
<i>Actinides</i> (2)		<b>89</b> Ac Actinium -5f-3	<b>90</b> Th Thorium -5f-2	<b>91</b> Pa Protactini. -5f-1	<b>92</b> U Uranium -5f <sup>0</sup>	<b>93</b> Np Neptunium -5f <sup>1</sup>	<b>94</b> Pu Plutonium -5f <sup>2</sup>					<b>99</b> Es Einsteinium +5f <sup>0</sup>	<b>100</b> Fm Fermium +5f <sup>1</sup>	<b>101</b> Md Mendeleev. +5f <sup>2</sup>	<b>102</b> No Nobelium +5f <sup>3</sup>			

16 Mars de Refait O gif

16 Mars de Refait E gif



Gadolinite



Johan Gadolin (1760 – 1852)

# Nephrology Dialysis Transplantation

## *Interesting Case*

**Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?**

Thomas Grobner

Department of Nephrology, General Hospital of Wiener Neustadt, A-2700 Wiener Neustadt, Austria

*... All 9 affected patients underwent MR examination with the use of Gd-DTPA 2-4 weeks prior to development of the skin abnormalities ...*

*(Grobner Th. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1104-1108)*

## Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging

Peter Marckmann,\* Lone Skov,<sup>†</sup> Kristian Rossen,<sup>‡</sup> Anders Dupont,<sup>§</sup>  
Mette Brimnes Damholt,\* James Goya Heaf,\* and Henrik S. Thomsen<sup>||</sup>

*Departments of \*Nephrology and <sup>||</sup>Diagnostic Radiology, Copenhagen University Hospital at Herlev, Herlev,  
Departments of <sup>†</sup>Dermatology and <sup>‡</sup>Pathology, Copenhagen University Hospital at Gentofte, Hellerup, and <sup>§</sup>Faculty of  
Health Sciences, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark*

***...All 13 had been exposed to gadodiamide before the development of nephrogenic systemic fibrosis...***

**Gadodiamide-Associated  
Nephrogenic Systemic Fibrosis:  
Why Radiologists Should  
Be Concerned**

---

Dale R. Broome<sup>1</sup>  
Mark S. Girguis<sup>1</sup>  
Pedro W. Baron<sup>2</sup>  
Alfred C. Cottrell<sup>3</sup>  
Ingrid Kjellin<sup>1</sup>  
Gerald A. Kirk<sup>1</sup>

*...All 12 patients developed skin fibrosis  
within 2-11 weeks after gadodiamide  
administration...*

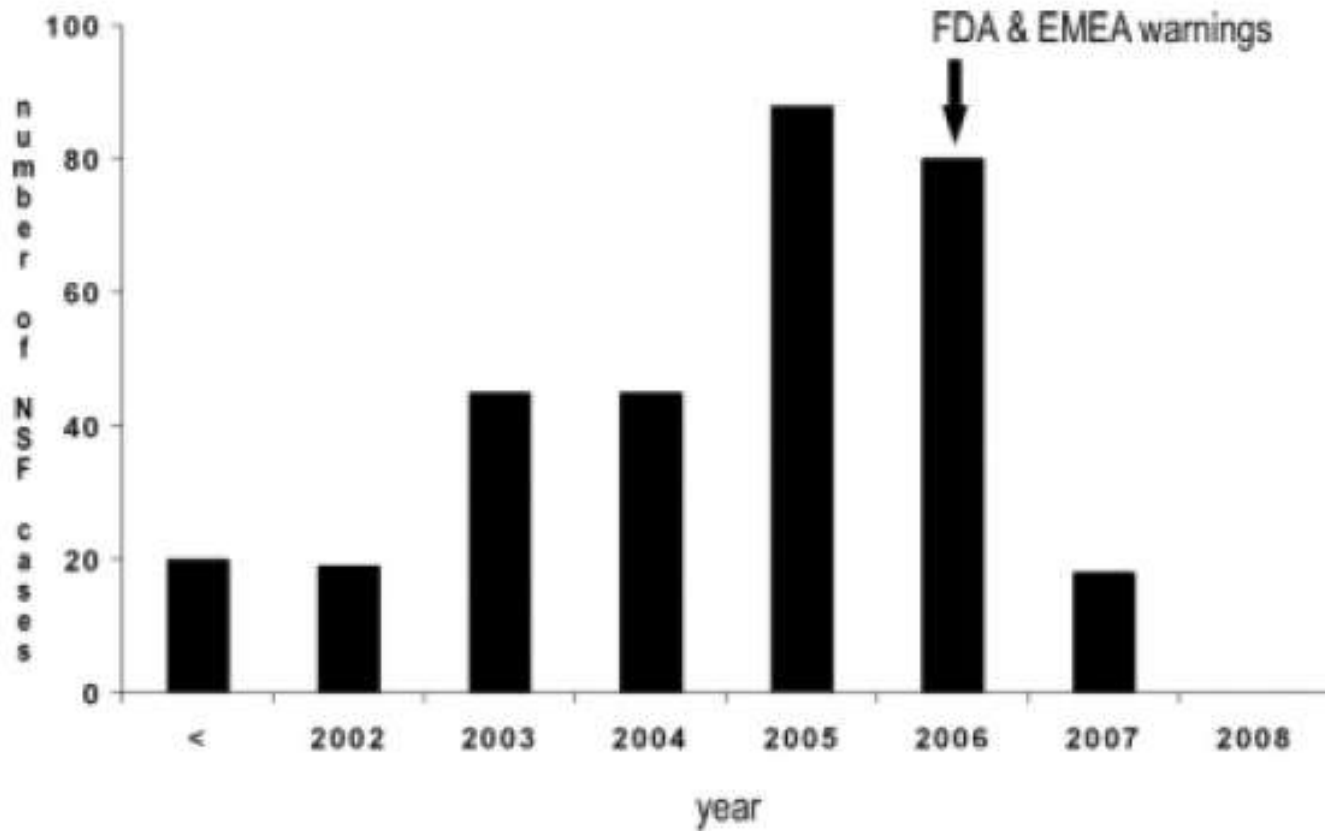
## Rappel: HD en 2001; FSN apparue automne 2003



