



Insuffisance rénale aiguë et méningo-encéphalites des produits de contraste iodés

Iodinated contrast induced acute renal and meningo-encephalitis

القصور الكلوي الحاد الناتج على مادة النقيض اليودي و التهاب السحايا والدماغ

D. Soussi Tanani, Y Khabbal, L Oualili, T Dendane, N Madani, K Abidi, M Hassar, Y Cherrah, A A Zeggwagh.

الملخص : هدف : هدف هذا العمل هو الكشف عن حالات القصور الكلوي الحاد وقعت عند إجراء عملية مسح الدماغ عاجلة مع حقن مادة النقيض اليودي عند المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا والدماغ.

مواد وطرق : أجري هذا العمل بصفة مرتقبة في وحدة العناية المركزة الطبية بين شهر يناير 2002 وشهر دجنبر 2008. العامل الأساسي لتشخيص المرض هو تغيير سعر الكرياتينين في الدم 25% من السعر الأساسي في غضون ثلاثة أسابيع بعد إجراء عملية مسح الدماغ مع حقن مادة النقيض اليودي عند المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا والدماغ. النتائج : ثمانية مرضى كانوا مصابين من بين 360 حالة التهاب السحايا والدماغ وهو معدل بنسبة 22%. كان معدل أعمارهم 43 ± 17 عاما. متوسط الوقت لظهور القصور الكلوي الحاد هو 43 ± 17 ساعة ، مع متوسط سعر الكرياتينين، 866 ± 37 ملغ في اللتر. ثلاثة أشخاص قضوا نحبتهم.

الخاتمة : وقوع هذا الحدث الضار لا يزال منخفضا ولكن يستحق اهتماما خاصا. ينبغي الاماهة المناسبة قبل إجراء مسح الدماغ مع الحقن لكل مريض مصاب بالتهاب السحايا والدماغ.

الكلمات الأساسية : مادة النقيض اليودي - القصور الكلوي الحاد - التهاب السحايا والدماغ.

Résumé : Objectif : Le but du travail est de rapporter les cas d'insuffisance rénale aiguë iatrogène survenue suite à la réalisation en urgence d'une tomodensitométrie cérébrale avec injection de produit de contraste iodé chez des patients souffrant de méningo-encéphalites.

Matériel et méthodes : Ce travail prospectif a été mené dans un service de réanimation médicale de janvier 2002 à décembre 2008. Le critère de jugement principal était les variations de la créatininémie (>25% de sa valeur de base) dans les trois semaines après un scanner cérébral avec injection d'un produit de contraste iodé chez des patients atteints de méningo-encéphalites.

Résultats : Etaient inclus 8 patients sur 360 cas de méningo-encéphalites soit une incidence de 2,2%. L'âge moyen était de 43 ± 17 ans. Le délai moyen d'apparition de l'insuffisance rénale aiguë était de 43 ± 17 heures, avec une créatininémie moyenne de $66,8 \pm 37$ mg/l. Trois patients sont décédés.

Conclusion : L'incidence de cet évènement indésirable reste faible mais mérite une attention particulière. Une réhydratation correcte avant toute pratique du scanner cérébral avec injection devrait être réalisée chez tout patient présentant un méningo-encéphalite.

Mots clés : insuffisance rénale aiguë - produits de contraste iodés.

Abstract : Objective : The aim of this work is to report the cases of iatrogenic acute renal failure which has occurred after emergency realization of a cerebral scanner, with injection of iodinated contrast product at patients contracted by the meningoencephalitis.

Material and methods : This prospective work was realised in a medical intensive care unit between january 2002 and december 2008. The criterion of principal judgement was the creatinin rate variations (>25% of its basic value) in the three weeks after a cerebral scanner with injection of iodinated contrast product at patients contracted by the meningoencephalitis.

Results : Eight patients were included among 360 meningoencephalitis cases corresponding to an incidence of 2,2%. The middle age was 43 ± 17 years. The average time of appearance of the acute renal failure was 43 ± 17 hours, with an average creatininemia of $66,8 \pm 37$ mg/l. three patients died.

Conclusion : The incidence of this undesirable event remains weak but deserves an special attention. An adequate rehydration, before all using of the cerebral scanner with injection, should be realized for any patient presenting a meningoencephalitis.

Key Words : acute renal failure - meningoencephalitis.

