



# Nouveaux problèmes avec les produits de contraste dans l'insuffisance rénale: fibrose systémique néphrogène due au gadolinium

Georg Bongartz<sup>a</sup>, Dominik Weishaupt<sup>b</sup>, Michael Mayr<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut für Radiologie, Universitätsspital Basel, <sup>b</sup> Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich,

<sup>c</sup> Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel

## Quintessence

- La fibrose systémique néphrogène (FSN) est une pathologie invalidante à prendre au sérieux, sa mortalité est loin d'être négligeable. Elle doit donc être considérée comme un risque lors d'examen TRM avec le gadolinium (Gd).
- Quasiment tous les cas connus sont en rapport avec une insuffisance rénale gravissime, souvent terminale, imposant des dialyses, mais toutes les spécialités de Gd sont toujours considérées comme des produits de contraste très sûrs chez les patients dont les reins fonctionnent normalement.
- Il est vivement recommandé de rechercher toute pathologie rénale par l'anamnèse avant l'examen de tous les patients.
- Mesure du taux de filtration glomérulaire dans les pathologies rénales, cardiovasculaires et hépatiques, de même que dans le diabète chronique.
- Groupe à haut risque: patients ayant des taux de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Vérifier très strictement l'indication au Gd; veiller à ce que la situation hémodynamique soit optimale (hydratation ciblée, prévention d'une hypo- et hypervolémie); travailler avec la dose la plus faible possible de Gd et ne pas refaire d'examen pendant deux semaines. Eviter toute substitution de fer (surtout i.v.) et d'autres médicaments «métalliques»; prévoir la tomographie par résonance magnétique avec Gd immédiatement avant la prochaine hémodyalise prévue; pas d'Omniscan<sup>®</sup> ni de Magnevist<sup>®</sup>, mais utiliser de préférence un produit de contraste macrocyclique. Information, contrôle du patient et documentation!

## Summary

### New contrast agent problems in renal failure: gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis (NSF)

- *NSF is a serious, disabling disorder with appreciable mortality. It must therefore be taken seriously as a risk associated with Gd-containing MRT tests.*
- *By far the largest number of cases to date have been associated with severe, often terminal renal function impairment requiring dialysis; thus far all Gd preparations continue to be regarded as very safe contrast agents in renally healthy subjects.*
- *Screening for renal disease on the basis of history is recommended in all patients prior to the test.*
- *eGFR blood tests in renal disease, cardiovascular diseases, longstanding diabetes mellitus and liver damage.*

La fibrose systémique néphrogène (FSN) est une complication grave des produits de contraste dans la tomographie par résonance magnétique chez des patients en insuffisance rénale, connue depuis une année seulement. Cet article présente les bases et l'état actuel des connaissances, de même que les différents produits de contraste. Il évoque également la situation juridique et la prise en charge pratique des problèmes des insuffisants rénaux.

## Introduction

Avec la relation dose-effet favorable et la quasi absence de néphrotoxicité des produits de contraste contenant du gadolinium (Gd), la tomographie par résonance magnétique avec produit de contraste (TRM-PC) était parfaitement acceptée dans le diagnostic chez les patients en insuffisance rénale. Le Gd a même été utilisé *off-label* comme produit de contraste radio-opaque dans des angiographies digitalisées de soustraction et des examens par tomographie computerisée, malgré le fait que le faible pouvoir contrastant du Gd demande ici de hautes doses.

Ce concept a perdu sa base depuis peu de temps: la fibrose systémique néphrogène (FSN) et sa relation jugée certaine avec les produits de contraste contenant du Gd a ébranlé le monde médical.

Malgré l'ignorance des relations exactes entre cette pathologie et les spécialités de Gd, ce tableau clinique dramatique a provoqué des réactions chez les instances sanitaires internationales, parfois différentes les unes des autres et continuellement adaptées.

### Abréviations:

eGFR	Taux estimé de filtration glomérulaire
Gd	Gadolinium
TRM	Tomographie par résonance magnétique
FSN	Fibrose systémique néphrogène

● *High risk group: patients with eGFR values <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Establish strict indication for Gd. Ensure optimum haemodynamic conditions (targeted hydration, avoidance of hypovolaemia and overhydration). Work with the lowest possible Gd dose. No repeat tests for two weeks. Avoid iron substitution (especially i.v.) and administration of other “metalliferous” drugs. Plan Gd-containing MRT immediately before the next scheduled HD session. No Omniscan® or Magnevist®, preferably macrocyclic contrast agents. Patient education, monitoring and documentation!*

A l'heure qu'il est, l'insécurité règne à propos de l'imagerie diagnostique optimale chez les patients en insuffisance rénale et du traitement de la FSN. Cet article tente d'en présenter les bases, la situation juridique du moment en Suisse, les activités du groupe de travail FSN Suisse et les algorithmes diagnostiques envisageables chez les patients à risque.

