



Canadian Association of Radiologists
L'Association canadienne des radiologistes

Lignes directrices consensuelles pour la néphropathie provoquée par un produit de contraste

Les normes de L'Association canadienne des radiologistes (CAR) ne constituent pas des règles, mais des lignes de conduite visant à définir les principes d'exercice qui devraient généralement s'appliquer aux actes radiologiques. Les médecins et les physiciens médicaux peuvent modifier une norme existante, selon le patient et les ressources disponibles. Le respect des normes de la CAR ne garantit pas un résultat positif en toutes circonstances. Les normes ne doivent pas être considérées comme exhaustives ou excluant tout autre acte qui vise raisonnablement à obtenir les mêmes résultats. Elles n'ont pas pour but d'établir une norme juridique s'appliquant aux actes ou à la conduite; un écart par rapport à ces normes ne signifie pas de façon intrinsèque qu'un tel acte médical ne correspond pas à un niveau de soin acceptable. La décision définitive concernant l'opportunité de toute procédure ou conduite précise doit être prise par le médecin et le physicien médical en fonction de toutes les circonstances entourant le cas particulier.

Approuvé : 17 juin 2011

Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B.

Résumé

L'apparition de la néphropathie provoquée par un produit de contraste (NPPC), aussi appelée insuffisance rénale aiguë provoquée par un produit de contraste, est une complication importante découlant de l'utilisation intravasculaire d'un produit de contraste qui est liée à une morbidité excessive et à la mortalité. L'utilisation accrue des produits de contraste, le vieillissement de la population et l'accroissement des néphropathies chroniques entraîneront une augmentation de l'incidence de la NPPC, sauf si des mesures de prévention efficaces sont prises. Les présentes lignes directrices constituent une approche pratique en matière de stratification des risques et de prévention de la NPPC. Le principal facteur de risque associé à la NPPC est la néphropathie chronique, dont on peut prévoir l'apparition grâce au débit de filtration glomérulaire (DFG). La mesure absolue de la créatinine sérique ne constitue pas une mesure fiable de la fonction rénale.

Identification des patients à risque

Le risque de NPPC augmente avec la diminution de la fonction rénale. La créatinine sérique et le DFG estimé doivent être obtenus dans les six mois précédents dans le cas des patients dont la condition est stable et qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque, mais aucune déficience majeure des reins, et dans la semaine précédente dans le cas des patients atteints d'une néphropathie instable ou aiguë. **Parmi les principaux facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale, on dénombre :** le diabète sucré, les néphropathies, les reins uniques, la sepsie ou l'hypotension aiguë, la déshydratation ou la contraction du volume, l'âge (plus de 70 ans), les traitements de chimiothérapie antérieurs, la transplantation d'organes et les affections vasculaires.

Les patients dont le DFG estimé (DFGe) est égal ou supérieur à 60 ml/min présentent très peu de risques de souffrir d'une NPPC et, en général, ne requièrent ni mesures préventives ni suivi. De plus, les risques pour le patient de souffrir d'une NPPC, plus particulièrement de voir sa santé compromise, à la suite de l'administration intra-artérielle d'un produit de contraste semblent au moins deux fois plus élevés que ceux associés à l'injection intraveineuse du produit. Voilà pourquoi il est recommandé d'utiliser des mesures préventives chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min et pour qui on suggère de procéder à l'administration d'un produit de contraste par voie intra-artérielle. Chez les patients dont l'injection se fait par voie intraveineuse, le risque demeure faible sauf si le DFGe se situe à 45 ml/min, seuil à partir duquel on recommande également la prise de mesures préventives. Les patients dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min sont les plus susceptibles de souffrir d'une NPPC.

Pour davantage de renseignements sur les autres facteurs de risque, consulter le [Tableau 1](#).

Mesures préventives pour les patients à risque

1. Éviter la déshydratation.
2. Des méthodes d'imagerie de rechange, qui ne nécessitent pas l'utilisation d'un produit de contraste, devraient être envisagées si ces méthodes permettent de répondre adéquatement aux questions de diagnostic.
3. Le volume de produit de contraste et la fréquence de l'administration doivent être réduits au maximum sans toutefois mettre en jeu la qualité de l'image. Éviter de procéder à une seconde injection dans les 72 heures suivant l'administration d'un produit de contraste.
4. Éviter d'utiliser un produit de contraste hautement osmolaire puisque les produits de contraste faiblement osmolaires ou iso-osmolaires présentent des risques réduits. Les pratiques locales et les préférences peuvent justifier la sélection d'un produit de contraste faiblement osmolaire ou iso-osmolaire.
5. La prise de médicaments néphrotoxiques doit cesser 48 heures avant l'administration d'un produit de contraste (voir le [Tableau 1](#)).

- ◆ Le chargement du volume de fluide demeure la mesure la plus importante. Il est possible d'utiliser des régimes d'hydratation fondés sur le bicarbonate de sodium ou une solution saline normale. Bien qu'une étude initiale semble avoir démontré la supériorité du bicarbonate de sodium, d'autres études d'envergure subséquentes ont réfuté cette hypothèse. Il n'existe probablement pas de différence d'efficacité entre les deux types de fluides. L'hydratation orale ne constitue pas un substitut établi de l'hydratation par voie intraveineuse, bien que certains établissements la recommandent chez les patients qui se voient injecter un produit de contraste par voie intraveineuse en raison de la difficulté que représente l'hydratation intraveineuse chez ces patients.
 - ◆ Il est recommandé d'envisager l'hydratation intraveineuse pour tous les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min qui reçoivent un produit de contraste par voie intra-artérielle. Lorsque le produit est administré par voie intraveineuse à un patient dont le DFG est inférieur à 45 ml/min, il est recommandé d'avoir recours à des mesures de prévention.
6. Précédemment, on a préconisé l'utilisation de la N-acétylcystéine (NAC) pour réduire l'incidence de la NPPC. Toutefois, de plus en plus de recherches laissent croire que cette substance n'empêche pas l'apparition de la NPPC. Par conséquent, son utilisation n'est pas considérée obligatoire. Les établissements peuvent cependant décider de l'intégrer à un protocole de protection rénale en raison de la facilité de son utilisation et de l'absence d'effets secondaires.
 7. La prise de Metformin doit cesser le jour prévu de l'administration d'un produit de contraste, et ce, pendant les 48 heures qui suivent. La prise du médicament peut reprendre après la réévaluation de la fonction rénale, qui doit montrer que celle-ci est bien revenue au niveau de référence.

* Voir le texte pour des précisions et des données scientifiques.

Remerciements

Nous aimerions remercier les membres du comité (Owen R, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B) pour leur contribution à la préparation de ces recommandations. Nous aimerions aussi remercier le personnel de l'Association canadienne des radiologistes pour leur soutien dans la rédaction des présentes lignes directrices.

