

Néphropathie et Allergie aux Produits de Contraste Iodés

Jeudi de Formation Continue de Médecine

Jeudi 06 décembre 2018

Dr Niels GOBIN

Médecin-Adjoint

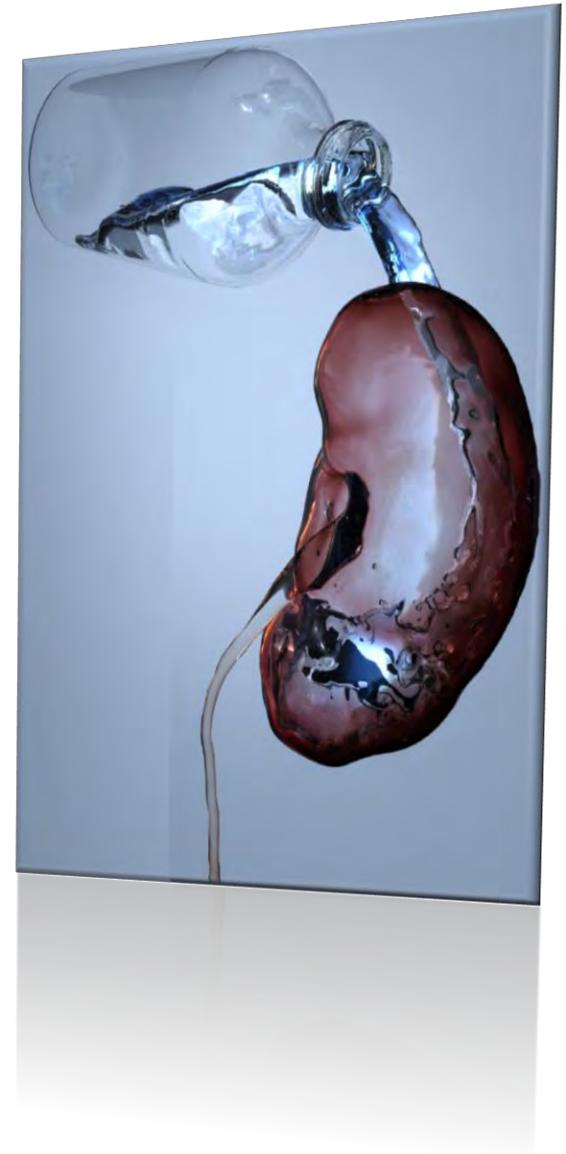
Service de Médecine Interne

Bip: 34 254 eMail: niels.gobin@hopitalvs.ch



Plan

- Quelques rappels
 - Types de produits de contraste
 - Et au CHVR ?
 - Différents types de réactions
- Allergie au produit de contraste
 - Types de réactions
 - Facteurs de risque
 - Tests diagnostiques et cutanés
 - Prévention
- Néphropathie au produit de contraste
 - Quelques rappels
 - Évaluation du risque
 - Stratégies de prévention
 - Algorithme
- Messages clés



Types de produit de contraste



Caractéristiques des produits de contraste

Osmolalité

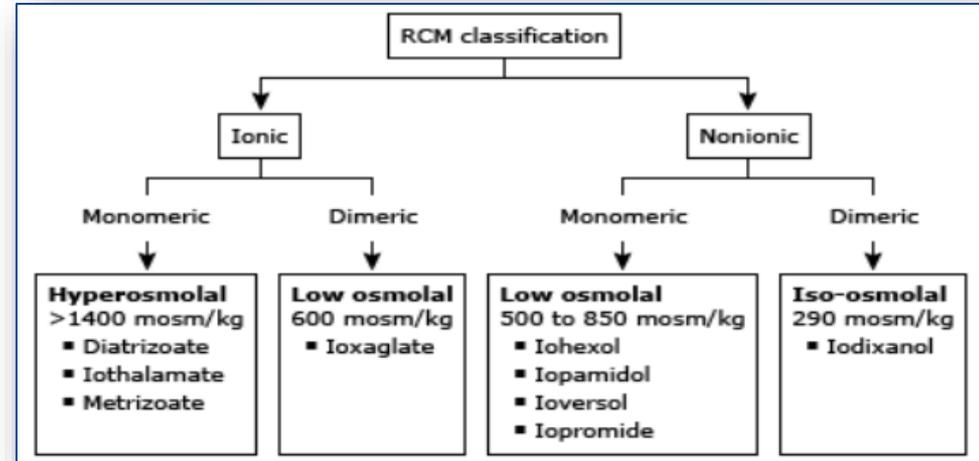
- Agents classifiés entre **high** (1500-2000), **low** (600-900) et **iso-osmolaire** (250-350)
- Les agents **iso-osmolaire** sont les moins toxiques

Ionicité

- Rapport **iode/nombre de particules dissoutes** → reflète la relation entre opacification ↔ **osmototoxicité**
- Rapport élevé est le plus souhaitable (6.0) ...

Structure moléculaire

- Nombre **d'anneaux** de benzène
- Depuis 1990: 2 anneaux **dimérisés** (au lieu de monomère)
- Influence la viscosité et l'osmolalité**



Molecular structure	Era	Examples	Comment
	1950s	Ionic monomer: Diatrizoate Iothalamate	High osmolality, 5-8x blood
	1980s	Nonionic monomer: Iopamidol Iohexol Ioversol	Low osmolality, 2-3x blood, improved hydrophilicity
	1980s	Ionic dimer: Ioxaglate	Low osmolality, ~2x blood
	1990s	Nonionic dimer: Iodixanol (Iotrolan)	Isoosmolality Osmolality = blood

