

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le
Par Mlle. DUQUENNE Elodie**

**AIDE A LA DELIVRANCE DES PRODUITS DE
CONTRASTE IODES UTILISES EN SCANOGRAPHIE
(RAYON X)**

Membres du jury :

Président : Professeur Gressier Bernard, pharmacologie, Université de Lille.

Assesseur : Professeur Lemaitre Laurent, Chef de service de radiologie et imagerie urologique, ORL et hématologique, CHRU de Lille.

Membre extérieur : Docteur Dubois Valérie, pharmacien, Lille Fives.

REMERCIEMENTS

Au jury de thèse,

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Lemaitre. Je suis touchée de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de diriger ce travail. Je vous remercie pour vos conseils, vos suggestions et votre disponibilité malgré votre travail qui vous prend beaucoup de temps.

Mes remerciements les plus respectueux vont également à Monsieur le Professeur Bernard Gressier qui m'a fait l'honneur de prendre connaissance de mon travail et d'en être le président.

Un immense merci à Mme Dubois, qui a pris connaissance de ma thèse et qui a accepté de faire parti de mon jury de thèse. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous durant mes études, vous êtes une patronne que je souhaiterais être plus tard.

A ma famille et mes amies,

Merci à mes parents de s'être sacrifié pour que je puisse faire ses six années d'études ; malgré mon comportement parfois difficile.

A mes sœurs, Virginie et Sabrina (et mes beaux frères Franck et Gautier) d'avoir toujours été là pour moi. A Virginie d'avoir relu ma thèse et de m'avoir aidé à faire ma mise en page (ce qui n'était pas gagné !).

A Pierre, qui m'a toujours aidé et encouragé pour cette thèse. Tu resteras, je le souhaite pour toujours à mes côtés dans les bons et les mauvais moments. Je te soutiendrais jusqu'à la fin de tes études comme tu l'as fait pour moi.

A mes amies d'enfance Noémie, Justine et Lucie, et oui je vais enfin arrêter de vous dire, je ne peux pas venir vous voir, j'ai mes examens, ma thèse.... j'espère qu'on vivra encore et pendant longtemps de très bon moments.

A mes amies de fac Alexia, Agnès, Mathilde, Coralie, Louise, Aude, pour les bons moments passés ensemble sur les bancs de la fac, aux restos, dans les soirées pharma...

A mes beaux parents et Charles de m'avoir soutenu à la réalisation de cette thèse.

A tous les autres membres de ma famille, Grands-mères, Marraine, Parrain, cousins et cousines, et ce qu'ils ont pu m'apporter à un moment ou un autre.

A tous ceux qui ne sont pas là aujourd'hui pour partager ce moment.

A Mme Steenkeste, qui n'a pas pu être présente mais qui m'a comme Mme Dubois prouvé qu'on pouvait être patronne et humaine en même temps. Deux modèles de titulaires que je garderais toujours en tête le jour où je m'installerais.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique

M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie

Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	- 10 -
¹ GENERALITES SUR LES PRODUITS DE CONTRASTE IODES	- 11 -
1.1 Définition des produits de contraste iodés	- 11 -
1.2 Chimie des produits de contraste iodés	- 11 -
1.2.1 Structure de la molécule	- 11 -
1.2.2 Classification des produits de contraste iodés	- 13 -
1.3 Physiologie des produits de contraste iodés	- 16 -
1.3.1 Distribution des produits de contraste iodés	- 16 -
1.3.2 Itinéraire du produit de contraste iodé au sein de l'organisme	- 17 -
1.3.3 Elimination rénale (captation glomérulaire)	- 19 -
² LES ELEMENTS A PRENDRE EN COMPTE POUR LE RADIOLOGUE....	- 19 -
2.1 Produit de contraste iodé le plus faiblement osmolaire	- 19 -
2.2 Dosage et clairance de la créatinine	- 20 -
2.3 Allergie connue aux produits de contraste iodés	- 21 -
2.4 Dose d'iode par kg de poids	- 22 -
2.5 Choix de la concentration	- 23 -
2.6 Choix de la vitesse d'injection	- 23 -
2.7 Choix du débit d'injection	- 23 -
2.8 Cas particulier de l'opacification digestive	- 23 -
³ RISQUES ET PRECAUTIONS LORS D'UNE INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE IODE.....	- 24 -
3.1 Quels sont les risques d'une injection de produit de contraste iodé	- 24 -
3.1.1 Allergie aux produits de contraste iodés	- 24 -
3.1.2 Néphrotoxicité des produits de contraste iodés	- 27 -
3.1.3 L'acidose lactique sous metformine	- 31 -
3.1.4 Extravasation de produit de contraste iodé	- 32 -
3.2 Quelles sont les précautions à prendre avant et après une injection de produit de contraste iodé	- 33 -
3.2.1 En cas d'allergie connue	- 33 -
3.2.2 Cas particulier : l'anxiété	- 39 -
3.2.3 Chez l'insuffisant rénal	- 40 -
3.2.4 Chez le diabétique	- 44 -
3.2.5 Aux âges extrêmes de la vie	- 45 -
3.2.6 Extravasation	- 48 -

4	ELEMENTS IMPORTANTS A PRENDRE EN COMPTE POUR LE PHARMACIEN.....	- 50 -
4.1	Distinguer les différents types d'allergie à l'iode	- 50 -
4.1.1	Allergie aux crustacés.....	- 50 -
4.1.2	Allergie aux antiseptiques iodés (povidone)	- 50 -
4.1.3	Allergie aux produits de contraste iodés	- 50 -
4.1.4	Conseil à l'officine.....	- 51 -
4.2	Le choix du produit de contraste iodé	- 51 -
4.3	La préparation avant un scanner : jeûne ou restriction alimentaire ?.....	- 52 -
4.3.1	Conduite à tenir si le jeûne n'est pas obligatoire.....	- 52 -
4.3.2	Conduite à tenir si le jeûne est obligatoire (anesthésie)	- 53 -
4.3.3	Conseil à l'officine.....	- 53 -
4.4	Interactions médicamenteuses	- 53 -
4.4.1	Les biguanides.....	- 53 -
4.4.2	Les β -bloquants	- 55 -
4.4.3	Les médicaments néphrotoxiques	- 56 -
4.5	La thyroïde et l'injection de produit de contraste iodé	- 66 -
4.5.1	La glande thyroïdienne	- 66 -
4.5.2	Les dysthyroïdies provoquées par les produits de contraste iodés chez l'adulte : - 67 -	
4.5.3	Conseil à l'officine.....	- 68 -
4.5.4	Contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé.....	- 68 -
4.6	Chez la femme enceinte	- 69 -
4.6.1	Rappel sur le passage de la barrière placentaire par les médicaments - 69 -	
4.6.2	Lors d'une injection de produit de contraste iodé.....	- 69 -
4.6.3	Conseil à l'officine.....	- 70 -
4.7	En période d'allaitement	- 70 -
4.7.1	Rappel sur le passage des médicaments dans le lait maternel	- 70 -
4.7.2	Lors d'une injection de produit de contraste iodé.....	- 71 -
4.7.3	Conseil à l'officine.....	- 71 -
4.8	Autres recommandations	- 71 -
4.8.1	Conseil à l'officine sur la prémédication.....	- 71 -
4.8.2	Conseil à l'officine sur l'hydratation du patient.....	- 72 -
4.9	Tableau récapitulatif des précautions à prendre avant et après l'injection de produit de contraste iodé	- 76 -
	CONCLUSION.....	- 77 -

Objectifs de la thèse

- apprendre aux pharmaciens les connaissances de base sur les produits de contraste iodés,
- faire un point sur les nouvelles recommandations de bonne utilisation des produits de contraste iodés,
- connaître les questions/réponses pour une bonne délivrance à l'officine.

Introduction

L'utilisation en radiologie de composant iodé hydrosoluble a été proposée pour la première fois en 1923 par M. Osborne pour opacifier les voies urinaires.

Cependant la mauvaise qualité de l'opacification et l'importance des effets secondaires ont accéléré la recherche d'agents plus efficaces et mieux tolérés. (1)

Leur utilisation dans l'imagerie médicale permet :

- de rendre visible par leur rehaussement (prise de contraste) des structures non visibles en radiologie standard,
- d'étudier le rehaussement des vaisseaux, des organes et/ou des lésions pathologiques (scanographie injectée).

L'iode reste aujourd'hui le produit de contraste le plus fréquemment utilisé mais aussi celui qui nécessite le plus de précaution.

L'expertise étant limitée dans les produits de contraste iodés au cours du cursus universitaire, il y a un vif intérêt à développer de manière approfondie le sujet, d'autant plus que le nombre de délivrances augmente.

Pour y parvenir, nous aborderons les généralités sur les produits de contraste iodés ; ensuite nous analyserons les éléments à prendre en compte pour le radiologue; puis nous rentrerons au cœur du sujet en développant les risques et les précautions à prendre lors d'une injection de produit de contraste iodé ; pour finir nous élaboreront les éléments à prendre en compte pour le pharmacien.



Figure 1 : Scanner

¹ GENERALITES SUR LES PRODUITS DE CONTRASTE IODES

1.1 Définition des produits de contraste iodés

Les produits de contraste iodés sont utilisés pour majorer le contraste naturel des compartiments dans lesquels ces produits sont distribués ou éliminés.

Pour cela, ils peuvent donc être administrés par plusieurs voies :

- intraveineuse,
- intra-artérielle,
- intra-articulaire,
- orale.

La plupart du temps ils sont injectés par voie veineuse (pose d'un cathéter au niveau d'une veine du bras), et sont transportés par le sang jusqu'à l'organe à explorer.

Leur efficacité est directement proportionnelle à leur teneur en iode.

L'iode majore l'atténuation des rayons X essentiellement par effet photo-électrique.

Ils permettent une meilleure visualisation des organes tels que le cerveau, le rein, les vaisseaux sanguins, le foie, les articulations, l'estomac.... et leurs éventuelles anomalies.^{2,3}

1.2 Chimie des produits de contraste iodés

1.2.1 Structure de la molécule

La structure de base du produit de contraste iodé est un composé organique formé d'un noyau aromatique benzénique portant en position 1, une fonction carboxyle et en position 2, 4 et 6 un atome d'iode: on dit qu'il est tri-iodé.

Les atomes de carbone en position 3 et 5 sont porteurs de radicaux qui font la spécificité du produit de contraste iodé.

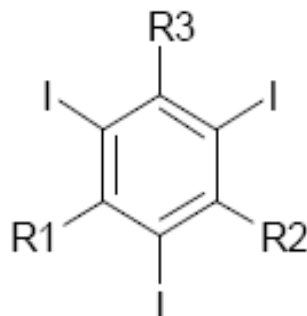


Figure 2 : Structure de base des produits de contraste iodés

Pour obtenir un bon contraste, il faut une grande quantité d'atomes d'iode par unité de volume exploré, c'est-à-dire un grand nombre de molécules contenant chacune plusieurs atomes d'iode.

Dans ces cas là, les produits de contraste avaient une osmolalité très élevée.

L'osmolalité exprime le nombre de particules osmotiquement actives exerçant une force sur les parois semi-perméables qui l'entourent, par kilogramme de solvant, ici l'eau.

Malheureusement, une forte osmolalité est responsable d'un appel d'eau intense des secteurs interstitiels et intracellulaires vers le secteur plasmatique, provoquant ainsi des effets locaux.

De nombreuses recherches ont donc permis, durant ces dix dernières années, d'abaisser cette osmolalité en exploitant différentes méthodes.

Aujourd'hui, les produits de forte osmolalité ne sont plus prescrits en intraveineux, ils laissent place aux produits de faible osmolalité.

Il existe désormais quatre types de produits de contraste iodés classés selon leur structure (monomère ou dimère) et leur ionicité (ionique ou non-ionique), monomère ionique :

- monomère non-ionique,
- dimère ionique,
- dimère non-ionique ^{1, 2, 4}

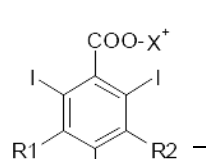
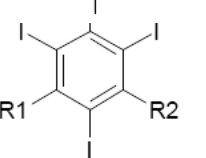
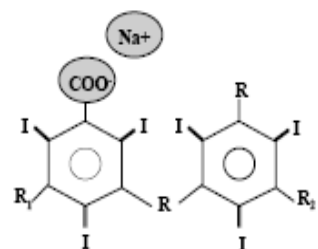
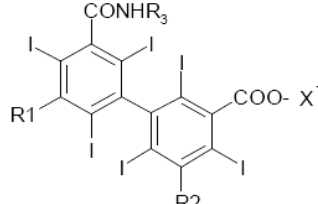
CARACTERISTIQUE		AUTRE NOM	STRUCTURE	FORMULE CHIMIQUE
MONOMERE	IONIQUE	produit de contraste tri-iodé	- 1 cycle benzénique - 3 atomes d'iode - RCOO- sur le carbone 3 neutralisé par le Na, la méglumine ou l'association des deux	
	NON-IONIQUE		- 1 cycle benzénique - 3 atomes d'iode - le carbone 3 contient une fonction amide	
DIMERE	IONIQUE	produit de contraste hexa-iodé	- 2 cycles benzéniques reliés par un pont aliphatique - 6 atomes d'iode - le carbone 3 du cycle 1 porte une fonction amide - le carbone 3 du cycle 2 porte une fonction acide	
	NON-IONIQUE		- 2 cycles benzéniques reliés par un pont aliphatique - 6 atomes d'iode - le carbone 3 du cycle 1 et le 3 du cycle 2 portent chacun une fonction amide	

Tableau 1 : Classification des produits de contraste iodés en fonction de leurs caractéristiques physico-chimique. ^{1, 2, 4, 5}

1.2.2 Classification des produits de contraste iodés

Ces quatre types de produits de contraste iodés sont généralement classés en fonction de leur osmolalité.

Une solution de produit de contraste iodé doit contenir le plus grand nombre d'atomes d'iode afin d'optimiser la radiodensité et avoir l'osmolalité la plus faible afin d'en limiter la toxicité.

Le concept du rapport R « iode/particule », correspond au rapport entre les atomes d'iode présent dans la molécule et le nombre d'ions à base d'iode en solution :

$$R = \frac{\text{atome d'iode dans la molécule}}{\text{particule en solution}}$$

Pour une concentration en iode donnée, plus le rapport R est faible, plus l'osmolalité de la solution de produit de contraste iodé est élevée. ^{1, 2, 4}

	HYPEROSMOLAIRE	DE FAIBLE OSMOLALITE		ISOOSMOLAIRE
OSMOLALITE (mOsm/kg)	1500 < osmolalité < 2200	600 < osmolalité < 800		osmolalité < 300
STRUCTURE DU PRODUIT DE CONTRASTE	monomère ionique	monomère non- ionique	dimère ionique	dimère non- ionique
RAPPORT R	3/2 = 1,5	3/1 = 3	6/2 = 3	6/1 = 6
DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE / PRINCEPS	amidotrizoate RADIOSELECTAN®	iopamidol IOPAMIRON®	ioxaglate HEXABRIX®	iodixanol VISIPAQUE®
	ioxithalamate TELEBRIX®	iohexol OMNIPAQUE®		iotrolan ISOVIST®
		ioversol OPTIJECT®		
		iopentol IVEPAQUE®		
		iopromide ULTRAVIST®		
		iobitridol XENETIX®		
		ioméprol IOMERON®		

Tableau 2 : Classification des produits de contraste iodés en fonction de leur osmolalité, structure et rapport R. ²

Chaque laboratoire a décliné, pour chacun de ses produits, plusieurs dosages et/ou volumes.

En effet les concentrations en iode et volumes de produit vont dépendre:

- de l'indication de l'examen (étude vasculaire ou parenchymateuse),
- du poids du patient (adaptation de la dose),
- de la fonction rénale.

De plus, les produits de contraste iodés peuvent être conditionnés de différentes manières:

- flacon de verre,
- flacon de polypropylène,
- seringue pré-remplie,
- poche souple en polypropylène.

Ces différents types de conditionnement permettent une meilleure reconnaissance entre les produits de contraste iodés.

Leur utilisation se fait par injection manuelle ou automatique.

Aujourd'hui les seringues pré-remplies sont de plus en plus utilisées, comme la poche souple de polypropylène. Elles permettent :

- d'éviter de remplir manuellement les seringues vides d'injecteur avant chaque examen, (gain de temps et meilleures conditions d'asepsie),
- une réduction des coûts (plus d'achat de seringue vide).

Le XENETIX® existe en poche souple, technique utilisée par le laboratoire GUERBET :

- pour se différencier des autres laboratoires en proposant un produit nouveau,
- parce qu'ils ont racheté l'entreprise MEDEX qui fabrique un injecteur en poche.

Vous trouverez ci-après une liste exhaustive de ce qui existe sur le marché en 2012.