### Fibrose systémique néphrogène: tableau clinique

#### Clinique

Cette pathologie a été décrite pour la première fois en 2000, avec présentation de 15 patients en dialyse dont les maladies remontaient jusqu'en 1997 [1]. Avec sa principale manifestation, ce tableau clinique a tout d'abord été appelé dermatopathie fibrosante néphrogène (DFN). La descrip-

tion de cas avec participation d'autres organes, et le concept de maladie systémique ont ensuite donné le terme actuellement admis de fibrose systémique néphrogène (FSN).

Cette maladie ne s'est jusqu'ici manifestée qu'exclusivement chez des patients en dialyse, en insuffisance rénale à un stade avancé ou en insuffisance rénale aiguë transitoire.

Ses symptômes débutent généralement par la manifestation cutanée, quelques jours ou semaines après examens avec des produits de contraste contenant du Gd.

Cliniquement, les patients présentent un épaissement et un durcissement marqués de la peau, parfois avec hyperpigmentation brunâtre. Ce sont surtout les extrémités (distales) qui sont touchées, moins le tronc, la tête et le visage étant la plupart du temps épargnés. Les lésions sont typiquement symétriques. L'atteinte articulaire produit des contractures en flexion avec malpositions douloureuses et handicaps pouvant aller jusqu'à l'immobilisation du patient. Ce tableau clinique peut donc amputer massivement la qualité de vie (fig. 1 ☑). Dans les cas les plus graves, d'autres organes cibles sont la musculature et des organes plus profonds, dont le foie, les poumons et le cœur [2]. Environ 10–20% des patients sont jusqu'ici décédés des suites d'une FSN. Kay signale une augmentation de 16 à 40% de la mortalité des patients en dialyse atteints de FSN [3]. Mais il en existe également des formes abortives et même de rares améliorations avec le temps. Il reste que la FSN n'est pas une simple atteinte cutanée et qu'elle ne peut en aucun cas être comparée à un exanthème aux produits de contraste. La FSN est une maladie grave et potentiellement fatale.

#### Histopathologie

L'image histopathologique de la peau atteinte est caractérisée par une prolifération essentiellement dermique de cellules fusiformes. Il s'agit d'amalgames cellulaires composés en majeure partie de fibroblastes circulants intervenant dans la cicatrisation de plaies et le remodelage tissulaire. Selon le stade, ils peuvent atteindre la profondeur du derme et se trouver le long des septa du tissu adipeux sous-cutané, et même dans la musculature squelettique sous-jacente. Cette prolifération cellulaire s'accompagne d'une disposition désordonnée de fibres collagènes épaisses. La coloration spéciale permet de voir des dépôts de mucine plus ou moins marqués (fig. 2 ☑).

#### Diagnostic différentiel

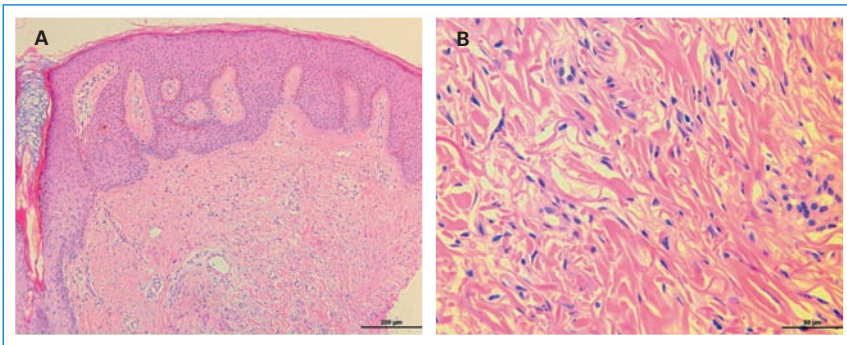
Le diagnostic différentiel de ce tableau clinique doit se faire avec d'autres pathologies cutanées fibrosantes (tab. 1 ☑). Le plus difficile est de la différencier du rare scléromyxœdème, de la morphée et de la sclérodermie. Mais le premier est généralement associé à une gammopathie monoclonale de type IgG-lambda et se manifeste classiquement par des papules lichénoïdes également



**Figure 1**

Cliché d'un patient:

Patient ayant une FSN: épaissement et durcissement de la peau, contracture en flexion de la main droite (A), jambe avec plaques brunâtres (B).