ISO

↑ Rapport
Iode/Particules

Non
ionique

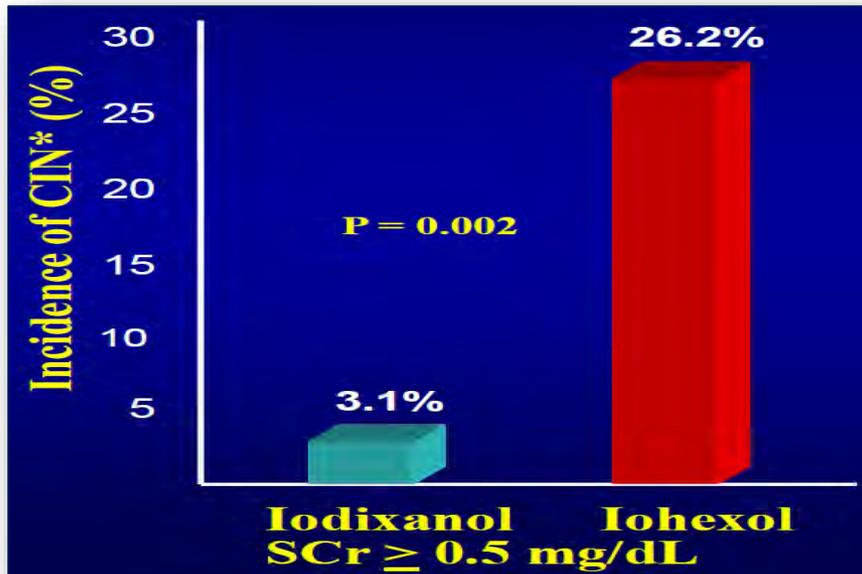
Dimère

Exemples de produits de contraste

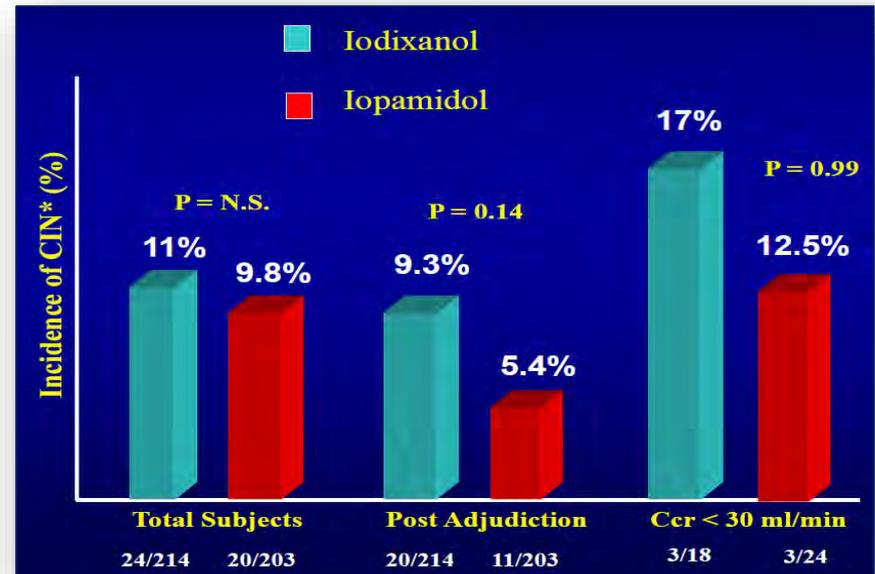
Class of Contrast Agent	Type of Contrast Agent	Iodine Dose (mg/mL)	Iodine/Particle Ratio	Viscosity (cPs at 37°C)	Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	Molecular Weight (Da)
High-osmolar monomers (ionic)	Diatrizoate (Renografin)	370	1.5	2.3	1870	636
	Ioxithalamate (Telebrix)	350	1.5	2.5	2130	643
Low-osmolar dimers (ionic)	Ioxaglate (Hexabrix)	320	3	7.5	600	1270
Low-osmolar monomers (nonionic)	Iohexol (Omnipaque)					
	Iopamidol (Isovue)	350	3	10.4	780	821
	Iomeprol (Iomeron)	370	3	9.4	790	777
	Ioversol (Optiray)	400	3	12.6	620	778
	Ioprosil (Optiray)	350	3	9	790	807
	Iopromide (Ultravist)	370	3	10	770	791
	Iopentol (Imagopaque)	350	3	12	810	835
Iso-osmolar dimers (nonionic)	Iodixanol (Visipaque)	320	6	11.8	290	1550
	Iotrolan (Isovist)	320	6	8.5	290	1620

Etudes comparatives

NEPHRIC Study



CONTRAST Study

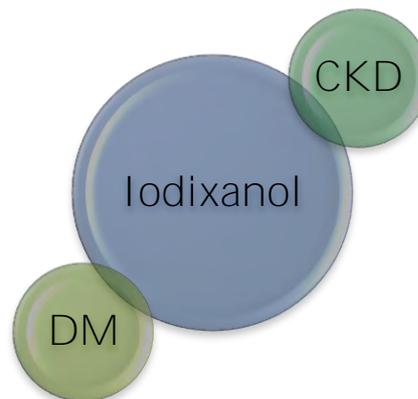


Multicentered PRCT in Europe

135 patients undergoing coronary or aortofemoral angiography

Iodixanol vs Iohexol

Scr \geq 1.5 men ; \geq 1.3 women ;
calculated Ccr < 60 ml/min



418 patients undergoing coronary angiography (diagnostic and PCI)

Scr \geq 1.7 men ; \geq 1.5 women or Ccr (C-G) \leq 50 ml/min

CIN - \geq 0.5 mg/dL

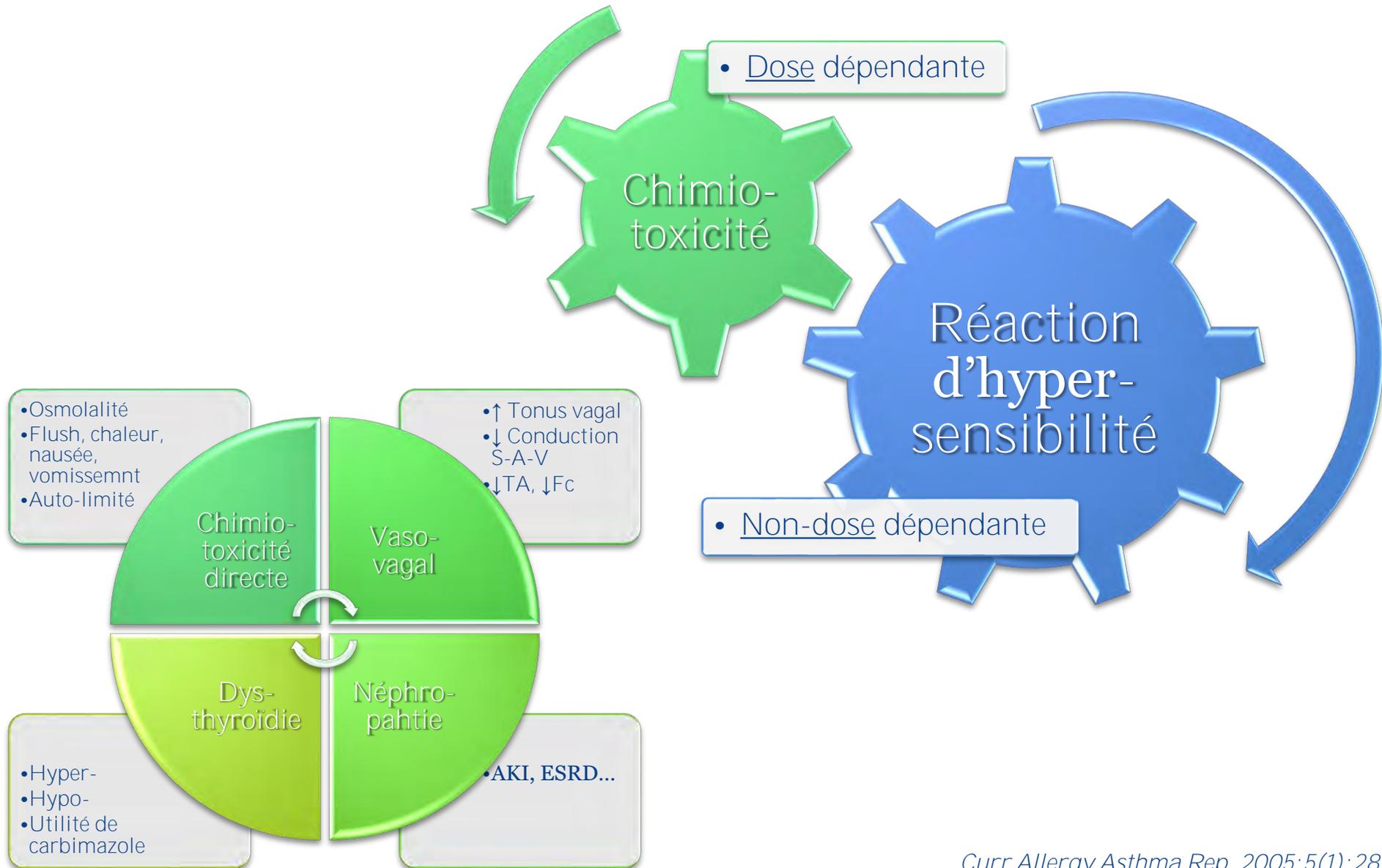
Et au CHVR ?