	DCI	PRINCEPS	DOSAGE (mg d'iode/ml)	FORME	QUANTITE (ml)	LABORATOIRE
HYPEROSMOLAIRE (plus utilisé en intraveineux)	amidotrizoate	RADIOSELECTAN® urinaire et vasculaire 76%	370	flacon	20, 50, 100, 200	laboratoire SCHERING
	ioxithalamate	TELEBRIX® 30 mégлумine	300	flacon	30 et 100	laboratoire GUERBET
		TELEBRIX® 12	120		250	
		TELEBRIX® 35	350		100 et 200	
HYPOOSMOLAIRE	iopamidol	IOPAMIRON®	200	flacon	10 et 15	laboratoire BRACCO
			300		10, 50, 100, 200	
			370		20, 50, 100, 200	
	iohexol	OMNIPAQUE®	180	flacon	10	laboratoire GE Healthcare
			240		50 et 100	
			300		10, 50, 100, 150, 200	
			350		20, 50, 100, 150, 200	
	ioversol	OPTIJECT®	240	seringue injectable	50 et 125	laboratoire GUERBET
			300		50, 100, 150	
			350		50, 100, 150	
		OPTIRAY®	300	flacon	100 et 200	
			350		50, 100, 200	
	iopentol	IVEPAQUE®	150	flacon	100	laboratoire GE Healthcare
			200		50	
			250		20, 50	
			300	flacon	20, 100	
				flacon avec seringue et microperfuseur	50	
			350	flacon	100	
				flacon et seringue avec microperfuseur	50	
	iopromide	ULTRAVIST®	300	seringue préremplie	125	laboratoire BAYER SHERING
			300	flacon	20, 50, 100, 150, 200	
			370	seringue préremplie	125	
			370	flacon	20, 50, 100, 150, 200	
	iobiditrol	XENETIX®	350	flacon	20, 50, 60, 100, 150, 200	laboratoire GUERBET
				poche	100, 150, 200, 500	
	ioméprol	IOMERON®	150	flacon	50, 100, 250	laboratoire BRACCO
			200		50 et 100	
			250		50, 100, 200	
			300		50, 75, 100, 200	
			350		20, 50, 75, 100, 200	
			400		50, 75, 100, 150, 200	
	ioxaglate	HEXABRIX®	200	flacon	50	laboratoire GUERBET
			320		10, 20, 50, 100, 200	
ISO- OSMOLAIRE	iodixanol	VISIPAQUE®	270	flacon	20, 50, 100, 150, 200	laboratoire GE Healthcare
			320		20, 50, 100, 150, 200	
	iotrolan	ISOVIST®	300	flacon	10, 20	laboratoire BAYER SHERING

Tableau 3 : Classification des produits de contraste iodés existant sur le marché des médicaments. ⁶

1.3 Physiologie des produits de contraste iodés

1.3.1 Distribution des produits de contraste iodés

La distribution des produits de contraste iodés, après leur injection en intra vasculaire, résulte de leur petite taille et de leur réactivité très limitée avec les particules circulantes et les tissus.

Ce sont des molécules hydrophiles non liées aux protéines, leur répartition répond à un simple gradient de concentration molaire de part et d'autre des capillaires.

Ils ne subissent aucun métabolisme et n'ont pas d'organe cible.

Ils ne diffusent pas dans les territoires protégés par la barrière hémato-encéphalique, ni dans la zone intracellulaire sauf si celle-ci est lésée.

Ces caractéristiques font des produits de contraste iodés hydrosolubles des produits non spécifiques, simples traceurs des espaces extracellulaires.^{1, 2}

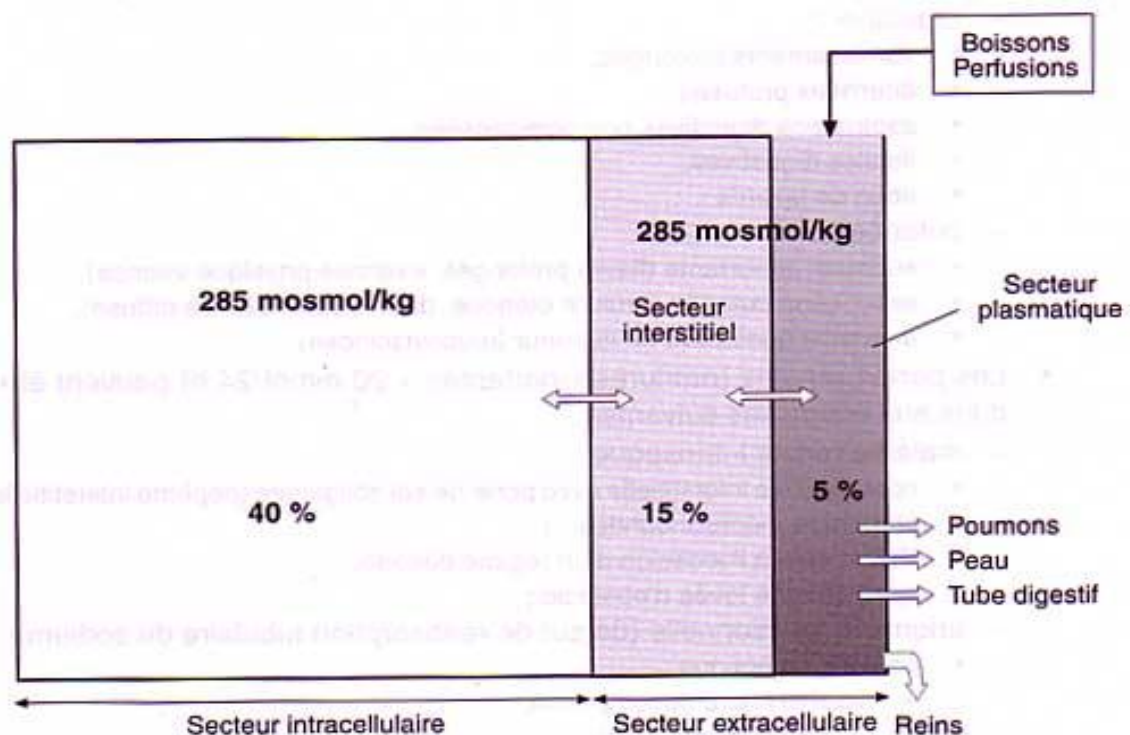
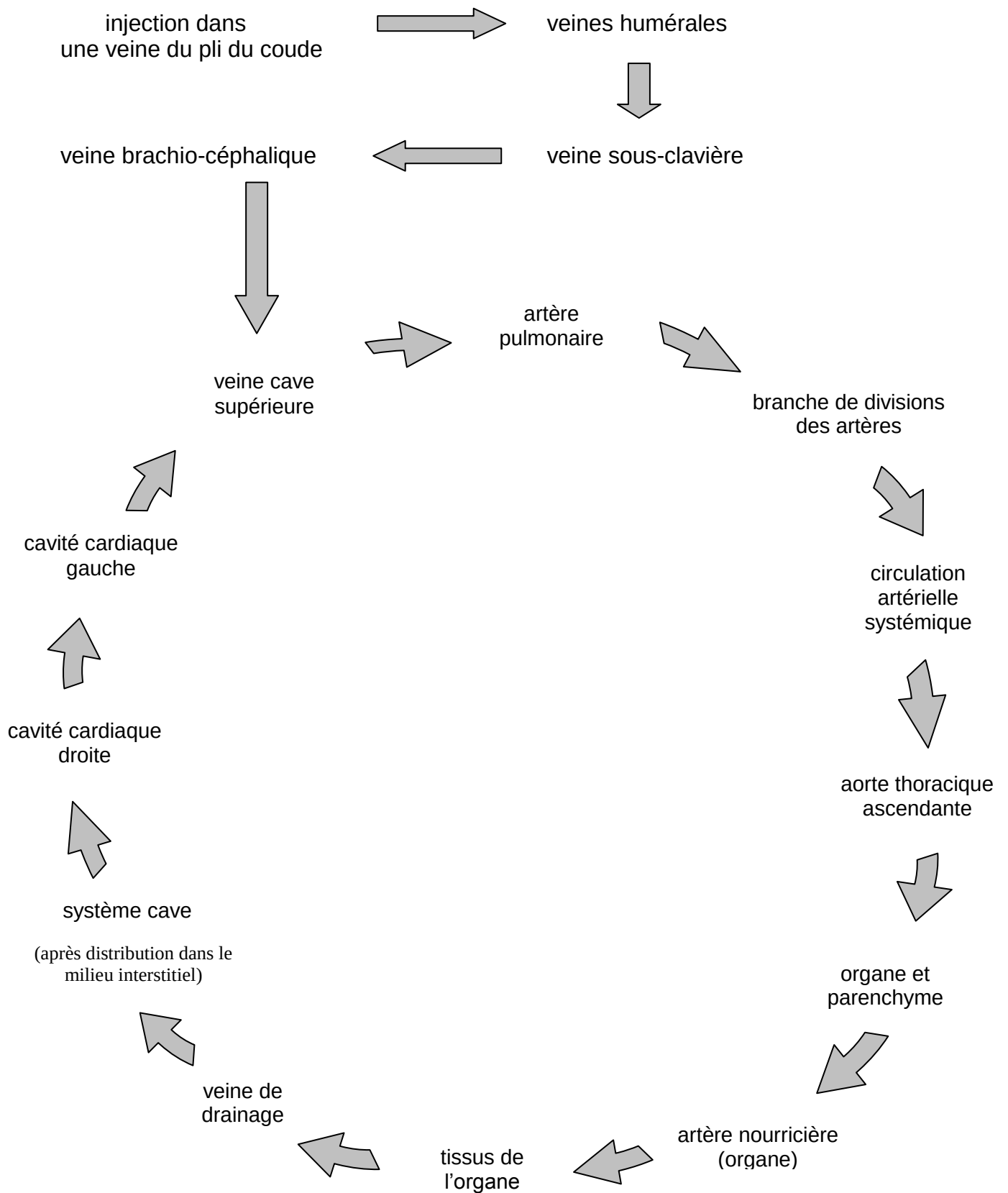


Figure 1.

Figure 3 : Schéma des secteurs intracellulaire et extracellulaire.⁷

1.3.2 Itinéraire du produit de contraste iodé au sein de l'organisme



1.3.2.1 L'aspect cinétique de la distribution

Après une injection de produit de contraste iodé, différents mouvements vont participer à la décroissance de leur concentration plasmatique.

1.3.2.1.1 La première phase de décroissance

La première phase de décroissance est très rapide. Elle recouvre :

- une **phase vasculaire**, de l'ordre de quelques secondes à une dizaine de secondes ; elle sera utilisée en angiographie, (Figure 4-1)
- une **phase interstitielle**, de l'ordre de la minute, qui correspond à la diffusion du produit de contraste du secteur plasmatique vers le secteur interstitiel, selon un gradient de concentration molaire, qui entraîne :

$$[\text{secteur plasmatique}] = [\text{interstitiel}].$$

Cette phase permet de différencier au niveau des parenchymes, l'interstitium normal du pathologique sur la base des modifications du volume de diffusion et de la perméabilité capillaire. (Figure 4-2) ^{2,8}

1.3.2.1.2 La seconde phase de décroissance

La seconde phase de décroissance, de l'ordre de quinze minutes, résulte de la clairance par élimination rénale avec un mouvement des produits de contraste iodés du secteur plasmatique vers le système collecteur.

Cette phase produit, du fait de la réabsorption de l'eau par le rein, une urine concentrée en produit de contraste iodé par rapport au secteur plasmatique. Ce sera la **phase urographique**.

Elle permet l'exploration des reins et de la vessie. (Figure 4-3) ^{2,8}

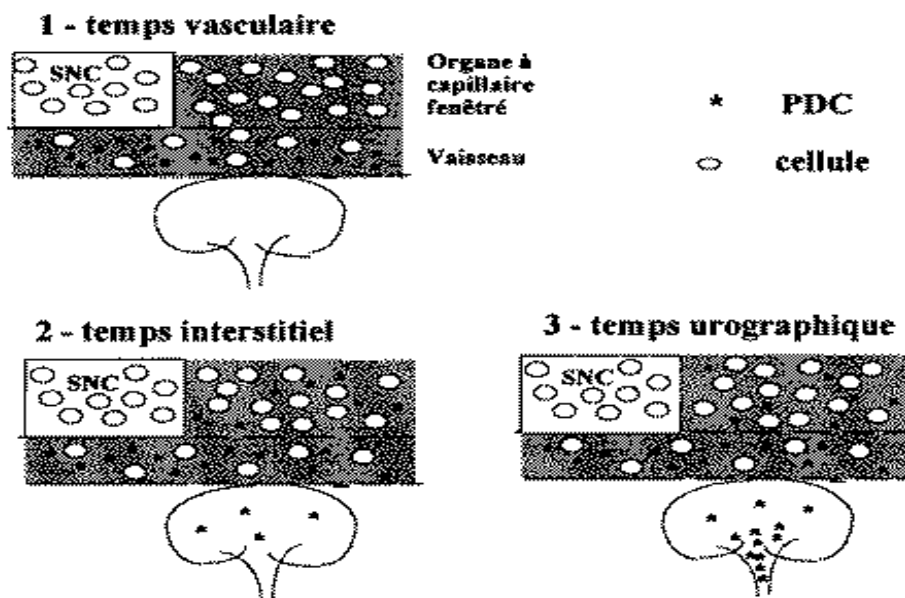


Figure 4 : Diffusion du produit de contraste iodé à différents temps (vasculaire, interstitiel, urographique). ⁸

1.3.3 Elimination rénale (captation glomérulaire)

L'élimination principale de ces produits est rénale (99%), par simple filtration glomérulaire sans sécrétion tubulaire ni réabsorption.

Les voies d'élimination secondaires ne deviennent significatives qu'en cas d'insuffisance rénale ; ainsi on peut observer une élimination :

- biliaire (jusqu'à 20% en cas d'insuffisance rénale),
- salivaire (quantitativement négligeable),
- sudorale et lacrymale (négligeable).

La demi-vie d'élimination plasmatique varie selon les produits. On l'estime entre 60 et 120 minutes.

Environ 70% de la dose injectée est donc retrouvée dans les urines 6h après l'injection et la quasi-totalité sera éliminée en 24h, sauf en cas d'insuffisance et/ou d'obstruction rénale. ²

² LES ELEMENTS A PRENDRE EN COMPTE POUR LE RADIOLOGUE

2.1 Produit de contraste iodé le plus faiblement osmolaire

L'osmolalité provoque sur l'artère rénale, après une brève vasodilatation :

- une vasoconstriction,
- une diminution du flux sanguin rénal,
- une diminution du débit de filtration glomérulaire.

On sépare ainsi les produits de contraste iodés de « haute » et de « basse » osmolalité. Cette dernière est l'élément déterminant qui a conduit à n'utiliser que les produits de contraste iodés de basse osmolalité (hypo-osmolaire et iso-osmolaire).

Comme expliqué précédemment les produits de contraste iodés hypo-osmolaires sont divisés en deux groupes les « non-ioniques » et les « ioniques ».

Dans la littérature, on remarque très souvent que les « non-ioniques » ont une meilleure tolérance et une innocuité par rapport aux « ioniques ».

En effet, contrairement aux « ioniques » qui se dissocient en solution pour former deux ions, les « non-ioniques » ne se dissocient pas.

Ceci permet d'abaisser leur osmolalité, à concentration d'iode équivalente.

Le radiologue préférera donc utiliser les produits de contraste iodés faible osmolalité et iso-osmolaire non-ioniques. ^{4, 9, 10}

2.2 Dosage et clairance de la créatinine

Il est important pour le radiologue d'évaluer la fonction rénale de façon standardisée avant toute administration de produit de contraste iodé.

Le dosage de la créatinine plasmatique isolément n'est pas suffisamment fiable pour détecter une diminution de la filtration glomérulaire. En effet, la créatinine sérique chez un sujet à capital néphronique normal ne s'élève que lorsque 50 à 75% des néphrons sont lésés. L'augmentation de la créatinine sérique signe toujours une insuffisance rénale, l'absence d'élévation ne permet pas de l'éliminer.

C'est pourquoi, on calculera la clairance de la créatinine avec la formule de Cockcroft et Gault, qui tient compte, en plus de la créatininémie, de l'âge, du sexe et du poids du patient.^{11, 12, 13, 14}

$$Cl_{Cr} = \frac{k \times [(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)}]}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

avec $k = 1,23$ chez l'homme et $1,04$ chez la femme⁵⁹

Ce résultat doit ensuite être rapporté à la surface corporelle pour normaliser le débit de filtration glomérulaire par $1,73\text{m}^2$:

$$\text{surface corporelle} = \frac{\sqrt{(\text{poids (kg)} \times \text{taille (cm)})}}{3600}$$

Ces équations permettent une estimation fiable du débit de filtration glomérulaire dans la pratique clinique courante.

Par contre, elles ne seront pas adaptées dans de nombreuses circonstances physiologiques ou pathologiques comme :

- les valeurs extrêmes d'âge (moins de vingt ans ou plus de soixante-quinze ans),
- l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2),
- les situations associées à un syndrome œdémateux (augmentation du compartiment extracellulaire : insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique),
- les situations de déshydratation,
- la grossesse.

La formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study) simplifiée, donne d'emblée un résultat normalisé pour la surface corporelle, mais demande l'utilisation d'un moyen de calcul électronique ou d'une règlette dédiée.^{11, 12}

En fonction de la valeur du débit de filtration glomérulaire, on pourra déterminer les différents stades de l'insuffisance rénale.

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Pas d'insuffisance rénale*	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire.
 * Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologiques ou/et biologiques ou/et morphologiques.

Figure 5 : Les différents stades de l'insuffisance rénale en fonction du débit de filtration glomérulaire. ¹⁵

2.3 Allergie connue aux produits de contraste iodés

Lorsque le radiologue reçoit un patient, il doit savoir s'il a déjà fait une allergie à un produit de contraste iodé.

