

## Néphropathie induite par les produits de contraste iodés après cathétérisme cardiaque : Une étude prospective de 180 patients

Fathia Mghaieth, Jihen Ayari, Rym Ben Rejeb, Sihem Mbarki, Abdeljelil Farhati, Nouredine Larbi, Rafik Boussaada, Mohamed S Mourali, Rachid Mehmèche

Service des Explorations Fonctionnelles et de Réanimation Cardiologiques  
Hôpital la Rabta de Tunis, Tunisie - Faculté de Médecine de Tunis - Université Tunis El Manar

F. Mghaieth, J. Ayari, R. Ben Rejeb, S. Mbarki, A. Farhati, N. Larbi, R. Boussaada, M. S. Mourali, R. Mehmèche

F. Mghaieth, J. Ayari, R. Ben Rejeb, S. Mbarki, A. Farhati, N. Larbi, R. Boussaada, M. S. Mourali, R. Mehmèche

Néphropathie induite par les produits de contraste iodés après cathétérisme cardiaque : Une étude prospective de 180 patients

Contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: A prospective study of 180 patients

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 320-327

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 320-327

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** La néphropathie induite par les produits de contraste iodés (NCI) est responsable d'une importante morbi-mortalité. Son incidence ainsi que ses facteurs prédictifs sont peu documentés chez les patients tunisiens.

**But :** Déterminer l'incidence de la NCI et d'identifier ses facteurs de risques ainsi que ses répercussions pronostiques et thérapeutiques dans une cohorte de patients tunisiens.

**Méthodes :** Cette étude prospective mono-centrique a inclus 180 patients consécutifs candidats à une exploration coronarographique urgente ou non. La durée de suivi a été de 3 mois pour tous les patients.

**Résultats :** L'incidence de la NCI, définie par une ascension de la créatininémie, 48 heures après l'examen, de 5 mg/l (44 $\mu$ mol/l) et/ou une augmentation de 25% par rapport à la valeur de base, a été de 17,2%. L'étude multi variée en régression logistique a démontré que le diabète sucré (Odds Ratio (OR)=2.26 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 1.29-3.98, p=0.005), une clairance de la créatinine < 80ml/mn (OR=2.87 ; IC95% : 1.59-5.19, p<0.001), une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 45% (OR=2.03 ; IC95% : 1.22-3.39, p=0.007) et une quantité de produit de contraste iodé (PCI) > 90ml (1.72 ; IC95% : 0.99-2.99, p=0.05) étaient prédictifs de survenue d'une NCI. L'hypotension artérielle en per-procédure a été le facteur de risque indépendant de NCI le plus puissant de notre étude (OR=3.99 ; IC95% : 1.65-9.66, p=0.002). Après un mois de suivi, un retour à la fonction rénale de base a été obtenu chez 27 (86.7%) patients. A la fin de la période de suivi (3 mois), 3 patients (10%) ont gardé une dysfonction rénale résiduelle.

**Conclusion :** Plus d'un examen coronarographique sur 6 s'est compliqué de NCI dans notre population. Cette pathologie affecte le pronostic cardiovasculaire des patients même si la normalisation de la fonction rénale est habituellement obtenue dans le mois suivant l'exploration. A côté de l'identification des facteurs prédictifs de NCI dans le but de mettre en œuvre les mesures préventives adéquates chez les patients à risque, nous insistons sur l'importance d'assurer un bon état hémodynamique en per-procédure.

### SUMMARY

**Background:** Contrast-induced nephropathy (CIN) is associated with an increased cardiovascular morbi-mortality. Little is known about the incidence and risk factors of CIN after cardiac catheterization in Tunisian patients.

**Aim:** To determine the incidence of CIN and its predictors after coronary angiography as well as its prognostic and therapeutic repercussions in a Tunisian patients' cohort.

**Methods:** In this prospective single center study, 180 consecutive patients who underwent cardiac catheterization were enrolled; all patients were followed-up for 3 months.

**Results:** The incidence of CIN defined as an absolute increase in serum creatinine  $\geq$  5 mg/l (44 $\mu$ mol/l) and/or a relative increase in serum creatinine  $\geq$  25%, was 17.2%. In multivariate logistic regression, independent predictors of CIN were: diabetes mellitus (Odds Ratio (OR)=2.26 ; 95% confidence interval (95%CI) : 1.29-3.98, p=0.005), creatinine clearance < 80ml/mn (OR=2.87 ; 95%CI : 1.59-5.19, p<0.001), left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45% (OR=2.03 ; 95%CI : 1.22-3.39, p=0.007) and use of a volume of contrast media > 90ml (1.72 ; 95%CI : 0.99-2.99, p=0.05). Per-procedural hypotension was the strongest independent predictor of CIN in our study (OR=3.99 ; 95% CI: 1.65-9.66, p=0.002). CIN was totally regressive within one month in 27 patients (86.7%) while 3 patients (10%) had a residual renal dysfunction at the end of the follow-up period (3 months).