Examen	Nom	Substance	Caractéristique	Prix [CHF/100 ml]
CT-Scanner	Ultravist 370	Iopromide	Monomère Non ionique IPR=3 Viscosité=12 Osmolalité=810 (L)	98.90
	Visipaque 320	Iodixanol	Dimère Non ionique IPR=6 Viscosité=11.8 Osmolalité=290 (Iso)	125.90
Angiographie	Iomeron 350	Iomeprol	Monomère Non ionique IPR=3 Viscosité=12.6 Osmolalité=620 (L)	56.00

Réactions aux produits de contraste iodés



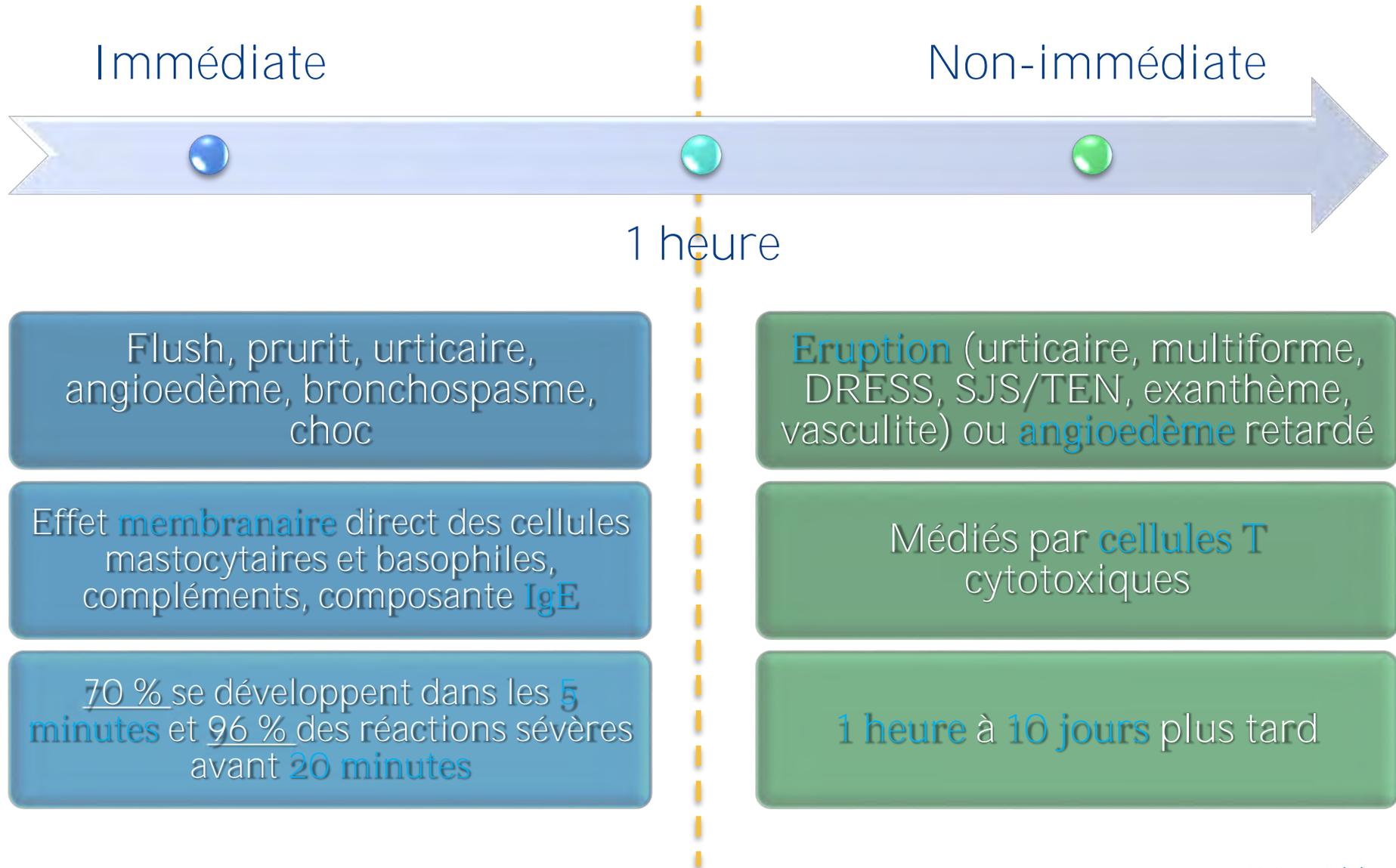
Types de réactions



Allergie au produit de contraste iodé



Réactions d'hypersensibilité



Epidémiologie



Épidémiologie

• 1 à 3 % des examens

Stades	Symptômes
I	Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
II	Angioœdème, oppression thoracique, vertiges, symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) Avec ou sans les symptômes du stade précédent
III	Dyspnée, sibilances, stridor, dysphagie, dysarthrie, dysphonie, faiblesse, confusion, sensation de mort imminente Avec ou sans les symptômes des stades précédents
IV	Hypotension, état de choc, perte de connaissance, perte de selles/urines, cyanose Avec ou sans les symptômes des stades précédents

• Plus importants pour les cas « légers » (24 %)

Facteurs de risque

ATCD

- Réaction immédiate → **ne prédispose pas** à développer une réaction non immédiate (vice-vers-ça)

Asthme

- Si mal contrôlé → **↑ 4-5x** le risque de développer une réaction

Allergie

- **Atopique** (asthme, rhinite, dermatite, alimentaire) → pourrait **↑ 3x** le risque de développer une réaction

Médication

- **↑ risque** de développer et **↑ la sévérité d'une** réaction
- Béta-bloquant, AINS (ASA)

MYTHE

- Crustacés (contenu en I, + allergies, IgE tropomyosines)
- Désinfectant à base de iode

FAUX

- **La notion d'allergie à l'iode reste un abus de langage !**
- **L'allergie à l'iode N'EXISTE PAS !!!**

Tests diagnostiques et cutanés



Tests diagnostiques

Tryptase

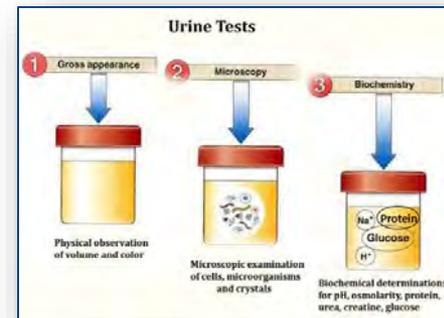
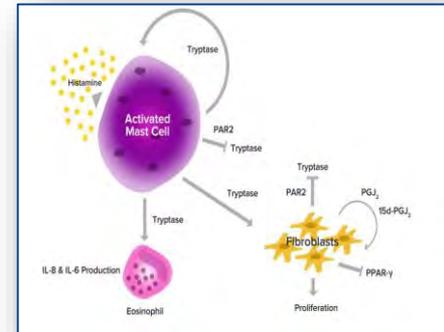
- Protéinase de cellules mastocytaires (marqueur d'activation $\beta > \alpha$)
- 1/2 vie de 90 minutes
- **DéTECTABLE plusieurs heures après l'événement** (maximum entre 30 min et 6 heures)
- Sensibilité: + pour réaction sévère et – si légère
- Normalité **n'exclut pas** une réaction anaphylactique

Histamine

- Métabolisme très rapide
- Catabolites (n-méthylhistamine) peuvent être détecté longtemps dans les urines de 24 heures

Recommandations

- Utilités Dx et Px non étudiées spécifiquement (élévation asymptomatique, distinction physiopathologique)
- Bonne spécificité → **Confirmation de la présence d'une allergie de type immédiat**



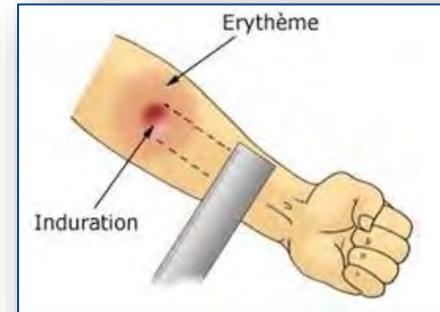
Tests cutanés

Test cutanés

- Rôles **pas unanimement** établis dans la littérature
- Réaction type immédiat: **valeur prédictive négative peu fiable**
- **Sensibilité insuffisante** pour confirmer une réaction de type non-immédiat (sensibilité < 50 %)
- Préférer les **tests intra-dermiques (IDR)** dilués (↑ sensibilité) au Prick-test (dépistage)
- Le plus efficace si réalisé entre **2 à 6 mois** après la réaction
- Test en particulier du produit de contraste incriminé et **alternatifs**
- **Réactivité croisée**: Iodixanol et Iohexol
- Tester les patients avec **réaction sévère**