Si le patient a fait une réaction après un scanner injecté, le radiologue doit :

- vérifier que c'était bien une allergie vraie,
- vérifier la molécule incriminée,
- savoir s'il y a eu réaction avec œdème de Quincke ; si c'est le cas, chercher une alternative à l'examen (IRM),
- prévoir la préparation avant l'injection (prémédication, surveillance du patient lors de l'injection).

Il faut être vigilant, car même une réaction cutanée moyenne à modérée lors d'une première injection est un risque de réaction d'hypersensibilité grave à la seconde.

2.4 Dose d'iode par kg de poids

Il est conseillé de limiter au maximum la dose d'iode par kilogramme de poids, en effet :

- 1 gI/kg est la dose à ne pas dépasser,
- 500mgI/kg est la dose conseillée,
- 300mg/kg est la dose jusqu'à laquelle on peut descendre en cas d'insuffisance rénale.

Pour avoir un bon contraste, il faut adapter la dose de produit de contraste iodé au poids du patient.

Cependant, le choix de la dose dépendra du radiologue et de l'indication de l'examen radiographique.

Une formule existe pour connaître le volume nécessaire à injecter au patient en fonction de la concentration du produit, la dose d'iode et le poids du patient.

$$\text{volume à injecter (ml)} = \frac{\text{dose d'iode (mgI)} \times \text{poids (kg)}}{\text{concentration (mgI/ml)}}$$

poids (kg)	concentration (300mgI/ml)	concentration (350mgI/ml)	dose (500mgI/kg)	volume de produit de contraste iodé pour	
				300mgI/ml	350mgI/ml
45	300	350	500	75	64
50	300	350	500	83	71
55	300	350	500	92	79
60	300	350	500	100	86
65	300	350	500	108	93
70	300	350	500	117	100
75	300	350	500	125	107
80	300	350	500	133	114
85	300	350	500	142	121
90	300	350	500	150	129
95	300	350	500	158	136
100	300	350	500	167	143
105	300	350	500	175	150
110	300	350	500	183	157
115	300	350	500	192	164
120	300	350	500	200	171
125	300	350	500	208	179
130	300	350	500	217	186

Tableau 4 : Quantité de volume à injecté pour un poids donné en fonction de la dose d'iode choisie (ici 500 mgI/kg) et de sa concentration (300 ou 350 mgI/ml).

2.5 Choix de la concentration

Pour un patient de poids donné et pour un volume de produit de contraste iodé déterminé, la concentration en iode régit la quantité de molécules d'iode administrée au sujet, elle-même influençant directement le rehaussement du parenchyme et des vaisseaux étudiés.

L'utilisation d'un produit de contraste iodé plus concentré permet d'obtenir un rehaussement artériel et portal plus important et donc une meilleure qualité d'angioscanner.

Pour les autres explorations, la concentration sera fonction :

- de l'organe à explorer,
- du type d'indication,
- du radiologue.¹⁰

2.6 Choix de la vitesse d'injection

De nos jours pratiquement toutes les injections se font par bolus unique ou répétés ou par injection rapide en moins d'une minute.¹⁷

2.7 Choix du débit d'injection

Les débits d'injection couramment utilisés varient de 2,5 à 5ml/s dans la littérature.

Tout d'abord, le choix du débit va dépendre de la taille du cathéter mis en place dans la veine du pli du coude ; cependant, on n'obtiendra pas un grand débit avec un petit cathéter.

En ce qui concerne l'angioscanner, le choix d'un débit à la partie haute de cette fourchette (4 à 5 ml/s) améliore la détection des lésions hypervasculaires et la qualité des images.

Pour l'uroscanner, un débit faible suffit car dans tous les cas le produit de contraste iodé sera éliminé par voie urinaire.¹⁰

2.8 Cas particulier de l'opacification digestive

Des produits de contraste iodés peuvent être utilisés pour obtenir une opacification digestive.

Dans ces cas là, ils ne sont pas injectés mais administrés par voie orale ou rectale, préalablement dilués avec de l'eau.

La dose à employer est adaptée :

- à l'âge du patient (adulte ou enfant),
- à la technique d'examen,
- à la voie d'administration.^{6, 18, 19}

Deux produits de contraste iodés seulement existent sur le marché :

DCI	PRINCEPS	DOSE (mg/ml)	FORME	QUANTITE (ml)	LABORATOIRE
ioxitalamate de mégлумine	TELEBRIX® GASTRO	300	flacon	50, 100	GUERBET
amidotrizoate de sodium et amidotrizoate de mégлумine	GASTROGRAFINE®	370	flacon	100	BAYER - SCHERING

Tableau 5 : Classification des produits de contraste iodés utilisés pour l'opacification digestive. ^{6, 18, 19}

3 RISQUES ET PRECAUTIONS LORS D'UNE INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE IODE

3.1 Quels sont les risques d'une injection de produit de contraste iodé

3.1.1 Allergie aux produits de contraste iodés

3.1.1.1 Mécanisme d'action des réactions d'hypersensibilité dû aux produits de contraste iodés

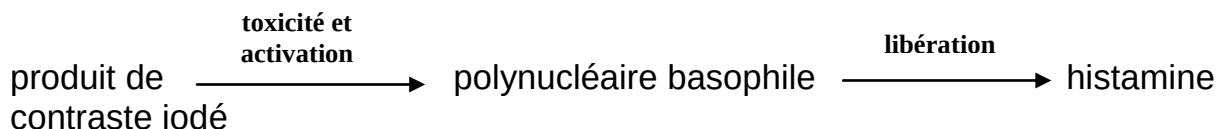
Une étude CIRTACI (Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Imagerie) a été réalisée en 2003 par l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris.

Cette étude a pu conclure que les mécanismes d'action de ces réactions sont les suivants :

- une histamino-libération non spécifique
- une anaphylaxie par IgE dépendante. ²⁰

3.1.1.1.1 Histaminolibération non spécifique

L'histaminolibération non spécifique est due à la toxicité directe du produit de contraste iodé sur les basophiles. Ceux-ci vont libérer de l'histamine en réponse à cette agression.



Cet effet est sans relation avec la présence d'iode par contre il dépend de :

- la dose du produit,
- la température du produit.

Cette libération débute souvent 10 minutes après l'injection et atteint son maximum en 45 minutes.

Ce mécanisme d'action est le plus souvent rencontré certainement parce que les sujets atopiques ont un effet histaminolibérateur plus marqué.

En général, l'histaminolibération non spécifique entraîne des réactions modérées progressives.

Ce sont les seules qui peuvent avoir une prémédication efficace. ^{4, 20, 21, 22, 23}

3.1.1.1.2 Anaphylaxie par IgE dépendante

L'antigène va activer les basophiles et les mastocytes qui vont libérer des médiateurs.

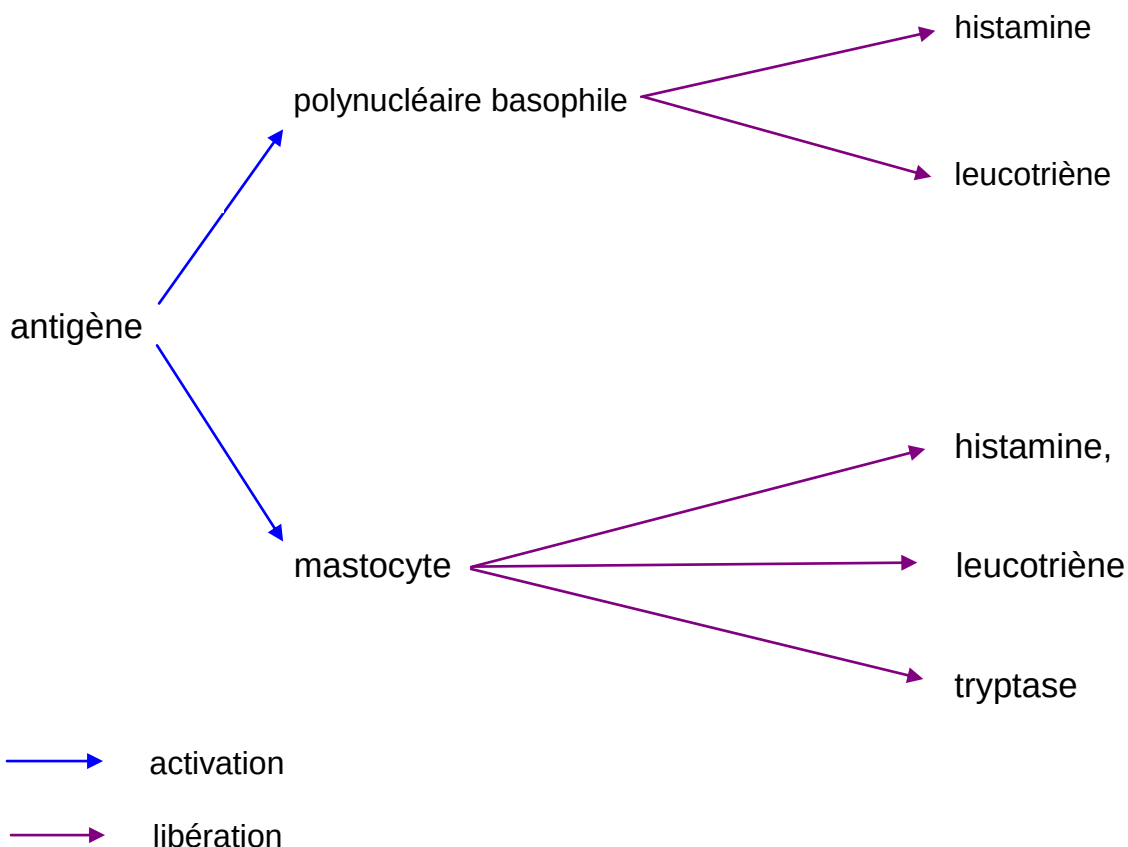


Figure 6 : Libération des différents médiateurs en fonction des cellules activées par l'antigène (produit de contraste iodé). ²⁰

Ce mécanisme d'action n'est pas dose-dépendant et il est plus rare.

L'anaphylaxie par IgE peut se produire lors du premier ou du second contact avec l'allergène, quelque soit sa quantité administrée.

Ces réactions sont souvent immédiates, généralisées et sévères, elles demandent un traitement rapide, efficace et adapté.²⁰

3.1.1.2 Signes cliniques

La description des signes cliniques et le délai de survenue de la réaction par rapport à l'introduction de l'allergène constituent un des points clés d'une réaction d'hypersensibilité immédiate.⁴

La Classification de Ring et Messmer des réactions d'hypersensibilité immédiates en fonction de leur gravité est couramment utilisée en France.

Cette classification permet de stratifier en quatre grades de gravité clinique croissante, les signes cliniques des réactions d'hypersensibilité de type immédiat.

Elle doit être connue car elle permet également de guider le traitement lors d'une réaction d'hypersensibilité.²⁴

Cette classification a été rétablie dans le tableau suivant :

GRADE	PEAU-MUQUEUSE	GASTRO- INTESTINALE	RESPIRATOIRE	CARDIO- VASCULAIRE	MISE EN JEU DU PRONOSTIC VITAL
I	-érythème généralisé - urticaire localisée ou étendue - œdème de la face - œdème des muqueuses	- aucun	- aucun	- aucun	NON
II	- idem	- nausées importantes à distance de l'injection - vomissements et diarrhées parfois	- toux - dyspnée - sibilants	- tachycardie > 30% - hypotension (chute systolique > 30%)	
III	- idem	- vomissements et/ou - diarrhées	- bronchospasme - cyanose	- collapsus cardio- vasculaire - tachycardie - troubles du rythme cardiaque	OUI
IV	- idem	- idem	- arrêt respiratoire	- arrêt circulatoire	

Tableau 5 : Classification de Ring et Messmer.²⁰

3.1.2 Néphrotoxicité des produits de contraste iodés

3.1.2.1 Le rôle des produits de contraste iodés

3.1.2.1.1 Définition

Il n'existe pas de définition réellement consensuelle de l'insuffisance rénale aiguë aux produits de contraste iodés.

Les deux définitions les plus communément admises et retenues dans les études récentes sont :

- une augmentation de plus de 25% de la créatininémie de base (élévation relative de la créatininémie, elle n'a pas la même signification chez un patient avec une insuffisance rénale modérée ou sévère)
- une augmentation de 44 $\mu\text{mol/l}$ (0.5mg/dl) de la valeur de la créatininémie (élévation absolue quel que soit le taux de base)

Ces augmentations surviennent dans les 48 à 72 heures qui suivent l'injection du produit de contraste iodé.

Aujourd'hui, c'est la seconde définition qui est préférée. ^{11, 12, 25, 26}

3.1.2.1.2 Mécanisme d'action

Les produits de contraste iodés entraînent une insuffisance rénale uniquement en cas de facteurs de risque associés.

Les mécanismes de cette insuffisance rénale incluent :

- une déformation des globules rouges et une augmentation de la viscosité sanguine, dues à l'osmolalité du produit de contraste iodé,
- une vasoconstriction de l'artère afférente du glomérule,
- une toxicité directe sur les cellules tubulaires,
- une production excessive de radicaux libres.

Tous ces mécanismes aboutissent à une hypoperfusion de la médulla rénale et donc à une nécrose tubulaire aiguë. ^{11, 12, 27, 28}

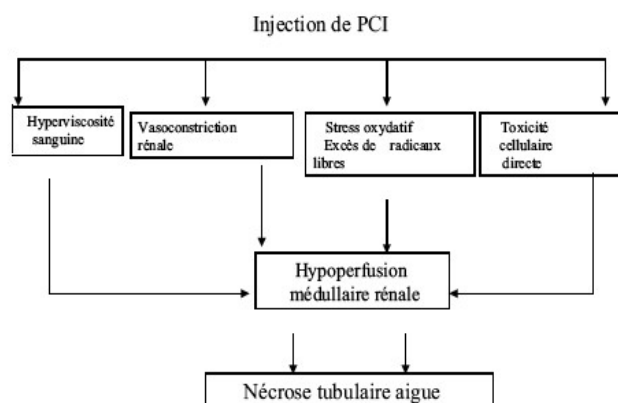


Figure 7 : Les conséquences d'une injection de produit de contraste iodé sur les reins. ²⁸

3.1.2.2 L'origine multifactorielle de la néphropathie des produits de contraste iodés

3.1.2.2.1 Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë liés aux produits de contraste iodés sont :

- l'insuffisance rénale chronique,
- le diabète avec néphropathie,
- la déshydratation,
- l'hypoperfusion rénale,
- les personnes âgées (plus de 75 ans),
- les médicaments néphrotoxiques,
- le volume de produit de contraste iodé,
- la répétition des injections,
- d'autres comorbidités (myélome,...). ^{11, 29}

3.1.2.2.1.1 Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique sera un facteur de risque plus ou moins important de néphrotoxicité en fonction de :

- la clairance de la créatinine du patient,
- les facteurs de risque que présente le patient. ¹⁶

RISQUE DE NEPHROTOXICITE	CLAIRANCE DE LA CREATININE	FACTEUR DE RISQUE
FAIBLE	< 50ml/min	- pas de facteurs de risque
MODERE	< 50ml/min	- diabète - âge > 70 ans - insuffisance cardiaque - déshydratation et hypovolémie efficace - myélome - prise de médicaments néphrotoxiques - protéinurie
FORT	< 30ml/min	- diabète - dysfonctionnement cardiaque

Tableau 6 : Le degré de risque d'avoir une néphrotoxicité après injection de produit de contraste iodé en fonction de la clairance de la créatinine et des facteurs de risque associés. ¹⁶

3.1.2.2.1.2 Le diabète avec néphropathie

Un diabétique sans insuffisance rénale n'est pas un facteur de risque particulier de la néphropathie induite par l'injection de produit de contraste iodé contrairement à un diabétique avec une insuffisance rénale chronique.

Le diabétique avec insuffisance rénale traité par metformine risque d'avoir une mauvaise élimination de celle-ci, ce qui entraîne :

- une augmentation de sa concentration dans le sang,
- une possible acidose lactique.^{13, 26}

3.1.2.2.1.3 Hypoperfusion rénale

Les patients atteints des pathologies suivantes risquent d'avoir une hypoperfusion rénale :

- la déshydratation,
- l'hypotension,
- l'hypovolémie,
- le syndrome néphrotique,
- la cirrhose décompensée,
- l'hémodynamique précaire,
- l'insuffisance cardiaque...¹¹

3.1.2.2.1.4 L'âge du patient

Chez le sujet âgé, surtout de plus de 70 ans, on aura plus de risque, car ils ont très souvent un taux de filtration glomérulaire diminué par rapport à l'adulte jeune.

De plus, à leurs âges, d'autres facteurs comme le diabète, l'insuffisance cardiaque ou la déshydratation viennent fréquemment s'ajouter.^{12, 26}

3.1.2.2.1.5 Les médicaments néphrotoxiques

Les médicaments néphrotoxiques sont aussi des cofacteurs de risque de part leur toxicité directe ou indirecte sur les tubules des reins.

Ceux qui demandent une attention plus particulière sont :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- les aminosides,
- les diurétiques,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- les antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II,
- le traitement par chimiothérapie.^{14, 26, 30}

3.1.2.2.1.6 La dose injectée de produit de contraste iodé

Il existe une relation entre l'effet et le volume de produit de contraste iodé injecté sur la toxicité rénale : plus la quantité de produit de contraste iodé injecté est faible, plus la toxicité sur le rein est moindre.¹³

3.1.2.2.1.7 La répétition d'injections des produits de contraste iodés

La répétition trop fréquente d'injections de produit de contraste iodé est un facteur de risque de néphrotoxicité.¹³

Quand cela est possible, il faut respecter un intervalle d'au moins trois à cinq jours entre deux injections. On conseillera d'aller jusqu'à deux semaines d'intervalle chez les patients les plus à risque.