**Conclusion:** More than one angiogram on 6 resulted in CIN in our population. CIN affects cardiovascular prognosis even if renal function normalization is usually obtained within one month after the investigation. Besides identifying risk factors of CIN in order to apply preventive measures in risky patients, we stress the necessity of insuring a good hemodynamic status while achieving the procedure.

### Mots-clés

Coronarographie ; Produit de contraste iodé ; Néphropathie induite par un produit de contraste ; Insuffisance rénale ; Incidence ; Facteurs de risque.

### Key- words

Coronarography ; Contrast media ; Contrast media induced nephropathy ; Renal failure, Incidence ; Risk factors.

L'insuffisance rénale aiguë induite (IRA) aux produits de contraste iodés (PCI) est une complication connue depuis leur utilisation, il y a une cinquantaine d'années en imagerie médicale. L'extraordinaire essor des techniques de radiologie diagnostique et interventionnelle nous conduit à y exposer régulièrement un nombre croissant de patients. Les PCI utilisés en cathétérisme cardiaque peuvent être à l'origine d'une altération de la fonction rénale allant d'une simple élévation de la créatininémie à l'insuffisance rénale terminale nécessitant le recours à la dialyse. La physiopathologie de la néphropathie aux produits de contraste iodés (NCI) ainsi que ses facteurs prédictifs sont actuellement mieux connus mais restent toutefois sujets à certaines controverses.

Nous nous sommes proposé dans cette étude de déterminer l'incidence, les facteurs de risque et le pronostic de la NCI dans notre pratique courante.

## PATIENTS ET MÉTHODES

### Population d'étude

Notre étude mono centrique a été prospective, elle a inclus une cohorte de 180 patients consécutifs candidats à une exploration angiocoronarographique urgente ou à froid, à visée diagnostique ou bien thérapeutique. Le suivi clinique et biologique a été de 3 mois pour tous les patients. Les patients inclus devaient avoir un bilan sanguin comportant une créatininémie avant l'examen et une créatininémie à 72h, 15 jours, 1 mois et 3 mois de la coronarographie ainsi qu'une estimation de la fraction d'éjection du ventricule gauche soit par échographie trans-thoracique soit par ventriculographie. Ceux qui avaient eu une injection de PCI pour un examen autre qu'une coronarographie ou bien qui étaient en insuffisance rénale d'origine obstructive, n'étaient pas inclus dans l'étude. De même pour les patients qui ne pouvaient se soumettre à un suivi clinique et biologique dans les 3 mois suivant la procédure, à noter que les caractéristiques de base de ces patients, n'étaient pas différents de ceux qui étaient inclus dans l'étude.

### Définitions

La NCI a été définie par une ascension des chiffres de créatininémie  $\geq 5$  mg/l ( $44\mu\text{mol/l}$ ) ou une augmentation de plus 25% par rapport à la valeur de base dans les 72 heures suivant l'examen [1-3]. L'estimation de la fonction rénale s'est faite par le calcul du débit de filtration glomérulaire par la formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). On a comparé les résultats obtenus avec ceux établis par la formule de Cockcroft et Gault qui estime la clairance de la créatinine et non le débit de filtration glomérulaire. La classification de la maladie rénale chronique a été faite en cinq stades selon le débit de filtration glomérulaire (Tableau 1).

### Protocoles adoptés et suivi des patients

Les PCI utilisés étaient soit de l'Ioxitalamate 1400 (TELEBRIX®) pour les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale (IR) stade 1 ou 2, soit de l'Iohexol 600 (OMNIPAQUE®) qui était réservé pour les insuffisants rénaux stade 3, 4 ou 5 (Tableau 1).

**Tableau 1 :** Classification de la maladie rénale chronique

DFG	
(ml/mn)	
$\geq 90$	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
60-89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
30-59	Insuffisance rénale chronique modérée
15-29	Insuffisance rénale chronique sévère
< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

DFG : Débit de filtration glomérulaire

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois

Les protocoles de prévention étaient appliqués chez les patients diabétiques et/ou en insuffisance rénale chronique modérée ou plus et ce pour les coronarographies programmées. Aucune mesure préventive (ni l'utilisation de l'Iohexol) n'a été préconisée pour les patients explorés en urgence. La stratégie de prévention était débutée 24 heures avant l'injection du produit de contraste iodé, elle a reposé sur l'administration par voie intraveineuse d'un litre de sérum physiologique à 9‰ ou d'un litre de sérum bicarbonaté 14‰ et de 600 mg de N-Acétyl Cystéine per os. Le même protocole a été indiqué pendant les deux jours qui suivaient l'acte.

Les patients ont eu après la procédure des contrôles cliniques et biologiques dans un délai invariable de 72 heures, 15 jours, 1 mois et 3 mois de la coronarographie. Les trois derniers bilans ont été fait en majorité en ambulatoire par des laboratoires différents.

