

## Prévention de la néphrotoxicité chez les patients subissant des examens comportant des agents de contraste : mise à jour (Partie 1)

*Karine Lejeune et Marie-Josée Boily*

### Résumé

**Objectifs :** Déterminer les facteurs de risques de néphrotoxicité chez les patients subissant des examens avec des agents de contraste. Revoir la littérature médicale portant sur la prévention de la néphrotoxicité. Discuter du suivi que nécessite cette population.

**Sources des données :** Une revue de la littérature scientifique a été effectuée sur PUBMED (1996 – 2010). Les données ont été extraites d'études cliniques, de revues de la littérature et des lignes directrices disponibles.

**Analyse des données :** La néphrotoxicité secondaire aux agents de contraste est la troisième cause d'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés. Cette pathologie n'a pas de traitement spécifique pour le moment. Une fois les patients à risque identifiés, il est toutefois possible de prendre des mesures de prévention à l'aide de divers agents, tels que l'hydratation par des solutés de chlorure de sodium ou de bicarbonate de sodium, la N-acétylcystéine et l'arrêt temporaire de certains médicaments. Par contre, il existe peu d'études démontrant clairement quel agent de prévention est préférable à un autre.

**Conclusion :** La prévention de la néphrotoxicité chez les patients subissant des examens comportant des agents de contraste est un sujet controversé. Toutefois, certaines recommandations peuvent être dégagées, telles que l'importance de l'hydratation ainsi que le retrait des médicaments néphrotoxiques. Le pharmacien peut ainsi aider à identifier les patients à risque et les médicaments néphrotoxiques, proposer une thérapie préventive ainsi que gérer l'arrêt des médicaments pouvant contribuer à l'atteinte rénale.

**Mots clés :** Néphroprotection, néphrotoxicité, agent de contraste, N-acétylcystéine, bicarbonate de sodium

### Introduction

Avec le vieillissement de la population et l'avènement de nouvelles technologies, de plus en plus d'examens utilisant des agents de contraste sont prescrits pour effec-

tuer le diagnostic et le suivi des patients. L'une des principales conséquences de ces examens est la néphropathie secondaire aux produits de contraste (NPC)<sup>1</sup>. La NPC serait d'ailleurs la troisième cause de dommage rénal aigu parmi les patients hospitaliers<sup>2</sup>. Actuellement, la littérature médicale dans ce domaine est si abondante qu'il peut être difficile d'appliquer une ligne de conduite valable à tous les patients. De plus, puisqu'il existe peu de traitement pour la NPC, sa prévention prend toute sa place dans la gestion de cette pathologie<sup>1</sup>.

L'incidence de la NPC varie selon la définition choisie<sup>1,2</sup>. Dans la population générale de patients sans facteurs de risque, elle serait inférieure à 5 % selon des opinions d'experts<sup>3</sup>. Parmi les patients présentant des pathologies rénales ou du diabète de type II, l'incidence de NPC (définie comme une augmentation de 25 % de la créatinine) varie de 15 % parmi les patients sans insuffisance rénale chronique à 27 % (parmi les patients ayant une insuffisance rénale chronique préalable)<sup>4</sup>. Étant donné que les facteurs de risque s'additionnent, l'incidence de NPC peut atteindre 50 % chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque<sup>5,6</sup>.

L'objectif principal de cette revue de littérature consiste à tenter de clarifier les positions parfois contradictoires portant sur la prévention de la NPC. Dans la première partie, nous aborderons principalement la définition de la NPC, la présentation clinique ainsi que le diagnostic différentiel de la maladie. Nous réviserons également les facteurs de risque, le rôle que jouent les différents agents de contraste sur le risque de néphrotoxicité, l'utilisation de l'hydratation intraveineuse par l'administration de chlorure de sodium et de bicarbonate de sodium. Dans la deuxième partie de cet article, nous aborderons le sujet des agents dont l'effet sur la prévention de la néphropathie induite par des agents de contraste, comme le N-acétylcystéine, s'est révélé neutre ou bénéfique. Nous discuterons aussi d'autres stratégies pour atténuer le risque de NPC, dont le retrait des agents néphrotoxiques ainsi que l'utilisation préventive de la dialyse. La deuxième partie de l'article abordera aussi le suivi des patients exposés à un risque de contracter ou ayant présenté une NPC.

*Karine Lejeune, B.Pharm, M. Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)*

*Marie-Josée Boily, B.Pharm, M. Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)*

## Définition de la néphropathie secondaire aux produits de contraste

Aucun consensus clair n'a été établi pour définir la néphropathie secondaire aux produits de contraste (NPC). Les définitions varient selon l'utilisation de valeur absolue ou relative et l'amplitude de l'augmentation de la créatinine ainsi que le moment de la mesure de la créatinine après une exposition à un agent de contraste. Ces définitions sont généralement basées sur une augmentation relative de la créatinine pouvant varier de 25 à 100 % ou une augmentation absolue de 44,2 µmol/L sur une période de 48 à 96 heures à la suite d'une exposition à l'agent de contraste<sup>1,7,8</sup>.

L'une des définitions de la NPC fréquemment utilisée est une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,5 mg/dl (44,2 µmol/l) en chiffre absolu ou supérieure à 25 % de la valeur de base dans les 48 heures suivant l'administration d'un produit de contraste sans autre cause probable<sup>7,8</sup>. La créatinine sérique augmente habituellement dans un laps de temps de 48 à 72 heures après l'administration du produit de contraste et atteint généralement un niveau maximal cinq jours après l'examen<sup>9</sup>. Toujours selon cette définition, s'il y a atteinte rénale, la créatinine retourne généralement à la valeur de base dans les 14 jours après l'examen, toutefois l'insuffisance rénale peut persister chez certains patients et nécessiter une thérapie rénale de remplacement<sup>1,8, 10,11</sup>.