Mots clés

Néphropathie provoquée par un produit de contraste, insuffisance rénale aiguë provoquée par un produit de contraste, néphropathie chronique, insuffisance rénale aiguë, N-acétylcystéine, Metformin.

Conflits d'intérêts

RO, SH, AM, MF-H et BB certifient qu'aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel n'est associé au présent article.

Introduction

La NPPC est définie comme l'apparition d'une lésion rénale aiguë après l'administration d'un produit de contraste radiographique en l'absence de toute autre cause connue. La NPPC est largement reconnue comme une des causes principales des lésions rénales aiguës d'origine hospitalière. Les radiologistes jouent un rôle prépondérant dans l'utilisation responsable des produits de contraste et la mise en œuvre de mesures préventives réduisant le risque de NPPC. Les présentes lignes directrices se veulent une approche pratique pouvant être mise en œuvre facilement qui permet d'identifier et de gérer les patients susceptibles de souffrir d'une NPPC.

Les études prospectives des patients admis pour cause de lésions rénales aiguës montrent que les produits de contraste intravasculaires sont responsables de 11 à 14,5 % des cas, ou y contribuent d'une façon ou d'une autre^{1, 2, 3}. Ces statistiques viennent appuyer la théorie répandue selon laquelle la NPPC est l'une des principales causes des lésions aiguës aux reins. L'apparition de lésions rénales aiguës est par conséquent considérée comme une complication importante de l'utilisation de produits de contraste radiographiques et liée à une morbidité excessive et à la mortalité^{4, 5}. Dans ces recherches, les procédures les plus communément associées à la NPPC sont la coronarographie et la tomodensitométrie (TDM) avec injection de contraste. L'utilisation de la TDM avec injection de contraste croît rapidement et le recours aux produits de contraste dans les services de radiologie augmente aussi⁶. Ces facteurs, ajoutés à l'accroissement de l'incidence des néphropathies chroniques et au vieillissement de la population, entraîneront une majoration de l'incidence de la NPPC, sauf si des mesures de prévention efficaces sont prises.

Avant l'administration du produit de contraste, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation complète. De plus, des précautions doivent être prises dans le cas des patients souffrant d'insuffisance rénale. La mise en œuvre de stratégies de prévention est considérée comme la meilleure façon de réduire l'apparition de la NPPC⁷.

Méthodologie

Les membres du comité représentent des néphrologues et radiologistes spécialisés en radiologie interventionnelle et en radiodiagnostic de partout au Canada. Les directives précédentes⁸ ont été revues et les modifications apportées aux lignes directrices des services de radiologie d'Edmonton, d'Ottawa et d'Oshawa ont aussi été examinées. Une analyse documentaire approfondie a été effectuée pour inclure les nouvelles publications. Un document consensuel a de plus été rédigé par Dr Richard Owen et soumis à des fins d'examen à tous les membres du comité avant la publication du document final. Puis, le document a été transmis aux intervenants et aux membres de la CAR afin qu'ils l'étudient avant de le soumettre au conseil d'administration de la CAR, qui a, lui aussi, passé en revue le document.

Définition de néphropathie provoquée par un produit de contraste

La néphropathie provoquée par un produit de contraste (NPPC) se définit comme un déclin marqué de la fonction rénale qui se produit de 48 à 72 heures après l'injection intravasculaire d'un produit de contraste⁷. Les mesures les plus souvent utilisées sont une augmentation de la créatinine sérique qui dépasse de 25 % la valeur de référence ou une majoration absolue de cette substance d'au moins 44 $\mu\text{mol/l}$ à la suite de l'administration intravasculaire d'un produit de contraste sans autre explication connue⁹. La créatinine sérique atteint habituellement un sommet de 48 à 72 heures après l'utilisation d'un produit de contraste et revient à son niveau de référence dans les 14 jours. Toutefois, certains patients peuvent être atteints d'une lésion rénale aiguë qui requiert une dialyse¹⁰.

Évaluations de la fonction rénale

La dysfonction rénale peut se détecter en employant divers indices de la fonction rénale, y compris le niveau de créatinine sérique, le DFG et la clairance de la créatinine¹¹. Le DFG et la clairance de la créatinine sont pratiquement semblables, bien que l'on note une variation, particulièrement en cas de réduction marquée de la fonction rénale (en raison de l'augmentation compensatoire des sécrétions tubulaires). Dans le présent document, les deux termes sont interchangeables. Malgré son utilisation répandue en pratique clinique, la créatinine sérique en tant que mesure absolue est un indicateur peu fiable de la fonction rénale. Le DFG est plus approprié comme indice de la fonction rénale et peut être estimé à partir de la créatinine sérique (voir ci-dessous)¹².

Résultats cliniques

La NPPC est l'un des effets indésirables les plus graves associés à l'utilisation d'un produit de contraste¹³. Les patients souffrant de NPPC connaissent plus de complications systémiques et cardiaques à l'hôpital que les autres patients⁵. Chez les patients atteints de NPPC, le taux de mortalité à l'hôpital augmente considérablement, tout comme le nombre de jours passés aux soins intensifs et à l'hôpital. De plus, ceux-ci ont davantage besoin de dialyse^{2; 13}. Chez les patients qui requièrent une dialyse, le taux de survie médian de 2 ans se situe à 19 %². Même les patients qui ne requièrent pas de dialyse enregistrent un taux de mortalité extraordinairement élevé après un an¹⁴.

Patients à risque

Le plus important facteur prédictif de la NPPC est la néphropathie chronique, qui augmente de plus de 20 fois¹⁴ le risque de souffrir d'une NPPC. Le risque peut être stratifié davantage selon la classification K/DOQI, établie en fonction du DFGe¹². Il est communément accepté que le risque de souffrir d'une NPPC chez les patients dont le DFGe s'établit à 60 ml/min ou est supérieur à ce seuil est extrêmement faible. Plusieurs études démontrent en outre qu'un seuil existe en ce qui concerne la NPPC lorsque le DFGe se situe entre 40 et 45 ml/min, et que les efforts visant à réduire le risque de NPPC devraient s'axer sur les patients dont le DFGe est inférieur à 45 ml/min, particulièrement chez les patients souffrant de néphropathie chronique (dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min)¹⁵. Les comorbidités sont aussi importantes, et les patients souffrant non seulement d'insuffisance rénale mais aussi de diabète sont 50 % plus susceptibles de présenter une NPPC¹⁶. On doit procéder à l'évaluation des patients afin de détecter la présence potentielle de facteurs prédictifs d'insuffisance rénale ou d'insuffisance rénale aiguë, surtout la sepsie et l'hypotension ([Tableau 1](#)).