Tiré à part : S.Tanani : Service de Réanimation et de Toxicologie Clinique, Centre Hospitalier Ibn Sina-Rabat-Maroc.

Introduction

Le recours à des actes radiologiques utilisant des produits de contraste est devenu fréquent lors de la prise en charge en urgence de certains patients. L'utilisation des produits de contraste pose le problème de leurs effets secondaires, essentiellement les réactions allergiques et l'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par les produits de contraste iodés représente une des causes les plus fréquentes d'IRA chez les malades hospitalisés. Plusieurs facteurs de risque de sa survenue ont été identifiés dont les deux principaux sont l'insuffisance rénale antérieure et le diabète. Son incidence est variable: inférieure à 10% en absence de facteurs de risque, elle dépasse les 50% en cas d'insuffisance rénale chronique avancée [1,2]. L'IRA induite par les produits de contraste iodés augmente le taux de mortalité, la durée de séjour et le coût d'hospitalisation [3-5]. Depuis longtemps, il était admis que les patients souffrant d'une pathologie grave décédaient avec et non de leur IRA. Cette notion est actuellement remise en question par plusieurs études qui ont montré que l'IRA était un facteur pronostique indépendant de mortalité y compris l'IRA induite par les produits de contraste iodés qui multiplie par 5,5 le risque de décès [6-8]. La majorité des études consacrées à ce type d'IRA a été menée chez des patients coronariens nécessitant l'injection de produits de contraste iodés pour coronarographie.

Le présent travail rapporte des cas d'IRA iatrogène survenue lors de la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) cérébrale avec injection de produit de contraste chez des malades présentant une méningo-encéphalite.

Matériel et méthodes

Ce travail prospectif a été mené dans notre service de réanimation médicale sur une période de sept ans (2002-2008). Les critères d'inclusion étaient la survenue d'une IRA ou l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante

avec une élévation de la créatininémie de plus de 25% de sa valeur de base dans un délai de 48 heures suivant la réalisation au service d'accueil des urgences d'une TDM cérébrale avec injection de produits de contraste iodés chez les patients atteints de méningo-encéphalite. Celle-ci était définie par une cellulorachie supérieure à 10 éléments/mm³ associée à des troubles neurologiques à type essentiellement de troubles de la conscience. Les femmes enceintes, les patients de moins de 18 ans et ceux ayant reçu des médicaments néphrotoxiques étaient exclus. La créatininémie a été mesurée à la 24^{ème} et 48^{ème} heure, de même qu'au 5^{ème} et 14^{ème} jour et à la troisième semaine après l'injection du produit de contraste iodé. Les données recueillies à l'admission en réanimation médicale étaient : l'âge, le sexe, les antécédents, l'Indice de Gravité Simplifié II (IGS II) [9], le score de Glasgow, la pression artérielle, l'état d'hydratation, la température, les données de la ponction lombaire, la numération formule sanguine, les résultats de la TDM cérébrale et de l'échographie rénale. La diurèse, la kaliémie et le taux de bicarbonates 24heures après l'IRA et la durée de séjour étaient aussi évalués. Le produit de contraste iodé utilisé était l'amidotrizoate de sodium et de méglumine à la dose de 1ml/kg et à un débit de 1ml/5 secondes.

Résultats

Huit patients étaient inclus sur 360 cas de méningo-encéphalites ayant bénéficié d'au moins une TDM cérébrale avec injection de produits de contraste iodés, soit une incidence de 2,2%. Il s'agissait de sept hommes et d'une femme d'âge moyen de 43 ± 17 ans (18 et 74 ans). La méningo-encéphalite était purulente dans trois cas, herpétique chez trois patients et tuberculeuse chez les deux autres. Un patient avait bénéficié de deux TDM cérébrales avant son admission (patient 5, tableau I). Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau I. Deux patients présentaient une déshydratation estimée à 10% (patients 1 et 3 dans le tableau I). L'IRA était apparue après un délai moyen de 43 ± 17h [24-48h]