Puisqu'il existe plusieurs définitions de la NPC, le groupe de Jabara et coll. a tenté de vérifier la portée des différentes définitions de la NPC sur l'incidence de la maladie. L'incidence variait de 3,3 % (augmentation de créatinine > 44 µmol/L) à 7,6 % (diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 25 %) et à 10,5 % (augmentation de créatinine de 25 %)<sup>12</sup>. La mesure de la créatinine serait plus sensible que celle du DFG pour détecter la NPC, mais la corrélation clinique de cette variation d'incidence reste à évaluer. En effet, près de la moitié des patients souffrant d'une NPC définie comme une diminution de 25 % du DFG ou comme une augmentation de 25 % de la créatinine sérique avait une fonction rénale qui se situait encore dans la normale. Lorsque la NPC était définie comme une augmentation de créatinine de plus de 44 µmol/L, la fonction rénale d'aucun patient ne se situait dans la normale. La grande variation dans le taux d'incidence de NPC entre les différentes études peut donc s'expliquer par le manque d'une définition standardisée, la variation dans le moment de la mesure de la créatinine lors du diagnostic, la différence dans les caractéristiques des patients inclus dans les études, la différence dans les procédures utilisées et la quantité ainsi que le type d'agent de contraste utilisé.

## Physiopathologie et symptômes cliniques

Comme pour plusieurs pathologies, la cause exacte de la NPC n'est pas bien connue. Plusieurs mécanismes ont

été avancés pour tenter d'expliquer sa survenue<sup>13</sup>. La toxicité rénale d'un agent de contraste serait due à deux mécanismes, soit une atteinte prérénale et un effet cytotoxique direct. Dans un premier temps, Rauch et coll. ont rapporté *in vitro* une vasoconstriction dépendante de la dose, tant sur le modèle animal qu'humain<sup>14</sup>. Dans un second temps, un effet cytotoxique direct de l'agent de contraste sur la paroi du tubule est lié à l'osmolarité du produit lorsque ce dernier est capté par les cellules tubulaires. De plus, il a été démontré, sur des modèles animaux, que la production de radicaux libres pourrait causer des dommages aux tubules rénaux par un stress oxydatif<sup>13</sup>.

La NPC produit peu ou ne produit pas de symptômes autres qu'une atteinte de la fonction rénale<sup>15</sup>. Certains symptômes non spécifiques pourraient apparaître selon le degré de l'atteinte rénale, dont l'œdème, la dyspnée, la nausée, etc. Cette diminution de la fonction rénale est généralement réversible et transitoire.

## Diagnostic différentiel

Le principal critère diagnostique de la NPC est basé sur une augmentation de la créatinine (généralement 25 %) débutant dans les 48 heures après l'administration de l'agent de contraste<sup>7,8</sup>. Les principaux diagnostics différentiels de la NPC sont l'atteinte prérénale (soit une hypoperfusion rénale réelle ou relative), l'atteinte rénale tubulo-interstitielle (nécrose tubulaire aiguë et néphrite interstitielle) ou l'atteinte rénale glomérulaire ou vasculaire (dont l'atteinte athéroembolique) ainsi que l'atteinte post-rénale (obstructive).

Il n'y a pas de test diagnostique spécifique qui puisse confirmer la présence d'une NPC. Le premier élément qui permet d'orienter le diagnostic de NPC est le délai entre l'exposition à l'agent de contraste et l'augmentation de la créatinine, délai généralement de quelques jours. Ensuite, il est possible d'éliminer les autres causes d'insuffisance rénale en observant l'anamnèse du patient ainsi que certains tests diagnostiques. La biopsie rénale peut aider à différencier les atteintes rénales.

L'atteinte rénale prérénale survient lors d'une modification de la perfusion rénale à la suite d'une diminution du volume circulant efficace (saignement, déshydratation, etc.) ou d'une altération des mécanismes de maintien de la perfusion rénale, notamment par certains médicaments. Lorsqu'une réhydratation et l'arrêt de médicaments modifiant la perfusion rénale sont instaurés rapidement, ils permettent généralement la reprise de la fonction rénale.

La nécrose tubulaire aiguë survient à la suite d'une ischémie (évolution d'une insuffisance rénale prérénale non traitée) ou à la suite d'une toxicité médicamenteuse directe<sup>16</sup>. La nécrose tubulaire aiguë se présente habituellement par une urine non concentrée (osmolarité

proche de celle plasmatique), une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et la présence à l'analyse urinaire de cellules épithéliales ou de cylindres granuleux.

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est caractérisée sur le plan histopathologique par une inflammation de l'interstice rénal. Elle se caractérise par une hématurie, une leucocyturie et la présence de cylindres dans le sédiment urinaire. La protéinurie est habituellement inférieure à 1,5 g/24 heures, mais peut être plus importante lorsqu'elle est secondaire à la prise d'AINS. Les NIA médicamenteuses sont aujourd'hui responsables de 85 % des NIA, les antibiotiques et les AINS étant le plus souvent les agents impliqués<sup>17</sup>. La NIA étant associée à une activation immunologique, elle peut être accompagnée de symptômes extrarénaux, comme la fièvre, l'éosinophilie, l'éruption cutanée et l'arthralgie<sup>18</sup>. La NIA survient généralement dans les 10 jours qui suivent l'exposition à un nouveau médicament (le plus souvent antibiotique), mais peut aussi survenir dans l'intervalle d'un an lors d'exposition aux AINS<sup>18,19</sup>. Son diagnostic est généralement confirmé par biopsie rénale, et sa cause est souvent médicamenteuse, mais aussi parfois infectieuse ou secondaire à une maladie systémique, telle que le lupus<sup>18</sup>.