### Analyse statistique

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS 17.0. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de non-validité de ce test, par le test exact bilatéral de Fisher. La recherche des facteurs de risque a été effectuée en calculant l'Odds ratio (OR). Pour le calcul de l'Odds ratio, nous avons transformé les variables quantitatives en variables qualitatives à deux modalités. Pour la détermination du seuil auquel il faut « couper » la variable quantitative, nous avons établi des courbes ROC (Receiver Operating Curves) puis nous avons choisi comme seuil, la valeur de la variable qui donne le meilleur couple « sensibilité-spécificité ».

Afin d'identifier les facteurs de risque directement liés à l'événement, nous avons conduit une analyse multi variée en régression logistique; celle-ci a permis de calculer pour chaque facteur directement lié à l'événement un Odds ratio ajusté, faisant ressortir le rôle propre du facteur.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population globale sont rapportées dans le Tableau 2. L'âge moyen des patients était de  $58.9 \pm 11.1$

ans avec des extrêmes allant de 30 à 98 ans. Soixante quatorze patients soit 41.1% étaient diabétiques. La clairance rénale moyenne dans la population globale était de  $84.8 \pm 31.1$  ml/mn selon la formule de Cockcroft et Gault ( $80.2 \pm 26.2$  ml/mn selon la formule de MDRD). Trente six patients avaient une clairance inférieure à 60 ml/mn et 2 patients étaient au stade d'insuffisance rénale terminale dialysée. Les coronarographies réalisées en urgence ont représenté 31% des explorations.

**Tableau 2** : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Population globale N=180
Age (moyenne+/- Ecart-type)	58,9±11.1 ans
Sexe masculin	62.8%
Facteurs de risque cardio-vasculaires :	
-Tabagisme	52.8%
- Diabète	41,1%
- Diabète insulino-nécessitant	30%
-HTA	46,7%
-dyslipidémie	30%
Clairance de la créatinine (moyenne+/- Ecart-type) :	
-formule de Crockroft et Gault	84,8±31,1ml/mn
-formule MDRD	80,2±26,2ml/mn
Clairance de la créatinine < 80ml/mn	47,1%
Insuffisance rénale chronique terminale dialysée	2.8%
FEVG <45%	23,33%
Coronarographie urgente	31,11%
Produit de contraste iodé :	
- Ioxitalamate	92,8%
- Iohexol	7,2%

### Incidence de la NCI :

#### 1. Dans la population globale :

Selon la définition de NCI adoptée, l'incidence de celle-ci a été estimée à 17.2% (31 patients) à 72h post coronarographie.

#### 2. Selon la procédure:

Cent vingt quatre coronarographies ont été réalisées de façon programmée contre 56 en urgence. Les incidences respectives de la NCI dans ces 2 groupes ont été de 12.9% et 26.8% ( $p=0.02$ ). De même, pour les explorations couplées à des angioplasties trans-coronaires programmées et en urgence les incidences étaient respectivement de 13.7% vs 32.4% ( $p<0.01$ ).

### Etude descriptive ; comparaison des caractéristiques des patients avec et sans NCI :

Les caractéristiques détaillées des patients avec et sans NCI sont rapportées dans les tableaux 3 et 4. Les patients dont la procédure s'est compliquée de NCI étaient plus âgés, avaient plus fréquemment des facteurs de risque cardiovasculaire multiples avec une plus grande fréquence du diabète et une plus grande proportion de patients ayant une FEVG <45% ainsi que de patients avec une clairance de la créatinine de base inférieure à 80 ml/mn (clairance moyenne :  $77.5 \pm 37.5$  ml/mn versus  $86.3$

$\pm 29.5$  ml/mn). Dans ce groupe la procédure était volontiers réalisée en urgence (<24 h) suite à un syndrome coronarien aigu, les patients étaient plus souvent multi tronculaires et la procédure s'est compliquée plus fréquemment d'une hypotension artérielle (tension artérielle systolique < 80 mm Hg ou baisse de la tension artérielle de plus de 20 mm Hg par rapport à la valeur de base). On a aussi noté dans ce groupe une médication par les diurétiques de l'anse ou la spirinolactone plus fréquente. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes quant à la nature du produit de contraste utilisé ni les mesures préventives de NCI appliquées.

1. Facteurs liés à la survenue d'une NCI en étude uni variée : Ces facteurs sont résumés dans le Tableau 5.

2. Facteurs indépendants en analyse multi variée liés à la survenue de NCI.

Cinq facteurs indépendants prédictifs de survenue de NCI ont été identifiés, il s'agit de : une clairance de la créatinine <80ml/mn (OR=2,87, IC[1.59-5.19],  $p<0,001$ ), le diabète (OR=2.26, IC[1.29-3.98],  $p=0.005$ ), une FEVG<45% (OR=2,03, IC[1.22-3.39],  $p=0.007$ ), une hypotension per-procédurale (OR=3,99, IC[1.65-9.66],  $p=0.002$ ) et une quantité de PCI>90ml (OR=1,72, IC[0.99-2.99],  $p=0.054$ ).