Tableau 1

Facteurs de risques contribuant à l'insuffisance rénale aiguë ou chronique ou à l'apparition de la NPPC

- ◆ Diabète sucré
- ◆ Maladie rénale ou rein unique
- ◆ Sepsie
- ◆ Hypotension aiguë
- ◆ Déshydratation ou contraction du volume
- ◆ Âge : plus de 70 ans
- ◆ Traitements antérieurs de chimiothérapie
- ◆ Transplantation d'organes
- ◆ Affection vasculaire (hypertension, maladie cardiaque congestive, affection vasculaire cardiaque ou périphérique); médicaments néphrotoxiques – traitement diurétique de l'anse, amphotéricine B, aminosides (aminoglucosides), vancomycine, AINS, inhibiteurs d'enzymes de conversion de l'angiotensine
- ◆ Syndrome de l'immunodéficience humaine ou syndrome d'immunodéficience acquise
- ◆ Collagénose vasculaire
- ◆ Origine autochtone

Identification des patients à risque

La prise de mesures régulières de la créatinine sérique chez tous les patients qui se voient administrer par voie intra-vasculaire un produit de contraste est complexe du point de vue logistique et associé à des coûts. De plus, elle risque de retarder les enquêtes et de perturber les rendez-vous^{17, 18}. Heureusement, la majorité des patients qui souffrent d'une NPPC présentent des facteurs de risque qui peuvent être décelés, et de nombreuses études indiquent que l'apparition

de la NPPC est directement liée au nombre de facteurs de risque présents.^{19, 20, 21} Dans une étude sur la NPPC, 32 % des patients souffraient du diabète, 40 % étaient déjà atteints d'une néphropathie et 16 % étaient atteints à la fois du diabète et d'une néphropathie¹⁴. Par conséquent, il est important de détecter les patients les plus vulnérables^{7;22}. Parmi les méthodes permettant de détecter les patients à risque, on compte l'utilisation de questionnaires, l'examen complet des antécédents médicaux et l'évaluation de la créatinine sérique avant l'administration du produit de contraste.

L'absence de facteurs de risque favorisant l'apparition de néphropathies réduit pratiquement à néant les chances de présenter une insuffisance rénale. Une étude de 2 034 patients consécutifs devant être soumis à une TDM a montré que seulement 2 % (0,1 %) des patients ne présentant pas de facteurs de risque enregistraient une hausse de la créatinine sérique. Les auteurs ont conclu que la détermination des facteurs de risque mènerait à l'identification de la majorité des patients atteints de néphropathie chronique¹⁸. Cette opinion est partagée par d'autres^{22, 23, 24}.

Il est donc recommandé au minimum de mesurer la créatinine sérique (et le DFGe) dans les six mois qui précèdent l'administration d'un produit de contraste dans le cas des patients stables qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque, mais qui ne souffrent pas de insuffisance rénale aiguë, et dans la semaine qui précède dans le cas des patients hospitalisés atteints d'une maladie rénale instable ou aiguë. Dans certains établissements, il peut être plus sûr et pratique de mesurer la créatinine sérique de façon systématique chez tous les patients pour lesquels on demande une injection de produit de contraste iodé.

Patients des salles d'urgence

Dans le cas des patients gravement malades, les délais relatifs aux procédures d'imagerie en attendant l'obtention des résultats des tests de créatinine sérique peuvent entraîner des conséquences néfastes sur les soins qui sont prodigués. Heureusement, l'évaluation des facteurs de risque connus chez ces patients permet d'identifier presque tous ceux qui souffrent d'insuffisance rénale²⁵. Lorsqu'il est impossible de retarder un examen requérant l'injection d'un produit de contraste et que le patient visé présente, d'après ses antécédents médicaux, un ou plusieurs facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale, des mesures préventives (particulièrement l'administration du fluide avant la procédure) doivent être mises en œuvre afin d'éviter d'empirer l'état clinique du patient. Il est souvent possible d'injecter 300 à 500 ml de fluide intraveineux pendant la période requise pour transférer le patient au service d'imagerie.

Stratification des risques selon le DFGe

Les techniques radionucléides génèrent les mesures du DFG qui sont les plus exactes, mais elles nécessitent une main-d'œuvre et des ressources financières considérables.²⁶ L'évaluation clinique du DFG se fonde en règle générale sur la créatinine sérique ou du plasma. La mesure de la créatinine sérique tient compte tant de la production musculaire de créatinine que de l'excrétion rénale. Par conséquent, il n'est pas judicieux de classer les risques ou de fonder les décisions en matière de traitement sur la valeur absolue de la créatinine sérique comme mesure de la fonction rénale sans tenir compte de la masse musculaire. Le DFG peut être mesuré de façon exacte à partir des équations prédictives qui tiennent compte des niveaux de créatinine sérique et de facteurs prédictifs de la masse musculaire; ces calculs, toutefois, sont influencés par les facteurs qui influent à leur tour sur la créatinine, comme l'âge, le sexe (femme), l'ethnicité (africaine, asiatique ou hispanique), les masses musculaires extrêmes et l'état nutritionnel. La modification du régime alimentaire des personnes atteintes de néphropathies (modification of diet in renal disease, ou MDRD) et les équations de Cockcroft et Gault sont valides chez les adultes; les équations de Schwartz et de Counahan et Barratt le sont chez les enfants¹². La formule de la MDRD utilisée pour mesurer le DFG est fondée sur la créatinine sérique, l'âge et le sexe, et se mesure en ml/min/1,73m². Les laboratoires cliniques peuvent facilement s'en servir, comme c'est déjà le cas de façon régulière dans de nombreuses régions du Canada. L'équation de Cockcroft et Gault se fonde sur la créatinine sérique, l'âge, le sexe et le poids, et se mesure en ml/min. En règle générale, les deux équations constituent des façons plus exactes de mesurer le DFG que la clairance de la créatinine dans l'urine recueillie pendant 24 heures. Les deux équations sont fondées sur une composition corporelle relativement normale; le calcul du DFGe est moins fiable chez les patients à la composition corporelle considérablement anormale, notamment ceux qui souffrent d'obésité

extrême, de cachexie et de paralysie, de même que ceux dont les membres ont été amputés. Chez ces patients, il peut être nécessaire de recueillir l'urine pendant 24 heures pour mesurer la clairance de la créatinine¹².

Comme le montre le tableau 1, après administration intra-artérielle d'un produit de contraste, un homme de 65 ans pesant 72 kilogrammes et affichant un DFGe d'environ 30 ml/min a 30 à 40 % de chances de souffrir d'une NPPC.

Il est recommandé de fonder l'évaluation des risques et les stratégies prophylactiques sur le DFGe plutôt que sur le niveau absolu de créatinine sérique.