IRM avec injection de 10 à 30 ml de Magnevist ® à 4 reprises:

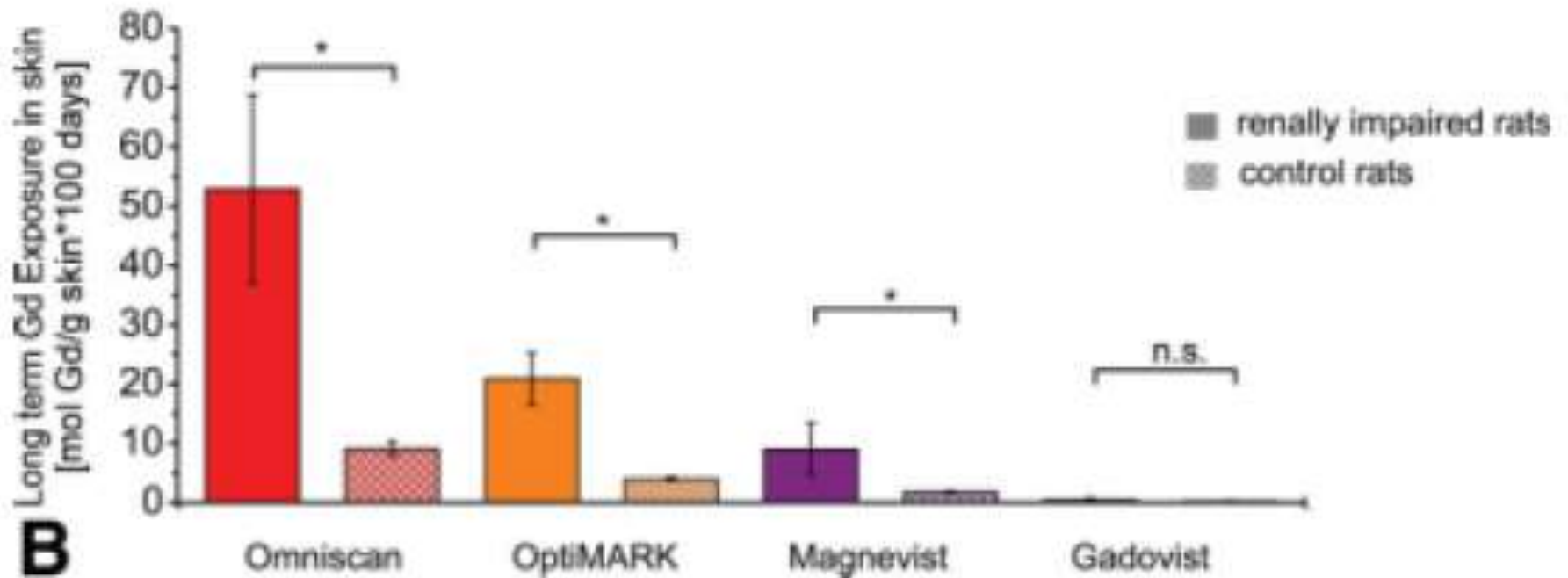
- décembre 2001 (membres supérieurs)
- juin 2002 (membres inférieurs)
- décembre 2002 (encéphale)
- juillet 2003 (membres inférieurs)