Recommandations

- **Prémédication** et **surveillance** restent **de mise...**
- IDR chez patient avec **réaction de type immédiat** (2 à 6 mois après)
- Patient qui **nécessite l'administration de produit de contraste** (choix du type de contraste) ou **récidive** sous prémédication
- Tester **différents produits** de contrastes (réactions croisées)
- **Peu d'utilité** si réaction de type **non-immédiat**
- Tests de provocation ne sont **pas recommandés**



Options thérapeutiques



Options thérapeutiques

ARRÊT de l'administration
Ne PAS ré-introduire

Sévère (IV)

Modérée (II-III)

Légère

Mesures de réanimation

Anti-H1

Cortic
oïde

IDEM
adrénaline

< 5 min
agressif

Anti-H1

Suivi

< 5 min
agressif

> 5 min
auto-
résolution

Adrénaline

O2

NaCl

B2



Stratégies de prévention



Prévention

Produit de contraste

- Low- ou iso-osmolaire
- Non-ionique

Prémédication

- Glucocorticoïde
- Anti-histaminique H1

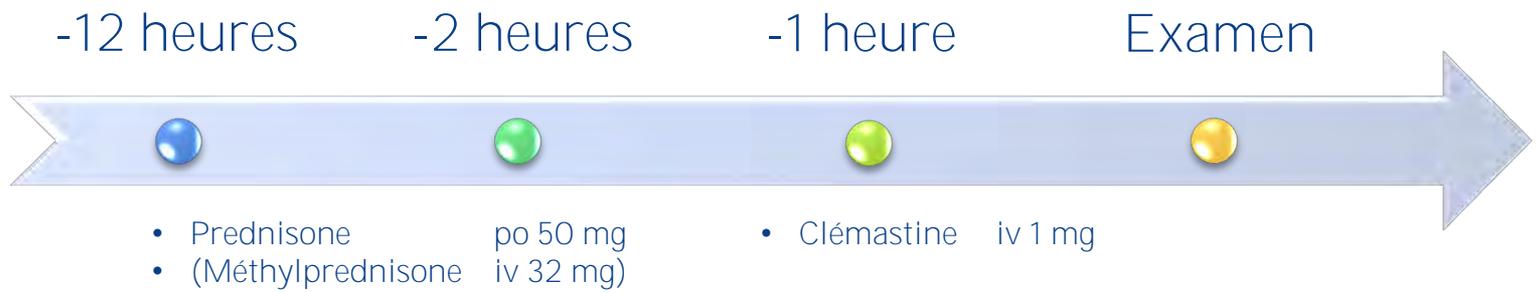
20-60 %
→ 7-12 %
(High Osm)

Quelle que soit
la sévérité

↓ Intensité des
réactions

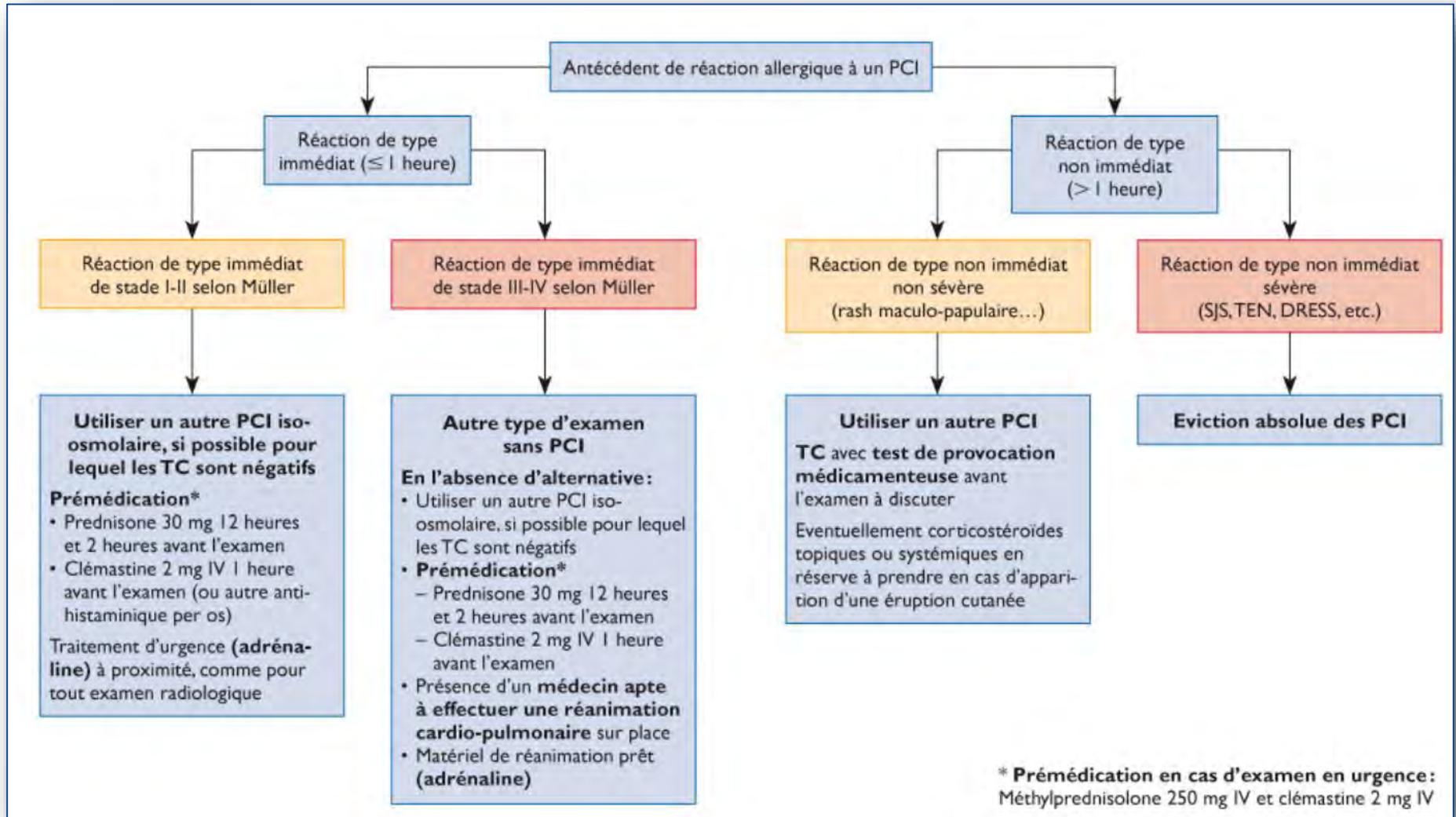
Risque:
A. sévère autre,
TTT corticoïde
chronique