- ◆ DFGe \geq 60 ml/min : **très faible risque** de NPPC. Ces patients n'ont pas besoin de traitements préventifs ou de suivi précis.
- ◆ DFGe de 45 à 59 ml/min* : **faible risque** de NPPC. En l'absence de facteurs de risque additionnels, les patients qui se voient injecter un produit de contraste par intraveineuse n'ont pas besoin de traitements préventifs ou de suivi précis. Il est recommandé de prendre des mesures préventives dans le cas des patients qui se font administrer un produit de contraste par voie intra-artérielle.
- ◆ DFGe $<$ 45 ml/min* : **risque modéré** de NPPC. On recommande la prise de mesures préventives. Il est recommandé d'hydrater par intraveineuse les patients qui se voient administrer un produit de contraste par voie intra-artérielle. En cas d'injection intraveineuse, des méthodes d'hydratation orales ou intraveineuses peuvent être utilisées. Les méthodes d'hydratation intraveineuses sont préférables chez les patients dont le DFGe $<$ 30 ml/min.
- ◆ Dans le cas des patients souffrant de fonction rénale instable, de maladie des reins aiguë ou d'insuffisance rénale aiguë, le calcul du DFG est peu fiable. On estime que ces patients sont particulièrement à risque; c'est pourquoi on recommande de prendre des mesures de prévention exhaustives, d'opter pour l'hydratation intraveineuse et d'assurer un suivi.

* Le risque absolu de présenter une NPPC chez les patients dont le DFGe se situe entre 30 et 59 ml/min (c.-à-d. catégorie 3 du K/DOQI) fait toujours l'objet de débat, mais le risque de d'être atteint d'une NPPC lorsque le DFGe \geq 45 ml/min semble faible. Des études additionnelles sont nécessaires pour obtenir des chiffres précis. Les stratégies recommandées sont fondées sur la documentation courante et des opinions consensuelles; il pourrait être nécessaire de les revoir ultérieurement.

Administration du produit de contraste

La majorité des publications sur la NPPC portent sur les patients qui se font administrer un produit de contraste par voie intra-artérielle, principalement dans le cadre d'examen de cardiologie. On présume en règle générale que les risques étaient très semblables à ceux associés à l'injection d'un produit de contraste par voie intraveineuse, surtout dans le cas des TDM. Plusieurs publications récentes remettent en question cette hypothèse.^{15; 27; 28; 29} Dans deux essais cliniques effectués auprès de 1 075 patients qui se sont fait administrer un produit de contraste par voie intraveineuse, seulement un cas de NPPC a été observé chez les patients dont le DFGe $>$ 40 ml/min, et chez les 55 patients qui sont atteints d'une NPPC, la maladie n'a pas progressé à tel point qu'une dialyse était nécessaire et n'a pas causé de décès.^{30; 31} Par conséquent, il semble que le risque de souffrir d'une NPPC et, en particulier, le risque de souffrir de conséquences graves à la suite de l'injection intraveineuse d'un produit de contraste est de beaucoup inférieur à celui associé à l'administration intra-artérielle d'un produit de contraste. Il est donc recommandé de prendre des mesures préventives complètes dans le cas des patients dont le DFGe $<$ 60 ml/min et qui reçoivent un produit de contraste par voie intra-artérielle. Il est de plus recommandé d'employer une méthode d'hydratation intraveineuse dans le cas des patients qui se font injecter un produit de contraste par voie intraveineuse et dont le DFGe $<$ 45 ml/min.

Réduction des facteurs de risque

En règle générale, il est recommandé, pour tous les patients dont le DFGe < 60, d'envisager d'abord et d'utiliser une méthode d'imagerie qui ne nécessite pas l'emploi d'un produit de contraste iodé.

Dans le cas des patients dont le DFGe < à 60 ml/min qui se font administrer un produit de contraste par voie intra-artérielle, l'usage de médicaments néphrotoxiques, tels que l'AINS, doit cesser au moins 48 heures avant l'intervention. La prise de diurétiques, en particulier le furosémide, devrait cesser au moins un jour avant l'intervention, et ne reprendre que le lendemain (l'interruption de la consommation de diurétiques doit faire partie d'une recommandation destinée au médecin traitant, qui se doit d'évaluer si le patient peut cesser de prendre le médicament en toute sûreté afin de réduire les risques de néphropathie provoquée par un produit de contraste).

Administration du fluide

Le milieu médical s'entend pour dire que la charge du fluide constitue la mesure la plus importante qui peut être prise avant l'administration intravasculaire du produit de contraste, et toutes les recherches publiées récemment préconisent cette approche. Il est recommandé de charger le fluide dans le cas de tous les patients à risque. Les solutions isotoniques salines et les solutions de bicarbonate (comprenant trois ampoules de 154 mmol de bicarbonate de sodium dans 0,85 litre de solution aqueuse de dextrose à 5 %) sont les deux cristalloïdes les plus fréquemment utilisés. S'il est vrai que les recherches et méta-analyses initiales appuyaient l'utilisation du bicarbonate de sodium³², un certain nombre d'essais et méta-analyses subséquents n'ont pas montré d'avantages associés à l'utilisation de cette substance^{33; 34}. Les auteurs de la méta-analyse la plus récente ont conclu que l'avantage potentiel, s'il en est, des solutions de bicarbonate par rapport aux solutions salines normales était extrêmement limité en pratique clinique. En pratique clinique, les solutions de bicarbonate ne semblent pas présenter d'avantages réels comparativement aux solutions salines normales. Toutefois, lorsque toutes les dispositions ont déjà été mises en place pour faciliter l'emploi de solutions d'hydratation à base de bicarbonate de sodium, il est judicieux de continuer à les utiliser.

Administration intraveineuse du fluide :

- ◆ **Pour les patients hospitalisés, on recommande :**
solution à 0,9 % NaCl à 1 ml/kg/hr pendant 12 heures avant l'intervention et 12 heures après celle-ci³⁷.
- ◆ **Dans le cas des patients pour qui le fluide doit être chargé en vue d'une intervention prévue le même jour :**
une solution de NaCl ou NaHCO₃ à 3 ml/kg/hr, au moins une heure avant l'intervention et six heures après constitue une solution raisonnable d'une durée limitée^{35; 36}.
- ◆ Selon le poids du patient, **au moins 300 à 500 ml de solution d'hydratation par intraveineuse** doivent être administrés avant l'injection du produit de contraste³².