# Disparition des cas depuis l'application des recommandations prohibant l'utilisation du Gd en cas d'IRC sévère



*(Prince MR, J Magn Reson Imaging 2009; 30: 1298)*

# Induction de la FSN chez le rat traité par les chélates de Gd utilisés en IRM: effet de l'IR et du type de chélate



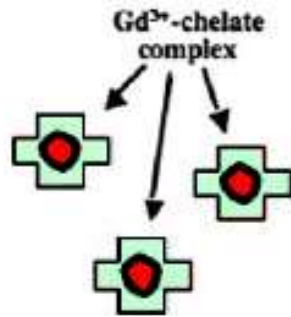
(Sieber MA, J Magn Reson Imaging 2009; 30: 1266)

# Caractéristiques pharmacocinétiques du Gd

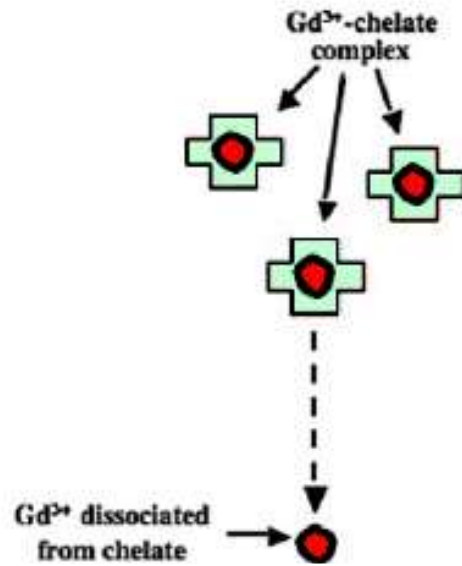
- Éliminé à 97 % par le rein
- Demi-vie:

DFG (ml/min)	(h)
NI	1.3
60-30	5.6
29-15	9.2
dialyse	34-53

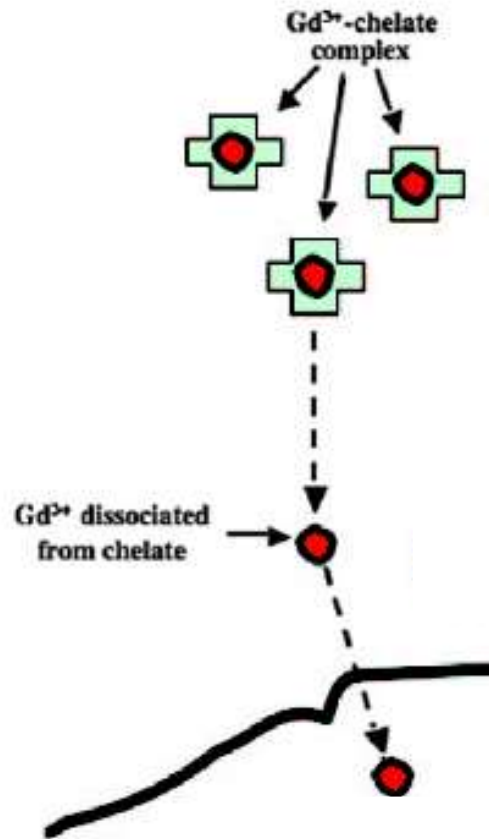
# Mécanisme supposé de la FSN



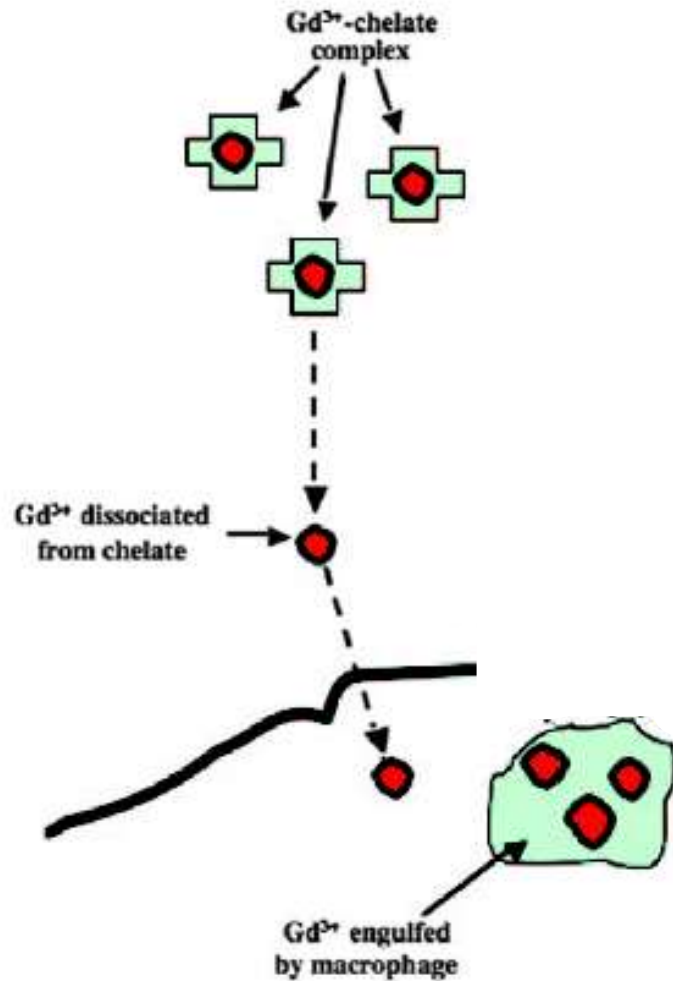
# Mécanisme supposé de la FSN



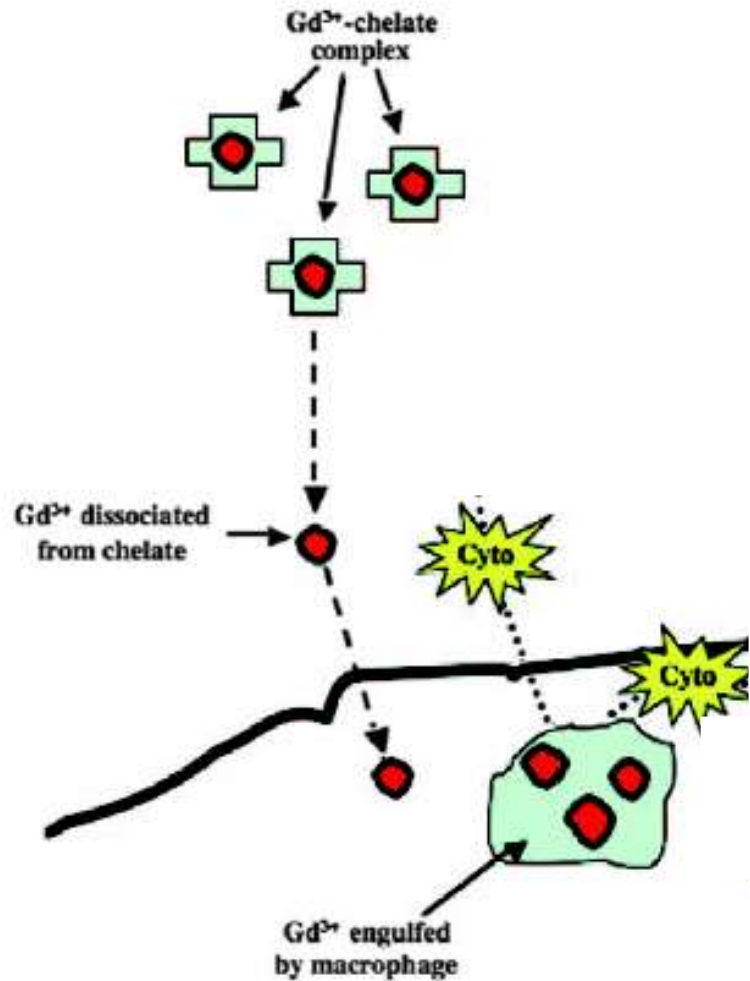
# Mécanisme supposé de la FSN



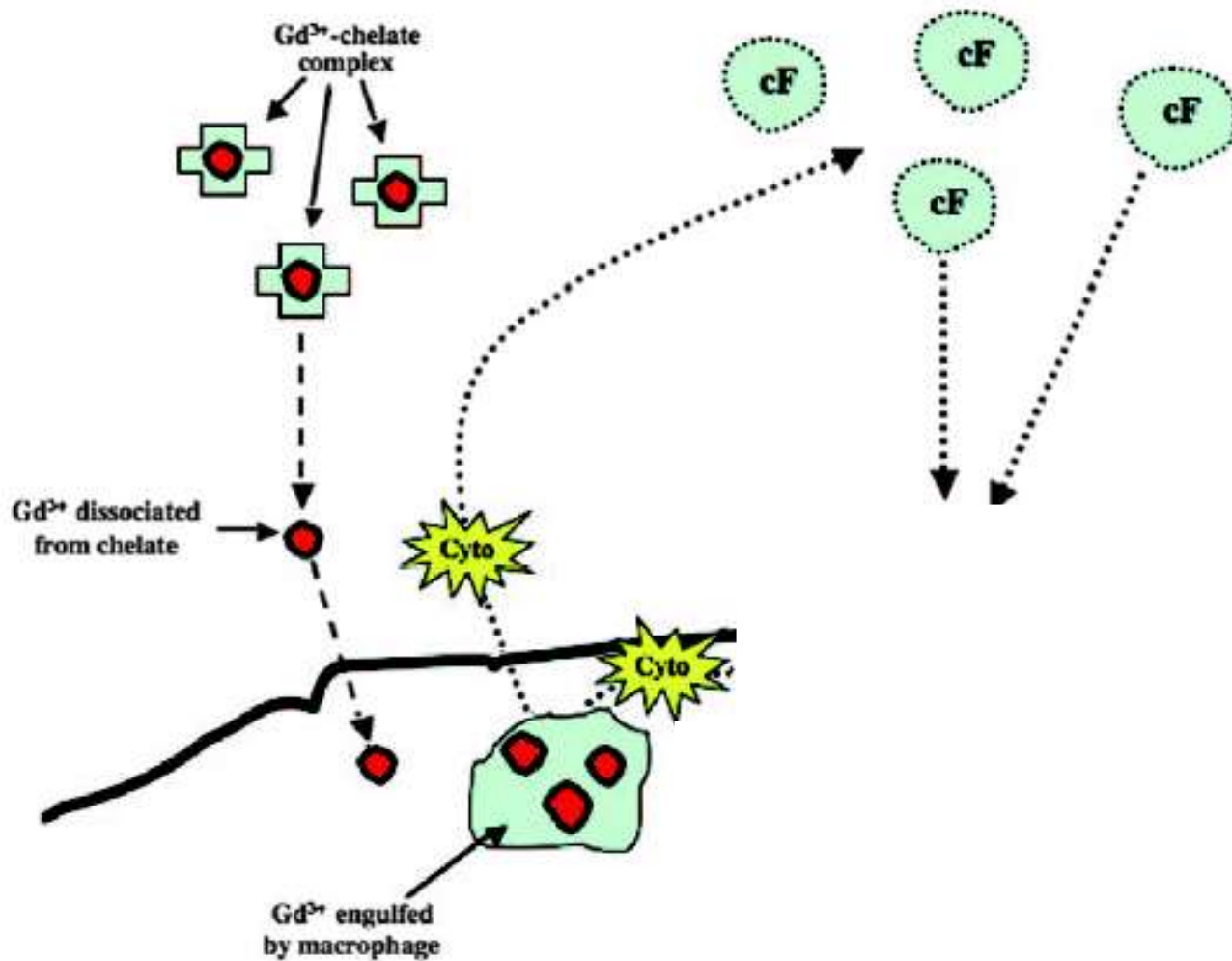