Cela permet en particulier de confirmer que la première injection n'a pas été responsable d'une insuffisance rénale aiguë car la deuxième injection pourrait alors avoir des conséquences délétères en cas d'insuffisance rénale aiguë.^{11, 16}

3.1.2.2.1.8 Le myélome multiple

Les patients atteints de myélome ont longtemps été considérés comme un risque d'insuffisance rénale aiguë post injection de produit de contraste iodé.

Cette maladie entraîne dans deux tiers des cas, la précipitation de cylindres formés par l'interaction de chaînes légères monoclonales dans la lumière du tubule distal.

Les myélomes multiples surtout de forte masse tumorale secrètent de grandes quantités de chaîne légères dépassant les capacités de réabsorption tubulaire proximale, et aboutissant à une insuffisance rénale aiguë.

Ce phénomène est augmenté si les patients sont atteints d'autres facteurs de risque comme :

- une déshydratation,
- une hypercalcémie,
- une infection,
- une prise de médicaments néphrotoxiques.

Aujourd'hui, on évite cette complication en traitant les facteurs de risque associés au myélome. Il faut surtout faire attention à la déshydratation et à l'hypercalcémie.^{11, 14,}

3.1.3 L'acidose lactique sous metformine

3.1.3.1 Physiopathologie

Le mécanisme précis par lequel la metformine peut provoquer une acidose lactique reste encore peu connu.

Un surdosage en metformine entraînerait une hyperlactacidémie par les mécanismes suivants :

- inhibition de la néoglucogenèse hépatique empêchant la métabolisation du lactate produit par le muscle,
- inhibition du complexe 1 de la chaîne mitochondriale respiratoire accélérant la glycolyse, et orientant le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie, ce qui entraînerait :
 - une baisse de la consommation en O₂,
 - une augmentation de la production de lactate. ³²

Petit rappel schématique du cycle du glucose :

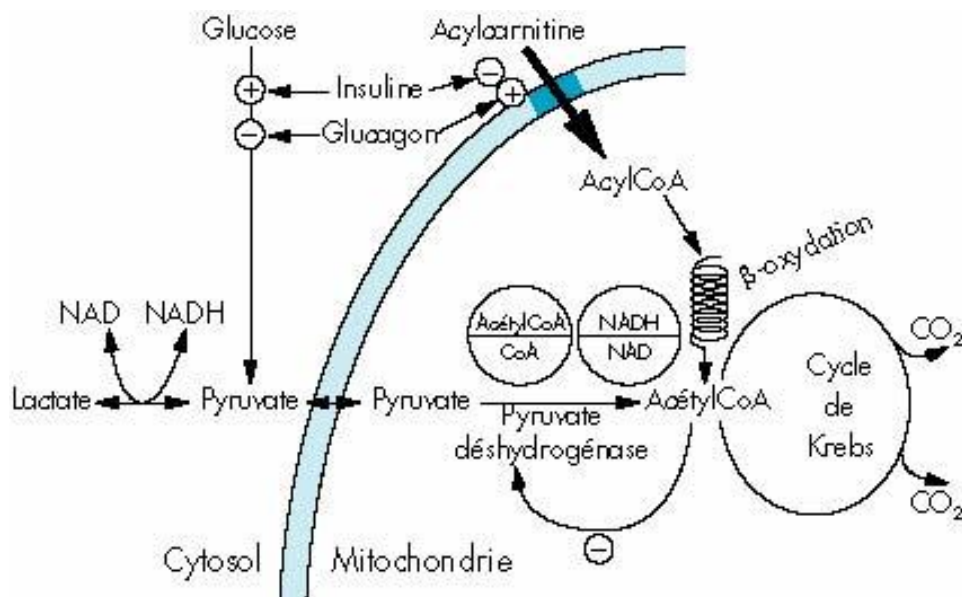


Figure 8 : Cycle du glucose ³³

Le risque de surdosage en metformine est majoré chez les sujets :

- âgés (insuffisance rénale fréquente et asymptomatique),
- ayant une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique,
- déshydratés
- sous traitements avec des médicaments néphrotoxiques (aminosides), ou autres (inhibiteur de l'enzyme de conversion et dérivés, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens...).

Dans ces cas là, la metformine voit sa demi-vie prolongée de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine. ^{12, 34}

3.1.3.2 Tableau clinique et biologique

Le tableau clinique de l'acidose lactique présente généralement :

- un syndrome douloureux prodromique qui doit attirer l'attention :
 - douleurs diffuses,
 - crampes musculaires,
 - douleurs abdominales et thoraciques.
- des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) peuvent être associés.

Le tableau biologique associe une acidose métabolique organique avec :

- un pH inférieur à 7.35,
- une lactatémie supérieure à 5mmol/l. ³⁵

3.1.4 Extravasation de produit de contraste iodé

Le risque d'extravasation est plus fréquent depuis la généralisation de l'injection automatique, il représente 0.04 à 0.9% des injections. ³⁶

Les extravasations se caractérisent par une évolution imprévisible :

- on peut avoir un risque de nécrose des téguments et des structures sous-jacentes
- à long terme des séquelles fonctionnelles (vasculaire et neurologique) peuvent survenir dues au développement de tissus fibreux cicatriciels profonds. ^{36, 37}

3.1.4.1 Facteurs de risque et/ou de gravité

LIES AUX	FACTEURS DE RISQUE ET/OU DE GRAVITE
PATIENTS	- les âges extrêmes (nourrisson, enfant, personne âgé), - les troubles de la conscience, - les atteintes vasculaires (troubles de la vascularisation artérielle, du drainage veineux ou lymphatique), - les troubles trophiques (défaillance de la circulation au sein d'un organe).
SITES D'INJECTION	- les zones avec une trop faible abondance du tissu sous-cutané (le dos de la main, du poignet, du pied, ou la cheville....), - l'utilisation d'une ancienne perfusion, - l'injection en amont d'un site de ponction récent, - pansement masquant le site d'injection (retarder le diagnostic).
TECHNIQUES D'INJECTION	- l'utilisation d'une aiguille (moins de risque avec un cathéter), - l'utilisation d'un injecteur automatique (être encore plus vigilant chez les patients avec facteurs de risque).
PRODUITS DE CONTRASTE IODES	- hyperosmolaires, - comportant des sels de méglumine, - ioniques, - injectés en trop grande quantité,

Tableau 7 : Les facteurs de risque et/ou de gravité d'une extravasation liés à différents paramètres (le patient, le site d'injection, la technique d'injection, ou le produit de contraste iodé). ^{36, 37, 38}

3.2 Quelles sont les précautions à prendre avant et après une injection de produit de contraste iodé

3.2.1 En cas d'allergie connue

3.2.1.1 Allergie connue aux produits de contraste iodés

3.2.1.1.1 Avant l'examen

3.2.1.1.1.1 Prémédication d'une éventuelle réaction d'hypersensibilité

Le principe de la prescription d'une prémédication avant un examen avec injection de produit de contraste iodé était très répandu.

En effet, une étude en 1991 a mis en évidence que 91% des radiologues prémédiquaient les patients qu'ils considéraient à haut risque.

Ce n'est plus le cas à l'heure actuelle,

La seule prévention d'une réaction allergique correspond à la non-introduction de l'allergène.

Toute injection du produit de contraste iodé et la prescription d'une prémédication doivent être motivées et validées par le radiologue, après évaluation du rapport bénéfice-risque.

Il n'y a pas d'accord unanime sur le type de prémédication et les populations qui doivent en bénéficier.

Les pratiques françaises tendent souvent, quand elles ont lieu, à préconiser des durées de trois jours sur la base d'association médicamenteuse : anti-histaminique H1 et corticoïdes.

Certains textes estiment que seuls les patients susceptibles de refaire une réaction d'hypersensibilité à un produit de contraste iodé seraient justifiables d'une prémédication.^{39, 40, 41}

3.2.1.1.2 Quel traitement ?

TYPE DE MEDICAMENT	ANTI-HISTAMINIQUE H1		CORTICOIDE	
DCI/PRINCEPS	desloratadine	AERIUS®	prednisone	CORTANCYL®
	loratadine	CLARITYNE®	prednisolone	SOLUPRED® HYDRO- CORTANCYL®
	féxofénadine	TELFAST®	methyl- prednisolone	MEDROL®
	hydroxyzine	ATARAX®		
	cétirizine	VIRLIX® ZYRTEC®		
MODE D'ACTION	- blocage réversible et compétitif des récepteurs à l'histamine, - action antagoniste sur les récepteurs, - les récepteurs sont présents sur: • les terminaisons nerveuses, • les muscles lisses, • les cellules glandulaires.		- diminution de la libération des leucotriènes, par diminution de la synthèse de leur précurseur : acide arachidonique	
INDICATION	- prévenir la symptomatologie secondaire à la stimulation par l'histamine comme: • le bronchospasme, • la tachycardie, • l'effet dromotrope positif, • la vasoconstriction artérielle, • la vasodilatation artériolaire .		- action anti-inflammatoire, - action décongestionnante.	
EFFETS INDESIRABLES	- effet sédatif (surtout ATARAX®) - effet parasympholytique: • sécheresse buccale • mydriase et trouble de la vue • constipation • rétention d'urine - trouble du rythme avec torsade de pointe : accentué lors d'une association à d'autres médicaments entraînant des torsades de pointes (rare).		- corticothérapie de courte durée donc moins d'effets secondaires, on aura des troubles de type : • digestifs (douleur d'estomac, ulcère gastro-duodénal), • métaboliques (rétention hydrosodée), • infectieux (infection bactérienne, mycose), • cutanés (acné, retard de cicatrisation)	

Tableau 8 : Le mode d'action, l'indication et les effets indésirables des médicaments utilisés pour la prémédication des allergies aux produits de contraste iodés. ^{22, 39, 40, 41, 42.}

3.2.1.1.3 Quelle est l'efficacité de ces prémédications ?

Le bénéfice des différents protocoles de prémédication proposés n'est pas démontré puisqu'ils n'empêchent pas la survenue de réactions sévères.

On a beaucoup de mal à connaître l'efficacité de ces protocoles de prémédication car la plupart des travaux :

- ne sont pas randomisés,
- les prescriptions de prémédication et l'heure d'administration sont différentes d'une étude à l'autre, et il n'y a pas d'adaptation de la posologie par rapport au poids du patient.
- leurs tests excluent souvent les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité avec un produit de contraste iodé.
- les réactions cliniques observées sont classées en fonction de leur sévérité clinique et chaque auteur définit sa propre classification.

Suite à ces nombreuses différences, il est impossible de comparer ces études entre-elles.

Malgré tout, de nombreux tests montrent que l'association d'antihistaminique H1 et de glucocorticoïde aurait des effets bénéfiques :

- une étude en 2006 a prouvé que cette association entraînait moins de signes cutanés, respiratoires et cardiovasculaires,
- une autre étude, a démontré qu'il y avait moins de réactions lors d'un nouvel examen avec cette association chez des patients ayant déjà présentés une réaction d'hypersensibilité.³⁹

3.2.1.1.2 Après l'examen

Si le patient a une réaction d'hypersensibilité immédiate assez marquée, la démarche à suivre sera la suivante.

3.2.1.1.2.1 Bilan biologique

La dégranulation cellulaire des basophiles ou des mastocytes est mise en évidence par la mesure des concentrations plasmatiques en histamine et en tryptase.

Les concentrations de ces deux médiateurs sont d'autant plus augmentées que la clinique est grave.^{4, 43}

3.2.1.1.2.1.1 Histamine

On estime qu'il y a une augmentation de la concentration d'histamine dans le plasma lorsque sa concentration est supérieure à 10mmol/l.

Le pic est immédiat et la demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes.

Les prélèvements doivent être faits dans un temps restreint en fonction du grade de la classification de Ring et Messmer.^{4, 43}

GRADE DE LA REACTION	LE PRELEVEMENT SANGUIN DOIT ETRE FAIT SOUS
I II	< 30 minutes
III IV	< 2 heures

Tableau 9 : Les délais des prélèvements sanguins pour doser l'histamine en fonction du grade de la classification de Ring et Messmer. ^{4, 43}

3.2.1.1.2.1.2 Tryptase

Une concentration en tryptase supérieure à 25 µg/l affirme l'activation mastocytaire d'origine allergique.

De même que pour l'histamine il y aura un délai à respecter pour faire les prélèvements en fonction des grades. ^{4, 43}

GRADE DE LA REACTION	LE PRELEVEMENT SANGUIN DOIT ETRE FAIT SOUS
I II	15 à 60 minutes
III IV	30 minutes à 2 heures

Tableau 10 : Les délais des prélèvements sanguins pour doser la tryptase en fonction du grade de la classification de Ring et Messmer. ^{4, 43}

3.2.1.1.2.2 Bilan cutané

3.2.1.1.2.2.1 Fonctionnement et intérêt

Le bilan cutané doit être réalisé par un allergologue entraîné aux tests cutanés médicamenteux.

Les tests cutanés à lecture immédiate correspondent en allergologie au diagnostic des réactions IgE-dépendantes.

Lors de celui-ci, le traitement de fond y compris les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ne doit pas être arrêté. Par contre, il faut stopper les antagonistes de récepteur H1 et les vasoconstricteurs qui pourraient modifier la réactivité cutanée.

Les tests cutanés doivent être pratiqués six à huit semaines après la réaction clinique, ce délai étant nécessaire en raison d'une anergie cutanée qui succède à la survenue d'une réaction allergique immédiate.

La réactivité cutanée doit être évaluée au moyen de :

- deux témoins positifs (histamine 10mg/ml et phosphate de codéine à 9%)
- un témoin négatif (sérum salé isotonique phénolé à 5% ou solution glycinée).

Ces témoins servent de comparatifs aux tests cutanés médicamenteux.

Il existe deux types de tests cutanés : les prick-tests dans un premier temps puis l'intradermoréaction.

Ces tests permettront :

- de confirmer ou d'infirmer le mécanisme IgE-dépendant de la réaction,
- d'identifier le produit de contraste iodé responsable,
- de procéder à son éviction définitive,
- de rechercher une sensibilité croisée,
- d'autoriser un ou plusieurs produits de contraste iodés, qui ne donnent pas de réactions.

Si les tests sont positifs, un compte-rendu du bilan allergologique sera adressé au radiologue, ainsi qu'au médecin traitant et une carte d'allergique sera remise au patient en fin de consultation ; la déclaration au centre de pharmacovigilance doit être faite.^{4, 43}

3.2.1.1.2.2.2 Prick-test

Les tests cutanés sont débutés par des prick-test avec des produits de contraste iodés purs ou dilués au 1/10^{ème} en fonction de la gravité de la réaction.

Généralement réalisé sur la face antérieure de l'avant-bras, il se fait parfois au niveau du dos en fonction des caractéristiques cutanées.

Le prick-test correspond à une poncture de l'épiderme au centre d'une goutte de produit de contraste iodé déposée sur l'avant-bras pure ou diluée.

Le test sera positif, si au bout de 15-20 minutes, il apparaît une papule au moins égale à la moitié du témoin positif et qui doit être supérieure au témoin négatif.

Lorsque le prick-test est positif avec le produit de contraste iodé suspecté, la réalisation de l'intradermoréaction sera discutée en fonction de l'intérêt du patient. Mais elle peut être utile pour servir de référence aux autres intradermoréactions lors de la recherche d'une sensibilisation croisée avec les autres produits de contraste iodés.

Si celui-ci est négatif, il convient de passer aux intradermoréactions.^{4, 40, 43}

3.2.1.1.2.2.3 Intradermoréaction

L'intradermoréaction correspond à l'injection dans le derme d'un volume de 0.02 à 0.05ml du produit de contraste iodé dilué ou non qui permet d'obtenir une papule d'injection de 3 à 5mm.

Le choix de la dilution pour débiter les intradermoréactions avec les produits de contraste iodés suspectés dépend de la gravité de la réaction clinique en fonction de la classification de Ring et Messmer et de la positivité du prick-test.

Lorsque le prick-test est négatif, on réalise une intradermoréaction dans le dos où la surface est plus vaste et le revêtement cutané plus ferme, plus stable, moins modifié par l'âge, en particulier pour ce qui concerne sa partie supérieure.

Le test est positif si la papule d'œdème obtenue 15 à 20 minutes après sa réalisation correspond au minimum au doublement de la papule d'injection (papule d'œdème/papule d'injection > 2) et est entourée d'un halo d'érythème prurigineux.^{4, 40, 43}

3.2.1.1.2.2.4 Sensibilisation croisée

La recherche d'une sensibilité ou réactivité croisée avec les autres produits de contraste iodés au moyen de prick-test et d'intradermoréaction est indispensable.

Le choix de la dilution initiale dépendra de la gravité de la réaction, de la concentration du produit de contraste iodé ayant positivé l'intradermoréaction avec le produit de contraste iodé responsable de la réaction. Si les tests cutanés sont négatifs à 1/10^{ème} avec tous les produits de contraste iodés, la concentration pure peut être utilisée pour la réalisation des intradermoréactions.