Hydratation orale

Aucune preuve substantielle n'étaye la théorie selon laquelle l'hydratation orale a une incidence sur la fréquence de la NPPC. Il est toutefois important d'éviter de restreindre l'hydratation : on encourage tous les patients, lorsque c'est possible, à consommer des fluides salés (p. ex., de la soupe salée) pour favoriser l'expansion du volume avant l'examen. La période de jeûne, le cas échéant, devrait être restreinte au maximum. Dans la plupart des cas, un jeûne de quatre heures suffit, par exemple, dans le cas des interventions qui nécessitent une sédation.

Volume et fréquence de l'administration d'un produit de contraste

La prévalence de la NPPC est en corrélation avec le volume de produit de contraste, les plus faibles taux de NPPC étant enregistrés chez les patients qui se voient administrer moins de 100 à 140 ml. Les volumes de produit de contraste de plus de 5 ml/kg sont fortement associés à l'apparition d'une NPPC requérant une dialyse³⁷. Les patients qui ont reçu une deuxième dose de produit de contraste à l'intérieur de 48 heures montrent aussi un risque fortement accru de souffrir d'une NPPC^{38; 39; 40}. Lorsque cela est possible, faites des tentatives raisonnables pour réduire le volume de produit de contraste et éviter les injections répétées dans les 72 heures. Il est recommandé d'utiliser la concentration de produit de contraste iodée la plus faible possible, en mg/ml, sans toutefois réduire la qualité de l'image. Les solutions salines permettent souvent de diluer le produit de contraste iodé davantage, et ce, sans miner la qualité de l'image.

Metformin

Le Metformin ne constitue pas un facteur de risque dans l'apparition de la NPPC et l'injection d'un produit de contraste n'est pas contre-indiquée pour les patients qui prennent ce médicament. Toutefois, des complications graves (acidose lactique) peuvent se produire, quoique rarement, chez les patients qui prennent du Metformin et qui présentent par la suite une lésion rénale aiguë. C'est pourquoi il faut souvent cesser la prise de Metformin chez les patients qui font l'objet d'un examen de contraste. Les spécialistes ne s'entendent toujours pas sur la durée de l'interruption (48 heures avant ou au moment de l'examen) et sur le fait d'arrêter la prise de Metformin chez tous les patients ou seulement chez ceux atteints d'une insuffisance rénale sous-jacente. Le monogramme du Glucophage^{MD} (Metformin) dans le CPS (*Compendium of Pharmaceuticals and Specialities*)⁴¹ recommande simplement de cesser la prise du médicament chez les patients qui prévoient faire l'objet d'un examen de contraste *au moment de l'intervention ou avant celle-ci*, et ce, pendant 48 heures après l'intervention et jusqu'à ce que l'on procède à une réévaluation de la fonction rénale, qui doit montrer que celle-ci est bien revenue à la normale. La European Society of Urogenital Radiology a adopté une approche conservatrice et recommande de cesser la prise de Metformin au moment de l'injection chez les patients dont la créatinine sérique est normale et 48 heures avant l'injection chez les patients dont la fonction rénale est anormale et qui seront soumis à des examens non urgents⁴². D'autres auteurs estiment qu'il n'est plus nécessaire de suspendre la prise de Metformin 48 heures avant l'injection d'un produit de contraste. Le American College of Radiology est de cet avis⁴³. Nous estimons que la seule exception touche les patients souffrant d'une insuffisance rénale marquée (dont le DFGe est égal ou inférieur à 30 ml/min) ou aiguë : dans leur cas, si un examen de contraste est nécessaire, la prise de Metformin devrait cesser 48 heures avant une injection non urgente de produit de contraste. De plus, la prise de Metformin de ces patients devrait être réévaluée par l'équipe clinique, puisque le risque de voir l'apparition d'une acidose lactique provoquée par le Metformin est élevé chez les patients dont le DFGe < 30 ml/min, quel que soit le mode d'administration du produit de contraste. Inversement, le risque est extrêmement faible chez les patients dont la fonction rénale est normale^{42; 44}. Certains auteurs, se fondant sur les analyses accessibles, considèrent qu'il n'est pas nécessaire de cesser la prise de Metformin ou de réévaluer la fonction rénale lorsque des volumes normaux de produit de contraste (moins de 100 ml) sont utilisés chez les patients dont la fonction rénale est normale. Bref, nous recommandons, au minimum, de prendre les dispositions ci-dessous.

- ◆ Chez les patients dont le DFGe < 45 ml/min : cesser la prise de Metformin au moment de l'injection du produit de contraste, et ce, pendant au moins 48 heures. Reprendre la prise du médicament seulement si la fonction rénale demeure stable (augmentation de moins de 25 % par rapport au niveau de référence de la créatinine).
- ◆ Il n'est pas nécessaire, en règle générale, de cesser la prise de Metformin 48 heures avant l'injection du produit de contraste, mais des précautions particulières doivent être prises chez les patients souffrant de dysfonctionnement rénal grave ou aigu.

Dialyse prophylactique ou hémofiltration

Le produit de contraste peut facilement être éliminé au moyen de l'hémodialyse. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'élimination du produit de contraste réduise les risques de NPPC. La réduction de la NPPC au moyen de la dialyse n'est

pas plausible du point de vue biologique puisque le produit de contraste atteint les reins en un ou deux cycles cardiaques; l'élimination subséquente du produit de contraste n'est donc pas susceptible de mettre un terme à l'ensemble des blessures aux reins, dont l'apparition aurait sans doute déjà commencé. Bien qu'une étude⁴⁵ ait montré une réduction des risques de NPPC lors de l'utilisation de l'hémodilution, les autres études et méta-analyses n'ont pas corroboré ces résultats^{46; 47}. Chez les patients qui ont déjà reçu une transplantation rénale, la dialyse après l'administration du produit de contraste peut être utile, mais seulement si on a procédé à une charge du volume de fluide.

Patients dialysés

Dans le cas des patients soumis à une hémodialyse, il n'est pas nécessaire de charger le fluide avant l'administration du produit de contraste. La coordination de l'injection du produit de contraste et de l'hémodialyse n'est pas nécessaire. La néphrotoxicité demeure une préoccupation dans le cas des patients qui affichent une fonction résiduelle. Dans ce cas, il pourrait être judicieux de prendre des mesures de protection rénales.