L'atteinte rénale post-rénale est généralement caractérisée par une diminution du débit urinaire. À l'imagerie, l'hydronéphrose témoigne de l'obstruction et de la difficulté d'élimination du volume liquidien.

La survenue d'insuffisance rénale par embolisation athéromateuse doit impérativement être exclue. L'hypothèse a été émise que les embolies athéromateuses sont une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë après une angiographie<sup>20</sup>. Toute procédure artérielle a le potentiel de provoquer ce type d'embolie et d'atteinte rénale subséquente. La fréquence exacte des embolies athéromateuses est inconnue. Le principal facteur de risque est l'athérosclérose de l'aorte thoracoabdominale. Les autres facteurs de risque comprennent un âge supérieur à 60 ans, l'hypertension, l'hyperlipidémie, le tabac, le diabète et la protéine C. Une procédure vasculaire invasive (telle que l'angiographie), une chirurgie vasculaire ou cardiaque majeure peuvent précipiter une embolie athéromateuse, quoiqu'elle puisse se produire spontanément sans être provoquée par une procédure<sup>20</sup>. La littérature scientifique rapporte que les patients anticoagulés, ayant reçu une thrombolyse ou ayant un trauma, pourraient être plus sensibles à cette complication<sup>20,21</sup>. L'insuffisance rénale par embolisation peut s'accompagner de signes cutanés, de douleurs abdominales et aux extrémités et du syndrome de l'orteil pourpre. Le déclin de la fonction rénale s'accompagne généralement d'une défaillance d'autres organes. La diminution de la fonction rénale est retardée et survient habituellement de trois à huit semaines après la procédure, mais elle peut aussi survenir dans les jours qui suivent la procédure<sup>13,22</sup>. Le tiers des patients ne récupèrent pas leur fonction rénale et de-

meurent sous suppléance rénale après une embolisation; les autres peuvent bénéficier d'une récupération partielle de leur fonction rénale<sup>23</sup>.

## Facteurs de risque

Outre les facteurs de risque de NPC cités ci-dessus, d'autres sont présentés au tableau I<sup>1,2,7,8,24</sup>.

**Tableau I : Facteurs de risque de la NPC I<sup>1,2,7,8,24</sup>.**

Diabète
Âge > 70 ans
Insuffisance rénale préexistante Débit de filtration glomérulaire <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> : faible risque de NPC</li> <li>30 à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> : risque modéré de NPC</li> <li>&lt; 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> : risque élevé NPC</li> </ul>
Hypotension
Déshydratation et hypovolémie
Atteinte cardiaque <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance cardiaque</li> <li>Infarctus du myocarde</li> <li>Choc cardiogénique</li> <li>Instabilité hémodynamique (utilisation ballon intra-aortique)</li> </ul>
Anémie (hématocrite < 39 % (homme) ou < 36 % (femme))
Albumine sérique < 35 g/L
Myélome multiple
Agents de contraste <ul style="list-style-type: none"> <li>Réexposition à un agent de contraste dans un délai de moins de 72 heures</li> <li>Volume d'agent de contraste</li> <li>Type agent de contraste utilisé</li> <li>Administration intra-artérielle</li> </ul>
Médicaments concomitants (liste non exhaustive) <ul style="list-style-type: none"> <li>IECA/ARA/inhibiteur de la rénine</li> <li>Diurétiques</li> <li>Aminosides</li> <li>Anticalcineurines</li> <li>Amphotéricine B</li> <li>AINS/COX-2</li> </ul>

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;  
ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdiens; COX-2 : inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2

Les patients les plus touchés par la NPC sont ceux souffrant de pathologie rénale chronique<sup>25</sup>. En effet, cette dernière augmente le risque de NPC de plus de 20 fois<sup>25</sup>. Les patients diabétiques et souffrant d'insuffisance rénale grave sont exposés à des risques importants de développer une NPC, une incidence de 50 % ayant été

rapportée par Manske et coll<sup>26</sup>. Le laps de temps qui s'écoule depuis le début du diabète, les complications découlant du diabète ainsi que l'utilisation d'insuline sont des facteurs augmentant l'incidence de la NPC<sup>5</sup>.

L'insuffisance rénale peut être évaluée à partir de certaines variables, telles que la créatinine, le DFG et la clairance à la créatinine (Clcr)<sup>10,11</sup>. La créatinine comme mesure absolue n'est pas un indicateur fiable de la fonction rénale. Le DFG ou la Clcr sont recommandés par les associations canadiennes et américaines pour évaluer la fonction rénale et guider le choix de néphroprotection<sup>1,8</sup>. Pour les besoins de l'article, ces deux outils (DFG et Clcr) seront considérés comme interchangeables. Il est essentiel d'évaluer le niveau de risque selon la fonction rénale du patient<sup>8</sup> :

- DFG > 60 mL/min : risque faible de NPC;
- DFG entre 30-60 mL/min : risque faible à modéré de NPC;
- DFG entre 15 et 30 mL/min : risque élevé de NPC;
- DFG < 15 mL/min : risque très élevé de NPC.

L'effet des différents facteurs de risque s'additionne. Plusieurs études rapportent que l'incidence de NPC augmente avec la présence de facteurs de risque, et ce, tant pour les patients ayant subi une coronarographie que ceux ayant subi une angiographie périphérique<sup>24,27-31</sup>. Dans une étude menée auprès de 2034 patients ambulatoires ne présentant aucun facteur de risque, 0,1 % d'entre eux seulement ont présenté une élévation de la créatinine<sup>32</sup>.