Cette étape permettra de déterminer :

- les produits de contraste iodés qui ont une structure semblable à celle du produit incriminé,
- les produits de contraste iodés n'ayant pas entraîné de réaction et donc pouvant être utilisés chez ce patient lors d'un prochain examen avec injection de produit de contraste iodé. ^{4, 43}

3.2.1.1.2.2.5 Diagnostics différentiels

Si les tests cutanés sont négatifs, un autre diagnostic doit être envisagé en fonction de l'histoire clinique comme une réaction d'hypersensibilité immédiate non allergique (histaminolibération non spécifique).

Les autres diagnostics possibles appartiennent aux diagnostics différentiels (malaise vagal, hypoglycémie...). ⁴

3.2.1.2 En cas d'atopie, d'asthme

Dans la plupart des centres de radiologie, ou des centres hospitaliers, les radiologues mettent en place, chez un patient asthmatique ou atopique, une prémédication identique à celle utilisée lors d'une réaction connue aux produits de contraste iodés.

3.2.1.2.1 Asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches, qui implique différents type de cellules et de nombreux médiateurs.

L'inflammation bronchique est une réponse à une agression (allergènes, irritants non spécifiques,...) qui se traduit par :

- un œdème
- une dégranulation des cellules inflammatoires (mastocytes, basophiles, polynucléaires neutrophiles...),
- une libération de médiateurs par ces cellules (l'histamine, les leucotriènes provoquant une bronchoconstriction).

L'injection de produit de contraste iodé peut aggraver la symptomatologie de l'asthmatique par activation non spécifique des mastocytes pulmonaires et des basophiles sanguins.

Le radiologue suit la procédure suivante chez l'asthmatique :

- s'assurer que l'asthme est équilibré pour éviter toute aggravation,

- demander un avis pneumologique,
- prescrire une prémédication avec association d'un anti-histaminique H1 et d'une corticothérapie,
- prescrire un produit de contraste de basse osmolalité non-ionique,
- surveiller particulièrement avant, pendant et après l'injection de produit de contraste iodé.^{40, 44, 45}

3.2.1.2.2 Atopie

L'atopie est une prédisposition héréditaire à produire de manière excessive des immunoglobulines de type E au contact d'allergènes naturels et de développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate.

Ce terme d'atopie regroupe :

- le rhume des foins,
- les rhinites allergiques,
- l'asthme allergique,
- l'allergie alimentaire,
- l'urticaire aiguë.

Ce terme d'atopie ne regroupe pas :

- une dermite cutanée professionnelle (dermites de contact),
- des réactions « allergiques » ou d'intolérance médicamenteuse,
- une urticaire simple,
- une allergie aux venins d'hyménoptères.

Dans le cas d'une atopie, il n'y a pas de recommandation particulière dans la littérature.

Cependant, dans la plupart des centres de radiologie de France une prémédication avec un anti-histaminique H1 est mise en place avant l'injection de produit de contraste iodé.⁴⁰

3.2.2 Cas particulier : l'anxiété

Le radiologue aura régulièrement des patients qui ont tendance à être :

- angoissé par l'injection du produit de contraste iodé,
- claustrophobe,
- stressé à cause d'une éventuelle réaction allergique....

Ce type d'individu peut être à risque de déclencher une légère réaction cutanée suite à leur angoisse.

Pour ces personnes anxieuses, le radiologue préférera prémédiquer par un anti-histaminique H1 sédatif comme :

- hydroxysine : ATARAX® à la posologie maximale de 1.5mg/kg la veille et 2 heures avant l'injection.

Dans ce cas, les personnes seront accompagnées et raccompagnées par une tierce personne le jour de l'examen pour éviter la conduite en état de somnolence.⁴⁶

3.2.3 Chez l'insuffisant rénal

Chez un patient qui est insuffisant rénal, une des premières questions que l'on va se poser, c'est « est ce que ce patient a des facteurs de risque associés ? ».

Si c'est le cas on pèsera le rapport bénéfice-risque d'une injection, on proposera éventuellement un examen sans injection de produit de contraste ou un autre examen (échographie, IRM...).²⁶

3.2.3.1 Précaution avant injection de produit de contraste iodé

Dans un premier temps il faudra s'assurer que le patient n'a pas subi d'examen avec injection de produit de contraste iodés au minimum dans les trois jours qui précèdent le nouvel examen.

Si c'est le cas, on pourra mettre en place la procédure suivante.³⁰

3.2.3.1.1 Avis d'un néphrologue

En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé de demander un avis néphrologue. Celui-ci évaluera le bénéfice-risque d'une injection de produit de contraste iodé chez le patient insuffisant rénal avec le radiologue.

3.2.3.1.2 Dosage de la créatinine et estimation de la créatinine

Le patient reçoit avec sa convocation, une ordonnance pour réaliser le dosage de la clairance de la créatinine.

Ce dosage (ou la disponibilité d'un dosage datant de moins de trois mois en l'absence d'événement intercurrent) avant l'injection de produit de contraste est d'autant plus recommandé en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque.³⁰

3.2.3.1.3 Hydratation du patient

L'hydratation pourra se faire de deux manières :

- **per os** : deux litres d'eau contenant du sodium et du bicarbonate pendant les 24 heures précédents l'examen (à la maison par exemple eau de vichy)
- **par voie intraveineuse** : si le patient ne peut pas boire, on passera 100 ml/h de sérum physiologique salé isotonique ou bicarbonaté isotonique 12 heures avant l'examen. (à l'hôpital)^{26, 30}

3.2.3.1.4 Arrêt des traitements

Le radiologue doit faire preuve d'une certaine vigilance vis-à-vis des médicaments pris par le patient insuffisant rénal :

MEDICAMENTS	ARRET AVANT L'EXAMEN ?
metformine	le matin de l'examen
anti-inflammatoire non stéroïdiens	24 heures avant l'examen
diurétique	24 heures avant l'examen
aminoside	en fonction des résultats de clairance de la créatinine
inhibiteur de l'enzyme de conversion	
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	

Tableau 11 : L'arrêt des traitements avant l'injection de produit de contraste iodé chez un patient insuffisant rénal. ³⁰

3.2.3.1.5 Administration de N Acétyl-Cystéine

La Nacétyl-cystéine est un agent anti-oxydant qui élimine les radicaux libres et qui renforce les effets biologiques de l'oxyde nitrique (NO).

Les mécanismes d'action de cet anti-oxydant sont les suivants :

- action vasodilatatrice qui pourrait s'opposer à la vasoconstriction induite par les produits de contraste iodés,
- blocage de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules vasculaires et l'activation du facteur nucléaire K β sur la cellule mésangiale glomérulaire.

Certaines études prouvent une nette diminution de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés et d'autres qu'il n'y avait aucun bénéfice à l'utiliser.

La N acétyl-cystéine a dans tous les cas deux avantages qui sont importants :

- elle est très bien tolérée
- elle est peu onéreuse

Cependant, l'absence formelle de l'efficacité de ce produit ne permet pas d'en faire une référence consensuelle. ^{12, 47}

3.2.3.2 Précaution après injection de produit de contraste iodé

3.2.3.2.1 Dosage de la créatinine et estimation de la créatinine

Le dosage de la créatinine sera renouveler 24 à 48 heures après l'examen.
Si le résultat de la clairance de la créatine est équivalent à celui réalisé 48 heures avant l'examen. ³⁰

3.2.3.2.2 Dosage de la kaliémie

L'insuffisance rénale entraîne un défaut d'élimination du potassium, qui verra sa concentration plasmatique augmentée.

La concentration plasmatique du potassium doit être comprise entre 3,5 et 5.0 mmol/l, au-delà de 5,0 mmol/l on aura une hyperkaliémie.

Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie résultent des modifications du gradient potassique entre les compartiments intra et extracellulaires responsables d'altérations des potentiels de membrane au niveau cardiaque.

Ces modifications électrocardiographiques diffuses d'apparition progressive aboutiront à une tachycardie ventriculaire précédant la fibrillation ventriculaire puis l'arrêt cardiaque.

Le dosage de la kaliémie est donc très important après une injection de produit de contraste iodé chez un insuffisant rénale car on ne meurt pas d'insuffisance rénale mais d'une hyperkaliémie. ⁴⁸

3.2.3.2.3 Hydratation du patient

Après l'examen, l'hydratation est identique à celle avant l'examen :

- **per os** : deux litres d'eau contenant du sodium et du bicarbonate pendant les 24 heures suivant l'examen (à la maison par exemple eau de vichy)
- **par voie intraveineuse** : si le patient ne peut pas boire, on passera 100 ml/h de sérum physiologique salé isotonique ou bicarbonaté isotonique 12 heures après l'examen. (à l'hôpital) ^{26, 30}

3.2.3.2.4 Reprise des traitements

MEDICAMENTS	REPRISE APRES L'EXAMEN ?	
	Si la fonction rénale est revenue à la valeur initiale	Si la fonction rénale n'est pas revenue à la valeur initiale
metfomine	48 heures après l'examen	consultation médicale (néphrologue)
anti-inflammatoire non stéroïdiens	24 heures après l'examen	consultation médicale (néphrologue)
diurétique	24 heures après l'examen	consultation médicale (néphrologue)
aminoside	en fonction des résultats de clairance de la créatinine	consultation médicale (néphrologue)
inhibiteur de l'enzyme de conversion		
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II		

Tableau 12 : La reprise des traitements après l'injection de produit de contraste iodé chez un patient insuffisant rénal si la fonction rénale est revenue à la valeur initiale ou non.³⁰

3.2.3.2.5 Intérêt d'une hémodialyse

Selon la recommandation de l'ESUR (European Society of Urogenital Radiology), la réalisation d'une séance d'hémodialyse immédiatement après et/ou pendant l'injection de produit de contraste iodé ne présente pas d'intérêt pour la prévention de la néphrotoxicité.

3.2.4 Chez le diabétique

3.2.4.1 Précaution avant injection de produit de contraste iodé

En ce qui concerne le diabétique, on se retrouvera devant deux types de patient : ceux avec insuffisance rénale connue et ceux sans insuffisance rénale connue, dans le tableau ci-dessous on aura les conduites à tenir lors de l'injection de produit de contraste iodé pour un examen programmé et en urgence. ^{48, 49}

CONDUITE A TENIR LORS DE L'INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE	AVEC INSUFFISANCE RENALE CONNUE ET SOUS BIGUANIDES	SANS INSUFFISANCE RENALE ET SOUS BIGUANIDES
PROGRAMMEE	- examen justifié par radiologue, endocrinologue et néphrologue, - taux de créatinine mesuré juste avant l'injection, - metformine stoppée le jour même de l'examen.	- dosage de la créatinine dans les trois mois précédant l'examen (renouveler si nouveaux éléments cliniques), - metformine stoppée le jour même de l'examen.
EN URGENCE	- examen en urgence et indispensable, - metformine immédiatement arrêtée, - hydratation du patient avec du sérum physiologique, - surveillance glycémique régulièrement, - surveillance de la fonction rénale, ainsi que les signes d'acidose lactique.	- metformine immédiatement arrêtée.

Tableau 13 : La conduite à tenir lors de l'injection d'un produit de contraste iodé chez un patient traité par metformine. ^{48, 49}

3.2.4.2 Précaution après injection de produit de contraste iodé

Après l'examen que se soit chez le diabétique avec insuffisance rénale ou non, la procédure est la même :

- dosage de la créatinine et de la kaliémie dans les 48 heures suivant l'examen,
- si la fonction rénale n'est pas altérée, reprise de la metformine après ces 48 heures,
- prévenir le médecin traitant pour un bon suivi surtout chez le diabétique avec insuffisance rénale. ^{48, 49}

3.2.5 Aux âges extrêmes de la vie

3.2.5.1 Les nourrissons

Chez le nourrisson la dose d'iode par kilogramme de poids est de 1,2 g/kg.
La formule utilisée est la même que pour l'adulte :

poids (g)	concentration (300mg/ml)	concentration (350mg/ml)	dose (1,2g/g)	volume de produit de contraste iodé pour	
				300mg/ml	350mg/ml
1000	300	350	1,2	4	3
1500	300	350	1,2	6	5
2000	300	350	1,2	8	7
2500	300	350	1,2	10	9
3000	300	350	1,2	12	10
3500	300	350	1,2	14	12
4000	300	350	1,2	16	14
4500	300	350	1,2	18	15
5000	300	350	1,2	20	17
5500	300	350	1,2	22	19
6000	300	350	1,2	24	21
6500	300	350	1,2	26	22
7000	300	350	1,2	28	24
7500	300	350	1,2	30	26
8000	300	350	1,2	32	27
8500	300	350	1,2	34	29
9000	300	350	1,2	36	31
9500	300	350	1,2	38	33
10000	300	350	1,2	40	34

Tableau 4 : quantité de volume à injecté pour un poids donné en fonction de la dose d'iode choisie (ici 1,2g/g) et de sa concentration (300 ou 350 mg/ml).

Pour éviter qu'ils ne bougent on effectuera un emmaillotage.

Il n'y a pas de précaution particulière à prendre lors d'une injection de produits de contraste iodés chez le nourrisson sauf dans les trois cas suivants :

- nouveau-né prématuré (avant 37 semaines d'aménorrhée), surtout s'il est de petit poids, même après une dose minimale (0,3 ml de produit de contraste),
- nouveau-né dont la mère a reçu une injection de produit de contraste iodé pendant la grossesse. Le dépistage néonatal systématique permet d'identifier les éventuelles hypothyroïdies,
- nourrisson (29 jours à 2 ans) polymalformé chez qui l'injection d'une quantité importante de produit de contraste iode pour l'exploration d'une cardiopathie risque de déséquilibrer un métabolisme thyroïdien précaire.

Le point noir chez le nouveau-né est le risque d'hypothyroïdie qui peut avoir des conséquences néfastes tel que :

- un retard de croissance,
- un ralentissement du développement,
- un ralentissement de l'apprentissage.

Dans ce cas, la mise en place d'un traitement se fera.

3.2.5.2 Les enfants

Chez l'enfant la dose d'iode par kilogramme de poids est de 0.3 g/kg.

La formule utilisée est la même que pour l'adulte :

poids (g)	concentration (300mg/ml)	concentration (350mg/ml)	dose (0,3mg/g)	volume de produit de contraste iodé pour	
				300mg/ml	350mg/ml
10500	300	350	0,3	11	9
11000	300	350	0,3	11	9
11500	300	350	0,3	12	10
12000	300	350	0,3	12	10
12500	300	350	0,3	13	11
13000	300	350	0,3	13	11
13500	300	350	0,3	14	12
14000	300	350	0,3	14	12
14500	300	350	0,3	15	12
15000	300	350	0,3	15	13
20000	300	350	0,3	20	17
25000	300	350	0,3	25	21
30000	300	350	0,3	30	26
35000	300	350	0,3	35	30
40000	300	350	0,3	40	34
45000	300	350	0,3	45	39

3.2.5.2.1 Avant injection de produit de contraste iodé

En ce qui concerne les enfants, il est préférable qu'ils soient à jeun durant les trois heures précédant l'examen.

Le radiologue aura éventuellement recours à un anxiolytique dans les deux cas suivants :

- si l'enfant est inquiet,
- si l'examen nécessite une immobilité totale et donne lieu à une anesthésie générale.

Le but de ce type de traitement sera de :

- calmer l'enfant,
- faciliter son endormissement pendant toute la durée de l'examen.

La dose sera adaptée en fonction :

- du poids de l'enfant,
- de l'âge de l'enfant,
- du temps nécessaire à la réalisation de l'examen.

Les risques de cette sédation sont faibles, il peut parfois y avoir un ralentissement respiratoire passager favorisé par un encombrement nasal ou bronchique :

→ on demandera donc aux parents de signaler si leur enfant est enrhumé ou s'il tousse.

La présence des parents aux côtés de l'enfant est conseillée, s'assurer que l'un des parents est capable de rester sans avoir de malaise ou sans augmenter l'angoisse de l'enfant si elle existe.⁵⁰

3.2.5.2.2 Après injection de produit de contraste iodé

Le réveil de l'enfant peut être tardif, il sera variable d'un enfant à l'autre.

Celui-ci sera surveillé jusqu'à son réveil complet.

Une fois que l'enfant aura repris ses esprits, on pourra le faire légèrement boire et manger.

Pour son retour à la maison, on précisera qu'en cas de :

- saignement,
- rougeur sur la peau,

il faut contacter le médecin, le centre de radiologie ou se présenter aux urgences.⁵⁰

3.2.5.3 Les personnes âgées

Les personnes âgées sont une population plus à risque de complications.

Par le fait qu'ils sont poly médicamenteux, plus à risque de déshydratation, et qu'ils ont souvent de multiples pathologies (insuffisance cardiaque, rénale,...).

3.2.5.3.1 Avant l'injection de produit de contraste iodé

Avant l'injection de produits de contraste iodés on s'assurera qu'il n'y a pas de signe :

- de déshydratation (plis cutané, confusion, hypotension,...),
- de décompensation cardiaque (dyspnée, turgescence jugulaire, œdèmes des membres inférieurs). Un avis cardiologue sera conseillé dans ce cas.

Puis une hydratation du patient sera adaptée à la clinique du patient.

3.2.5.3.2 Après l'injection de produit de contraste iodé

Après injection de produit de contraste iodé, l'état du patient est à surveiller de près. Si nécessaire, le patient aura une consultation avec le spécialiste adapté à son état de santé.

Celui-ci évaluera l'état du patient en faisant un bilan biologique et clinique.