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques chez 8 patients

CLINIQUE	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Age (ans)	74	444	36	38	36	54	17	54
Sexe	M	M	M	M	F	M	M	M
Antécédents	IRC, diabète	-	-	-	-	-	-	-
Score de Glasgow	13	12	10	8	8	12	12	11
PA (mmHg)	130/70	130/80	100/60	130/70	110/70	120/80	120/80	120/90
Température (°C)	38,5	38	37	38,5	37	39,5	37	37
IGS II	22	22	10	19	15	17	24	25
Leucocytose (éléments/mm ³)	14900	15 300	12 900	19900	36 000	30 200	21 800	11 000
PL								
GB / mm ³	40	11600	200	1800	120	17	800	30
Protéïnorachie (g/l)	0,9	3	0,87	2,2	1,33	0,55	0,98	3
Glycorachie (g/l)	0,34	0,1	0,59	0,57	0,10	1,38	0,28	0,36
TDM cérébrale	Dilatation	Hypodensités	Aspect feutré	Hypodensités	Dilatation	Hypodensités	Normale	Dilatation
	ventriculaire			ventriculaire			ventriculaire	
Créatinine mg/l(Admission)	19	6	30	11	11	9	9	7
Créatinine mg/l(48H)	52	68	113	44	87,5	26,8	92,5	52
Traitement	RHZE	Ampicilline	Acyclovir	Ampicilline	RHZE	Acyclovir	Ampicilline	RHZE
Durée de séjour (jours)	7	8	11	22	13	14	5	15
Evolution	Décès	Décès	Survie	Survie	Survie	Survie	Survie	Décès

IRC : insuffisance rénale chronique;

PA: pression artérielle;

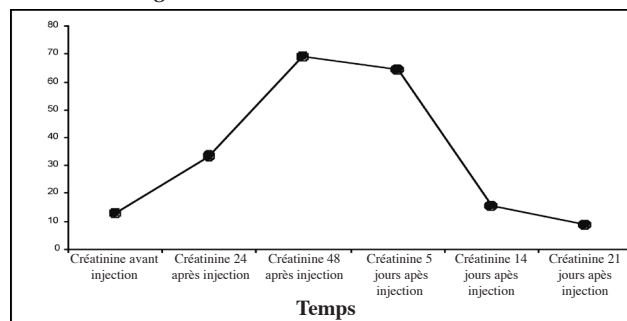
IGS II : Indice de Gravité Simplifié II; PL : ponction lombaire;

TDM : tomodensitométrie ;

GB : globules blancs; R : Rifampicine;

H : Isoniazide; Z : Pyrazinamide ; E : Ethambutol.

avec un taux moyen de créatinine sanguine de $66,8 \pm 37,7$ mg/l [29-124 mg/l]. Un patient avait une insuffisance rénale sur diabète (patient 1, tableau I) dont l'évolution était fatale après l'injection du produit de contraste iodé. L'échographie rénale était normale chez tous les patients. Au moment du diagnostic de l'IRA, la kaliémie était en moyenne de $3,2 \pm 2,1$ mmol/l [2,6-5,6 mmol/l], le taux de bicarbonates était en moyenne de $22,3 \pm 5,6$ mmol/l et la diurèse était de $80,2 \pm 20$ ml/h [60 à 100 ml/h] pendant les 24 heures suivant l'IRA. Un patient avait nécessité le recours à trois séances d'hémodialyse (patient 8, tableau I). L'évolution du taux moyen de la créatinine sanguine des patients est représentée sur la figure 1. Quatre patients étaient intubés et ventilés artificiellement avec une durée de ventilation variant de 7 à 15 jours. L'indication du recours à la ventilation mécanique était le coma et/ou un état septique grave. La durée de séjour était en moyenne de 12 ± 5 jours

Figure 1 : Evolution de la créatininémie

[5 – 22 jours]. Cinq patients avaient évolué favorablement et trois patients étaient décédés (37,5%). Les causes du décès étaient un choc septique chez un patient ayant une méningo-encéphalite purulente et une hypertension intracrânienne aiguë chez deux patients ayant une méningo-encéphalite tuberculeuse.

Discussion

L'IRA se définit comme une augmentation de 5mg/l ou de 25% de la créatininémie de base dans un délai de 48 heures avec un pic maximal entre le troisième et le cinquième jour et un retour à la normale en une à trois semaines [5,6]. Son incidence est d'environ 2% en l'absence des facteurs de risque suivants : l'âge avancé, diabète, insuffisance cardiaque, myélome, traitement néphrotoxique (les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ciclosporine, aminosides, sels de platine, antiviraux...), une altération de la fonction rénale préexistante, un état d'hypoperfusion rénale (déplétion volémique sévère, hypotension sévère, insuffisance cardiaque sévère, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique), et l'exposition répétée aux produits de contraste en moins de 48 heures [3,6,8,10].