**Figure 2**  
Histologie: biopsie cutanée profonde avec faisceaux collagènes denses, nombreuses fissures («clefts») et infiltration par de très nombreuses cellules fusiformes (coloration hématoxyline-éosine). A vue d'ensemble, B détail.

**Tableau 1. Diagnostic différentiel de la fibrose systémique néphrogène (FSN) (d'après [9]).**

Scléromyxœdème
Syndrome éosinophilie-myalgie
Fasciite éosinophile (syndrome de Shulman)
Sclérose systémique/morphée
Porphyrie cutanée tardive
Fibroblastique rheumatism
Scléroœdème
Spanish toxic oil syndrome
Exposition au chlorure de vinyle
Amyloïdose à bêta2-microglobuline
Dermatofibrosarcome protubérant

au niveau de la tête et de la nuque, ce qui n'est pas le cas dans la FSN. La sclérodermie au stade avancé, contrairement à la FSN, présente non pas une augmentation, mais une diminution des cellules fusiformes, les fibres collagènes sont plus denses et les «clefts» (fissures) sont très rares [4].

### Diagnostic

Pour confirmer une suspicion, en plus du status clinique, il faut une préparation histologique d'une biopsie cutanée profonde. Il faut en outre exclure d'autres pathologies s'accompagnant de lésions cutanées fibrosantes.

### Pathogenèse de la FSN

La pathogenèse de la FSN n'est pas claire. D'éventuels triggers précédemment discutés, comme la prise irrégulière d'inhibiteurs de l'ECA, de hautes doses d'érythropoïétine, des troubles de la coagulation ou la présence d'anticorps antiphospholipides ne se sont jusqu'ici pas encore confirmés comme facteurs déclenchants d'une FSN [6]. La pathogenèse repose toujours sur des hypothèses, mais le consensus est que deux facteurs peuvent être considérés comme centraux dans la manifestation de la FSN: la présence d'une grave insuffisance rénale, exigeant souvent la dialyse (clairance de la créatinine <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),

et l'injection précédente de produits de contraste à base de Gd, la spécialité semblant jouer un rôle non négligeable.


La relation entre la FSN et l'administration de produits de contraste au Gd a été décrite pour la première fois en 2006 par Grobner. Il a rapporté les cas de neuf patients en insuffisance rénale et dialysés, qui avaient reçu du Gd lors d'une angiographie par résonance magnétique (ARM). Cinq patients ont développé le tableau clinique d'une FSN en l'espace de 2 à 4 semaines [6]. D'autres séries ont suivi, dont une de 13 patients en insuffisance rénale terminale, qui ont présenté une FSN entre 2 et 75 jours après l'injection de gadodiamide (Omniscan®). Pendant un an, quelque 250 cas ont été publiés. Des dépôts de Gd ont en outre été découverts dans les biopsies cutanées de ces patients, 35–150 fois plus nombreux que les dépôts osseux bien connus [7].


D'autres cofacteurs locaux et systémiques dont le rôle exact n'est pas encore clair, par exemple accident proinflammatoire (complications vasculaires, opérations/interventions, infections), acidose métabolique, troubles électrolytiques ou du métabolisme du fer, pourraient expliquer pourquoi la FSN ne se manifeste que chez une minorité de patients en insuffisance rénale grave (voir plus loin).

Le mécanisme pathogénétique hypothétique de la FSN est une déchélation (décomplexation) systémique de molécules de Gd, le Gd libre ayant une demi-vie très brève est phagocyté par les cellules de défense sous forme d'hydroxyde ou de phosphate, ce qui pourrait provoquer des perturbations du système réticuloendothélial et en plus inhiber certains enzymes, de même que provoquer des lésions cutanées focales et des réactions à corps étranger avec fibroses. Les mécanismes réparateurs expliqueraient ensuite la libération de cytokines profibrotiques, la stimulation de fibro- et myoblastes et la synthèse de collagène [7].

En raison de leur structure, il faut s'attendre à des différences entre les spécialités de Gd quant à une transmétallisation in vivo (voir plus loin). Par transmétallisation, nous entendons le déplacement d'un métal par un autre métal ou sel de son chélate. Métaux et sels sont en compétition pour les chélates. Une «surchage» de fer par exemple, ou un déséquilibre entre calcium et phosphate, comme cela se voit souvent chez les patients en dialyse [8], pourrait accroître le risque de transmétallisation. Nul ne sait exactement dans quelle mesure une acidose métabolique favorise cette réaction; ni pourquoi le milieu local (inflammation, traumatisme, stase) favorise la déposition de Gd dans certains tissus. Le rôle de l'insuffisance rénale dans la genèse de la FSN devrait donc bien se situer dans la demi-vie plus longue des chélates de Gd et du même fait dans l'exposition prolongée pour la transmétallisation et la phagocytose, mais aussi dans le déséquilibre électrolytique, acido-basique et du fer.