# Mécanisme supposé de la FSN



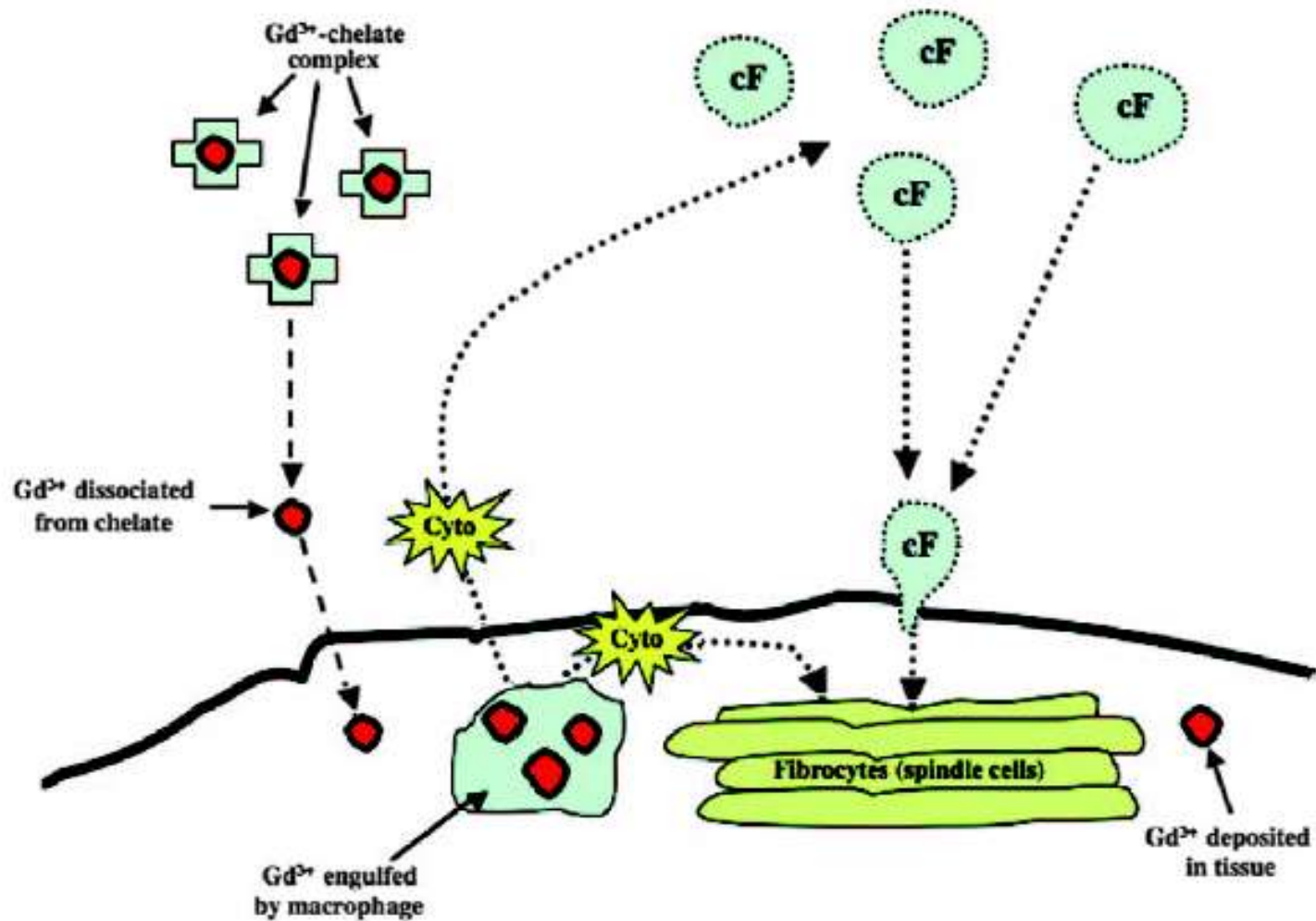
# Mécanisme supposé de la FSN



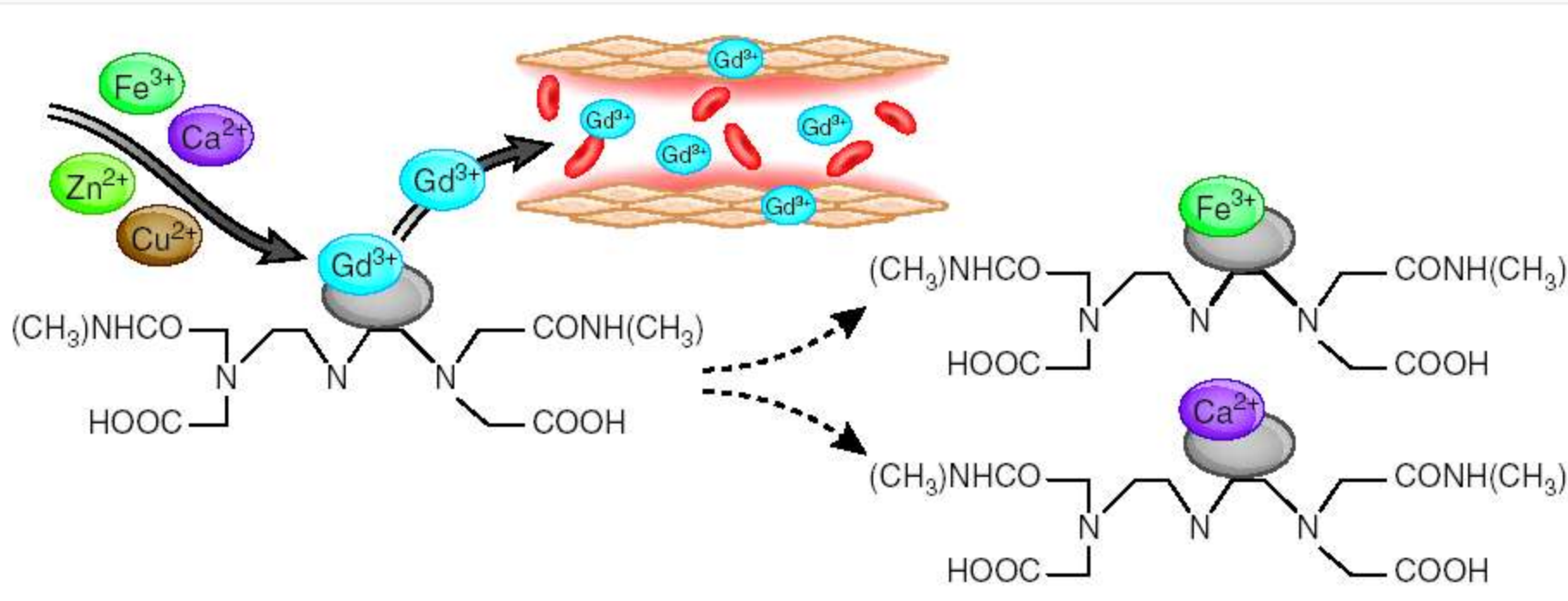
# Mécanisme supposé de la FSN



# Mécanisme supposé de la FSN



# Rôle de la transmétallation



# Facteurs de risque de la FSN :

---

## 1. IRC sévère ou IRA

- 90 % des patients en dialyse

- 10 % avec DFG < 30 ml/min ou en IRA

# Facteurs de risque de la FSN :

## 2. Dose de Gd

- 90 % des cas ont reçu une quantité de Gd > dose standard
- nb de cas chez des hémodialysés en fonction de la dose