Choix du produit de contraste

Les produits de contraste hautement osmolaires et les produits de contraste ioniques sont associés globalement à plus d'effets indésirables (y compris la NPPC) que les produits à faible osmolarité et les produits de contraste iso-osmolaires, et ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant de néphropathie chronique. Le produit de contraste iso-osmolaire iodixanol* (Visipaque^{MD}) a commencé à être fréquemment utilisé chez les patients souffrant de néphropathie chronique après qu'une étude a laissé entendre qu'il réduisait davantage les risques de NPPC que l'iohexol (Omnipaque^{MD})⁴⁸. Des études et méta-analyses d'envergure subséquentes n'ont pas montré de différence importante entre l'iodixanol et la plupart des autres produits de contraste faiblement osmolaires^{49; 50}. Un rapport de la American College of Cardiology Foundation et de la American Heart Association a établi que malgré que l'on ait inféré la présence d'une disparité entre différents produits faiblement osmolaires et iso-osmolaires, la force et la constance de la relation entre des produits précis et la NPPC ou l'insuffisance rénale ne peuvent orienter la sélection d'un produit de contraste au détriment des autres produits iso-osmolaires ou faiblement osmolaires communément employés⁵¹. La CAR recommande actuellement d'employer un produit de contraste iso-osmolaire ou faiblement osmolaire chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 ml/min en cas d'injection intraveineuse et chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min en cas d'administration intra-artérielle. Néanmoins, on ne peut complètement écarter le fait que l'iohexol est associé à des risques plus élevés que l'iodixanol⁴⁹. Lorsque l'on choisit d'administrer un produit de contraste par voie intra-artérielle, d'autres considérations, telles que la viscosité, peuvent orienter le choix d'un produit de contraste. Nombre de services de radiologie emploient un produit de contraste iso-osmolaire chez les patients à haut risque, surtout ceux dont le DFGe < 30 ml/min, et les pratiques locales peuvent déterminer si un produit de contraste faiblement osmolaire ou un produit iso-osmolaire est utilisé.

* L'usage de l'iodixanol chez les enfants n'est pas autorisé au Canada à l'heure actuelle.

Gadolinium

Les produits de contraste iodés utilisés pour les angiographies par cathéter ne doivent pas être remplacés par du gadolinium administré par voie intra-artérielle ou intraveineuse dans le but de contrer l'apparition de la NPPC. L'administration intra-artérielle de gadolinium est associée à la néphrotoxicité⁵² et sa sécurité n'a pas été établie pour les patients à haut risque. Chez les patients à haut risque de NPPC dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min, le gadolinium est de plus associé à des risques de souffrir d'une maladie rare et potentiellement mortelle, la fibrose systémique néphrogénique^{53, 54}. Il n'est donc pas recommandé de remplacer le produit de contraste iodé par du gadolinium dans le but de réduire les chances d'apparition de la NPPC.

Le **dioxyde de carbone** peut remplacer un produit de contraste iodé pour certaines interventions angiographiques; toutefois, l'utilisateur doit bien connaître les aspects techniques, les risques et les façons d'interpréter les angiographies au CO₂ avant d'envisager cette option. L'utilisation adéquate du CO₂ ne semble pas associée à une importante néphrotoxicité.

Stratégies de prévention pharmacologiques

Acétylcystéine (Mucomyst^{MD})

La N-acétylcystéine est largement utilisée pour contrer l'apparition de la NPPC chez les populations à risque depuis une publication initiale de Tepel et coll. fondée sur une expérience au cours de laquelle on a administré oralement 600 mg à des sujets de la N-acétylcystéine deux jours avant l'intervention⁵⁵. Par la suite, des doses accrues de N-acétylcystéine ont fait l'objet d'études (1 200 mg b.i.d. pendant 48 heures), de même que les solutions intraveineuses de la substance (les doses totales allant de 2 400 mg à 150 mg/kg)^{56; 57; 58}. Les résultats de plus de 40 essais cliniques et de 13 méta-analyses se sont révélés fortement contradictoires⁵⁹. On a soulevé des doutes quant à l'effet artéfactuel de la N-acétylcystéine sur les niveaux de créatinine qui peuvent sous-tendre les résultats positifs⁶⁰. En effet, les méta-analyses les plus méticuleuses n'appuient pas l'utilisation de la N-acétylcystéine pour réduire le risque de NPPC⁶¹. Toutefois, l'utilisation de la N-acétylcystéine n'est pas associée à des effets indésirables majeurs (sauf en cas de doses élevées administrées par voie intraveineuse, associées à un risque de réactions anaphylactoïdes)⁵⁶ et, en règle générale, elle n'est pas contre-indiquée. Il faut néanmoins éviter de la considérer comme un substitut de l'hydratation.

Suivi

Une mesure de suivi de la créatinine sérique est recommandée de 48 à 72 heures après l'administration intra-artérielle du produit de contraste et devrait être envisagée chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 ml/min qui se voient injecter un produit de contraste par voie intraveineuse.

Enfants

Le présent document vise les patients adultes. Cependant, ses principes généraux s'appliquent aux patients pédiatriques; les doses et médicaments mentionnés dans les présentes lignes directrices peuvent être adaptés pour les enfants. Lorsque les doses sont ajustées de façon appropriée, aucune contre-indication n'empêche l'utilisation de ces produits chez les enfants. Ceux-ci sont d'ailleurs approuvés à cette fin.

Conclusion

La NPPC demeure l'une des complications les plus graves qui découlent de l'utilisation des produits de contraste iodés. L'Association canadienne des radiologistes considère comme nécessaires la prévision des risques et la prise de mesures de prévention de la NPPC afin de garantir des pratiques radiologiques optimales. La présence d'une insuffisance rénale préalable constitue le facteur de risque de NPPC le plus important. Les radiologistes et les médecins traitants devraient connaître les facteurs de risques associés aux néphropathies et à la NPPC. La meilleure façon d'évaluer la fonction rénale de base des patients qui font l'objet d'un examen de contraste est de mesurer le DFGe grâce à la MDRD et aux équations de Cockcroft et Gault dans le cas des adultes. La créatinine sérique ne constitue pas un indicateur fiable de la fonction rénale. L'utilisation du DFGe pour déterminer les niveaux de risque et mettre en œuvre des stratégies de prévention est considérée comme la meilleure approche pour réduire l'incidence de la NPPC.