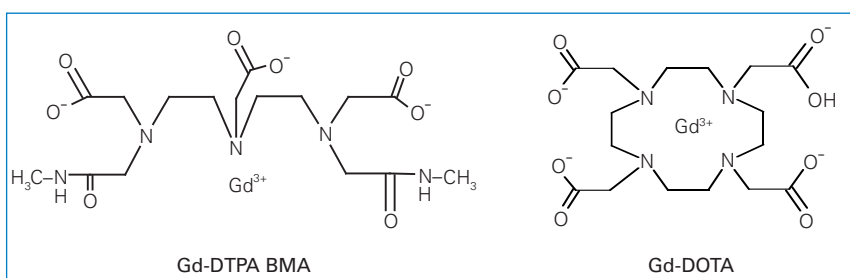
## Différences chimico-pharmacologiques entre les produits de contraste au Gd (tab. 2 )

La toxicité du Gd libre est bien connue et c'est pourquoi ces molécules doivent être incorporées à des chélates. Les produits de contraste au Gd se distinguent principalement par leur structure: linéaire ou macrocyclique. La charge (ionique ou non ionique) par contre, souvent discutée comme facteur jusqu'ici, ne joue pratiquement aucun rôle *in vivo* (fig. 3 )

La stabilité de toutes les spécialités admises est vérifiée et confirmée par de nombreuses études. Mais elles présentent toutefois de minimes différences, également décrites dans la littérature. Il semble que les linéaires aient une liaison moins puissante, mais tout de même dans les marges de la procédure d'admission. La liaison chimique entre le Gd et son ligand spécifique est un phénomène dynamique pouvant être mesuré à pH bas. En principe, dans toutes les spécialités, l'équilibre entre Gd libre et lié est largement déplacé vers le complexe lié. Pour certaines des spécialités un peu plus faiblement liées (linéaires, non ioniques), des quantités excédentaires de formateurs de chélates sont ajoutées pour accroître la sécurité du produit (fig. 4 )

**Tableau 2. Les produits de contraste macrocycliques sont en bleu, ils sont probablement meilleurs pour la stabilité des produits de contraste.**

Nom protégé/Fabricant	Nom générique	Acronyme	Structure
Omniscan® GE Healthcare	Gadodiamide	Gd-DTPA-BMA	linéaire
Magnevist® Bayer Schering Pharma	Acide gadopentétique	Gd-DTPA	linéaire
MultiHance® Bracco	Acide gadobénique	Gd-BOPTA	linéaire
Primovist® Bayer Schering Pharma	Acide gadoxétique	Gd-EOB-DTPA	linéaire
Vasovist® Bayer Schering	Gadofosveset trisodique	Gd-DTPA	linéaire
ProHance® Bracco	Gadotéridol	Gd-HP-DO3A	macrocyclique
Gadovist 1.0® Bayer Schering Pharma	Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	macrocyclique
Dotarem® Guerbet	Gadotérate de méglumine	Gd-DOTA	macrocyclique



**Figure 3**  
Structures de chélates du Gd linéaire et macrocycliques.  
Gadodiamide (linéaire), Gadotérate de méglumine (macrocyclique).

Dans l'insuffisance rénale à un stade avancé, l'élimination rénale est diminuée et la demi-vie du Gd est prolongée d'env. 20 fois (gadodiamide: de 1,3 à 34,3 h [13,4–89,2 h]). Avec cette exposition plus longue, les infimes quantités de Gd libre sont davantage soumises aux réactions biologiques, et du Gd élémentaire peut se libérer de son chélate [8].

### Fréquence, incidence et risque

La fréquence des cas de FSN due au Gd est difficile à estimer pour l'instant. 215 cas sont actuellement documentés dans le monde entier.