Plusieurs données tendent à démontrer le lien entre la quantité d'agents de contraste administrée et la survenue de NPC<sup>24,25,30,33</sup>. L'administration de faibles doses d'agents de contraste serait moins risquée. Toutefois, la notion de « faible dose » varie beaucoup d'une étude à l'autre (moins de 70 mL, moins de 125 mL, etc.). De plus, il importe de noter que des doses aussi faibles que 20 à 30 mL d'agents de contraste peuvent causer une NPC à certains patients à risque<sup>26</sup>. Il est donc difficile de fixer un volume d'agent de contraste pouvant être sans danger pour tous, d'autant plus qu'il peut être difficile de prédire de quelle quantité d'agent de contraste le médecin aura besoin pour effectuer l'examen. Des volumes d'agent de contraste dépassant 5 mL/kg sont un facteur prédictif d'une atteinte rénale requérant une dialyse<sup>34</sup>.

Le risque de NPC serait aussi supérieur lors d'expositions répétées et rapprochées à des agents de contraste. L'Association canadienne des radiologistes (CAR) propose, pour les patients avec un DFG < 60 mL/min, d'éviter la réexposition à un agent de contraste dans un délai de 72 heures ou de prendre en considération une imagerie sans agent de contraste lorsque cela est possible<sup>8</sup>.

Afin de mieux cibler les patients présentant des facteurs de risque, la CAR recommande la vérification de la

créatinine, durant les trois derniers mois, de tous les patients non hospitaliers exposés à au moins un facteur de risque<sup>8</sup>. Pour les patients hospitalisés stables, une mesure doit être faite dans la semaine précédant l'examen<sup>8</sup>. Par contre, si le patient est instable ou a une maladie pouvant affecter la fonction rénale, il est recommandé d'obtenir une mesure plus rapprochée de la date de l'examen. La Société Européenne de Radiologie Urogénitale (ESUR), quant à elle, recommande de doser la créatinine dans les sept jours précédant l'examen<sup>7</sup> pour les patients ayant un DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les patients diabétiques recevant de la metformine, les patients qui recevront un agent de contraste intra-artériel ou les patients qui risquent d'avoir un faible DFG<sup>6,7</sup>. Dans le cas où aucune mesure n'est disponible, les recommandations préconisent de considérer le patient comme courant un risque de NPC et de lui administrer une néphroprotection<sup>8</sup>. L'American College of Radiology (ACR) recommande une mesure de la créatinine avant l'administration d'un agent de contraste à tous les patients qui reçoivent certains médicaments (metformine, anti-inflammatoire non stéroïdiens, antibiotiques néphrotoxiques, etc.), qui sont diabétiques ou hospitalisés. Il recommande également de mesurer la créatinine des patients ayant des antécédents de problèmes rénaux (y compris les néoplasies et la greffe rénale), des antécédents familiaux d'insuffisance rénale, un syndrome avec paraprotéïnémie (dont le myélome), une maladie vasculaire de type collagénique (dont le lupus ou la sclérodémie) ou ayant eu une chirurgie rénale<sup>1</sup>.

Dans le but de déterminer les patients pouvant bénéficier d'une prévention de la NPC, plusieurs auteurs ont vérifié la possibilité de créer un outil de stratification du risque<sup>5</sup>. Par contre, aucun de ces outils n'a été utilisé dans un contexte autre que celui d'une coronarographie et n'a été validé de manière prospective. Actuellement, ces échelles sont d'un apport négligeable en clinique, puisqu'à partir du moment où un patient présente un facteur de risque, il devrait recevoir un traitement préventif de la NPC.

### Complications possibles de la NPC

Bien que, dans la majorité des cas, la NPC soit modérée et transitoire, il est impératif de prévenir la NPC dans le contexte où elle peut augmenter significativement la mortalité. La littérature médicale montre que, même si la majorité des patients présentent déjà une augmentation des facteurs de risque de mortalité, la NPC à elle-seule entraînerait une hausse de la mortalité de deux à cinq fois selon les études<sup>4,35,36</sup>. De surcroît, la survenue d'une NPC à la suite d'un examen est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, de complications neurologiques, du besoin de revascularisation des coronaires ainsi que d'une augmentation de la durée d'hospitalisation<sup>9,15,35</sup>.

De plus, des dommages rénaux irréversibles peuvent résulter d'une NPC. En effet, certains patients pourraient nécessiter une thérapie de remplacement rénale (telle la dialyse) de manière permanente à la suite d'une NPC. La littérature scientifique rapporte que de 1 à 3,1 % des patients souffrant de NPC nécessiteront de la dialyse à long terme<sup>9</sup>. Bien que cette complication demeure rare, elle affecte considérablement la survie du patient. En effet, le besoin de dialyse à long terme serait associé à un taux de mortalité intrahospitalière plus élevé<sup>9,35</sup>. Selon une étude, le taux de survie médian à deux ans des patients nécessitant la dialyse à la suite d'une intervention coronarienne était de 19 %<sup>9</sup>.

### Différents agents de contraste

Les agents de contraste ont évolué dans les dernières années. Ils font principalement partie de deux classes distinctes, soit les agents ioniques et ceux non ioniques<sup>37</sup>. Les agents non ioniques causeraient moins de NPC. De plus, l'osmolarité varie d'un agent à l'autre. Les agents hypo ou iso-osmolaires seraient moins dommageables pour les reins des patients ayant une altération de la fonction rénale que les agents hyperosmolaires<sup>38,39</sup>. Il est à noter que bien que ces agents sont qualifiés d'hypo-osmolaires, la plupart d'entre eux ont une osmolarité plus élevée que celle du plasma<sup>1,37</sup>. La classification et la dénomination des différents agents de contraste débordant ici le cadre de l'article, le lecteur peut se référer à McCullough PA et coll.<sup>37</sup> pour connaître les différents agents sur le marché ainsi que les différentes études les ayant comparés.