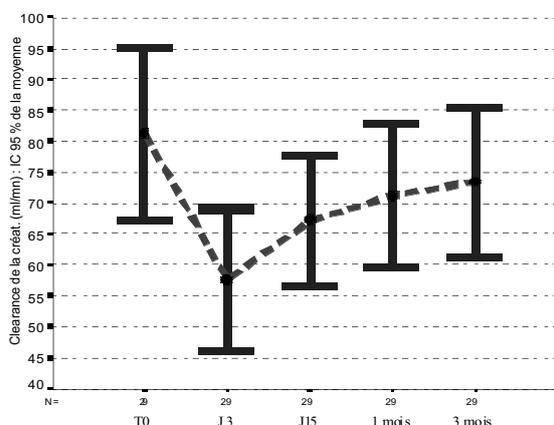
Il est à noter que l'âge a été lié au paramètre clairance de la créatinine et c'est à travers une diminution de la fonction rénale que l'âge avancé a été reponsable d'un surcroit de NCI. Par ailleurs, la recherche de corrélation entre ces cinq facteurs indépendants 2 à 2 a montré une relation significative entre le diabète et la diminution de la fonction rénale ; en cas de co-présence de ces deux facteurs leurs effets se potentialisent réciproquement et sont responsables d'un risque accru de NCI.

Rôle des mesures de prévention de la NCI :

L'utilisation de PCI à faible osmolalité n'a pas montré de bénéfice significatif. Les mesures préventives n'ont montré leur efficacité que dans le groupe des diabétiques où une hydratation préalable par du sérum physiologique a significativement diminué l'incidence de la NCI : 13.8% versus 40.7% chez les diabétiques qui n'ont pas reçu de perfusion de sérum physiologique ( $p=0.023$ ).

### Evolution clinique et biologique des patients : (Figure 1)

**Figure 1** : Evolution de la clairance de la créatinine chez les patients avec néphropathie aux produits de contraste.



**Tableau 3** : Comparaison des caractéristiques cliniques des patients avec et sans NCI

Paramètres cliniques	NCI	Pas de NCI	P
	N=31	N=149	
Diagnostic:			0,19
- Infarctus avec sus décalage de ST	38,7%	26,8%	1
- Infarctus sans sus décalage de ST	9,7%	10,7%	1
- Angor instable	12,9%	14,8%	0,17
- Angor stable	25,8%	38,9%	0,44
- Myocardiopathie dilatée	3,2%	1,3%	0,66
- Valvulopathie	6,5%	4,8%	0,001
Age (moyenne ± Ecart-type)	65,1 ± 11,6ans	57,7 ± 10,7ans	0,85
Sexe masculin	61,3%	63,1%	
Facteurs de risque cardiovasculaire :			1
- tabagisme	51,6%	53,0%	0,004
- diabète	64,5%	36,2%	0,009
- Diabète insulino-nécessitant	48,4%	26,2%	0,16
- Hypertension artérielle	58,1%	44,3%	0,76
- dyslipidémie	32,3%	29,5%	0,018
- Nombre de facteurs de risque ? 2	74,2%	51,0%	NS
- Pression artérielle systolique de base (moyenne+/- Ecart-type)	135,2±30.7 mm Hg	134,7±81.8 mm Hg	
- Pression artérielle diastolique de base (moyenne+/- Ecart-type)	79,5±14.6 am Hg	72,2±17.14 mm Hg	NS
Hypotension per-procédurale	66,7%	33,3%	0,001

NCI : Néphropathie induite par les produits de contraste iodés

**Tableau 4** : Comparaison des caractéristiques biologiques, angiographiques et thérapeutiques des patients avec et sans NCI

Paramètres biologiques, angiographiques et thérapeutiques	NCI	Pas de NCI	P
	N=31	N=149	
Clairance de la créatinine < 80ml/mn	83,9%	39,6%	<0,001
FEVG < 45%	48,4%	18,1%	<0,001
Coronarographie urgente	48,4%	27,5%	0,02
Angioplastie urgente	35,5%	15,4%	0,009
Lésions tri tronculaires ou du tronc commun	35,5%	16,8%	0,018
- Diurétiques de l'anse	38,7%	18,8%	0,015
- Diurétiques thiazidiques	9,7%	5,4%	0,36
- Spironolactone	9,7%	0,7%	0,017
- IEC	64,5%	65,1%	0,95
- ARAII	3,2%	3,4%	0,97
- Béta-bloqueurs	48,4%	62,4%	0,15
- Statines	58,1%	45,0%	0,18
- Acide acétyl-salicylique	77,4%	79,9%	0,76
- Clopidogrel	41,9%	35,1%	0,47
- Metformine	9,7%	9,4%	0,96
Produit de contraste iodé :			
- Ioxitalamate	93,5%	95,3%	0,68
- Iohexol	6,5%	7,4%	0,86
- Quantité (moyenne±Ecart-type)	106,1±38,5 ml	96,6±35,5 ml	0,18
Hydratation*	25,8%	25,5%	0,78
Prise de N acetyl-cysteine	19,4%	20,1%	0,92

ARAI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, NCI : Néphropathie induite par les produits de contraste iodés.  
Hydratation\* : par le sérum physiologique ou le sérum bicarbonaté à 14%.