Risque:
A. > 1 médic,
A. > 4 allergènes

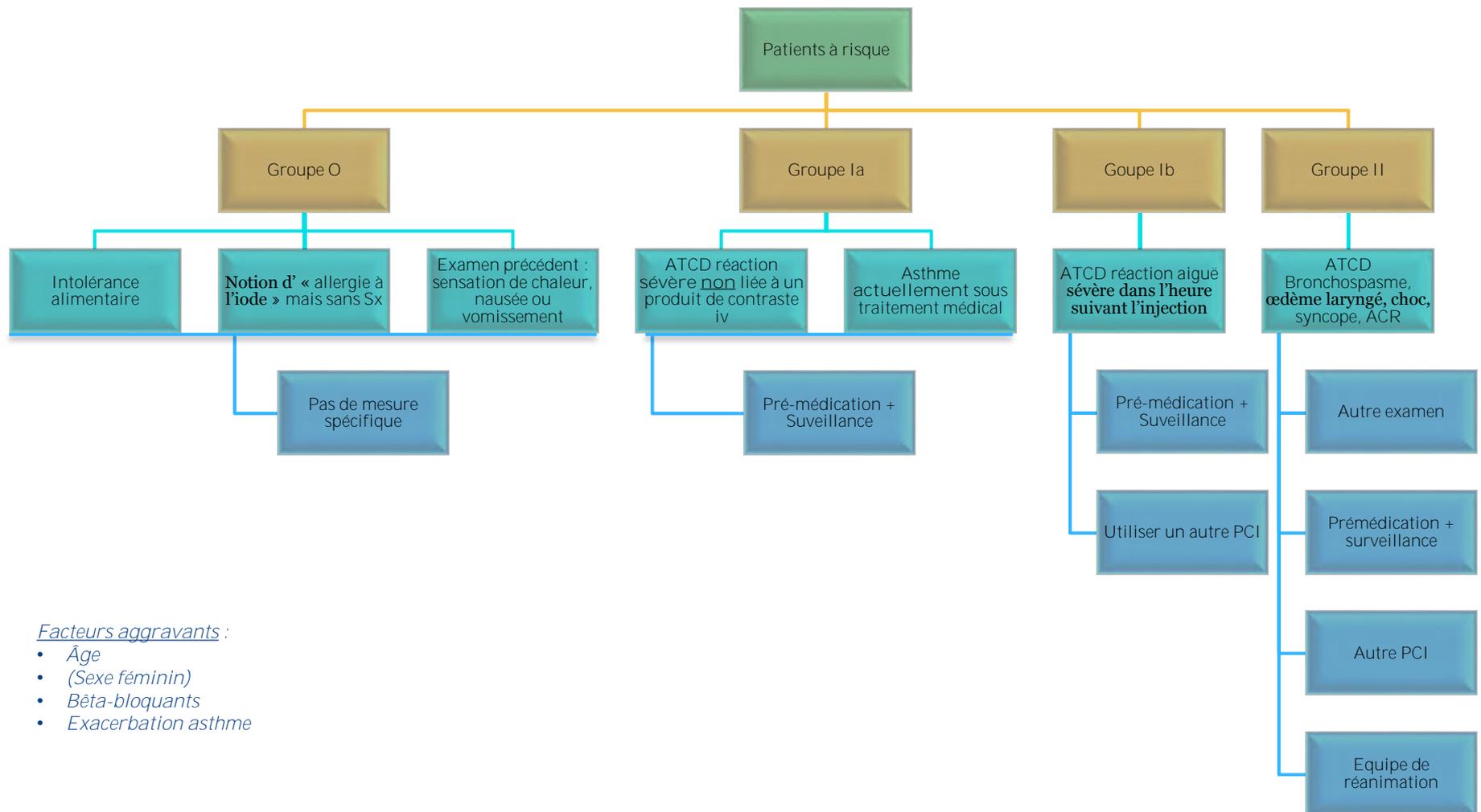


*J Allergy Clin Immunol. 1984; 74(4 Pt 1):540
N Engl J Med. 1987; 317(14):845*

Algorithme



Au CHVR



Facteurs aggravants :

- Âge
- (Sexe féminin)
- Bêta-bloquants
- Exacerbation asthme

Néphropathie au produit de contraste iodé



Définition



Définition

Altération de la
fonction rénale

Créatinine basale
+ 44 μ M

Créatinine basale
+ 25 %

+ Sans autre substrat identifiable

Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 1-138

Timing après
administration

Apparition

- 1-3
jours

Pic

- 3-5
jours

Résolution

- 7-14
jours

Epidémiologie



Epidémiologie

3^{ème} cause

- AKI à l'hôpital

Incidence
CIN

- ↓ Risque: 2-3 %
- ↑ Risque: 10-30 %

Age

- > 75 ans: 8-16 %

Ethnie

- Pas de différence

Procédure

- Dx: 1-3 %
- TTT: 10-15 %

Dialyse

- < 1 % des cas
- 6.5 % des CIN

Mortalité

- Facteur prédictif
(≠ causal)

> 50 %

- MD référents ne
connaissent pas
les FR

Physiopathologie



Physiopathologie

Tubulo-toxicité

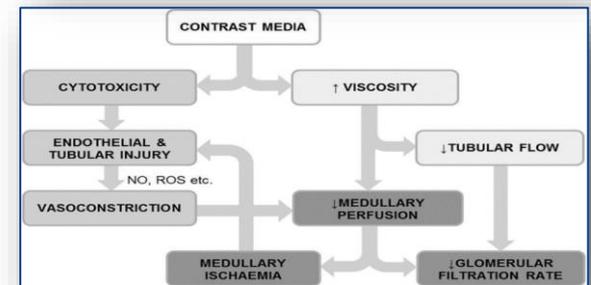
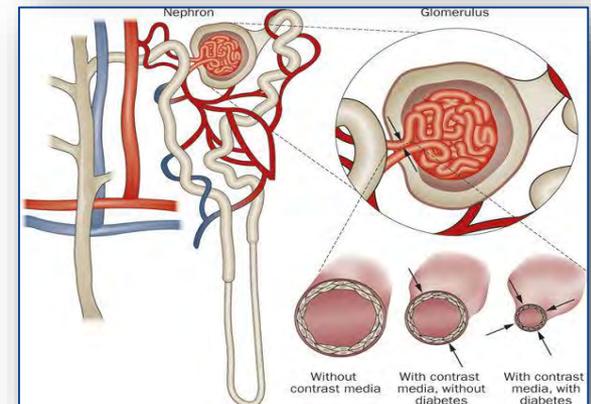
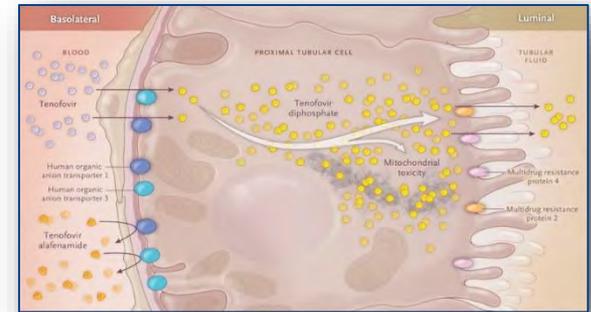
- Dommages cellulaires par genèse de **radicaux libres**
- Effet direct sur le **tubule contourné proximal** pouvant **conduire à l'extrême à une nécrose tubulaire aiguë**

Vasoconstriction

- Microcirculation rénale dépend de plusieurs médiateurs neuro-humoraux
- Importance particulière de: **NO**, vasopressine, adénosine (A1), angiotensine II et endothélines
- **Déséquilibre en faveur d'une vasoconstriction** intense
- Marqueur théorique de la CIN: **ADMA** (asymmetrical dimethylarginine) qui un inhibiteur endogène de la NO synthase

↑ résistance au flux plasmatique rénal

- **↑ viscosité** sanguine et **↓ plasticité** erythrocytaire → « sludging » sanguin → **ischémie relative** avec genèse de radicaux libres
- Propriété osmotique des produits de contrastes iodés → shift du **flux hydrique** vers le compartiment tubulaire → compression des **vasa recta**



Polémique

More Evidence That Contrast-Induced Nephropathy Is Not Clinically Important
Daniel J. Pallin, MD, MPH reviewing Aycock RD et al. *Ann Emerg Med* 2017 Aug 12

Méta-analyse d'études observationnelles avec ~ 100'000 patients (82 % avec CKD)

Événements rénaux si CT avec contraste iodé ou non

CT contraste ↔ sans contraste: AKI $\Omega=0.94$, RRT $\Omega=0.83$, Mortalité $\Omega=1.0$

Le lien entre CIN, comorbidité et mortalité est complexe !