3.2.6 Extravasation

3.2.6.1 Avant l'extravasation

Pour prévenir l'extravasation, il faudra :

- privilégier une veine du pli du coude pour la mise d'un cathéter court auquel on adaptera le calibre utilisé,
- vérifier la qualité du cathétérisme par une injection test avec du sérum physiologique,
- éviter toute compression du membre perfusé (appui-bras, brassard de pression artérielle,...),
- utiliser un produit de contraste iodé hypoosmolaire si le patient a des facteurs de risque.

On informera le patient du type de problème qu'il peut y avoir dont l'extravasation et on lui demandera de se manifester à la moindre douleur (sachant qu'une extravasation, même importante peut être indolore et que la sensation de douleur et/ou de tension peut n'apparaître que secondairement).

Une vigilance plus importante par le manipulateur radiologique sera nécessaire en début d'injection d'autant plus chez les patients présentant des facteurs de risque. ^{13,}

38

3.2.6.2 Après extravasation

3.2.6.2.1 Les mesures immédiates

Dès que le patient se plaint d'une douleur :

- l'injection du produit est immédiatement arrêtée,
- on tentera d'aspirer le produit extravasé par le cathéter mis en place,
- le membre concerné sera surélevé durant les trois heures suivantes (un ou plusieurs coussins), cela favorise le drainage et la résorption de l'œdème mais n'a aucun effet bénéfique sur la douleur,
- on appliquera de la glace mis au préalable dans un linge pendant au moins vingt minutes puis toutes les heures pendant six heures, elle diminue la réaction inflammatoire et en permet une meilleure dispersion du produit de contraste
- la mise de pansement alcoolisé n'a pas fait preuve de son efficacité. ^{8, 36}

3.2.6.2.2 Les mesures différées

Evaluation de la gravité potentielle par estimation du volume injecté (en regardant ce qu'il reste dans la seringue), de l'étendue et de la localisation.

On recherchera les signes de mauvaise tolérance par un examen clinique, vasculaire et neurologique on identifiera les différents signes suivants :

- un aspect cartonné ou phlycténulaire de la peau,
- un œdème important du membre,
- des troubles de la perfusion distale comme les paresthésies (troubles de la sensibilité tactile), le renforcement des douleurs segmentaires, l'hypoesthésie (diminution de la sensibilité de la stimulation),
- une diminution de la force musculaire et des pouls.

Ces signes imposent le recours à un avis chirurgical spécialisé, même si la plupart estiment que la majorité des extravasations guérissent sans nécessiter de chirurgie. En fonction de la gravité, le patient sera hospitalisé ou rentrera à son domicile avec un contrôle prévu chez son généraliste le lendemain pour s'assurer d'une évolution favorable.

Dans tous les cas, une lettre sur le signalement de l'extravasation du patient sera envoyée au médecin traitant. ^{8, 36}

4 ELEMENTS IMPORTANTS A PRENDRE EN COMPTE POUR LE PHARMACIEN

4.1 Distinguer les différents types d'allergie à l'iode

4.1.1 Allergie aux crustacés

En ce qui concerne l'allergie aux crustacés, il s'agit d'une allergie alimentaire, stigmata d'atopie.

Les IgE spécifiques sont dirigées contre une protéine constitutive des muscles de ces crustacés, dont la tropomyosine. C'est en effet l'allergène majeur des crustacés. Donc ce type de réaction allergique n'est en aucun cas une « allergie à l'iode » comme l'affirment souvent les patients.^{9, 21, 40}

4.1.2 Allergie aux antiseptiques iodés (povidone)

Les premiers articles fondamentaux mettant en évidence l'efficacité de l'iode dans la lutte contre les microorganismes ont été publiés entre 1874 et 1881 par Casimir Davaine, microbiologiste Français. C'est à partir de 1910 que l'utilisation de l'iode a été définitivement établie pour l'asepsie cutanée.

Des études ont démontrées que l'épitope responsable des réactions de type immédiat avec la povidone iodé semble être la povidone et non l'iode. En effet deux méthodes ont permis de le confirmer :

- la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques par une technique Elisa,
- la positivité des tests d'activation cellulaire qui permettent de mimer in vitro la réaction avec la povidone.

L'iode ne correspond pas à la séquence allergénique responsable de réaction d'hypersensibilité avec la povidone iodée.

De plus, chez ces patients des tests cutanés avec d'autres médicaments contenant tous des atomes d'iode comme l'iodure de potassium, une solution de Lugol, de l'iode mélangée à de la glycérine et les produits de contrastes iodés, étaient négatifs et confirment la non responsabilité de l'iode.²³

4.1.3 Allergie aux produits de contraste iodés

L'allergie aux produits de contraste iodé n'est pas due à l'iode mais à la molécule contenant l'iode.

C'est pourquoi, le patient faisant une réaction à un produit de contraste iodé n'est pas allergique à tous les produits de contraste iodés mais uniquement à ceux qui auront une structure proche de celui incriminé.

4.1.4 Conseil à l'officine

- a. Lors de la délivrance d'un produit de contraste iodé, la première question à poser est la suivante :
- « avez-vous déjà eut une réaction allergique avec un produit de contraste iodé ? »
- b. si le patient répond :
- « je suis allergique à l'iode parce que j'ai déjà fait une réaction allergique avec soit:
- un antiseptique iodé (bétadine),
 - l'iodure de potassium,
 - l'amiodarone,
 - des crustacés... »
- le rassurer : toutes les études prouvent qu'il n'y a aucun lien entre tout ces produits contenant de l'iode et les produits de contraste iodé,
- expliquer que « l'allergie à l'iode » n'existe pas, c'est un abus de langage, le patient sera :
- soit allergique à la molécule contenant l'iode,
 - soit aux excipients qui entourent l'iode.
- c. si le patient répond :
- « j'ai déjà eu une réaction avec un produit de contraste iodé »
- connaître le nom du produit de contraste auquel il a été allergique,
- si le patient a déjà déclenché une réaction allergique avec le produit de contraste prescrit : contacter le prescripteur et proposer une autre molécule,
- s'il y a une équivalence de structure entre le produit de contraste prescrit et celui incriminé : contacter le prescripteur et proposer une autre molécule.

4.2 Le choix du produit de contraste iodé

Lors de la délivrance du produit prescrit le pharmacien doit vérifier que :

- le produit de contraste indiqué pour une injection intraveineuse est bien de faible osmolalité ou isoosmolaire,
- le volume prescrit est adapté au poids du patient,
- la dose d'iode est adaptée à l'âge du patient : nourrisson, enfant, adulte.

Si le patient a déjà fait une réaction allergique à un produit de contraste iodé, il sera remplacé après confirmation du radiologue par un autre produit de contraste iodé.

Etant donné, que le patient est allergique à la molécule d'iode si on change de produit de contraste iodé la molécule contenant l'iode ne sera pas la même.

Malheureusement, on ne sera pas à l'abri d'une éventuelle réaction croisée.

4.3 La préparation avant un scanner : jeûne ou restriction alimentaire ?

Le jeûne permettait d'obtenir la vacuité gastrique et était destiné à prévenir l'inhalation au cours d'éventuels vomissements induits par l'injection du produit de contraste iodé.

Cependant la survenue d'un vomissement n'est pas synonyme d'inhalation surtout chez un patient conscient avec un réflexe de déglutition présent.

Cette méthode tend à être abandonnée, car :

- elle a pour inconvénient de favoriser la déshydratation et l'hypersecretion d'un liquide gastrique acide, potentiellement corrosif en cas de vomissements et d'inhalation,
- elle est aussi souvent interprétée comme impliquant d'interrompre les médicaments et/ou les régimes en cours,
- lors de l'attente, elle peut être à l'origine de malaises, de lipothymies, d'hypoglycémies, de vomissements, d'une impatience ou d'une agressivité dans la salle d'attente,
- elle est source d'inconfort pour le patient et de reports injustifiés d'examens.

Malgré tout, il peut être utile dans de rares cas (et sur une durée limitée) pour des raisons techniques liés :

- au type d'imagerie de :
 - limiter la vidange biliaire,
 - favoriser la visualisation de la paroi digestive (transit, entéro-scanner) ou de son voisinage (pancréas),
 - faciliter la réalisation de certains gestes justifiant une sédation ou une anesthésie générale.
- au type de patient :
 - les nourrissons qui sont susceptibles de bouger lors de l'examen,
 - les enfants agités ou n'étant pas capable de rester immobile,
 - les adultes ayant des problèmes de compréhension,

dans ces trois cas, une anesthésie générale s'imposera, faisant appel à un jeûne.^{38, 51}

4.3.1 Conduite à tenir si le jeûne n'est pas obligatoire

Aucun des médicaments pris habituellement par le patient ne doit être interrompu avant l'examen au motif du jeûne (sauf exception).

Avant l'examen, la consigne est de permettre la prise d'un repas léger, et au minimum des boissons non alcoolisées à volonté. Il est recommandé de boire abondamment avant et après tout examen nécessitant une injection de produit de contraste iodé.⁵¹

4.3.2 Conduite à tenir si le jeûne est obligatoire (anesthésie)

Si un jeûne est prescrit en raison d'une anesthésie générale pour les besoins du geste radiologique, les recommandations sont les mêmes que celles conseillées avant une anesthésie, c'est-à-dire :

- le patient doit boire des liquides clairs jusque deux heures avant l'examen (eau, jus de fruit sans pulpe, thé). Ceux-ci ne doivent pas contenir d'alcool,
- il doit prendre un repas léger au plus six heures avant,
- il ne doit pas fumer.⁵¹

4.3.3 Conseil à l'officine

Les conseils à l'officine à propos du jeûne avant un scanner injecté :

- les médicaments habituels ne doivent pas être arrêtés,
- si l'examen ne demande pas d'anesthésie générale : autorisation de manger un repas léger,
- si l'examen nécessite une anesthésie générale : rappeler les conduites à tenir (expliquer ci-dessus).

4.4 Interactions médicamenteuses

4.4.1 Les biguanides

4.4.1.1 Rappel sur le mécanisme d'action

La metformine est la seule molécule représentante de la classe des biguanides, c'est un agent oral hypoglycémiant souvent utilisé chez les patients diabétiques non insulino-dépendants.

Elle a comme action, de :

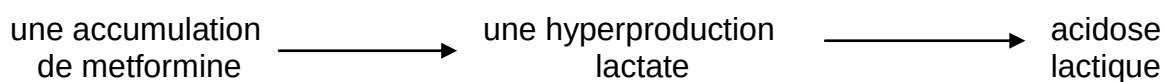
- retarder l'absorption intestinale du glucose,
- augmenter la captation tissulaire du glucose,
- inhiber la glycogénolyse hépatique.

La metformine n'est pas métabolisée et près de 90% de la dose absorbée est éliminée par voie rénale durant les 24 premières heures, son élimination étant complète au bout de 48 heures.^{32, 49, 52}

4.4.1.2 Lors d'une injection de produit de contraste iodé

Si le patient n'a pas d'insuffisance rénale, le patient a peu de risque de déclencher une acidose lactique.

Lors d'une insuffisance rénale, celle-ci peut être augmentée par l'injection de produit de contraste iodé, et entraîner : ^{32, 49, 52}



4.4.1.3 Conseil à l'officine

Pour mémoire, les princeps contenant de la metformine sont ⁶ :

DCI	PRINCEPS
metformine	GLUCOPHAGE®
metformine	STAGID®
metformine	DIABAMYL®
metformine + vildagliptine	EUCREAS®
metformine + glibenclamide	GLUCOVANCE®
metformine + sitagliptine	JANUMET® / VELMETIA®

Pour le conseil à l'officine :

Il faudra diriger le conseil en fonction de l'état de santé et de l'âge de notre patient.

ETAT DU PATIENT	CONSEIL A L'OFFICINE
- sans insuffisance rénale - traité par metformine	- arrêt de la metformine le jour de l'examen - bilan rénale 24 à 48 heures après - reprise de la metformine 48 heures après si la fonction rénale est revenue à la normale
- avec insuffisance rénale - traité par metformine	- s'assurer que le radiologue a connaissance de l'état du patient - si oui, le radiologue aura informé le patient de la conduite à tenir - si non, demander au patient d'en informer le radiologue - dans tous les cas arrêt de la metformine le jour de l'examen - s'assurer qu'un bilan 48 heures après l'examen soit prévu - reprise de la metformine 48 heures après si la fonction rénale est revenue à la normale

Tableau 15 : Les conseils à l'officine lors d'une injection de produit de contraste iodé chez un patient traité par metformine.

4.4.2 Les β -bloquants

4.4.2.1 Rappel sur le mécanisme d'action

Les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires ont souvent un traitement par bêtabloquant.

Les principaux effets pharmacologiques des β -bloquants peuvent se déduire de la localisation et de la fonction des récepteurs β .⁵³

Tissus et récepteurs	Effets du blocage des récepteurs par un β -bloquant
Vaisseaux : β 2	Vasoconstriction => des effets secondaires vasculaires peuvent apparaître : risque de vasoconstriction périphérique (syndrome de Raynaud).
Bronches : β 2	Bronchoconstriction => des troubles respiratoires peuvent apparaître (asthme...)
Cœur : β 1	Inotrope négatif (la force de contraction cardiaque diminue) Chronotrope négatif (la fréquence cardiaque diminue) => la pression artérielle diminue
Rein : β 1	↓ sécrétion de rénine=> formation angiotensine II => la pression artérielle diminue
Œil : β 2	↓ sécrétion humeur aqueuse=> la pression intra-oculaire diminue
Muscle squelettique : β 2	↓ tremblements

Tableau 16 : Les effets des bêtabloquants lors de leur fixation sur les tissus et récepteurs⁵⁴

4.4.2.2 Lors d'une injection de produit de contraste iodé

On a vu précédemment qu'une injection de produit de contraste pouvait entraîner une réaction d'hypersensibilité immédiate de grade IV : le choc anaphylactique.

Lors d'un choc anaphylactique, le seul traitement est l'adrénaline.

Les mécanismes d'action de l'adrénaline sont les suivants :

TISSUS ET RECEPTEURS	EFFET DE L'ADRENALINE PAR ACTIVATION DE CES RECEPTEURS
CŒUR : β -1	- inotrope positif - chronotrope positif - bathmotrope positif
VAISSEAUX : α	- augmentation des résistances périphériques
BRONCHES : β -2	- bronchodilatation - inhibition de la libération des médiateurs de l'allergie et de l'inflammation

Tableau 17 : L'effet de l'adrénaline sur ses récepteurs.

Les mécanismes d'action des bêtabloquants et de l'adrénaline s'opposant, ceci explique que lorsqu'un patient traité par bêtabloquant fait un choc anaphylactique, le traitement par adrénaline est moins efficace.

Malgré tout, il n'est pas recommandé d'arrêter les bêtabloquants avant une injection de produit de contraste iodé pour les deux raisons qui suivent :

- la probabilité de survenue d'un choc anaphylactique est extrêmement faible,
- l'arrêt d'un traitement bêtabloquant aurait des effets délétères pour le patient ^{2, 22, 38}

4.4.2.3 Conseil à l'officine

- expliquer au patient que tout examen comporte des risques,
- ne pas arrêter le traitement par bêtabloquant,
- préciser que s'il arrête son traitement, il risque d'avoir un syndrome de sevrage qui se traduit par :
 - une augmentation de la pression artérielle,
 - une augmentation de la fréquence cardiaque,
 - un risque d'arythmie,
 - un risque d'ischémie myocardique. ⁵⁴

4.4.3 Les médicaments néphrotoxiques

4.4.3.1 Petit rappel sur le fonctionnement du rein (les grandes lignes)

Chez un patient sain, le rein est un système en équilibre entre les forces vasoconstrictrices et vasodilatatrices qui règnent au niveau du glomérule.

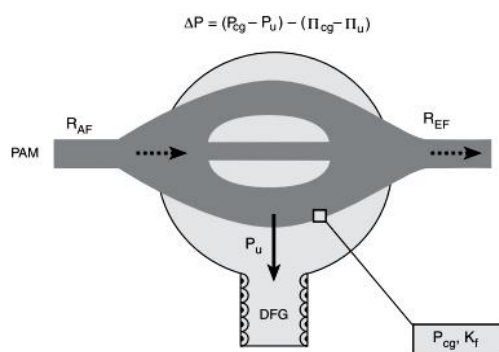


Figure 13 : Schéma d'un néphron ⁵⁵

Lorsqu'il y a un déséquilibre, on va avoir :

- une activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine, puis relargage d'hormone antidiurétique aboutissant à une vasoconstriction rénale,
- une synthèse de prostaglandines vasodilatatrices pour maintenir la perfusion glomérulaire et la fonction de filtration par le glomérule.

4.4.3.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

4.4.3.2.1 Rappel sur le mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires sont une des classes médicamenteuses la plus prescrite. En effet, ils font parti de l'arsenal analgésique, mais leur prescription doit être suivie de certaines précautions.

Leur action est d'inhiber la cyclo-oxygénase qui a pour rôle de transformer l'acide arachidonique en prostaglandine.

Il existe plusieurs types de prostaglandine :

- les prostaglandines de types I2, secrétées par l'endothélium gastrique, elles confèrent au mucus ses propriétés protectrices de la muqueuse gastrique,
- les prostaglandines de type E2, qui assurent le maintien du flux sanguin rénal par son action vasodilatatrice.^{56, 57}

4.4.3.2.2 Lors d'une injection de produit de contraste iodé

En bloquant la libération des prostaglandines de type E2, on obtient :

- une chute du flux sanguin rénal,
- une chute de la filtration glomérulaire
→ de ceci découle une hypoxie physiologique du rein.