	<b>n total</b>	<b>n avec FSN</b>
dose standard	94	0
dose supérieure	210	12

# Facteurs de risque de la FSN :

## 3. Type de Gd

A ce jour, 467 cas de FSN rapportés à la FDA

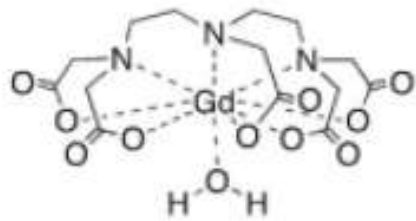
<http://www.icnldr.org>

Table 4. FDA MedWatch reported cases<sup>a</sup>

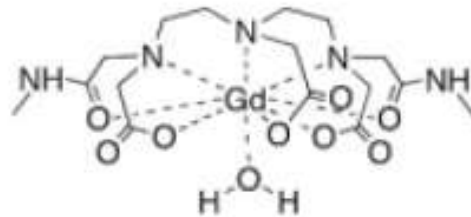
Agent Generic Name	Agent Trade Name	Cases	Cases Alone	No. of Exposures
Gadoteridol	ProHance	9	1	1.66 ± 1.66
Gadobenate dimeglumine	MultiHance	10	2	1.40 ± 0.70
Gadoversetamide	OptiMARK	20	8	1.10 ± 0.45
Gadodiamide	Omniscan	283	246	1.28 ± 1.07
Gadopentetate dimeglumine	Magnevist	125	96	2.70 ± 2.43

<sup>a</sup>FDA, Food and Drug Administration.

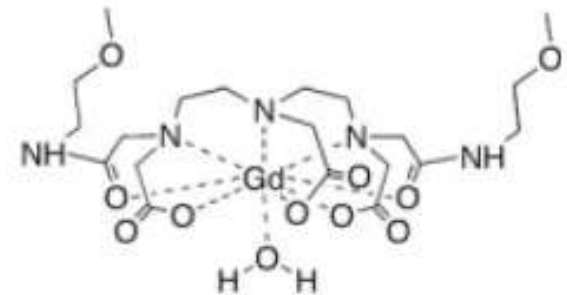
(Reilly RF. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 747-751)



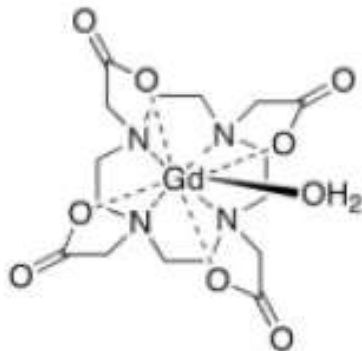
Gd-DTPA (Magnevist®)  
Gadopentetate dimeglumine  
linear ionic



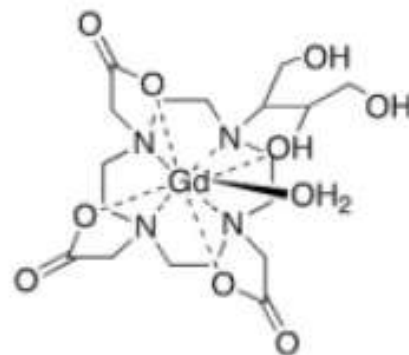
Gd-DTPA-BMA (Omniscan®)  
Gadodiamide  
linear neutral



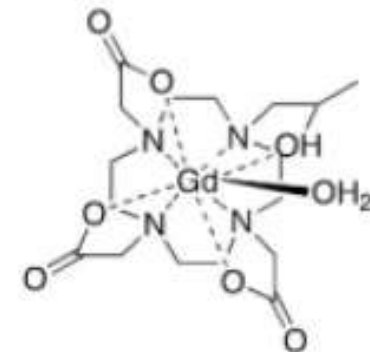
Gd-DTPA-BMEA (OptiMARK®)  
Gadoversetamide  
linear neutral



Gd-DOTA (Dotarem®)  
Gadoterate meglumine  
cyclic ionic



Gd-DO3A-butrol (Gadovist®)  
Gadobutrol  
cyclic neutral



Gd-HPDO3A (ProHance®)  
Gadoteridol  
cyclic neutral

# Pratiquement aucun cas de FSN avec les chélates de Gd macrocycliques

- **141 patients hémodialysés exposés au gadoteridol (ProHance®) : aucun cas de FSN**

*(Reilly R, Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 747)*

- **308 IRC (dont 54 % en dialyse) exposés au**
  - gadoterate (Dotarem ®) : 76 %**
  - gadopentate (Magnevist ®) : 21 %**
  - gadodiamide (Omniscan ®) : 3 %**