**Tableau 5** : Facteurs de risque de survenue de NCI en analyse uni variée

Paramètre	OR non ajusté	Intervalle de confiance 95%	P
Age>60 ans	3,29	1,44-7,49	0,003
diabète	3,1	1,4-7,2	0,004
Clairance de la créatinine de base<80ml/mn	7,9	2,9-21,8	<0,001
Exploration en urgence	2,47	1,12-5,44	0,02
Prise de spironolactone	15,86	1,59-157,99	0,017
Prise de diurétiques de l'anse	2,73	1,19-6,23	0,015
FEVG<45%	4,2	1,9-9,6	<0,001
Lésions coronaires tritronculaires ou atteinte du TCG	2,72	1,16-6,39	0,018
Hypotension artérielle per-procédurale	11,52	2,70-49,02	0,001
Quantité du PCI>90ml	3,05	1,2-7,9	0,017

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, NCI : Néphropathie induite par les produits de contraste iodés, PCI : produit de contraste iodé, TCG : tronc commun gauche.

Deux patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë sont décédés dans un délai moyen de 4 jours dans un tableau d'état de choc cardiogénique. Un patient ayant un statut tri tronculaire comportant une sténose du tronc commun gauche est décédé dans le groupe témoin en post opératoire d'un pontage aorto-coronaire. Parmi les 31 patients qui ont eu une NCI, on n'a pas eu besoin de recourir à une hémodialyse de novo. Les deux patients hémodialysés chroniques ont eu leurs séances programmées au bout de 24 à 48 heures. Dans le mois suivant l'examen, 86,7% ont normalisé leur fonction rénale (ou sont retournés aux chiffres de créatinine de base). A trois mois de suivi, trois patients soit 10% avaient une altération résiduelle persistante de leur fonction rénale. Parmi les patients qui n'ont pas eu de NCI, une néphropathie tardive est survenue chez cinq patients (2%) entre le 15ème jour et le 3ème mois probablement en rapport avec une embolie de cholestérol.

## DISCUSSION

### Incidence de la NCI

Il existe une grande disparité concernant les incidences rapportées dans la littérature de la NCI allant de 2 à 50% [4-6]. Ceci revient en grande partie à l'absence de définition consensuelle de celle-ci, ainsi dans l'étude de Budano et al [7] l'incidence de la NCI après angioplastie coronaire dans une population non sélectionnée a varié entre 6.9% et 15.9% selon la définition adoptée. Des efforts sont réalisés pour déterminer la définition qui serait la mieux corrélée au pronostic ultérieur [8]. La définition que nous avons adoptée (augmentation de la créatininémie de plus de 5mg/l ou de plus de 25%) est celle utilisée par la majorité des études [9-11] ainsi que par la société européenne de radiologie urogénitale [1]. La disparité des incidences de la NCI provient aussi de l'hétérogénéité des populations étudiées [12-14]. Au sein d'une population non sélectionnée, la fréquence des IRA aux PCI est de l'ordre de 2%. Chez les patients à risque, l'incidence est plus élevée allant de 12% [15] à 30.6% [11]. L'incidence retrouvée dans notre population qui a inclus plus de 40% de sujets diabétiques et où les deux tiers des procédures ont été réalisées en urgence était

de 17.2% et se rapprochait des incidences rapportées chez les sujets à haut risque.