La très grande majorité des cas décrits dans la littérature (env. 90%) est en relation avec le gadodiamide (Omniscan®). 10% env. sont le fait du gadopentétate de diméglumine (Magnevist®) et du gadoversétamide (Optimark®, pas admis en Suisse). Un seul cas de FSN est associé au gadobénate de diméglumine (MultiHance®), mais administré simultanément à Omniscan®. Deux cas ont été signalés en Suisse tout récemment, manifestement apparus après injection de macrocycliques (Prohance®, Gadovist 1.0® et Dotarem®). Mais l'un de ces cas avait déjà reçu en 1998 une spécialité linéaire. A cet égard, mentionnons que dans ces deux cas des phénomènes d'accumulation ont probablement joué un rôle non négligeable, avec injections à répétition de produits de contraste (parfois à doses relativement hautes et à intervalles rapprochés). Ces deux cas ne sont pas encore publiés mais connus du Swiss Study Group for NSF<sup>1</sup>, déclarés à Swissmedic et à l'EMEA. Ils ne changent rien au fait que les produits de contraste linéaires sont plus instables que les macrocycliques – et déjà, selon les lois statistiques, il est inévitable que de tels cas se présen-

<sup>1</sup> Swiss Study Group of NSF: PD Dr D. Weishaupt, Directeur (Inst. für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich), Prof. G. Bongartz (Inst. für Radiologie, Universitätsspital Basel), Dr A. Kruse (Klinik für Nephrologie, Inselspital Bern), Dr M. Mayr (Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Basel), Prof. R. Meuli, (Service de Radiodiagnostic et Radiologie interventionnelle, CHUV Lausanne), PD H. Thoery (Institut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie, Inselspital Bern), Dr A. Serra (Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich), Prof. JP Vallée (Service de Radiologie, HUG Genève).



Dans les produits de contraste, le Gd libre se trouve en constant échange avec le Gd chélaté. L'équilibre est donc très nettement déplacé en direction de la forme liée, non toxique.

**Figure 4**  
Etat d'équilibre de la liaison du gadolinium dans les produits de contraste.

tent, d'autant plus que la littérature très récente a décrit quelques formes mineures de FSN sans aucune exposition préalable au Gd [9]. Ceci souligne la genèse probablement multifactorielle de cette pathologie – l'insuffisance rénale et l'injection de Gd jouant toujours les rôles les plus importants.

La prévalence et l'incidence de la FSN associée au Gd sont données à quelque 4% dans la littérature [10]. Mais ce pourcentage est celui de centres ayant utilisé essentiellement le gadodiamide comme produit de contraste. C'est pourquoi il ne peut être transposé à tous les produits de contraste au Gd en tant que groupe.

En l'état actuel des connaissances, il semble que les spécialités macrocycliques soient nettement plus sûres que les linéaires, mais aucune spécialité de Gd ne peut être considérée comme 100% sûre jusqu'à maintenant.

### Situation en Suisse

En réaction à cette nouvelle problématique, les radiologues et néphrologues des cinq universités de Suisse ont formé un groupe de travail (Swiss Study Group for NSF). Ce groupe a pour but d'obtenir des chiffres les plus clairs possibles et les relations épidémiologiques concernant la FSN en Suisse, pour savoir si le risque peut être considéré comme plus élevé ou plus faible pour certaines constellations que pour d'autres. En Suisse, nous voyons de bonnes possibilités d'avoir une vision d'ensemble de cette pathologie au niveau national, avec une documentation suffisante des examens par produits de contraste au Gd, et d'apporter une importante contribution à la précision de cette maladie. Des enquêtes (radiologues, néphrologues, dermatologues) doivent examiner absolument tous les cas de FSN de Suisse et étudier toutes les relations. Vingt cas de FSN sont actuellement connus, tous avaient une grave insuffisance rénale ou étaient en dialyse. Toutes les données de ces patients sont actuellement étudiées. Les résultats préliminaires semblent indiquer que la très grande majorité de ces FSN s'est déclarée après l'injection de produits de contraste au Gd linéaires. Mais certains cas ont été observés après l'injection de spécialités de Gd purement macrocycliques. Dans ces derniers, il est frappant de constater que plusieurs injections de produits de contraste au Gd ont été faites en peu de temps. Il est donc possible qu'un effet d'accumulation joue un rôle après injections à répétition de produits de contraste au Gd, dont il n'a que très peu été tenu compte dans les discussions jusqu'ici. Mais globalement, il semble qu'en Suisse la prévalence et l'incidence de la FSN associée aux produits de contraste au Gd soient plus faibles que dans la littérature scientifique. Nous en recherchons également les raisons.