En association avec une injection de produit de contraste iodé, cela pourrait augmenter le risque de déclencher une néphropathie post-injection.

4.4.3.2.3 Conseil à l'officine

Pour mémoire les médicaments concernés sont ⁶ :

DCI	PRINCEPS
ibuprofène	ADVIL® / ANTARENE® / GELUFENE® / NUROFEN® / BRUFEN® / SPIFEN®
kétoprofène	TOPREC® / BI-PROFENID® / KETUM® / PROFENID®
diclofénac	VOLTARENE® / FLECTOR® / XENID®
diclofénac + misoprostol	ARTOTEC®
naproxène	ALEVE® / APRANAX® / NAPROSYNE®
acide méfénamique	PONSTYL®
fénoprofène	NALGESIC®
acéclofénac	CARTREX®
nabumétone	NABUCOX®
alminoprofène	MINALFENE®
étodolac	LODINE®
Acide tiaprofénique	FLANID® / SURGAM®
célécoxib	CELEBREX®
étoricoxib	ARCOXIA®
acide niflumique	NIFLURIL®
méloxicam	MOBIC®
piroxicam	FELDENE® / BREXIN® / CYCLADOL®
ténoxicam	TILCOTIL®
indométacine	INDOCID® / CHRONO-INDOCID®
sulindac	ARTHROCINE®
phénylbutazone	BUTAZOLIDINE®

Pour le conseil à l'officine :

- demander au patient s'il prend un traitement anti-inflammatoire même s'il n'y en a pas dans son historique (attention à l'automédication),
- si oui, conseiller l'arrêt trois jours avant et après le scanner avec injection de produit de contraste iodé,

- si le patient a de très fortes douleurs qu'il traite régulièrement par anti-inflammatoire on pourra proposer une alternative durant ces six jours :
 - consulter son médecin traitant pour avoir un autre antidouleur de palier II que l'on ne peut pas donner hors ordonnance, comme: TOPALGIC®, IXPRIM®, ZALDIAR®, DAFALGAN CODEINE® ...
 - si le patient ne veut pas aller chez le médecin :
 - DAFALGAN® (à raison de un gramme toutes les quatre heures en systématique maximum 4g/24 heures)
 - CODOLIPRANE® (deux comprimés trois fois par jour espacés de six heures)

4.4.3.3 Les aminosides

4.4.3.3.1 Rappel sur le mécanisme d'action

Les aminosides ont une action bactéricide par les étapes suivantes :

- pénétration active dans les bactéries à travers les canaux de porines jusqu'à l'espace périplasmique,
 - fixation sur la sous-unité 30S des ribosomes,
 - altération de la membrane bactérienne,
- perturbation de la synthèse protéique bactérienne. ^{56, 57}

4.4.3.3.2 Lors d'une injection de produit de contraste iodé

Les aminosides ont, malgré leur action bactéricide, un effet cytotoxique direct, dose-dépendant, dû à leur accumulation excessive dans le cortex rénal.

Sur le plan pharmacocinétique :

- les aminosides sont d'abord très peu métabolisés et éliminés essentiellement par filtration glomérulaire,
- puis ils sont réabsorbés et s'accumulent dans le rein conduisant à une atteinte des cellules tubulaires proximales.

Cette accumulation entraîne une libération d'enzymes qui détruisent les cellules tubulaires surtout dans la partie proximale du néphron.

L'atteinte rénale est généralement réversible à l'arrêt du traitement. ⁵⁸

4.4.3.3 Conseil à l'officine

Pour mémoire les médicaments concernés sont ⁶ :

DCI	PRINCEPS
spiramycine	ROVAMYCINE®
josamycine	JOSACINE®
midécamycine	MOSIL®
roxithromycine	RULID® / CLARAMID®
dirithromycine	DYNABAC®
azithromycine	ZITHROMAX® / AZADOSE®
télithromycine	KETEK®
clarithromycine	NAXY® / MONONAXY® / ZECLAR® / MONOZECLAR®
érythromycine	EGERY® / ERYTHROCINE® / ERY® / ABBOTICINE®

Pour le conseil à l'officine :

Si le patient devant subir un scanner injecté est sous traitement antibiotique par aminosides :

- ne pas arrêter le traitement
- bien respecter les doses à administrer : une dose unique journalière afin d'éviter l'accumulation de l'aminoside dans les reins,
- ne pas dépasser la durée de traitement (4 à 5 jours maximum).

4.4.3.4 Les diurétiques

Les diurétiques de manière générale accroissent l'élimination urinaire de l'eau et du Na (effet natriurétique).

Ils sont utilisés dans les situations de surcharge hydro sodée (œdème d'origine rénale/ cirrhotique/ cardiaque) et dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Ils sont classés en fonction de leur site et de leur mécanisme d'action, ici on s'intéressera uniquement aux diurétiques de l'anse.

4.4.3.4.1 Rappel sur le mécanisme d'action

L'entrée du NaCl filtré dans les cellules du segment ascendant de l'anse de Henlé est médié par un co-transporteur Na-K-2Cl situé sur la membrane apicale de la cellule.

Les diurétiques de l'anse agissent exactement sur le pôle luminal des cellules de l'anse ascendantes large de Henlé.

Ils inhibent la réabsorption du sodium, potassium et de chlore par compétition avec le site chlore du co-transporteur.

L'inhibition de la réabsorption du sodium-chlore entraîne aussi l'inhibition de la réabsorption du calcium. ^{56, 57}

4.4.3.4.2 Lors de l'injection de produit de contraste iodé

Les diurétiques ont été proposés avant en tant que protecteur de la fonction rénale. Mais aucune étude clinique de méthodologie correcte n'a démontré une quelconque amélioration du pronostic de l'insuffisance rénale en termes de nécessité de dialyse et de nombre de patients dialysés sous l'effet du furosémide.

En revanche, il existe un réel risque d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique dû aux diurétiques de l'anse.

En effet, l'augmentation de la diurèse est à risque d'hypovolémie pouvant transformer cette insuffisance rénale chronique en insuffisance rénale aiguë.⁵⁹

4.4.3.4.3 Conseil à l'officine

Pour mémoire les médicaments concernés sont ⁶ :

DCI	PRINCEPS
furosémide	LASILIX® / LASILIX retard ® / LASILIX spécial®
furosémide + amiloride	LOGIRENE®
furosemide + spironolactone	ALDALIX®
bumétanide	BURINEX® / EURELIX®

Pour le conseil à l'officine :

A l'officine on devra faire la différence entre le patient sous diurétique avec et sans insuffisance rénale :

PATIENT	TRAITEMENT PAR DIURETIQUE
sans insuffisance rénale	- pas d'arrêt de traitement - le rassurer
avec insuffisance rénale chronique	- le radiologue sait-il que le patient a une insuffisance rénale chronique? - le patient a-t-il eut une ordonnance avec sa convocation pour faire un dosage de la clairance de la créatinine ? • si oui, insister sur l'importance de bien faire cette prise de sang, • si non, demander au patient de se rapprocher du centre pour obtenir son ordonnance. - conseiller de contacter le médecin pour un éventuel arrêt du diurétique vingt quatre heures avant et après l'examen.

Tableau 18 : Le conseil à l'officine lors d'une injection de produit de contraste chez patient traité par diurétique de l'anse.

4.4.3.5 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

4.4.3.5.1 Rappel sur le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion inhibent :

- la synthèse de l'angiotensine II en bloquant l'enzyme de conversion,
- la dégradation de la bradykinine.

L'angiotensine II a pour action :

- d'être un puissant vasoconstricteur,
- de stimuler la libération d'aldostérone par la corticosurrénale.

La bradykinine a des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production d'oxide nitrique et de prostaglandines vasodilatatrices.

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques.^{56, 57}

4.4.3.5.2 Rappel sur le mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

En ce qui concerne les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ils agissent comme les IEC par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine.

Cependant leur action se trouve plus en aval par antagonisme direct des récepteurs AT1 de l'angiotensine II localisés au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires. Ceci entraîne une réduction des effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II.

Ils ont les mêmes effets pharmacologiques que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sans l'effet sur la bradykinine.^{56, 57}

4.4.3.5.3 Schéma récapitulatif du mécanisme d'action de ces deux classes médicamenteuses

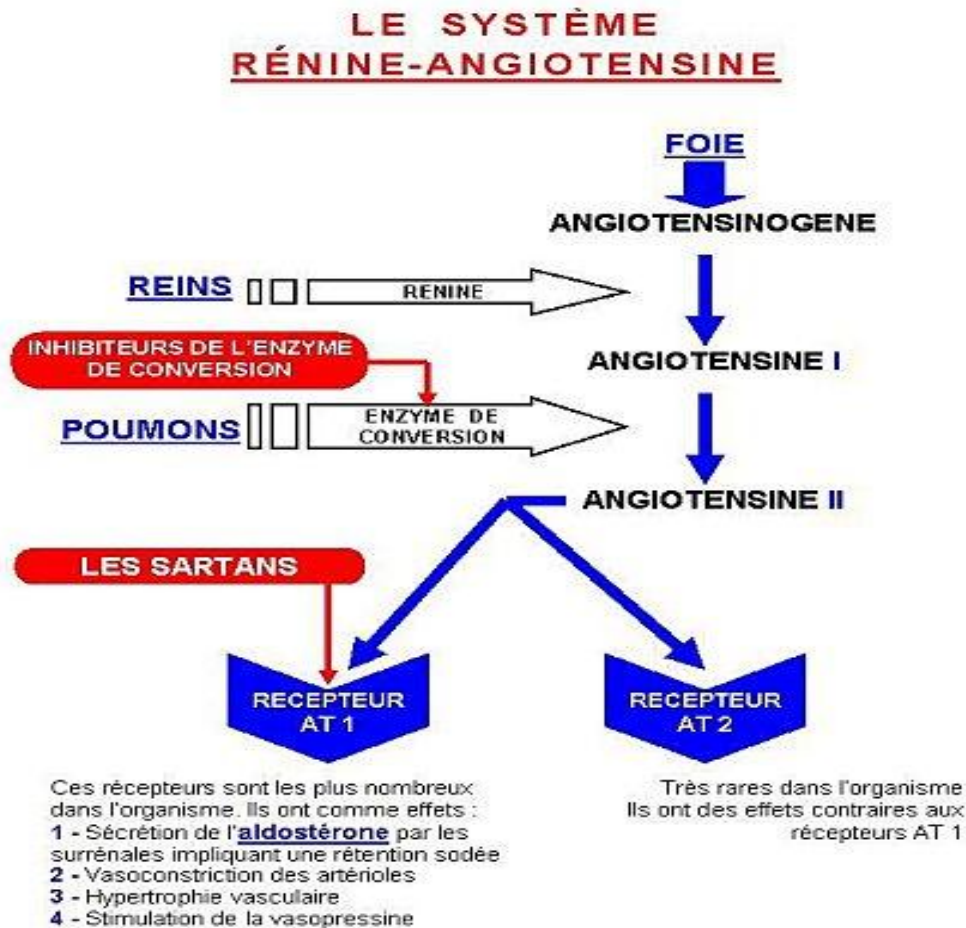


Figure 14 : Action des sartans et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur le système rénine-angiotensine. ⁶⁰

4.4.3.5.4 Lors d'une injection de produit de contraste iodé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont aussi initialement été proposés pour leur bénéfice thérapeutique éventuel sur le rein.

Leur intérêt théorique repose sur la vasodilatation qu'ils induisent ;

- l'angiotensine II possède une action vasoconstrictrice préférentielle sur l'artériole efférente,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion bloquent cet effet : vasodilatation.

L'action protectrice des IEC vis-à-vis du rein dans certaines circonstances, notamment le rein diabétique, est probablement ici à mettre en balance avec la perte d'un système de régulation immédiat de la pression dans l'artériole efférente.

En d'autres termes, lorsque le patient est sous IEC, il perd la possibilité d'augmenter la pression dans l'artériole efférente pour faire face à une diminution éventuelle de celle-ci.

Compte tenu des variations hémodynamiques et volémiques, le fait de priver le rein d'un des systèmes de protection de sa pression de perfusion retentit sur le débit de filtration glomérulaire.⁵⁹

Cependant, malgré un arrêt de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, il persiste une imprégnation partielle de celui-ci dans la circulation sanguine.

4.4.3.5.5 Conseil à l'officine

Pour mémoire les médicaments concernés sont ⁶ :

CLASSE	DCI	PRINCEPS
INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION	énalapril	RENITEC®
	énalapril + hydrochlorothiazide	CO-RENITEC®
	énalapril + lercanidipine	ZANEXTRA® / LERCAPRESS®
	cilazapril	JUSTOR®
	lisinopril	ZESTRIL® / PRINIVIL®
	lisinopril + hydrochlorothiazide	ZESTORETIC® / PRINZIDE®
	trandolapril	ODRIK®
	moexipril	MOEX®
	quinapril	KOREC®
	quinapril + hydrochlorothiazide	KORECTIC® / ACUILIX®
	bénazépril	BRIEM® / CIBACENE®
	bénazépril + hydrochlorothiazide	BRIAZIDE® / CIBADREX®
	périndopril	COVERSYL®
	périndopril + indapamide	PRETERAX® / BIPRETERAX®
	périndopril + amlodipine	COVERAM®
	fosinopril	FOZITEC®
	fosinopril + hydrochlorothiazide	FOZIRETIC®
	ramipril	TRIAEC®
	ramipril + hydrochlorothiazide	CO-TRIAEC®
	imidapril	TANATRIL®
	zofénopril	ZOFENIL®
	zofénopril + hydrochlorothiazide	ZOFENILDUO®
	captopril	LOPRIL® / CAPTOLANE®
	captopril + hydrochlorothiazide	ECAZIDE® / CAPTEA®

CLASSE	DCI	PRINCEPS
ANTAGONISTE DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II	losartan	COZAAR®
	losartan + hydrochlorothiazide	FORTZAAR® / HYZAAR®
	valsartan	NISIS® / TAREG®
	valsartan + hydrochlorothiazide	NISISCO® / COTAREG®
	valsartan + amlodipine	EXFORGE®
	irbésartan	APROVEL®
	irbésartan + hydrochlorothiazide	COAPROVEL®
	candésartan	ATACAND® / KENZEN®
	telmisartan	PRITOR® / MICARDIS®
	telmisartan + hydrochlorothiazide	PRITORPLUS® / MICARDISPLUS®
	éprosartan	TEVETEN®
	éprosartan + hydrochlorothiazide	COTEVETEN®
	olmésartan	ALTEIS® / OLMETEC®
	olmesartan + hydrochlorothiazide	ALTEISDUO® / COOLMETEC®
	olmesartan + amlodipine	AXELER® / SEVIKAR®

Pour le conseil à l'officine :

PATIENT	TRAITEMENT PAR IEC/ARAI
sans insuffisance rénale	- pas d'arrêt de traitement - le rassurer
avec insuffisance rénale	- le radiologue sait-il que le patient a une insuffisance rénale ? - le patient a-t-il eut une ordonnance avec sa convocation pour faire un dosage de la clairance de la créatinine ? - si oui, insister sur l'importance de faire cette prise de sang avant l'examen, - conseiller de contacter le médecin pour un éventuel arrêt du traitement (même s'ils n'ont pas tous la même demie vie) quarante huit heures avant et après l'examen.

Tableau 19 : Conseil à l'officine lors d'une injection de produit de contraste iodé chez un patient traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. ⁵⁹

4.5 La thyroïde et l'injection de produit de contraste iodé

4.5.1 La glande thyroïdienne

4.5.1.1 Généralité

La glande thyroïde est une glande exocrine, placée devant les premiers anneaux de la trachée, au dessous du larynx.

Elle synthétise, stocke et sécrète les hormones thyroïdiennes grâce à son affinité pour l'iode.

L'iode est captée, oxydée et incorporée à la thyroglobuline, pour obtenir deux formes :

- la mono-iodotyrosine (MIT),
- la di-iodotyrosine (DIT).

Le couplage de ces deux formes permet d'obtenir la synthèse des hormones thyroïdiennes libérées dans le sang qui sont :

- la lévothyroxine (T4) (combinaison de 2 molécules DIT)
- la tri-iodothyronine (T3) (combinaison d'une molécule DIT et MIT).

Ces hormones sont régulées par la thyro-stimulation hypophysaire (TSH), qui est sous le contrôle elle-même de la thyrolibérine (TRH) hypothalamique.

Lorsque les hormones thyroïdiennes voient leurs taux plasmatiques sont trop élevés, celles-ci inhibent l'hypothalamus et l'hypophyse.

On aura donc une interruption de la stimulation thyroïdienne : c'est ce qu'on appelle le rétrocontrôle négatif.^{56, 57}

4.5.1.2 Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie signifie un déficit de sécrétion d'hormones thyroïdiennes, en particulier la T4.

Elle peut être due à deux atteintes différentes :

- soit une atteinte de la glande thyroïdienne
- soit une atteinte hypophysaire ou hypothalamique.

Elle sera nommée de deux façons différentes :

- primaire en cas d'atteinte de la glande thyroïde : elle ne produit plus de T3 et T4, la TSH va augmenter pour essayer de palier à cet effet :
→ la valeur de la TSH est élevée dans ce premier cas,
- secondaire en cas de carence en TSH liée à une atteinte hypophysaire ou hypothalamique :
→ dans ce second cas, la valeur de la TSH est normale ou basse.^{56, 57}

4.5.1.3 Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie correspond à un hyperfonctionnement de la glande thyroïde avec augmentation de la sécrétion des hormones.