Pour les patients ayant une fonction rénale normale, le choix d'un agent plutôt que d'un autre aurait peu d'influence sur la survenue d'une NPC, puisque ce groupe de patients présenterait déjà peu de risque de développer une NPC<sup>15,25,40,41</sup>. Par contre, pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée, l'avantage d'administrer un agent non ionique et hypo ou iso-osmolaire est mieux démontré<sup>25</sup>. Ces patients bénéficieraient donc de l'utilisation de ces agents dans le cadre d'une prévention de NPC. Le consensus canadien de l'Association des radiologistes recommande l'utilisation d'agents hypo ou iso-osmolaires (sans distinction en raison de l'insuffisance des données démontrant l'avantage d'utiliser un agent iso-osmolaire) plutôt que les agents hyperosmolaires pour les patients avec un DFG inférieur à 60 mL/min<sup>8</sup>. Le choix d'un agent plutôt que d'un autre est laissé au médecin effectuant l'examen, puisque chaque agent de contraste a ses avantages et ses inconvénients du point de vue des images obtenues. Les différents types d'agents ne seront donc pas soumis à discussion dans le présent article, et le lecteur est donc invité à consulter les différentes lignes directrices de la CAR et de l'ACR quant au choix de l'agent de contraste pour chacun des examens<sup>42,43</sup>.

Autre fait à noter, certains agents de contraste contenant de l'iode peuvent interférer avec la mesure de la protéinurie. Le mécanisme d'action de cette interférence est pour le moment inconnu, mais la surestimation de la protéinurie est de l'ordre de 1,5 à 2 g/L. Il est donc préférable d'attendre au moins 24 heures après l'examen avant de faire une telle mesure<sup>44</sup>.

### Prévention de la NPC :

Comme nous l'avons mentionné précédemment, bien que certains traitements de soutien puissent diminuer les effets d'une NPC, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour cette affection. Il est donc impératif de prévenir la survenue d'un tel événement.

Dans le contexte où le mécanisme exact de la NPC n'est pas encore bien élucidé, plusieurs méthodes de prévention de la NPC ont été étudiées au fil des années. Il est important de mentionner qu'à ce jour, aucune molécule n'a l'indication officielle au Canada pour prévenir la NPC. Nous présenterons tout d'abord les données démontrant l'importance d'une bonne hydratation de cette population. Ensuite, nous aborderons les traitements ayant démontré un effet délétère sur cette population. Les traitements ayant montré un effet bénéfique ou neutre seront abordés dans la deuxième partie de cet article.

### Hydratation par voie orale et par voie intraveineuse

Il est reconnu depuis longtemps qu'une bonne hydratation est la pierre angulaire de la prévention de la NPC. Il s'agit d'une méthode efficace, peu onéreuse et sans danger. Les consensus canadien et américain s'entendent pour dire qu'elle devrait constituer la première option de prévention pour tous les patients subissant des examens nécessitant l'usage d'un agent de contraste<sup>1,8</sup>. L'utilisation de cette méthode se base sur le fait qu'une bonne hydratation favorise la diurèse et donc une élimination plus rapide de l'agent de contraste, ce qui diminuerait le risque d'une atteinte tubulaire, puisque l'exposition du tubule rénal à l'agent sera écourtée. De plus, en augmentant le volume plasmatique par l'hydratation, il y aurait inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et ainsi dilution de l'agent de contraste, ce qui empêcherait la vasoconstriction rénale et l'obstruction du tubule rénal<sup>13</sup>.

### Voie orale

Comme l'administration intraveineuse de volume n'est pas toujours possible, certains auteurs se sont attardés sur la possibilité d'effectuer une hydratation par voie orale, pouvant être facilement réalisable à domicile.

Une première petite étude menée sur 36 patients ayant une créatinine de base supérieure à 124 µmol/L a com-

paré l'utilisation d'une hydratation orale d'une durée de six heures avant la procédure, suivie d'une perfusion intraveineuse de salin à 0,45 % avec une hydratation intraveineuse à l'aide d'une solution de salin à 0,45 %<sup>45</sup>. Aucune différence n'a été notée sur le taux de la créatinine. Toutefois, il s'agit d'une très petite cohorte de patients, et le salin à 0,45 % s'est révélé ultérieurement moins efficace que l'hydratation avec un salin à 0,9 %<sup>13</sup>. Une autre étude portant sur 312 patients ayant une créatinine moyenne de base à 200 µmol/L a comparé l'administration orale de chlorure de sodium (1 g/10 kg en deux ou trois doses durant les deux jours précédant l'examen) à l'hydratation intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (15 mL/kg/heure durant les six heures précédant l'examen)<sup>46</sup>. Aucune différence du taux de la créatinine n'a été notée entre les deux groupes. Toutefois, les groupes comparés étaient très restreints.