**→ aucun cas de FSN**

*(Janus N, Eur J Radiol 2010; 73: 357 )*

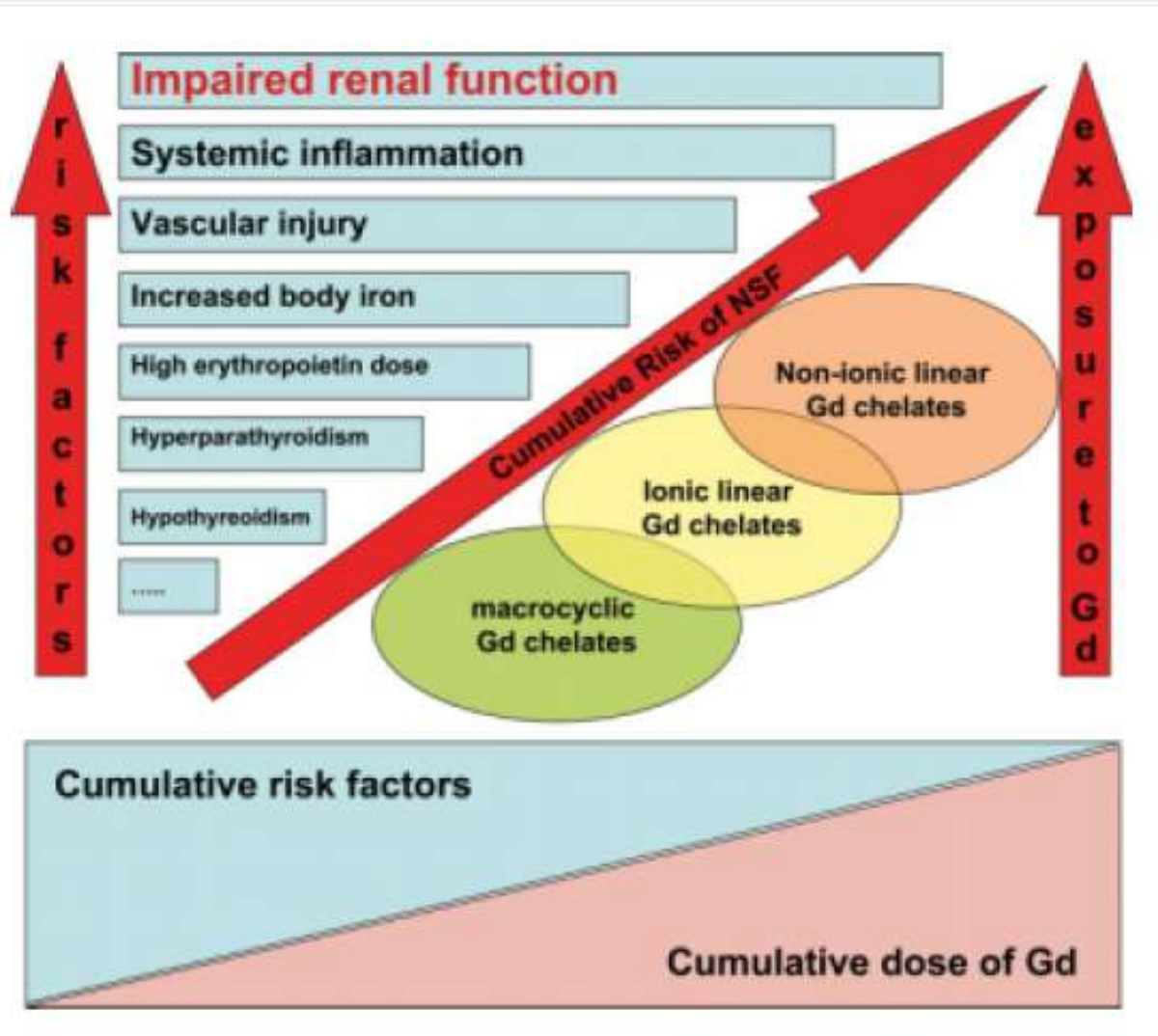
# Facteurs de risque de la FSN :

---

## 4. Etat « pro-inflammatoire » :

- intervention chirurgicale
- infection
- complication vasculaire

# Ces facteurs de risque sont cumulatifs



(Mayr M, J Magn Reson Imaging 2009; 30: 1289 )

# Recommandations pour l'utilisation des chélates de Gd en IRM

---

1. **Eviter** l'administration de **Gd** chez les patients présentant une insuffisance rénale (aiguë ou chronique)
  - au stade de la **dialyse** ou
  - avec un **DFG < 30** ml / min
2. Si l'administration de **Gd** paraît néanmoins **justifiée** chez certains patients appartenant à cette catégorie:
  - recourir à un chélate de Gd **macrocyclique** (tel que le Dotarem ®)
  - si le patient est en dialyse (HD ou DP), prévoir une séance d'hémodialyse immédiatement après l'injection de Gd et une autre dans les 24h

# La FSN : une saga pleine de leçons !

---

- **Deux rappels salutaires :**
  - attention, chez le patient en IR sévère, aux substances à élimination exclusivement rénale
  - utilité de la pharmacovigilance
- **Un stimulant pour la recherche :**
  - contribution à la compréhension du mécanisme de la fibrose
  - accélération de la mise au point de méthodes d'IRM **sans Gd**