Les patients développant une CIN ne meurent pas d'AKI...

En cas de décès, ce dernier est plutôt lié à une comorbidité non néphrologique existante ou lié une procédure

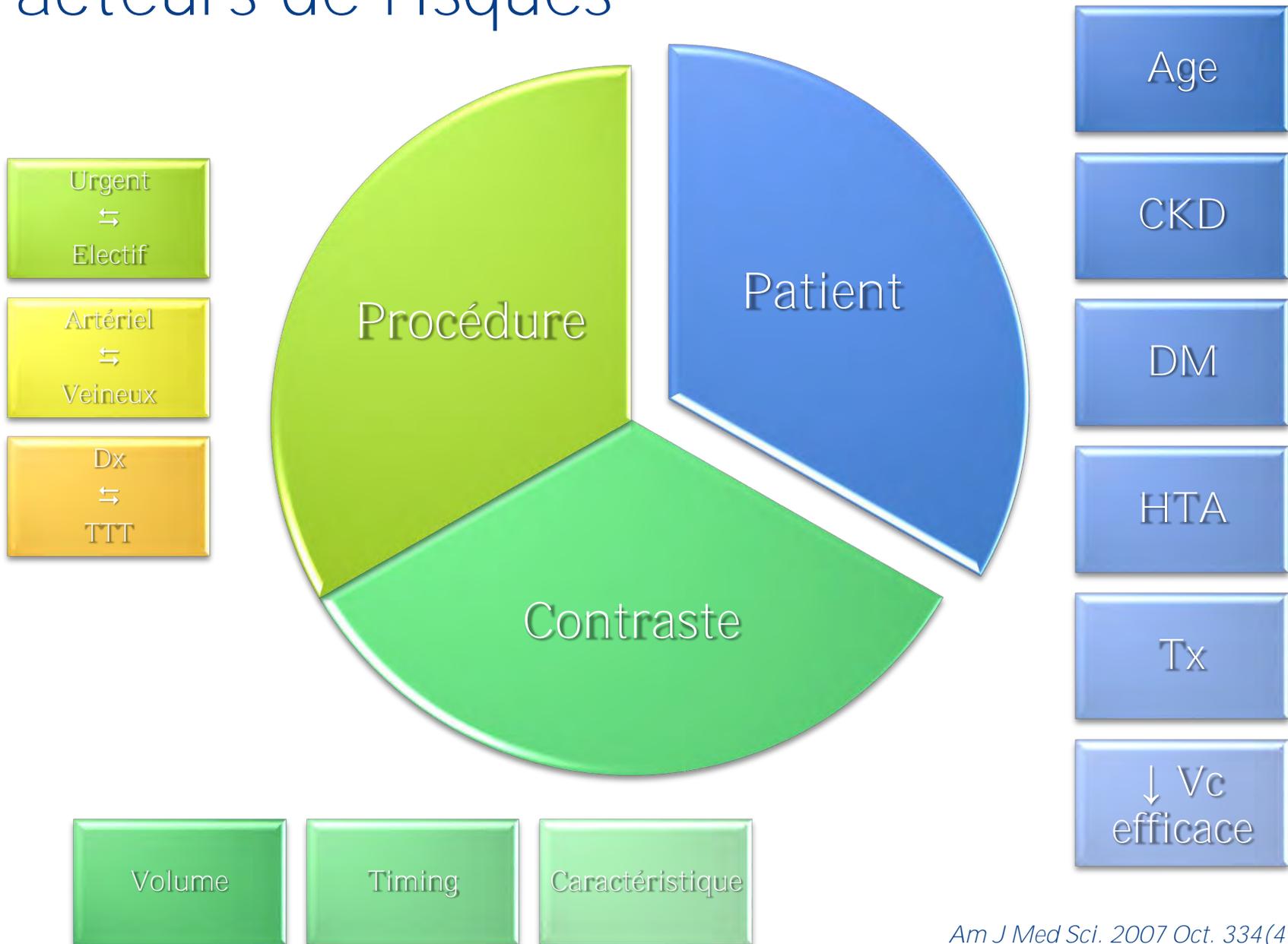
Le contraste iodé ne serait-il pas un élément révélateur (**facteur de stress**) d'une vulnérabilité ambiante ?

Est-ce la néphropathie est un marqueur pour les patients à risque ↑ mortalité cardio-vasculaire intra-hospitalière ?

Evaluation du risque



Facteurs de risques



Calculateur de risque

Paramètres	Points
Hypotension	5
Contre-pulsion aortique	5
Insuffisance cardiaque chronique	5
Créatinine > 132 mcM	4
Âge > 75 ans	4
Anémie	3
Diabète	3
Volume de contraste (par 100 ml)	1

https://qxmd.com/calculate/calculator_47/contrast-nephropathy-post-pci

Risk Factors	Values	Risk Score
Age (yrs)	65	0
Gender	Male	See GFR
Race	African-American	See GFR
Hypotension**	No	0
Intra-Aortic Balloon Pump	No	0
Congestive Heart Failure***	No	0
Hematocrit	39+	0
Diabetes	No	0
Contrast Media Volume (cc)	0-100	1
Serum Creatinine <input checked="" type="radio"/> mg/dL <input type="radio"/> µmol/L	1.2	See GFR
Glomerular Filtration Rate Index (GFR)	78	0
Risk of Contrast-Induced Nephropathy	7.5%	
Risk of Need for Dialysis	0.04%	1
One Year Mortality Risk	2%	

<https://www.renalgard.com/educational/contrast-induced-nephropathy-risk-calculator>

Points	Niveau de risque	CIN [%]	Dialyse [%]
≤ 5	Bas	7.5	0.04
6 à 10	Modéré	14.0	0.12
11 à 15	Elevé	26.1	1.09
≥ 16	Très élevé	57.3	12.6

Identification des patients à risque

GFR < 30 ml/min

- → HAUT RISQUE

GFR < 45 ml/min

- Protéinurie + co-morbidités (diabète)
- → HAUT RISQUE

GFR < 45 ml/min

- Même sans protéinurie ou albuminurie
- Même sans co-morbidité

GFR < 60 ml/min

- Diabète ou insuffisance cardiaque ou insuffisance hépato-cellulaire ou myélome multiple