La CAR recommande l'utilisation de l'hydratation orale pour les patients présentant un risque faible à modéré de NPC lorsque l'administration de liquide intraveineux n'est pas pratique ou impossible<sup>8</sup>. Le schéma d'hydratation à envisager est la prise de 250 à 500 mL de liquide salé, tel que du bouillon de poulet, qui doit commencer le jour précédant l'examen et se terminer deux heures avant l'examen, puis la prise de liquide doit recommencer pour les 24 heures qui suivent l'examen<sup>8</sup>. L'hydratation orale peut être utilisée pour les patients ambulatoires courant un risque modéré de NPC, soit un DFG situé entre 30 et 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Les patients hospitalisés avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> devraient toutefois recevoir une hydratation intraveineuse<sup>8</sup>. Il est à noter que les patients externes ayant un DFG situé entre 30 et 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> doivent aussi bénéficier d'une hydratation intraveineuse débutant une heure avant l'intervention, ce qui ne nécessite pas une hospitalisation préalable. Il n'est pas possible de fournir des recommandations basées sur des données probantes pour les patients exposés à un risque modéré, mais il importe de s'assurer que le patient ne présente pas d'autres facteurs de risque demandant une prévention plus intense<sup>8</sup>. L'ACR recommande l'atteinte d'un état euvolémique à l'aide d'une hydratation orale<sup>1</sup>. Il ne mentionne toutefois pas de régime à favoriser par rapport à un autre et ne tient pas compte du niveau de risque de NPC dans sa recommandation.

## Voie intraveineuse

Certaines données probantes tendent à démontrer que les cristalloïdes isotoniques sont préférables aux solutions hypotoniques<sup>47</sup>. En effet, plusieurs protocoles d'hydratation par voie intraveineuse ont été étudiés, et il semble que l'administration intraveineuse d'une solution isotonique de cristalloïdes à raison de 1 à 1,5 mL/kg/heure, débutée 3 à 12 heures avant la procédure et se poursuivant jusqu'à 6 à 24 heures après la procédure, puisse réduire le risque de développer la NPC<sup>48</sup>. Mueller et coll. ont

réparti aléatoirement 1620 patients qui ont reçu soit du salin à 0,9 % ou du salin à 0,45 % avec du dextrose à 5 % à raison de 1 mL/kg/heure, débutant le matin même de la procédure, lors d'une procédure élective, ou immédiatement avant dans les cas de procédure urgente<sup>47</sup>. L'incidence de NPC (définie comme une augmentation de la créatinine d'au moins 44 µmol/L dans les 48 heures suivantes) était significativement inférieure dans le groupe salin à 0,9 % (0,7 % *versus* 2 %,  $p = 0,04$ ). Les analyses de sous-groupes démontrent que l'avantage du salin à 0,9 % comparativement au salin à 0,45 % était plus marqué pour les patients diabétiques que pour ceux qui ne l'étaient pas (0 % *versus* 5,5 %;  $p = 0,01$ ), pour les femmes (0,6 % *versus* 5,1 %;  $p = 0,01$ ) et pour ceux ayant reçu plus de 250 mL d'agent de contraste (0 % *versus* 3 %;  $p = 0,01$ )<sup>47</sup>. En résumé, le salin à 0,9 % est généralement recommandé, puisqu'il a démontré une meilleure protection contre la NPC par rapport à celui dosé à 0,45 %<sup>1,8</sup>.

Selon la CAR, l'expansion volumique doit se faire de façon intraveineuse pour les patients ayant un DFG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ainsi que pour les patients hospitalisés avec DFG situé entre 30 et 60 mL/min. Toujours selon la CAR, la recommandation consiste, pour les patients hospitalisés, à entreprendre l'administration intraveineuse du salin à 0,9 % à raison de 1 mL/kg/heure pendant 12 heures avant la procédure et à la poursuivre 12 heures après celle-ci<sup>8</sup>. Pour les patients devant recevoir une hydratation pour une procédure prévue le jour même, la posologie recommandée est de 1 à 2 mL/kg/heure à débiter 3 à 6 heures avant la procédure (300 à 500 mL doivent avoir été administrés avant la procédure) et à poursuivre pendant 6 heures après la procédure<sup>8</sup>. Ceci est un régime d'administration abrégé, qui peut être considéré en remplacement du régime usuel. On propose aussi d'entreprendre un régime avec du bicarbonate une heure avant la procédure, mais cette méthode sera abordée dans la section suivante.

Selon l'ACR, si le patient ne peut pas être hydraté par voie orale, on devrait commencer à lui administrer du salin à 0,9 % à raison de 100 mL/heure 6 à 12 heures avant l'examen et poursuivre son administration pendant 4 à 12 heures après l'examen<sup>1</sup>.

Certaines questions portant sur le risque d'une importante hydratation pour les patients présentant une dysfonction du ventricule gauche ont été soulevées. En effet, quelques rares cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés dans des études<sup>49,50</sup>. Toutefois, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont généralement exclus des études, ce qui peut expliquer qu'il y ait peu de données publiées à ce sujet. Par contre, dans bien des cas, selon le jugement clinique de l'équipe traitante ainsi que l'urgence de la situation, les avantages de la prévention de la NPC surpassent le risque de complications inhérent à une hydratation accrue, d'autant plus que, contrairement à la NPC, ces complications peuvent généralement être maîtrisées.

## Hydratation à l'aide de bicarbonate de sodium

Une hypothèse voulant que l'alcalinisation des urines puisse protéger contre les problèmes causés par les radicaux libres et que l'administration de bicarbonate de sodium puisse être supérieure à l'administration seule de salin à 0,9 % a été émise. De nombreuses études et méta-analyses ont été publiées sur le sujet dans les dernières années, et les résultats sont contradictoires. L'hétérogénéité des résultats pourrait notamment découler de la différence entre les études des doses, de la posologie et du moment de l'administration de l'hydratation.