### Mesures prophylactiques

#### Thérapies de substitution rénale

Le rôle de l'hémodialyse après injection de Gd à titre de prophylaxie d'une FSN dans l'insuffisance rénale n'est pas clair. Les produits de contraste au Gd, avec leur demi-vie de 1 à 2 heures, sont éliminés par les reins dans des conditions normales. La demi-vie dans l'insuffisance rénale peut être très nettement prolongée (13–89 heures). L'élimination par hémodialyse n'a jusqu'ici été examinée que dans très peu de cas. L'élimination du Gd DTPA par hémodialyse est 99,5% (78,2%, 95,6%, 98,7% et 99,5% après la première et jusqu'à la quatrième séance d'hémodialyse). Alors que chez les patients en hémodialyse, ayant déjà un abord artériel, il n'y a aucun problème particulier, et qu'il semble parfaitement justifié de prévoir des examens avec produits de contraste au Gd immédiatement avant la prochaine séance d'hémodialyse, chez les patients au stade pré-dialyse, il faut tenir compte des coûts d'une part, mais aussi du risque d'une ou plusieurs dialyses aiguës. Nous ne savons encore pas bien si des dialyses supplémentaires permettraient de prévenir des FSN. C'est pourquoi les dialyses aiguës après injections de Gd ne sont actuellement pas recommandées chez les patients au stade pré-dialyse. Chez les patients en dialyse, l'examen par tomographie par résonance magnétique avec Gd doit dans toute la mesure du possible être programmé juste avant la prochaine hémodialyse. De nouvelles hémodialyses en plus du rythme normal ne sont pour le moment pas recommandées – pas plus qu'un passage de la dialyse péritonéale à l'hémodialyse uniquement en raison d'une exposition au Gd.

#### Hydratation

Malgré le manque de données, il devrait être judicieux de veiller à ce que l'état hémodynamique soit optimal avant d'injecter le Gd, tout comme avec les produits de contraste contenant de l'iode, dans le but d'en optimiser l'élimination rénale. Toute hyperhydratation doit être évitée. Il faut corriger une hypovolémie sans excès pour ne pas perturber l'hémodynamique par une hypervolémie. Dans une véritable hypovolémie, perfuser du NaCl 0,9% avant et immédiatement après l'injection de Gd (cette recommandation n'est actuellement pas basée sur des preuves médicales).

#### Mesures thérapeutiques

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace de la FSN, et il n'y a aucune étude contrôlée. La physiothérapie précoce peut être indiquée pour prévenir les contractures et conserver la mobilité. Les immunosuppresseurs (stéroïdes y compris) n'ont jusqu'ici fait preuve d'aucun effet garanti. L'efficacité de la photophérèse extracorporelle, de la thalidomide, de la pentoxifylline ou de la plasmaphérèse n'a été documentée que dans quel-

ques cas. La littérature publiée à ce sujet donne l'impression qu'une amélioration de la fonction rénale (par ex. après transplantation) peut améliorer le tableau clinique. Nul ne peut dire dans quelle mesure les immunosuppresseurs administrés après transplantation jouent un rôle positif.

### Conseils pratiques sur l'emploi de produits de contraste pour résonance magnétique contenant du Gd

#### Directives officielles

L'instance officielle européenne (comme la FDA aux Etats-Unis) est l'European Medicines Agency (EMA) qui, en raison de l'enregistrement rapide des différents produits de contraste, ne peut cependant pas avoir un effet régulateur dans tous les pays. L'EMA édicte donc des guidelines, appliquées secondairement (en général) entièrement ou partiellement par les pays d'Europe. En Suisse, ce sont ces guidelines qui ont été suivies jusqu'à maintenant.

L'EMA base ses décisions sur des rapports du Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) qui, avec l'agence britannique des Human Medicines, a édicté le 26 juin 2007 de nouvelles directives plus strictes (tab. 3 [↔](#)).

Les voici en résumé:

- deux spécialités (Omniscan® et Magnevist®) sont contre-indiquées en cas de grave insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et chez des patients après ou peu avant une transplantation hépatique<sup>2</sup>;

<sup>2</sup> La transplantation hépatique comme contre-indication a été admise en raison de la complication possible d'un syndrome hépatorénal.

- ces spécialités ne doivent être utilisées qu'après analyse soigneuse chez les nourrissons, en cas d'insuffisance rénale modérée, de maladies systémiques ou d'insuffisance d'organes;
- pour ces deux spécialités, même en cas d'insuffisance rénale modérée, des mesures de prudence particulières doivent être respectées;
- avant d'administrer ces spécialités à des patients de plus de 65 ans, il faut évaluer leur fonction rénale;
- une hémodialyse après injection de Gd est recommandée chez les patients en dialyse;
- pour toutes les autres spécialités de Gd, en cas de grave insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), il faut peser très soigneusement l'indication et contrôler le patient.