### Facteurs de risque de NCI

#### a- Facteurs liés au patient

Dans notre étude, les facteurs de risque indépendants de NCI liés au patient étaient une clairance de la créatinine <80ml/mn, le diabète, une FEVG<45% et l'hypotension en per-procédure. La chute de la tension artérielle au cours de la coronarographie s'est avérée être le facteur de risque indépendant de NCI le plus puissant. Dans l'étude de Dangas et al [16], l'hypotension per-procédurale était aussi un facteur de risque indépendant de NCI (OR=2.5, IC95% [1.70-3.69], p<0.00001). Aussi, ce facteur a été introduit dans le score prédictif du risque de NCI de Mehran et al [17] car il a fait partie des facteurs indépendants identifiés (OR=2.36, IC95% [1.89-2.95], P=0.0001). D'où la nécessité d'assurer un état hémodynamique le plus stable possible en péri-procédure. Le rôle joué aussi bien par le diabète que par l'insuffisance rénale ainsi que l'interaction synergique entre ces deux facteurs de risque dans la genèse d'une NCI ont été également retrouvés dans de nombreuses autres études telles que celle de Goldenberg et Matetzky [15] où l'insuffisance rénale préexistante et le diabète sucré (surtout en cas de néphropathie diabétique) étaient les paramètres les plus fortement associés à la survenue d'une NCI, avec des OR de 2,42 à 12,82 pour l'insuffisance rénale selon la créatininémie de base et de 5,47 pour le diabète. L'incidence de la NCI chez les diabétiques varie entre 5 et 30% [18, 19] et se voit surtout en cas d'insuffisance rénale associée [11, 18]. Dans notre étude, l'incidence de la NCI parmi les diabétiques était de 27% et le seuil de 80ml/mn pour la clairance de la créatinine était distinctif du risque de survenue d'une NCI puisque 83,9% des sujets ayant présenté une NCI avait une clairance <80ml/mn. En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque, elle favoriserait la survenue de la NCI par le biais de l'hypo-perfusion rénale. De même, une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche en imagerie cardiaque a été aussi identifiée comme prédictive de NCI, dans la série de Bartholomew et al [14] la valeur seuil était une FEVG à 40% proche de la valeur (45%) identifiée dans notre étude par courbe ROC (Receiver

Operating Characteristics). Dans l'étude de Dangas et al [16], la détérioration de la fonction systolique du VG a multiplié le risque de NCI de 2.2 en cas d'insuffisance rénale chronique associée. Dans notre étude, le risque de NCI a été multiplié par quatre pour les patients qui avaient une fraction d'éjection <à 45%. L'âge < 60 ans a été lié en étude uni variée à survenue de NCI. C'est également un paramètre largement retrouvé dans la majorité des études [11, 17, 20]. Dans l'étude publiée en 2000 par KOHLI et al [21], incluant 31860 patients de Chandigarh en Inde, les 4176 patients âgés de 60 ans ou plus avaient une incidence de NCI post-coronarographie de 17% significativement plus importante que celle des sujets de moins de 60 ans et qui était de 4%. Dans notre série, la NCI était trois fois plus fréquente chez les patients de plus de 60 ans mais l'âge n'était pas un facteur indépendant de NCI ; il agissait par l'intermédiaire de la baisse de la fonction rénale, en effet la corrélation entre ces deux paramètres a été retrouvée. D'après nos résultats, la survenue de NCI n'a pas été liée au sexe des patients. Une étude japonaise [20] a cependant trouvé que le sexe féminin était un facteur de risque indépendant de NCI avec un OR=1,61. Une autre étude relativement récente [22], a montré que seules les femmes âgées étaient à risque de survenue de NCI, puisqu'en comparaison avec les hommes du même âge, la NCI était plus fréquente chez les femmes dans les tranches d'âge de 65 à 79 ans (14,5% versus 11%, p<0.001) et de 80 ans et plus (18,7% versus 15,1%, p=0.048), alors qu'aucune différence entre les deux sexes n'a été retrouvée dans les tranches d'âge plus jeunes.

#### *b- Nature et quantité des PCI*

Si l'immense majorité des publications s'accorde à affirmer le rôle significatif de la quantité de PCI utilisée, le seuil à partir duquel le risque de NCI devient élevé est extrêmement variable. Le seuil retenu dans notre étude en établissant une courbe ROC (Receiver Operating Curve) était de 90ml. Dans d'autres études [14, 17, 20], les seuils ont varié de 150 à 260ml. Cependant quelque soit le seuil retenu, il est indéniable que l'augmentation croissante du volume de PCI induit une augmentation du taux de NCI [11, 23] ; en effet, on a constaté une augmentation du risque de NCI de 12% pour chaque 100ml de PCI supplémentaires [11]. De ce fait, des auteurs ont recommandé de déterminer le volume du PCI à ne pas dépasser en fonction des caractéristiques du patient, pour ce, plusieurs formules ont vu le jour ; parmi lesquelles, on citera celle établie par Ciagorra et al [24] : Volume du PCI = 5ml x poids en kgs (limité à 300ml) / la créatinine en mg/dl, par Warren et al [25] : Volume du PCI /DFG < 3.7 ou encore par Nyman et al [26] grammes d'iode/DFG<1/2. Récemment, Gurm et al [27] ont démontré que le risque de développer une NCI et de recourir à la dialyse était significatif lorsque le rapport quantité du PCI/ clairance de la créatinine était  $\geq 2$  ; ce risque était dramatiquement accru lorsque ce rapport était  $\geq 3$  (pour la NCI, OR ajusté=1,46, IC95% [1,27-1,66] et pour la dialyse OR ajusté=1,89, IC95% = [1,21-2,94]). Quand au choix de la nature du PCI à administrer (monomère ionique tel que l'Iotalamate ou non ionique tel que l'Iohexol), il existe des avis partagés. Dans deux études, le bénéfice de l'utilisation des PCI non ioniques a été limité à la population dont la fonction rénale était précédemment altérée