L'étude de Merten et coll. a été l'une des premières études ayant démontré un effet protecteur du système rénal. La posologie utilisée consiste en l'administration avant la procédure de 3 mL/kg d'une solution de bicarbonate de sodium isotonique (soit 150 mEq dans 850 mL de D5 % ou d'eau stérile), pendant une heure, suivie d'une perfusion intraveineuse de 1 mL/kg/heure durant les six heures qui suivent la procédure<sup>51</sup>. Une NPC (définie comme une augmentation de la créatinine supérieure ou égale à 25 % dans les deux jours qui suivent l'administration de l'agent) est survenue chez huit patients (13,6 %) dans le groupe chlorure de sodium et chez un patient seulement (1,7 %) dans le groupe bicarbonate de sodium ( $p = 0,02$ ). Cette étude a été interrompue prématurément pour des raisons éthiques, puisque les patients qui recevaient du bicarbonate semblaient nettement avantagés. Cette étude a suscité plusieurs autres publications, et dans certaines d'entre elles, on pouvait noter le recours au protocole de Merten.

En résumé, comme la méta-analyse de Hoste et coll. l'a démontré, bien que plusieurs études aient été publiées récemment sur le sujet, elles comportent plusieurs biais et sont hétérogènes, ce qui rend difficile la formulation de recommandations claires en faveur de l'utilisation du bicarbonate de sodium<sup>52</sup>. La plupart des études manquent de puissance statistique pour permettre de tirer des conclusions précises<sup>52</sup>. L'utilisation de bicarbonate de sodium tend à démontrer un avantage sur l'utilisation de chlorure de sodium. De plus, selon cette méta-analyse, les patients subissant une coronarographie semblent être ceux qui bénéficient le plus de l'administration de bicarbonate de sodium, principalement les patients devant subir une procédure urgente et souffrant d'insuffisance rénale chronique<sup>52</sup>.

Trivedi et coll. ont aussi effectué une méta-analyse des différentes études faites sur le bicarbonate comparative-ment au salin<sup>53</sup>. Cette méta-analyse a retenu seulement les études où les régimes d'hydratation avec le NaCl et le bicarbonate étaient semblables et sans autre agent de néphroprotection, ceci afin d'éliminer des variables confondantes. Dix études ont été sélectionnées pour cette méta-analyse ( $n = 1090$ ). Le bicarbonate serait pré-

férable (rapport de cote : 0,33; IC95 %: 0,17 – 0,62). Par contre, ici aussi, les auteurs se sont heurtés au fait que les différentes études sont hétérogènes.

L'hydratation avec le bicarbonate de sodium est une solution proposée dans les recommandations de la CAR publiées en 2007, soit avant les méta-analyses portant sur le bicarbonate récemment publiées<sup>8</sup>. Pour les patients devant recevoir une hydratation pour une procédure prévue le jour même, la posologie recommandée est de 1 à 2 mL/kg/heure à débiter 3 à 6 heures avant la procédure (300 à 500 mL doivent avoir été injectés avant la procédure) et doit être poursuivie pendant les 6 heures suivant la procédure. Un autre schéma posologique court est mentionné dans les lignes directrices, soit celui utilisé par Merten qui consiste en un bolus de 3 mL/kg administré pendant une heure avant la procédure, suivi d'une perfusion intraveineuse de 1 mL/kg/heure pendant les six heures qui suivent la procédure à base de solution de bicarbonate de sodium isotonique<sup>51</sup>.

L'ACR, publié en 2010, ne s'est pas prononcé en faveur ou en défaveur de l'utilisation du bicarbonate pour le moment. Les lignes directrices mentionnent que l'utilisation du bicarbonate semble prometteuse, mais que d'autres analyses devront être faites<sup>1</sup>.

Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer les avantages de l'utilisation de bicarbonate pour les patients diabétiques. Par contre, l'étude de Merten comportait 50 % de patients diabétiques dans les deux groupes, ce qui pourrait laisser penser que le bicarbonate serait aussi plus efficace que le salin pour cette population<sup>51</sup>.

## Traitements ayant un effet délétère

### *Diurèse forcée*

Puisque les agents de contraste sont majoritairement éliminés par le système rénal, la possibilité d'accélérer leur élimination pour prévenir leur toxicité a déjà été étudiée.

Dans une étude, 78 patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (créatinine moyenne 186  $\mu\text{mol/L}$ ) ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit du salin à 0,45 % à raison de 1 mL/kg/heure pendant les 12 heures précédant la procédure et les 12 heures suivant la procédure, soit du salin à 0,45 % additionné de 25 grammes de mannitol administrés une heure avant l'examen, soit du salin à 0,45 % avec 80 mg de furosémide<sup>54</sup>. L'incidence de NPC (définie comme une augmentation de 44  $\mu\text{mol/L}$  de la créatinine) était inférieure dans le groupe recevant le salin seul.

Une étude faite par Majumdar et coll. a comparé une perfusion de mannitol additionné de furosémide à l'hydratation à l'aide de NaCl auprès de 92 patients souffrant d'insuffisance rénale (créatinine moyenne 248  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>55</sup>.

Elle a aussi démontré un risque associé à l'utilisation des diurétiques. En effet, la NPC était plus fréquente chez les patients recevant du mannitol et du furosémide (23 patients *versus* 13 patients; rapport de cote 3,73;  $p = 0,03$ ).

Une diurèse forcée avec soit du mannitol, du furosémide ou une combinaison de ces produits au moment de l'exposition au produit de contraste s'est avérée moins efficace et parfois même néfaste lorsqu'elle était comparée à l'hydratation seule. De plus, le mannitol semble aussi être délétère pour les patients souffrant de diabète, chez qui il cause plus de problèmes rénaux qu'il n'apporte d'avantages<sup>56</sup>.