#### Directives officielles en Suisse

Swissmedic a jusqu'ici réagi à la situation en éditant le document «Information sur la sécurité des agents de contraste contenant du gadolinium». Des modifications des informations scientifiques de tous les produits de contraste contenant du Gd en Suisse ont été publiées depuis lors, ce qui signifie pratiquement que Swissmedic a appliqué les guidelines de l'EMA.

#### Marche à suivre en pratique

La FSN ne doit pas être négligée comme une complication rare, et la tomographie par résonance magnétique ne doit pas tomber en disgrâce à cause de cette nouvelle complication. Il faut actuellement procéder à une bonne estimation du risque, étayer sa pathogenèse sur des preuves et établir des directives claires sur la manière de procéder chez des patients en insuffisance rénale. Les spécialités de Gd peuvent généralement être considérées comme sûres, pour autant qu'elles ne soient pas utilisées chez des insuffisants rénaux. Les valeurs limites édictées par les instances européennes pour certains médicaments doivent être respectées, mais posent certains problèmes d'application pratique:

- quelles sont les alternatives diagnostiques?
- comment reconnaître un patient à risque en ambulatoire?
- l'anamnèse est-elle suffisante ou faut-il toujours une créatininémie?
- y a-t-il des spécialités de Gd sûres et d'autres qui ne sont pas sûres?

#### Alternatives

Après avoir posé la bonne indication à une imagerie diagnostique avec produit de contraste chez un patient en grave insuffisance rénale, il est particulièrement compliqué de proposer une bonne alternative. Une *tomographie computerisée avec produit de contraste* présente un risque estimable d'induction d'une insuffisance rénale aiguë et, dans le pire des cas, de transfert du patient en hémodialyse chronique plus tôt que prévu, alors

**Tableau 3. Guidelines des instances européennes de pharmacovigilance.**

The UK Commission on Human Medicines (CHM) together with the European Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommend that:

Use of Omniscan® (gadodiamide) is contraindicated in patients with severe renal impairment (i.e. GFR [glomerular filtration rate] or eGFR [estimated GFR] <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) or in patients with renal dysfunction who have had, or who are awaiting, liver transplantation. For patients with moderate renal impairment (i.e. GFR or eGFR 30–59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) or neonates and infants up to 1 year of age, Omniscan® should be used only after careful consideration.

Use of Magnevist® (gadopentetic acid) is contraindicated in patients with severe renal impairment (i.e. GFR or eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Magnevist should be used with caution in patients with moderate renal impairment (i.e. GFR or eGFR 30–59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), and should be used in neonates and infants up to 1 year of age only after careful consideration.

All patients, particularly those older than 65 years, should be screened for renal dysfunction by obtaining a history and/or laboratory tests before these contrast agents are used.

Haemodialysis shortly after administration of a gadolinium-containing MRI contrast agent in patients currently receiving haemodialysis may be useful for removal of contrast agent from the body. However, there is no evidence to suggest that haemodialysis can prevent or treat development of NSF.

Careful consideration should be given to the use of the other gadolinium-containing MRI contrast agents in patients with severe renal impairment (i.e. GFR or eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

qu'il était en phase pré-dialyse, et la dépendance de l'insuffisance rénale à la dose du produit de contraste est bien connue. La mortalité de la néphropathie aux produits de contraste (contrast induced nephropathy ou CIN) dépasse de loin celle de la FSN. *L'échographie ou la tomographie par résonance magnétique sans produit de contraste* peuvent être utiles dans de nombreuses situations, et doivent être considérées comme les options les plus importantes dans l'insuffisance rénale. L'intérêt de *l'échographie avec produit de contraste* doit encore être évalué.

#### Dépistage de l'insuffisance rénale

En pratique de routine, surtout en résonance magnétique ambulatoire, le screening de l'insuffisance rénale est prescrit à partir de 65 ans au niveau européen (pour Omniscan® et Magnevist®). Il semble la plupart du temps suffisant de prendre l'anamnèse de maladies rénales et d'en rechercher les risques, et de ne demander une créatininémie pour le calcul du taux de filtration glomérulaire qu'en cas de suspicion uniquement. Cette manière de procéder est en principe valable aussi pour les patients jeunes, même si la juridiction ne l'impose pas.

#### Dosage de la créatinine/calcul du taux de filtration glomérulaire

Chez les patients ayant une néphropathie connue, une maladie cardiovasculaire, un diabète, une atteinte hépatique ou une anamnèse douteuse, il faut toujours calculer la filtration glomérulaire (par ex. taux de filtration glomérulaire selon la formule de Cockcroft), avec des créatininémies ne datant pas de plus de sept jours.