Par contre, en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque, l'incidence passe à 20-30% et le taux de créatinine peut s'élever d'avantage, jusqu'à nécessiter dans une minorité de cas, le recours à la dialyse, parfois définitive (en notant, dans cette dernière éventualité, l'association quasi constante, à d'autres conditions pathologiques susceptibles d'avoir contribué à léser le rein) [11,12]. Son incidence est certainement très élevée lorsqu'on utilise un produit de contraste conventionnel ionique et hyperosmolaire [1,5,7]. Quand elle se développe, le taux de mortalité avoisine 30% si la créatininémie est inférieure à 20mg/l, et peut même atteindre 80% si celle-ci est supérieure à 40% de sa valeur de base^[3]. Dans notre série, le taux de mortalité était de 37,5% avec 7 patients qui avaient développé une créatininémie supérieure à 40% de sa valeur de base.

L'IRA induite par les produits de contraste iodés est attribuée, d'une part à la toxicité directe de ces substances au niveau du tubule rénal et, d'autre part, à leur effet vasoconstricteur, particulièrement marqué au niveau de la zone médullaire, qui, sous l'effet d'une réduction de son oxygénation, provoquerait la libération de radicaux libres, eux-mêmes toxiques pour l'endothélium [1,7,11]. Il n'y a aucun agent thérapeutique prouvé pour la prévention ou le traitement de l'IRA [1]. Reste des mesures préventives à respecter qui sont : l'identification des sujets à risque, une bonne réhydratation et l'utilisation des produits

de contraste d'osmolarité faible avec peu de volume à l'injection si possible [1,5,7]. De nombreuses études ont été réalisées pour étudier la néphrotoxicité du produit de contraste mais la majorité a été consacrée aux patients de la chirurgie cardio-vasculaire. A notre connaissance, aucun cas d'insuffisance rénale aiguë induite par produit de contraste dans la méningo-encéphalite n'a été publié.

Chez nos malades, Celle-ci est survenue à la suite de l'injection de produits de contraste iodés et a été probablement potentialisée par la déshydratation secondaire aux vomissements accompagnant le syndrome méningé et au manque d'apport hydrique inhérent aux difficultés d'alimentation (trouble de conscience), de même que par l'absence d'une correction de la volémie avant la réalisation de la TDM cérébrale. Le sepsis peut avoir également contribué à la survenue de l'IRA, notamment dans les cas de méningo-encéphalites purulentes. L'exposition répétée aux produits de contraste conventionnel ionique et hyperosmolaire, l'amidotrizoate de sodium et de méglumine dans notre série, représente un facteur de risque important qui peut expliquer son développement chez le patient 5. Plusieurs études limitent le délai de normalisation de la créatininémie entre une et trois semaines [2,5]. Dans notre étude, la normalisation de la créatininémie de nos patients était réalisée à la deuxième semaine après injection du produit de contraste iodé chez les survivants.

Dans la littérature, deux protocoles de prévention ont été préconisés : l'hydratation et/ou l'administration de N-Acétyl-Cystéine. Pour le premier protocole, la recommandation faisant l'objet du plus large consensus est la perfusion de sérum bicarbonaté, habituellement à raison de 1 ml/kg/h au cours des 12h précédant et des 12h suivant l'injection de produits de contraste iodés. Cette recommandation, dont on perçoit bien le fondement physiopathologique, n'a pourtant été validée, reconnaissons-le, que par un faible nombre d'études randomisées [11,12]. Se fondant sur l'effet bénéfique adjuvant de l'alcalinisation du liquide intratubulaire (afin d'atténuer la toxicité des radicaux libres), Merten et coll. ont comparé la perfusion de bicarbonate de sodium isotonique à celle de chlorure de sodium isotonique : ils observent effectivement un taux moins élevé d'IRA dans le groupe de patients ayant reçu

du bicarbonate [13]. Cette étude comporte cependant des défauts méthodologiques [11]. Une étude italienne toute récente, portant sur des patients adressés pour une coronarographie ou une artériographie périphérique confirme le bénéfice de la perfusion de bicarbonate de sodium par rapport au chlorure de sodium [14].