[28, 29] alors qu'une 3ème étude a infirmé un tel bénéfice aussi bien en présence d'une insuffisance rénale préexistante qu'en son absence [30]. Dans notre étude, l'Ioxitalamate a été utilisé chez 167 patients avec une incidence de NCI dans ce groupe de 17% proche de l'incidence générale. L'Iohexol a été administré chez 13 patients seulement avec une incidence de la NCI de 15.4% statistiquement non différente de la première.

#### *c- Médications néphrotoxiques*

L'éventuelle nocivité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) reste controversée. Gupta et al [31] leur ont attribué un effet préventif considérable chez les patients diabétiques candidats à une coronarographie. Un faible taux de NCI a également été observé chez des patients en insuffisance rénale chronique qui recevaient un IEC avant un geste de cathétérisme cardiaque interventionnel [16]. D'autres études ont par contre affirmé le rôle délétère des IEC et ont, par conséquent, préconisé le retrait de ce type de traitement 24 heures au moins avant l'examen [32, 33]. Nos résultats suggèrent l'absence de liaison significative entre l'utilisation des bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et le risque de survenue d'une NCI. L'administration de diurétiques de l'anse ou la spironolactone était dans notre série significativement associée à la survenue d'une NCI, la part revenant à la toxicité des diurétiques de l'anse ou épargneurs potassiques et celle revenant au terrain ainsi qu'aux co-morbidités des sujets traités par ce type de médication (par exemple, l'insuffisance cardiaque congestive) reste toutefois difficile à préciser. Les sujets traités par d'autres médicaments dont la néphrotoxicité est connue tels que les aminoglycosides et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été très faiblement représentés dans notre étude.

Implications pronostiques : La survenue d'une NCI augmente l'incidence des complications extra-rénales et prolonge la durée d'hospitalisation [11, 14, 34]. Elle a été associée à une mortalité intra-hospitalière de l'ordre de 21 à 35% contre 1 à 7% dans les groupes témoins [1, 34]. From et al [35] lui ont attribué une mortalité de 15,6% à 30 jours contre 5,2% dans le groupe témoin. Si l'assombrissement du pronostic cardiovasculaire a été constaté dans les groupes avec NCI sévère nécessitant le recours à l'hémodialyse [36], Bartholomew et al [14] ont trouvé une multiplication par 15 des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients avec NCI en dépit de l'absence de recours à la dialyse. Dans cette étude le taux d'infarctus du myocarde a été multiplié par 5,5 et celui de réocclusion des artères coupables par 11. Dans notre série, la mortalité dans le groupe NCI était de 6,5%, celle dans le groupe sans NCI était de 0,5% et ce en dépit de l'absence de NCI nécessitant le recours à l'hémodialyse de novo.

Mesures préventives : L'impact pronostic de la NCI incite à bien peser les indications des explorations radiologiques et en particulier les coronarographies et à privilégier les examens sans PCI quand ils offrent de bonnes performances diagnostiques, ce qui constitue le premier aspect de la prévention. D'autre part, il faut identifier parmi les candidats à de telles investigations, ceux qui sont le plus à risque de développer une NCI, et sauf urgence vitale, aucun examen iodé

ne doit être réalisé chez un patient dont la créatinine est supérieure à 200  $\mu\text{mol/l}$  ou une clairance de la créatinine < 30 ml/min sans qu'une réflexion soit conduite pour considérer toutes les alternatives à l'injection du PCI. La prévention passe aussi par le retrait des médicaments néphrotoxiques et l'hydratation qui a montré son efficacité aussi bien en pré qu'en post procédural [37, 38]. Les solutés utilisés sont soit le sérum salé isotonique 9‰ ou le sérum bicarbonaté à 14‰ sans qu'il ait une supériorité de l'un par rapport à l'autre [39]. Récemment, un nouveau protocole de préparation rénale a vu le jour ; il s'agit du système de protection rénale et consiste en l'administration d'un bolus de sérum salé isotonique associé à de faibles doses intraveineuses de furosémide en pré-procédural. Ce système a montré sa supériorité par rapport à l'administration en pré-procédural de sérum bicarbonaté et de N acétyl cystéine avec une incidence de NCI de 11% versus 20.5% à 48h ( $p=0.025$ ) et un taux de recours à la dialyse en intra-hospitalier de 0.7% versus 4.1% ( $p=0.056$ ) [40]. L'administration de N acétyl cystéine est plus discutable. Si l'emploi de fortes doses a semblé être efficace dans certaines études [41], l'étude ACT « Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy » [42] qui est une étude récente, large et multicentrique incluant 2 308 malades dans 46 centres au Brésil a infirmé l'efficacité de la N acétyl cystéine par voie orale et l'administration de fortes doses de N acétyl cystéine par voie intraveineuse n'a également pas apporté de bénéfice supplémentaire à celui de l'hydratation chez les patients candidats à une angioplastie primaire dans l'étude de Thiele et al [43].