#### Mesures à prendre avec des valeurs de taux de filtration glomérulaire entre 59 et 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Malgré l'absence d'études, mais comme avec les produits de contraste iodés, il est recommandé de veiller à ce que l'hydratation soit suffisante (orale, i.v.) avant et après tomographie par résonance magnétique au Gd, pour optimiser l'élimination rénale grâce à une bonne hémodynamique. Il faut

si possible n'injecter qu'une seule dose de Gd (0,1 mmol/kg de poids corporel) – jamais plus de 0,3 mmol/kg.

#### Mesures à prendre avec des valeurs de taux de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Partout en Europe, Omniscan® et Magnevist® sont actuellement contre-indiqués chez de tels patients. Pour les autres spécialités, il n'y a pour l'heure qu'un avertissement. Il est probable que les agents macrocycliques (Dotarem®, Gadovist®, Prohance®) soient plus sûrs. Après pose très stricte de l'indication et exclusion de toute alternative d'imagerie, veiller à un état d'hydratation optimal avant et après l'injection de produit de contraste au Gd, et n'administrer que la dose minimale de Gd (jusqu'à 0,1 mmol/kg de poids corporel). Eviter tout nouvel examen dans les deux semaines qui suivent. Avec tous les risques qui subsistent, renoncer à administrer des spécialités de fer et d'autres métaux (par ex. zinc, aluminium) dans les une à deux semaines suivant l'injection de Gd. Les patients doivent être informés (documentation écrite recommandée) et contrôlés dans les semaines suivantes. Une hémodialyse semble indiquée chez les patients déjà en dialyse, elle est la plus utile immédiatement après l'injection de Gd. Les patients en dialyse péritonéale ne doivent pas passer en hémodialyse compte tenu de son bénéfice minime, de ses coûts et de ses risques.

Une dose globale faible et le choix d'une spécialité de Gd stable constituent les éléments essentiels de la prévention de la FSN.

Le Swiss Study Group of NSF est en train de réaliser une enquête nationale à ce sujet et de documenter tous les cas sans exception.

Il est à prévoir que ce sujet va encore préoccuper l'imagerie diagnostique dans les années à venir.

Les auteurs remercient le Dr Peter Häusermann, Service de Dermatologie, Hôpital universitaire de Bâle, qui a bien voulu lire le manuscrit, leur faire part de ses remarques et fournir les clichés cliniques et histologiques.

#### Références

- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000;356:1000–1.
- Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Clin Radiol*. 2006;61:905–6.
- Kay J. Gadolinium Imaging Dangers Report. *Renal and Urology News*. Febr 2007.
- LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermatopathy might be. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):928–30.
- Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittekkow MR, Caplice NM et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med*. 2006;145:234–5.
- Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1104–8.
- High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:21–6.
- Bongartz G. Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency? *Magn Reson Mater Phys*. 2007;20(2):57–62.
- Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous Changes of Nephrogenic Systemic Fibrosis – Predictor of Early Mortality and Association with Gadolinium Exposure. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56/10:3433–41. *Am J Roentgenol*. 2007;188(2):586–92.
- Sadowski E, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243:148–57.

Vous trouverez d'autres références dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

Georg Bongartz<sup>a</sup>, Dominik Weishaupt<sup>b</sup>, Michael Mayr<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut für Radiologie, Universitätsspital Basel,

<sup>b</sup> Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich,

<sup>c</sup> Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel

## Weiterführende Literatur

- 11 Cowper SE. NSF: The nosological and conceptual evolution of NFD. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:763–5.
- 12 Panel Discussion on NSF during ISMRM/ESMRMB Joint Annual Meeting, Berlin, 2007 ([www.ismrm.org/07](http://www.ismrm.org/07) – recorded session)
- 13 Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardy MA, Knobler EH, Grossman ME. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease). *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:55–60.
- 14 Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Web site] available since July 2005 at: [www.icnfd.org](http://www.icnfd.org)
- 15 White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol.* 2006;41:272–8.
- 16 Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *MR Imaging. AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:586–92.
- 17 Grobner Th, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int.* 2007;72(3):260–4.
- 18 Okada S, Katagiri K, Kumazaki T, Yokoyama H. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients *Acta Radiologica.* 2001;42(3):339–41.
- 19 Schweiz. *Ärztezeitung.* 2006;87:29/30.
- 20 Thomsen HS. Imaging patients with chronic kidney disease: CIN or NSF? *Radiol Med (Torino).* 2007; Epub ahead of print.

*Korrespondenz:*

*Prof. Dr. med. Georg Bongartz*

*Institut für Radiologie*

*Petersgraben 4*

*CH-4031 Basel*

*gbongartz@uhbs.ch*