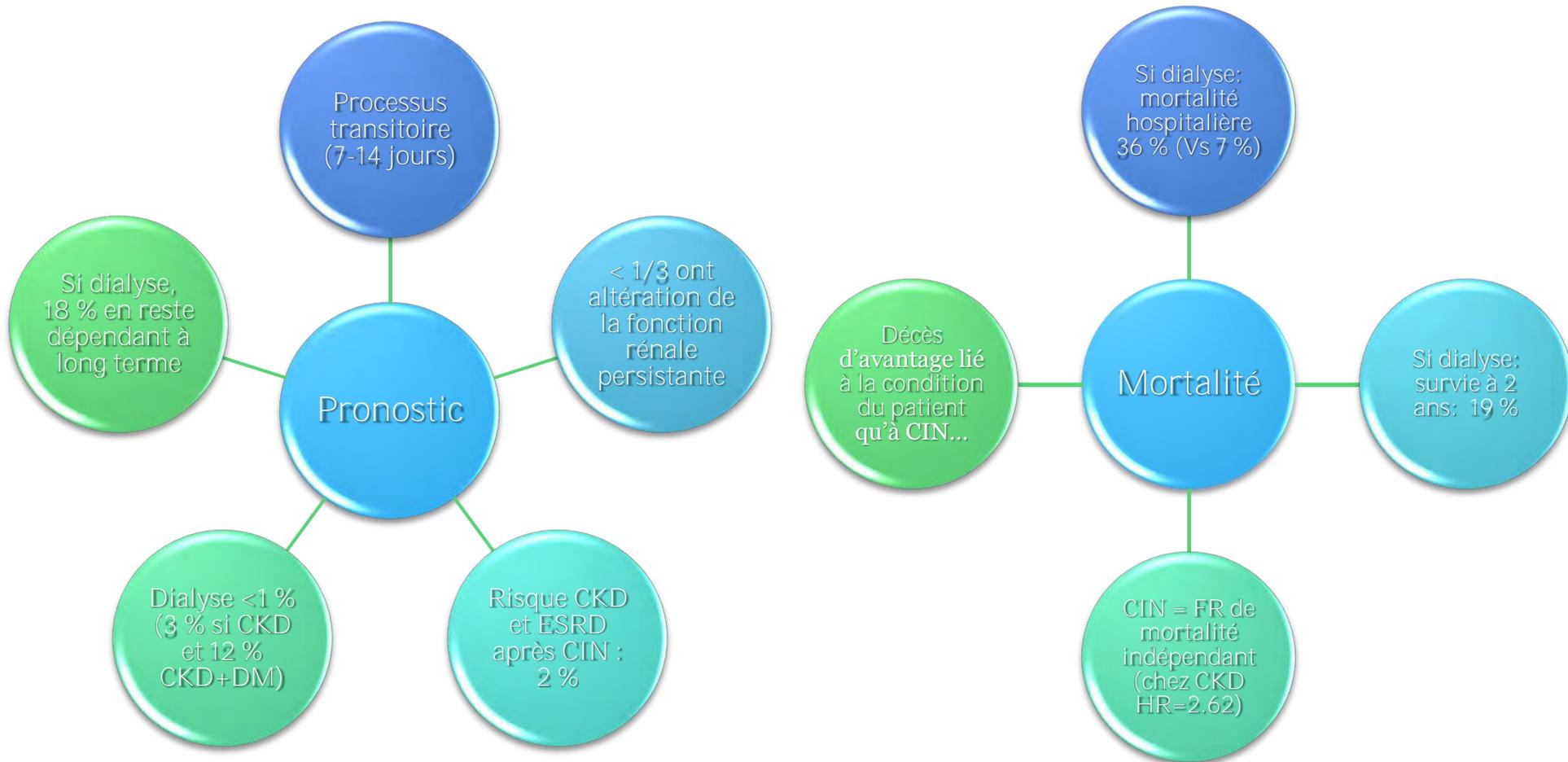
GFR < 60 ml/min

- + albuminurie > 300 mg/j ou
- + protéinurie > 500 mg/j

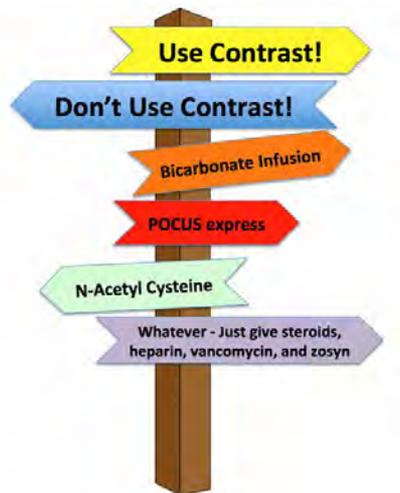
Pronostic



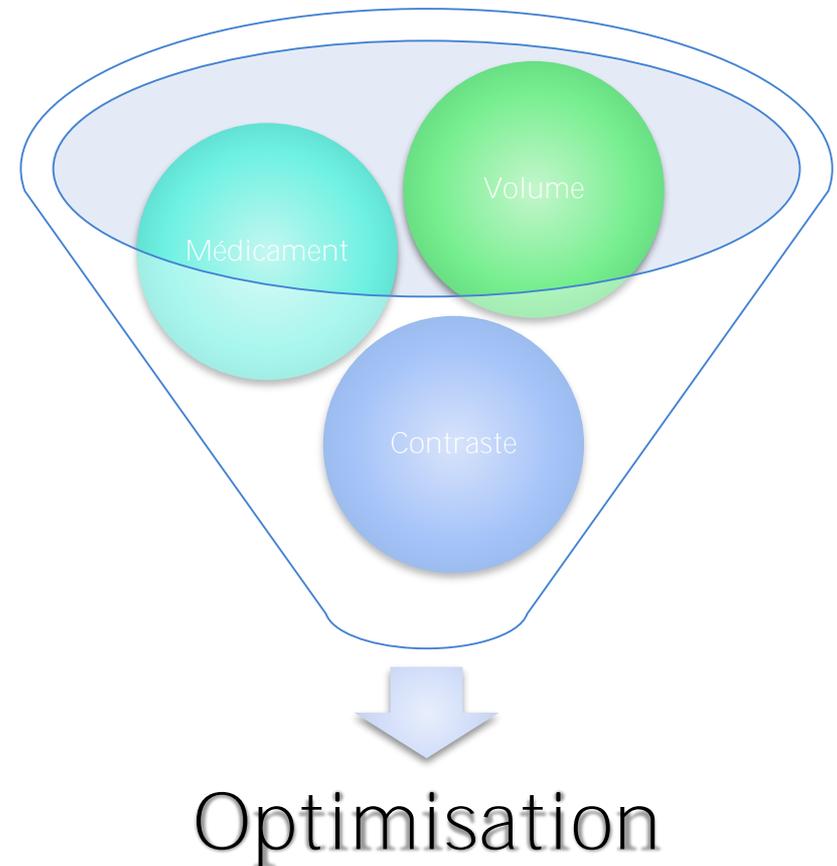
Pronostic et mortalité



Stratégies de prévention



Ce qui marche...



Volume

Rationnel

- Expansion volumique
- Maintien le flux plasmatique rénal et prévient l'activation du SRAA

NaCl 0.9 % iv

- Hospitalisé: 1 ml/kg/h, 12 heures avant et 12 après injection
- Ambulatoire: 3 ml/kg sur 1 heure avant examen et 1.5 ml/kg/h durant 4 heures après

RenalGuard System

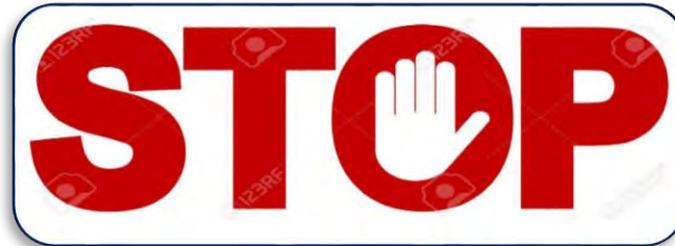
- Traitement diurétique continu compensé exactement par des apports iv

Insuffisance cardiaque

- Insuffisance cardiaque compensée: remplir moins et moins vite...
- Insuffisance cardiaque non compensée: MAINTENIR le traitement diurétique et suivre rigoureusement !!!