Pour le deuxième protocole, la N-Acétyl-Cystéine ayant des propriétés anti-oxydantes et vasodilatatrices, son administration a été proposée en prévention de l'IRA sur produits de contraste iodés. L'article princeps démontrant un effet bénéfique de la N-Acétyl-Cystéine, a eu un gros retentissement [15]. De nombreuses études testant cet effet de la N-Acétyl-Cystéine ont suivi, avec des résultats contrastés. Ces études ont elles-mêmes engendré plusieurs méta-analyses : on en compte aujourd'hui pas moins de 11, dont les résultats ne sont pas non plus concordants [16], ce qu'explique sans doute en partie la grande hétérogénéité des études recensées. Il est intéressant de noter que, dans un article de revue récent, l'auteur de l'étude princeps est devenu beaucoup plus prudent, en concluant qu'il y a à présent une « limited evidence » de l'efficacité adjuvante de la N-Acétyl-Cystéine chez un patient qui a été bien hydraté [12].

Un travail récent, va dans ce sens chez 354 patients traités par angioplastie immédiatement après un infarctus du myocarde, et recevant tous une perfusion de sérum physiologique durant les 12h suivant l'intervention mais pas avant. Les auteurs comparent l'administration de N-Acétyl-Cystéine 3g (600 mg en intra-veineuse avant + 1200 mg/j per os durant 2 j après), N-Acétyl-Cystéine 6 g (1200 mg

en avant + 2400 mg/j per os durant 2 j après) et placebo. Ils observent un taux significativement plus élevé d'IRA dans le groupe placebo que dans les deux groupes traités et recommandent donc la N-Acétyl-Cystéine [17]. Ici aussi, des faiblesses méthodologiques viennent d'être soulignées [18]. L'efficacité de la N-Acétyl-Cystéine n'emporte pas encore la conviction.

Une variété d'autres médicaments, dont plusieurs vasodilatateurs, ont été essayés, sans succès démontré. Il faut en tout cas proscrire les manœuvres de « diurèse forcée » recourant au furosémide, au mannitol ou à la dopamine, qui peuvent au contraire majorer le risque d'IRA [11]. L'effet d'une séance d'hémodialyse ou d'hémofiltration suivant l'injection de produits de contraste iodés recommandée par Marenzi et coll. [19] est largement controversé [11].

L'European Society of Urogenital Radiology recommande néanmoins d'éviter les produits de contraste iodés hyperosmolaires chez les patients à risque [20]. Plutôt que le type de produit de contraste iodé, c'est la quantité administrée qui paraît l'élément le plus important dans le risque d'IRA [21].

Conclusion

Afin d'éviter la survenue d'insuffisance rénale aiguë suite à la réalisation d'un scanner cérébral avec injection de produit de contraste chez les patients souffrant d'une méningo-encéphalite, une réhydratation correcte est nécessaire ainsi que certaines précautions dans les prescriptions médicamenteuses.

Références

1. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005 ; 20 : 63-75.
2. Jacob L. Insuffisance rénale aiguë. In : Sfar, Ed. Conférences d'actualisation. 47e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 2005 : 433-445.
3. Mathur YS. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy and use of fenoldopam of its prevention. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 4-8.
4. Bailey SR. Past and present attempts to prevent radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2:14-18.
5. Weisbord SD, Palevsky PM. Acute renal failure in the intensive care unit. *Semin respir Crit Care Med* 2006; 27: 262-273.
6. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494.
7. Joannidis M, Metnitz PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005; 21: 239-249.
8. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Dalay J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-348.
9. Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouillères O. Hépatotoxicité des médicaments. *Gastroentérol clin biol* 2000; 24: 1052 -1091.
10. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Lakkovou 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;44:1393-1399.
11. Barret BJ, Parfrey PS. Clinical Practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354 : 379-386.
12. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy. A clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799-1806.
13. 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; 291:2328-2334.
14. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bouizoni E, Morici N, Focaccio A et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (Remedial) A randomised comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007; 115: 1211-1217.
15. Tepel M, Van Der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Lierman D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*.2000; 343: 180-184.
16. <http://www.md.ucl.ac.be/loumed/V126,%202007/mai/142-147.pdf>
17. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2773-2782.
18. Kramer BK, Hoffmann U: Benefit of acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after primary angioplasty. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 3: 10-11.
19. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al.: Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1780-1785.
20. Thomsen HS: How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol DialTransplant*. 2005; 20: 18-22.
21. Freeman RV, O'Donnell MO, 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 Cardio*. 2002; 90: 1068-1073.