En résumé de cette première partie, la NPC est une pathologie qui se rencontre principalement chez les patients présentant certains facteurs de risque. Plusieurs options de prévention ont été étudiées, mais les données qui ressortent de ces études sont hétérogènes, et pour la plupart des traitements, il peut être difficile de tirer des conclusions sur la dose et la durée de perfusion optimales. On peut tout de même dégager certaines recommandations. L'hydratation intraveineuse est recommandée pour les patients présentant un facteur de risque de NPC. L'hydratation avec du bicarbonate serait probablement supérieure à celle effectuée avec du NaCl 0,9 % pour les patients présentant des risques de NPC plus élevés. La diurèse forcée n'est pas une option de traitement envisageable et pourrait même être délétère. Le pharmacien peut donc jouer un rôle important en matière d'identification des patients pouvant bénéficier d'une prévention de la NPC et de recommandation du choix de traitement pour éviter cette maladie rénale. Dans la deuxième partie de l'article, nous reverrons l'utilisation de la N-acétylcystéine ainsi que l'approche combinée de même que d'autres avenues de traitements préventifs, telles que l'arrêt de certains médicaments potentiellement néphrotoxiques et la dialyse préventive.

## Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Pour toute correspondance :  
 Karine Lejeune  
 Département de pharmacie  
 Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec  
 2725, chemin Sainte-Foy  
 Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5  
 Tél. : 418 656-8711  
 Téléc. : 418 656-4656  
 Courriel : karine.lejeune@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. American College of Radiology A. Manuel on contrast media, version 7. [en ligne] <[http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/contrast\\_manual](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/contrast_manual)> (site visité le 18 février 2011).

2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
3. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.
4. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z et coll. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:300-5.
5. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et coll. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:27K-36K.
6. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:1027-33.
7. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76:513-8.
8. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, Capusten B, Barrett B, Myers A et coll. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007;58(2):79-87.
9. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F et coll. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl 6A):5K-13K.
10. Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG. Textbook of contrast Media. Oxford: Isis Medical Media Ltd, 1999.
11. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:3-9.
12. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, Knopf WD, Chronos N, Chen JP et coll. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1657-62.
13. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et coll. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl 6A):14K-20K.
14. Rauch D, Drescher P, Pereira FJ, Knes JM, Will JA, Madsen PO. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries. *Invest Radiol* 1997;32:315-9.
15. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994;24:713-27.
16. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008;28:436-46.
17. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179-90.
18. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956-61.
19. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
20. Liew YP, Bartholomew JR. Atheromatous embolization. *Vasc Med* 2005;10:309-26.
21. Moll S, Huffman J. Cholesterol emboli associated with warfarin treatment. *Am J Hematol* 2004;77:194-5.
22. Scolari F, Bracchi M, Valzorio B, Movilli E, Costantino E, Savoldi S et coll. Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1607-12.
23. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:840-50.
24. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et coll. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:49-58.
25. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et coll. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
26. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20.
27. Swartz RD, Rubin JE, Leeming BW, Silva P. Renal failure following major angiography. *Am J Med* 1978;65:31-7.
28. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32:81-6.
29. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M et coll. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
30. 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;103:368-75.
31. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S et coll. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.
32. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000;216:481-4.
33. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):649-52.
34. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL et coll. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068-73.

35. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM et coll. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-8.
36. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73:75-80, 83-7.
37. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, Adam A, Lameire N, Tumlin JA et coll. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177-97.
38. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
39. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
40. El-Hajjar M, Bashir I, Khan M, Min J, Torosoff M, DeLago A. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multidetector computed tomographic angiography treated with preventive measures. *Am J Cardiol* 2008;102:353-6.
41. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris kg, Skelton TN et coll. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989;320:149-53.
42. Association canadienne des radiologistes. Lignes directrices pour les examens d'imagerie diagnostique de la CAR. [en ligne] <<http://www.car.ca/fr/standards-guidelines/guidelines.aspx>> (site visité le 18 février 2011).
43. American College of Radiology (ACR). Practices guidelines et technical standards. [en ligne] <[http://www.acr.org/Secondary/MainMenuCategories/quality\\_safety/guidelines.aspx](http://www.acr.org/Secondary/MainMenuCategories/quality_safety/guidelines.aspx)> (site visité le 18 février 2011).
44. Morcos SK, el-Nahas AM, Brown P, Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ* 1992;305:29.
45. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114(6):1570-4.
46. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2120-6.
47. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U et coll. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
48. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et coll. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:59K-77K.
49. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidera SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003;15:699-702.
50. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:859-61.
51. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ et coll. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
52. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:747-58.
53. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol* 2010;74:288-96.
54. 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;331:1416-20.
55. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK. Forced euvoletic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:602-9.
56. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-65.

## Abstract

**Objectives:** To determine the risk factors for nephrotoxicity in patients undergoing tests using contrast agents. To review the literature for the prevention of nephrotoxicity. To discuss the necessary follow-up in this patient population.

**Data sources:** A review of the scientific literature for the period 1996–2010 was done using PubMed. Data was extracted from clinical studies, literature reviews, and available guidelines.

**Data analysis:** Contrast agent-associated nephrotoxicity is the third cause of acute renal failure in hospitalized patients. There is no specific treatment for this pathology at the moment. Once high-risk patients are identified, it is possible to use preventive measures such as hydration with sodium chloride or sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and temporary discontinuation of certain drugs. However, few studies exist clearly demonstrating which preventive measure is preferable.

**Conclusion:** Prevention of nephrotoxicity in patients undergoing tests using contrast agents is a controversial subject. However, certain recommendations such as the importance of hydration and the discontinuation of nephrotoxic drugs can be found. The pharmacist can thus help to identify nephrotoxic drugs and patients at risk, can propose prophylactic treatment, and can manage the discontinuation of drugs that could affect renal function.

**Key words:** Nephroprotection, nephrotoxicity, contrast agent, N-acetylcysteine, sodium bicarbonate