Médicaments



AINS

Aminoglycoside

Cisplatine

Amphotéricine B

Aciclovir

Metformin

- Stop si GFR < 60 ml/min pour contraste artériel
- Stop si GFR < 45 ml/min pour contraste veineux
- Stop de **le jour de l'administration**
- Reprise à 48 h selon fonction rénale

Bloqueur
SRAA

- Résultats conflictuels, mais **aucun bénéfice en arrêtant** ces traitements sur la survenue de CIN
- **Consensus d'experts**: ne pas interrompre ce traitement avant une injection (sauf si patient hypotendu)

Produit de contraste iodé

Dose

- Dose la plus **faible possible...** Faible = 125 ml
- Risque significatif déjà à partir de 20-30 ml, en particulier si CKD

Type

- Dimère, non ionique
- Isotonique
- Rapport I/particule élevé

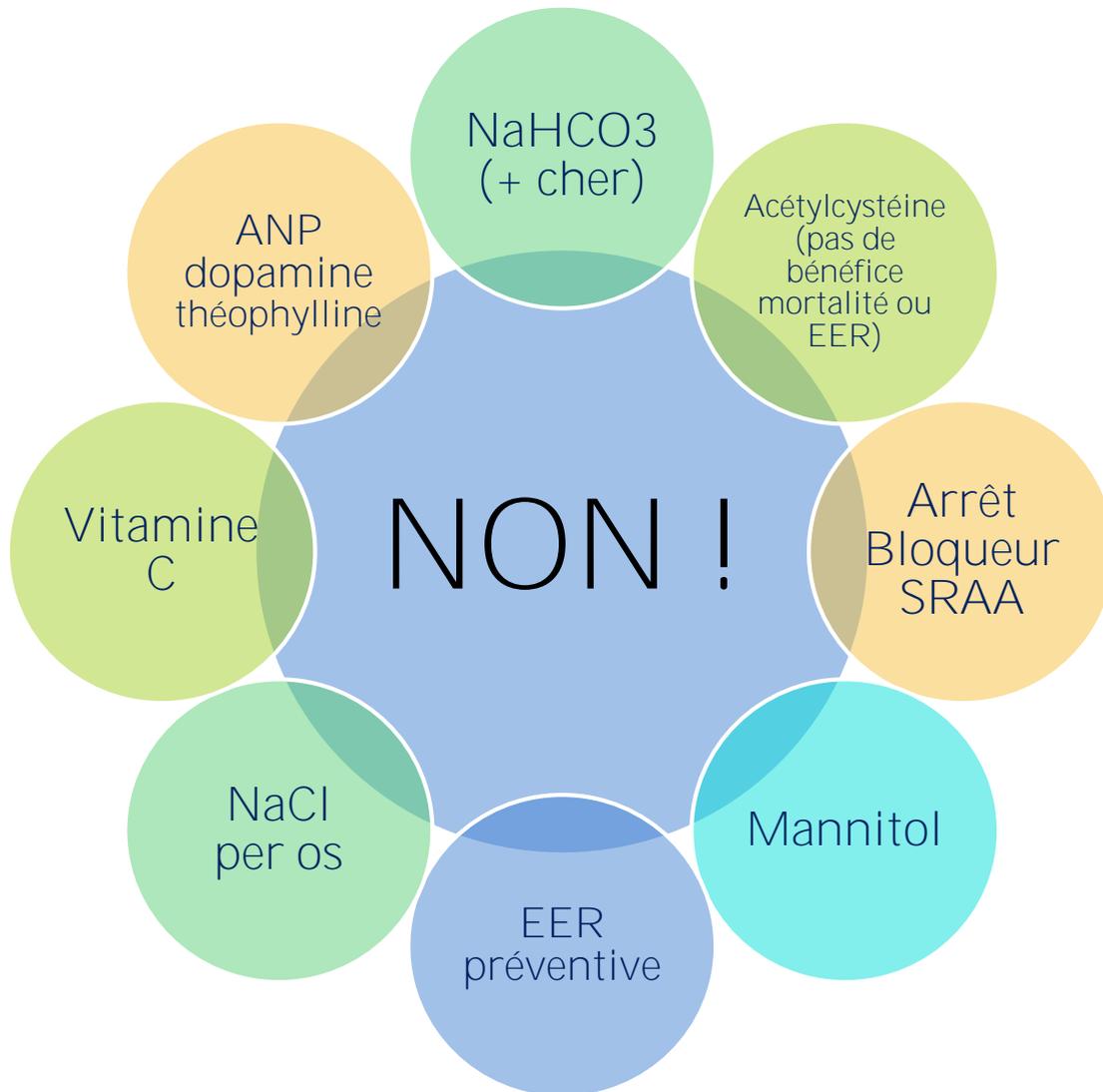
Timing

- 48-72 heures de stabilisation de la fonction rénale entre les injections

Technique

- Administration **artérielle plus risquée** que veineuse
- CT: Flush de NaCl pour pousser le produit de contraste
- Angiographie: mode **biplan** (2 incidences en 1 injection)

Ce qui ne marche pas...



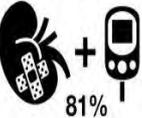
N-Acétylcystéine et NaHCO₃ ?

Does sodium bicarbonate or acetylcysteine prevent contrast induced harm? **The PRESERVE Trial.**

 4,993 patients to go for angiography

CKD, no DM enrolled with eGFR: 15-45 ml/min
 19%

or

CKD and DM enrolled with eGFR: 45-60 ml/min
 81%

Mean eGFR 50
 Male 94%

Conclusions Neither IV sodium bicarbonate or acetylcysteine has any effect at reducing contrast induced harm after angiography. No signal was seen at eGFR < 45.

Weisbord SD, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. NEJM 2017.

#NephJC



Algorithme



Démarche

Risque

- Balance coût/bénéfice
- Evaluation du risque de CIN et de dialyse ([calculateur](#))
- Timing (48-72 heures)

Alternatives

- Ultrasonographie +/- microbulles
- Scintigraphie, IRM, PET
- Sans contraste iodé ?

Vc efficace

- Vide → Remplir (NaCl 0.9%, 1 ml/kg/k sur 24h, en commençant 12h avant)
- Plein → Vider

Optimisation

- Eviction des **néphrotoxique** (AINS, aminoglycoside, platine, amphotéricine B, aciclovir) dans un délai raisonnable
- Interruption **Metformin** si **GFR < 60 ml/min (artériel) et < 45 ml/min (veineux) le jour de l'examen et pendant 48 heures**
- Ne pas stopper **IEC/ARA2**; **préférer les substances à faible durée d'action**
- **Statine** si indiquée

Contraste

- Type de contraste (isotonique, dimère, non ionique, rapport I/particule élevé)
- Dose de contraste: fiable = 125 ml
- CT: **Flush** de NaCl pour pousser le produit de contraste (éviter dose test)
- Angiographie: mode **biplan** (2 incidences en 1 injection), éviter ventriculographie

Messages clés



Messages clés

On distingue les réactions d'hypersensibilité **immédiates** (< 1h) des **non-immédiates** (>1h)

L'incidence des réactions d'hypersensibilité s'élève à **1-3 %**. 1/3 la développe à la **1^{ère} exposition**. La **récidive (prémédication)** s'observe dans **9-17 %** des cas

Les facteurs de risques pour développer une réaction sont un **ATCD**, un **asthme non contrôlé**, un terrain **atopique** et certaine **médication** (BB, AINS)

Le dosage de la **tryptase** et de **l'histamine** sont utiles pour **confirmer** la présence **d'une allergie de type immédiat**

Les **tests cutanés** (IDR) sont utiles chez les patients qui nécessitent la **ré-administration** de PCI (choix) ou qui **récidivent** avec la pré-médication

La **prévention** implique un **choix de PCI** et l'**administration conjointe** de **glucocorticoïdes** (Prednisone 50mg 12h et 2h avant) et **d'anti-histaminiques** (Clémastine 1mg 1h avant)

Messages clés - suite

La néphropathie au produit de contraste (CIN) se définit par une **augmentation de la créatinine basale** (+44 mcM ou + 25 %) dans les **24 à 72 heures après l'administration**

La CIN n'est probablement pas une entité pathologique en soi mais un **facteur de stress révélateur d'une vulnérabilité rénale...**

Les facteurs de risques les plus importants sont la **CKD**, le **DM** et un **volume circulant efficace** non optimal. Des **calculateurs** existent pour **estimer le risque...**

Les produits de contraste iodés permettant de minimiser le risque de CIN sont les formes **dimériques, non ioniques et iso-osmolaires**

La prévention passe par une optimisation du **Vc efficace**, de **l'arrêt de la médication néphrotoxique** et du choix adapté du produit de **contraste**

Si l'hydratation intraveineuse est indiquée, choisir le **NaCl 0.9 %** à **1 ml/kg/h** sur 24 h, en **commençant 12 h** avant l'administration en milieu hospitalier

*Merci pour votre
attention !*