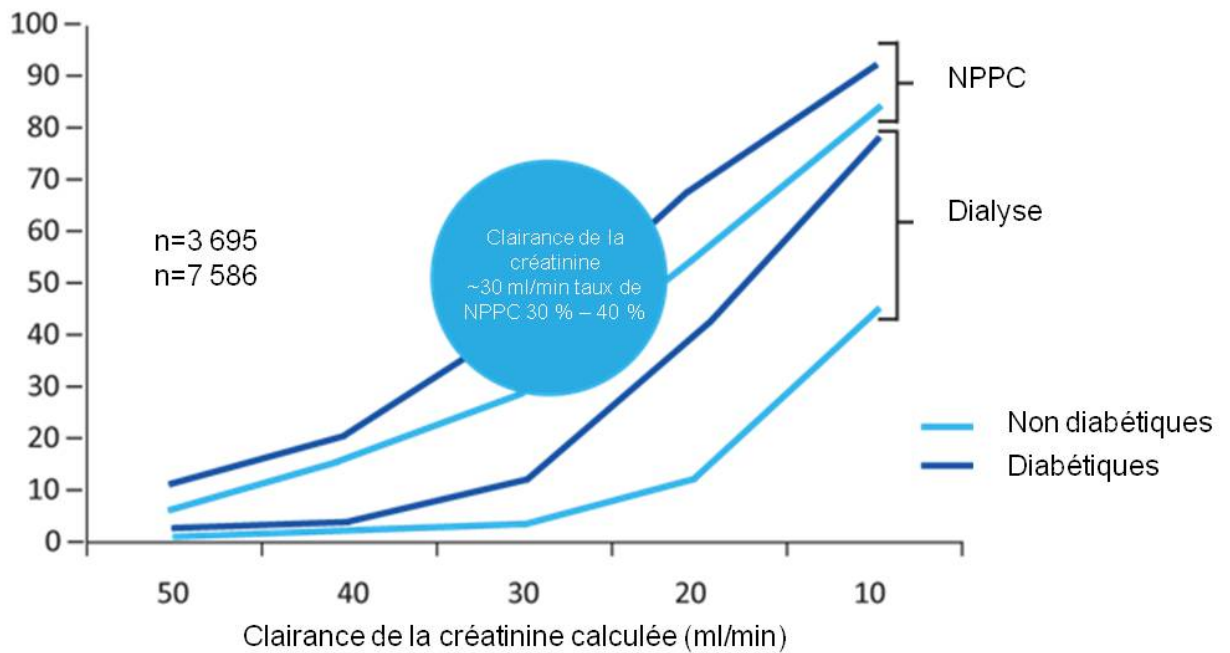
Figure 1

Risques validés de NPPC et de dialyse à la suite d'une angiographie de diagnostic et d'une angioplastie ad hoc en fonction de la clairance de la créatinine et du diabète. On présume que la dose moyenne de produit de contraste est établie à 250 ml et que l'âge moyen du patient est de 65 ans (adapté de McCullough PA et coll.³⁵ avec autorisation).

Facteurs prédictifs indépendants de la NPPC

Taux de problème rénal (%)

Patient type : homme de 65 ans, 72 kg



Facteurs de risque indépendants : Clairance de la créatinine >> Diabète >> Volume de produit de contraste

IDENTIFICATION et GESTION des PATIENTS à RISQUE de PRÉSENTER UNE NÉPHROPATHIE PROVOQUÉE PAR UN PRODUIT DE CONTRASTE (NPPC)

La détérioration de la fonction rénale (augmentation de plus de 25 % de la créatinine sérique) qui se produit dans les 48 à 72 heures suivant l'administration d'un produit de contraste intravasculaire sans autre cause définie est appelée NPPC. Certains patients évoluent vers une insuffisance rénale aiguë associée à une morbidité accrue et à la mortalité. La présence d'une insuffisance rénale préalable constitue le plus important facteur de risque de la NPPC. L'estimation du DFGe est une façon plus précise de mesurer la fonction rénale que la créatinine sérique.

Facteurs de risques contribuant à l'insuffisance rénale aiguë ou chronique ou à l'apparition de la NPPC

- ◆ Diabète sucré
- ◆ Maladie rénale ou rein unique
- ◆ Sepsie
- ◆ Hypotension aiguë
- ◆ Déshydratation ou contraction du volume
- ◆ Âge : plus de 70 ans
- ◆ Traitements antérieurs de chimiothérapie
- ◆ Transplantation d'organes
- ◆ Affection vasculaire (hypertension, maladie cardiaque congestive, affection vasculaire cardiaque ou périphérique); médicaments néphrotoxiques – traitement diurétique de l'anse, amphotéricine B, aminosides, vancomycine, AINS, inhibiteurs d'enzymes de conversion d'angiotensine.
- ◆ Syndrome de l'immunodéficience humaine ou syndrome d'immuno-déficience acquise
- ◆ Collagénose vasculaire
- ◆ Origine autochtone

Évaluation de la fonction rénale avant l'injection d'un produit de contraste iodé

La créatinine sérique (et le DFGe) devrait être mesurée dans les six mois précédents dans le cas des patients stables présentant un ou plusieurs facteurs de risque qui ne souffrent pas d'insuffisance rénale aiguë, et au cours de la semaine précédente dans le cas des patients atteints de néphropathie aiguë ou instable*. La MDRD ou l'équation de Cockcroft et Gault génèrent des estimations plus exactes de la fonction rénale chez les adultes. La formule de la MDRD (DFG *estimée*, ou DFGe) corrige pour l'aire de la surface corporelle et peut surestimer la fonction rénale chez les personnes à l'habitus très petit. Les équations (modifiées) de Cockcroft et Gault calculent la clairance de la créatinine estimée**. Les deux types d'équations sont accessibles sous différentes formes, y compris des calculatrices en ligne.

Lien vers la calculatrice en ligne de la clairance de la créatinine

<http://www.globalrph.com/crcl.htm>

La calculatrice du DFG en ligne du Nephron Information Center

<http://nephron.com/mdrd/default.html>

* Dans certains établissements, il peut s'avérer plus facile de demander une évaluation de la créatinine sérique de tous les patients externes avant l'injection.

** La clairance de la créatinine et le DFGe sont considérés similaires, quoique la clairance de la créatinine donne lieu à une surestimation du DFG qui peut atteindre 20 % dans le cas de l'insuffisance rénale.

Quels patients requièrent des mesures de prévention et de suivi?

Les patients dont le DFGe se situe à 60 ml/min ou lui est supérieur courent très peu de risques et ne requièrent pas de traitement préventif ou de suivi. Toutefois, il faut éviter que le patient se déshydrate.

Les patients dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min sont considérés à risque et, dans ce cas, il est recommandé de prendre les mesures ci-dessous.

LIGNE DIRECTRICE GÉNÉRALE POUR TOUS LES PATIENTS DONT LE DFGe EST INFÉRIEUR À 60 ml/min :

- ◆ éviter la déshydratation;
- ◆ envisager des méthodes d'imagerie de rechange qui ne requièrent pas l'administration d'un produit de contraste iodé;
- ◆ réduire le volume de produit de contraste au maximum;
- ◆ éviter les examens répétés requérant l'emploi d'un produit de contraste iodé, surtout au cours des 48 premières heures;
- ◆ utiliser un produit de contraste non ionique faiblement osmolaire ou iso-osmolaire.

- ◆ DFGe < 45 ml/min ET

- ◆ Administration intraveineuse du produit de contraste

RISQUE DE NPPC FAIBLE À MODÉRÉ :

- ◆ hydrater par intraveineuse;
- ◆ éviter la déshydratation (fluides par voie orale s'il est impossible de les administrer par voie intraveineuse);
- ◆ suivi de la créatinine sérique et du DFGe dans les 48 à 72 heures.