Dans notre série, l'hydratation par sérum physiologique n'a montré son efficacité que dans le groupe des patients diabétiques. La prévention repose comme signalé plus haut sur la limitation de la quantité de PCI utilisé et aussi par le choix du PCI chez les patients à risque, en effet, plusieurs études [12, 28, 44, 45] ont montré la meilleure tolérance des produits de basse osmolalité (600 à 800 mOsm/kg) par rapport aux produits de haute osmolalité ( $\geq 1200$  mOsm/kg). Dans notre étude il n'a pas été prouvé de bénéfice de l'utilisation de l'Iohexol vu vraisemblablement le recours limité à ce type de produit. Signalons enfin que l'hémodialyse préventive immédiatement après exposition aux PCI n'a apporté aucun bénéfice et a même semblé augmenter le risque d'installation d'une NCI [46]. Limites de l'étude : Notre étude a concerné une population issue d'un centre unique tertiaire qui était à profil de risque plutôt élevé, elle semble peu représentative de l'exploration coronarographique courante. Vu l'effectif limité, l'étude a vraisemblablement manqué de puissance pour démontrer le rôle prédictif ou protecteur de certains facteurs. Etant donné qu'environ 70% des examens ont été réalisés en urgence, l'instauration de mesures préventives et l'évaluation de leur efficacité ont été limitées.

#### Remerciements :

Au Dr Zouari B pour son aide effective à la réalisation de l'analyse statistique.

#### Références

1. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76: 513–18.
2. 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.
3. Solomon RJ, Natarjan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: A randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189–96.
4. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neil WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–75.
5. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 18–2.
6. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl): 27K–36K.
7. Budano C, Levis M, D'Amico M, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury definition on clinical outcomes. *Am Heart J* 2011; 161: 963–71.
8. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol* 2008; 101: 812–9
9. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–499.
10. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radioccontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 444–48.
11. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–64.
12. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230–42.
13. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 1673–89.
14. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515–19.
15. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172: 1461–71.
16. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions in Relation to Chronic Kidney Disease and Hemodynamic Variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13–19.
17. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A Simple Risk Score for

- Prediction of Contrast Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-9.
18. 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* 1991; 32: 81-6.
  19. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary intervention: in-hospital and one-year outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 409-16.
  20. Abe M, Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Kita T. Incidence of and Risk Factors for Contrast-Induced Nephropathy after Cardiac Catheterization in Japanese Patients. *Circ J* 2009; 73: 1518 - 22.
  21. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 212-7.
  22. Sidhu RB, Brown JR, Robb JF, et al. Interaction of Gender and Age on Post Cardiac Catheterization Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1482-86.
  23. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after per cutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068-73.
  24. Ciagorrra 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: 649-52.
  25. Warren K, Laskey WK, Jenkins C, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: A pharmacokinetically-based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *JACC* 2007; 50: 584-90.
  26. Nyman U, Bjork J, Aspelin P, Marenzi G. Contrast Medium Dose-to-GFR Ratio: A Measure of Systemic Exposure to Predict Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Radiologica* 2008; 49: 658-67.
  27. Gurm HS, Dixon SR, Smith DE, et al. Renal Function-Based Contrast Dosing to Define Safe Limits of Radiographic Contrast Media in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 907-14.
  28. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
  29. Taliervo CP, Vliestra RE, Ilstrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 384-90.
  30. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
  31. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: A randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521-6.
  32. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M, Aslan SL. The effect of preprocedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 98-103.
  33. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: Review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1763-71.
  34. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780 -85.
  35. From AM, Bartholomai BJ, Williams AW, Sha SS, Mc Donald FS. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clinic Proc* 2008; 83: 1095-100.
  36. Gruber GL, Mintz GS, Mehran R, et al. 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: 1542-48.
  37. Mueller C, Buerckel G, Buettner HJ, et al. 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.
  38. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291: 2328-34.
  39. Brar SS, Shen AYJ, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *JAMA* 2008; 300: 1038-46.
  40. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II)-RenalGuard System in High-Risk Patients for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation* 2011; 124: 1260-9.
  41. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the Prevention of Contrast-induced Nephropathy. *Am J Med* 2009; 122:874.e9-15.
  42. The ACT trial investigators. A pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Trials* 2009; 10:38.
  43. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewan C, et al. Impact of High-Dose N-Acetylcysteine Versus Placebo on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Reperfusion Injury in Unselected Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2201-9.
  44. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182: 649-55.
  45. 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.
  46. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiographic contrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.