- ◆ DFGe < 60 ml/min ET

- ◆ Administration intra-artérielle du produit de contraste
- ◆ OU tout DFGe en présence d'une néphropathie aiguë, d'une fonction rénale instable ou de patients dont l'état est instable.

RISQUE DE NPPC MODÉRÉ À ÉLEVÉ :

- ◆ cesser la prise de médicaments néphrotoxiques (p. ex., AINS, diurétiques);
- ◆ hydrater le patient avec du NaCl ou NaHCO₃ par intraveineuse;
- ◆ envisager l'utilisation de la N-acétylcystéine.
- ◆ suivi de la créatinine sérique et du DFGe dans les 48 à 72 heures.

PROTOCOLES D'ADMINISTRATION DES FLUIDES AVANT L'INTERVENTION

FLUIDES PAR INTRAVEINEUSE :

1. solution de 0,9 % de NaCl à 1 ml/kg/hr 12 heures avant et 12 heures après l'administration du produit de contraste;

pour les examens le même jour :

2. NaCl isotonique ou NaHCO₃ à 3 ml/kg/hr une à trois heures avant et six heures après l'administration du produit de contraste; **ou**
3. 150 mEq de NaHCO₃ dans 850 ml dans une solution aqueuse de dextrose à 5 % à 3 ml/kg/hr une heure avant et à 1 ml/kg/hr pendant six heures après l'administration du produit de contraste.

- ❖ Selon le poids du patient, au moins 300 à 500 ml de fluide par intraveineuse devraient être injectés avant l'administration du produit de contraste³⁹.

Références

- ¹ Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *American Journal of Medicine* 1983;(2):243-248.
- ² 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(5):368-375.
- ³ Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5):930-936.
- ⁴ Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275(19):1489-1494.
- ⁵ Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105(19):2259-2264.
- ⁶ Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105(19):2259-2264.
- ⁷ Morcos SK. Contrast Medium-induced Nephrotoxicity. In: Dawson P, editor. *Textbook of Contrast Media*. Isis Medical Media Ltd; 1999.
- ⁸ Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, Capusten B, Barrett B, Myers A et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007; 58(2):79-87.
- ⁹ 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(8):1602-1613.
- ¹⁰ Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(1):3-9.
- ¹¹ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31-41.
- ¹² Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 39[2], S46-S75. 2-1-2002. Ref Type: Abstract
- ¹³ Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95(1):13-19.
- ¹⁴ Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254-261.
- ¹⁵ Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology* 2010; 256(1):21-28.
- ¹⁶ Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89(5):615-620.
- ¹⁷ Cochran ST. Determination of serum creatinine level prior to administration of radiographic contrast media. *JAMA* 1997; 277(7):517-518.

- 18 Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 216(2)(pp 481-484), 2000 Date of Publication: Aug 2000 2000;(2):481-484.
- 19 Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93(12):1515-1519.
- 20 Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7):1393-1399.
- 21 Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150(6):1237-1242.
- 22 Thomsen HS, Morcos SK. In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? *Eur Radiol* 2005; 15(4):749-754.
- 23 Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354(4):379-386.
- 24 Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998; 4(2):65-69.
- 25 Olsen JC, Salomon B. Utility of the creatinine prior to intravenous contrast studies in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine* 14(5)(pp 543-546), 1996 Date of Publication: Sep 1996 1996;(5):543-546.
- 26 Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; 37(11):1883-1890.
- 27 Katzberg RW, Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material--induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology* 2007; 243(3):622-628.
- 28 Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, Randall PK, Romano PB, Strom KA et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology* 2008; 248(1):97-105.
- 29 Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* 2008; 3(5):1274-1281.
- 30 Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(1):151-157.
- 31 Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT - A pooled analysis of two randomized trials. *European Radiology* 19(4)(pp 891-897), 2009 Date of Publication: 2009 2009;(4):891-897.
- 32 Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(19):2328-2334.

- ³³ Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(9):1038-1046.
- ³⁴ Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(10):1584-1592.
- ³⁵ McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005; 21(2):261-280.
- ³⁶ Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. *Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. J Am Coll Cardiol* 1999; 33(2):403-411.
- ³⁷ Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1068-1073.
- ³⁸ Abujudeh HH, Gee MS, Kaewlai R. In Emergency Situations, Should Serum Creatinine Be Checked in All Patients Before Performing Second Contrast CT Examinations Within 24 Hours? *JACR Journal of the American College of Radiology* 6(4)(pp 268-273), 2009 Date of Publication: April 2009 2009;(4):268-273.
- ³⁹ Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol* 2008; 49(6):646-657.
- ⁴⁰ Trivedi H, Foley WD. Contrast-induced nephropathy after a second contrast exposure. *Ren Fail* 2010; 32(7):796-801.
- ⁴¹ Canadian Pharmacists Association. *Glucophage. Compendium of Pharmaceuticals and Specialities: The Canadian Drug Reference for Health Professionals.* Canadian Pharmacists Association; 2009. 1027.
- ⁴² Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol* 1999; 9(4):738-740.
- ⁴³ Bush WH BM. Update on Metformin (Glucophage) Therapy and the risk of Lactic Acicosis: Change in FDA-approved Package Insert. *ACR Bulletin* 1998; 54(3).
- ⁴⁴ The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. *Guidelines for Metformin Hydrochloride.* The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists [2006 Available from: URL:<http://www.ranzcr.edu.au/documents/index/cfm>
- ⁴⁵ Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1333-1340.
- ⁴⁶ Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, Corradi V, De CM, Kuang D et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(3):361-371.
- ⁴⁷ Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B, Fleiter J, Heitmeyer C et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(3):130-139.

- ⁴⁸ 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(6):491-499.
- ⁴⁹ 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(1):68-86.
- ⁵⁰ Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE 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(25):3189-3196.
- ⁵¹ Wright R.S., Anderson J.L., Adams C.D., Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM et al. (2011). 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 215-367.
- ⁵² Nyman U, Elmstahl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almen T. Are gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiography in patients with azotemia? *Radiology* 2002; 223(2):311-318.
- ⁵³ Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: an overview. *J Am Coll Radiol* 2008; 5(1):23-28.
- ⁵⁴ Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006.
- ⁵⁵ Tepel M, van Der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343(3):180-184.
- ⁵⁶ Baker CS, Wragg A, Kumar S, De PR, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2114-2118.
- ⁵⁷ Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354(26):2773-2782.
- ⁵⁸ Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, Eitel I, Adams V, Fuernau G 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. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(20):2201-2209.
- ⁵⁹ Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med* 2006; 166(2):161-166.
- ⁶⁰ Hoffmann U, Fischereeder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2):407-410.
- ⁶¹ Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007; 5:32.