Le diagnostic est très vite confirmé par le dosage de la TSH : qui sera basse voire indétectable.^{56, 57}

4.5.2 Les dysthyroïdies provoquées par les produits de contraste iodés chez l'adulte :

Les produits de contraste iodés contiennent de l'iode libre sous forme d'iodure (I-), qui en pénétrant dans la glande thyroïde peut entraîner des dysthyroïdies à la fois chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né.

Leur concentration en iodures libres est inférieure à 50 µg/ml au moment de leur fabrication, mais celle-ci peut augmenter avec la durée de stockage du produit.

La quantité reçue lors d'une injection peut représenter jusqu'à 50 fois l'apport journalier recommandé qui est de 150 µg/jour.

Chez l'adulte, on aura des différences en fonction de l'état de santé du patient : sain, atteint d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie.^{37, 61}

PATHOLOGIE DU PATIENT	Patient sans pathologie thyroïdienne	Patient atteint d'hypothyroïdie non traité	Patient atteint d'hyperthyroïdie non traité
APRES INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE IODE	hyperthyroïdie durant 8 semaines avec : - élévation de T4 - baisse de TSH	- <u>hypothyroïdie discrète</u> : → augmentation de TSH ou - <u>hypothyroïdie franche</u> : → augmentation de TSH → élévation de T4	- légère augmentation de l'hyperthyroïdie ou - forte augmentation de l'hyperthyroïdie : thyrotoxicose

Tableau 20 : Les conséquences d'une injection de produit de contraste iodé en fonction de la pathologie thyroïdienne ou non des patients.⁶¹

Dès que l'examen est prévu, une évaluation de l'état de la fonction thyroïdienne est réalisée:

- avant l'examen,
- trois jours à une semaine après l'examen,
- au-delà si surviennent des signes cliniques d'hypo ou d'hyperthyroïdie.

La mesure de la TSH est normalement suffisante, elle est complétée par celle de la T4 libre seulement en cas d'anomalie de la TSH.

Lorsque le risque d'hyperthyroïdie est majeur chez un sujet fragile (âgé, cardiaque...) l'endocrinologue peut prescrire du perchlorate de potassium (KCLO4) à raison de 1g par jour par voie orale, pour bloquer préventivement la pénétration intra thyroïdienne de l'iode.

Il pourra aussi avoir recours à un antithyroïdien de synthèse en cas d'hyperthyroïdie.⁶¹

4.5.3 Conseil à l'officine

Petit rappel sur les signes de l'hypo et de l'hyperthyroïdie ^{56, 57} :

SYSTEME	HYPOTHYROIDIE	HYPERTHYROIDIE
DIGESTIF	constipation	diarrhée
CARDIO-VASCULAIRE	bradycardie	tachycardie
DERMATOLOGIQUE	peau sèche	hypersudation
NEURO-MUSCULAIRE	apathie, somnolence	nervosité, irritabilité, agitation
AUTRE	prise de poids	amaigrissement avec appétit conservé

Conseil à l'officine :

- informer le patient que l'état de sa thyroïde pourrait être modifié pendant quelque semaine surtout une hyperthyroïdie,
- rappeler les signes pour une bonne surveillance,
- s'il doit réaliser une scintigraphie thyroïdienne ou recevoir un traitement par l'iode radioactif :
 - il est préférable que ce soit fait avant injection de produit de contraste
 - si ce n'est pas possible ils devront attendre deux mois après l'injection de produit de contraste iodé. ⁶¹

4.5.4 Contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé

CONTRE-INDICATION ABSOLUE	CONTRE-INDICATION RELATIVE
- hyperthyroïdie non traitée ou non équilibrée : → risque d'aggravation - carcinome thyroïdien différencié	- sujet âgé ou cardiaque atteint: • thyroïdite auto-immune, • goître nodulaire, • antécédent maladie de Basedow, • hyperthyroïdie liée à une surcharge iodée. - nouveau-né et prématuré

Tableau 21 : Les contre-indications à l'injection de produit de contraste iodé. ^{8, 61}

4.6 Chez la femme enceinte

4.6.1 Rappel sur le passage de la barrière placentaire par les médicaments

Le passage de la barrière placentaire peut se faire selon 3 modes :

- par diffusion des molécules liposolubles et celles de bas poids moléculaire (inférieur à 100 daltons) du sang maternel au placenta,
- par absorption du tractus gastro-intestinal fœtal,
- par passage direct au liquide amniotique.⁶²

4.6.2 Lors d'une injection de produit de contraste iodé

La réalisation d'un examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé chez la femme enceinte pose un double problème :

- l'irradiation ou l'application d'un champ magnétique à l'embryon ou au fœtus,
- le passage du produit de contraste iodé au travers de la circulation materno-fœtale.

En ce qui concerne les agents de contraste iodés, ils ont un poids moléculaire de 500 à 850 daltons et passent donc difficilement la barrière placentaire.

La littérature est pauvre mais elle ne rapporte pas d'étude animale ayant démontré une tératogénéicité suite à une injection de produit de contraste iodé.

Si l'examen radiologique est indiscutable et si l'injection est indispensable, il est possible de réaliser cet examen chez une femme enceinte à n'importe quel moment du terme de la grossesse.

Cependant, pour des raisons de précaution, on préférera toujours :

- proposer en première intention un examen non irradiant, comme l'échographie,
- repousser tout examen radiologique non urgent.^{62, 63}

4.6.2.1 Injection de produit de contraste iodé avant douze semaines d'aménorrhée

Si une injection de produit de contraste iodé doit être réalisée chez une femme enceinte de moins de douze semaines d'aménorrhée :

- il n'y aura pas de précaution particulière à prendre en ce qui concerne l'injection du produit en lui-même,
- il faudra toujours faire attention à l'irradiation.^{62, 63}

4.6.2.2 Injection de produit de contraste iodé après douze semaines d'aménorrhée

Si un examen avec injection de produit de contraste iodé est réalisé après douze semaines d'aménorrhée, la surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'injection de produit de contraste peut entraîner une dysthyroïdie fœtale transitoire plutôt de type hypothyroïdie.

Dans ce cas, l'équipe pédiatrique doit être prévenue de la date à laquelle l'injection aura été faite qui sera la date de captation d'iode par la thyroïde fœtale, afin de procéder à la meilleure surveillance de la fonction thyroïdienne du nouveau-né.

A la naissance il existe peu de symptômes cliniques, mais si on est dans le cas d'une hypothyroïdie, elle sera transitionnelle et un traitement à court terme sera nécessaire.^{62, 63}

4.6.3 Conseil à l'officine

- rassurer la patiente pour éviter un éventuel stress du bébé,
- préciser que :
 - d'autres femmes ont déjà eut ce type d'examen,
 - ce n'est pas un cas particulier,
 - ça ne sert à rien de stresser le bébé.

4.7 En période d'allaitement

4.7.1 Rappel sur le passage des médicaments dans le lait maternel

Les facteurs à analyser pour l'étude de l'interaction entre la prise médicamenteuse et l'allaitement influençant la sécrétion de la substance dans le plasma puis dans le lait sont :

- la posologie (voie d'administration, dose et fréquence),
- les propriétés du médicament (degré de liaison protéique, poids moléculaire, degré d'ionisation en fonction du pH du plasma et du lait, la liposolubilité),
- le délai depuis l'accouchement,
- la fréquence des tétées.

Les médicaments entrent dans le lait maternel soit :

- par diffusion passive, pour les produits de faible poids moléculaires
- à travers la membrane cellulaire, via des protéines de transport pour les produits liposolubles.⁶²

4.7.2 Lors d'une injection de produit de contraste iodé

L'administration de produit de contraste iodé est parfois indiquée chez des patientes qui allaitent, après avoir envisagé d'autres examens.

Les produits de contraste iodés ont un poids moléculaire élevé et sont hydrosolubles, ils passent donc avec difficulté dans le lait maternel.

La littérature concernant l'excrétion des produits de contraste iodés dans le lait maternel est pauvre.

Elle nous rapporte cependant que :

- moins de 1% de la dose administrée à la mère se retrouve dans le lait maternel durant les vingt-quatre premières heures,
- moins de 0.01% se retrouve dans le système sanguin du bébé puisqu'il doit l'ingérer par son tractus digestif.

Des désagréments peuvent survenir après l'injection de produit de contraste iodé lors de la tétée, comme :

- une altération du goût du lait d'une courte période,
- un risque théorique de sensibilisation allergique.^{62, 64}

4.7.3 Conseil à l'officine

- rassurer la patiente, expliquer qu'une certaine angoisse à l'égard de cet examen peut être ressenti par son bébé,
- les recommandations européennes et américaines, indiquent que l'allaitement ne doit pas être arrêté lors d'un examen avec injection de produit de contraste iodé (cette explication permet de rassurer la patiente),
- cependant les recommandations françaises restent de suspendre l'allaitement pendant 24 heures après l'administration d'un produit de contraste iodé.

4.8 Autres recommandations

4.8.1 Conseil à l'officine sur la prémédication

4.8.1.1 Conseil à l'officine sur les antihistaminiques

Dans un premier temps il faudra faire attention aux contre-indications.

Les antihistaminiques sont contre-indiqués chez les patients ayant :

- un glaucome à angle fermé,
- une hypertrophie bénigne de la prostate.

Ils seront aussi contre-indiqués lors d'une association avec les médicaments entraînant des torsades de pointe.

Les conseils à l'officine :

- attention à l'effet somnolent surtout chez les personnes âgées
- pas de prise d'alcool durant le traitement pour éviter l'augmentation de la sédation.^{56, 57}

4.8.1.2 Conseil à l'officine sur les corticoïdes

En ce qui concerne les corticoïdes, nous n'auront pas de contre-indication absolue lors d'une corticothérapie brève.

A l'officine on conseillera de prendre les comprimés :

- en une prise unique le matin :
 - respecter la sécrétion physiologique du pic du cortisol à 8h,
 - prévenir les troubles du sommeil.
- en mangeant :
 - pour éviter les gastralgies.

Pour un traitement de court terme comme ici, la modification de l'alimentation n'est pas utile. ^{56, 57}

4.8.2 Conseil à l'officine sur l'hydratation du patient

Une bonne hydratation est importante pour compenser une éventuelle déshydratation du compartiment extracellulaire. Celle-ci est due à une perte en sodium et en eau.

Cette déshydratation peut entraîner ou aggraver une insuffisance rénale en plus de la toxicité rénale induite par l'injection de produit de contraste iodé.

Lors de la délivrance d'un produit de contraste iodé à l'officine on pourra toujours conseiller un bon apport hydrique avant et après l'injection de produit de contraste iodé par :

- 1,5 litre d'eau riche en bicarbonate avant, et après l'injection de produit de contraste iodé,
- à titre d'exemple : Vichy Celestin, Saint Yorre, Badoit.

Cependant il faudra faire attention aux patients insuffisants cardiaques car une hyperhydratation extracellulaire chez ce type de patient peut entraîner :

- des œdèmes périphériques généralisés,
- une élévation de la pression artérielle. ⁶⁵

4.9 Tableau récapitulatif des précautions à prendre avant et après l'injection de produit de contraste iodé

ETAT DU PATIENT	PATIENT NON INSUFFISANT RENAL		PATIENT INSUFFISANT RENAL	
	AVANT L'INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE IODE	APRES L'INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE IODE	AVANT L'INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE IODE	APRES L'INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE IODE
sans traitement	hydratation avec 1,5l d'eau riche en bicarbonate (vichy, saint yorre)	hydratation avec 1,5l d'eau riche en bicarbonate (vichy, saint yorre)	- dosage de la clairance de la créatinine - hydratation <u>per os</u> : 2l d'eau riche en bicarbonate de sodium 24 heures avant <u>par voie IV</u> : 100ml/h sérum physiologique salé ou bicarbonate isotonique 12h avant	- dosage de la clairance de la créatinine - dosage de la kaliémie - hydratation <u>per os</u> : 2l d'eau riche en bicarbonate de sodium 24 heures après <u>par voie IV</u> : 100ml/h sérum physiologique salé ou bicarbonate isotonique 12h après
allergie connue aux produits de contraste iodé	prémédication : antihistaminique H1 et corticoïde	surveiller l'absence de réaction allergique	prémédication : antihistaminique H1 et corticoïde	surveiller l'absence de réaction allergique
asthmatique	prémédication : antihistaminique H1 et corticoïde	surveiller les fonctions respiratoires	prémédication : antihistaminique H1 et corticoïde	surveiller les fonctions respiratoires
atopique	prémédication : antihistaminique H1 et corticoïde	surveiller	prémédication : antihistaminique H1 et corticoïde	surveiller
traité par metformine	arrêt le jour de l'examen	reprise 48 heures après (créatinine revenue à la normale)	arrêt le jour de l'examen	reprise 48 heures après (créatinine revenue à la normale)
traité par anti-inflammatoire non stéroïdiens	pas d'arrêt		arrêt 24 heures avant	Reprise 24 heures après (créatinine revenue à la normale)
traité par diurétique de l'anse	pas d'arrêt		arrêt 24 heures avant	Reprise 24 heures après (créatinine revenue à la normale)
traité par aminoside	pas d'arrêt		arrêt en fonction des résultats de la clairance de la créatinine	reprise en fonction des résultats de la clairance de la créatinine
traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion				
traité par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II				
extravasation	- cathéter court - injection test avec du sérum physiologique - pas de compression du membre	- arrêt de l'injection - aspiration du produit - élever le membre pendant 3 heures - mettre de la glace	- cathéter court - injection test avec du sérum physiologique - pas de compression du membre	- arrêt de l'injection - aspiration du produit - élever le membre pendant 3 heures - mettre de la glace
dysthyroïdie	dosage de la fonction thyroïdienne avant	dosage de la fonction thyroïdienne 3 à 7 jours après (plus si signes cliniques d'hypo ou d'hyperthyroïdie)	dosage de la fonction thyroïdienne avant	dosage de la fonction thyroïdienne 3 à 7 jours après (plus si signes cliniques d'hypo ou d'hyperthyroïdie)
grossesse de plus de 12 semaines d'aménorrhée	aucune précaution	- préciser la date d'injection - surveillance particulière de la fonction thyroïdienne du nouveau-né à l'accouchement		
allaitement maternel	dernière tétée juste avant	reprise de l'allaitement 24 heures après		

Conclusion

Le scanner injecté est un examen fréquemment réalisé en France.

De plus en plus de scanner injecté sont réalisés en ambulatoire en centre de radiologie de ville et à l'hôpital et entraîne une délivrance accrue à l'officine de produit de contraste iodé.

Les pharmaciens ayant eu peu de formation théorique lors de leurs études, sont confrontés à de nombreuses difficultés lors de la délivrance.

Une bonne délivrance passe avant tout par une bonne connaissance des caractéristiques physico-chimiques des produits de contraste iodés existant sur le marché.

Devant l'accroissement des scanners injectés, les enjeux principaux ont été et continuent aujourd'hui de développer des molécules les plus inertes possible tout en augmentant leur pouvoir opacifiant. Le développement de nouveaux examens radiologiques a conduit les laboratoires à diversifier leurs produits de contraste iodés. Aujourd'hui les produits de contraste iodés de faibles osmolalité et isoosmolaires sont devenus la référence.

Malgré le développement de ces nouvelles molécules, le choc anaphylactique existe toujours, mais reste rare. Cependant, il n'est pas la conséquence d'une réaction allergique « à l'iode » mais à la molécule contenant l'iode du produit incriminé.

Les insuffisants rénaux et les diabétiques sont une population à risque de complications graves post-injection.

Par son contact privilégié avec le patient, le pharmacien détectera facilement les patients à risque de complications graves.

Il pourra tout en rassurant le patient adapter son conseil à chaque terrain pour un bon déroulement de l'examen.

L'historique du patient et le questionnement sur une éventuelle automédication, permet au pharmacien de guider l'adaptation thérapeutique.

Cependant il reste beaucoup de terrain (nourrissons, enfants, femmes enceintes ou allaitantes) et d'interactions médicamenteuses ne faisant pas l'objet de consensus.

Dans la pratique, si le bénéfice-risque d'une injection de produit de contraste iodé n'est pas optimisé, l'alternative est de faire un IRM.

.

Bibliographie

- 1 N.SILBERSTEIN, D.BREILH, K.MACQUIN, A.BAILLY, B.PLACET, M.C. SAUX. « Les produits de contraste iodés », Lyon Pharmaceutique, 2000, n°51, 3, p.184-196.
- 2 E. Schouman-Claeys. « Produits de contraste » - Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard - Paris
- 3 SFR, CIRTACI. « Utilisation des produits de contraste en Imagerie Médicale », septembre 2011.
- 4 P. DEWACHTER, C. MOUTON-FAIVRE, D. LAROCHE, O. CLEMENT. « Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions » - La revue de médecine interne, octobre 2009, vol.30, N°10, p. 872-881.
- 5 « Produits de contraste uro-radiographique », CHU de Liège, 2007.
- 6 vidal
- 7 « Anomalies du bilan de l'eau et du sodium », Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, item 219.
- 8 GERVAISE. « Les produits de contraste iodés », 9 septembre 2010.
- 9 C. PECQUET. « "Allergie" à l'iode », Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, août 2003, vol. 130, N°8-9, p. 795-798.
- 10 J. RADIOL. « Paramètres influençant le rehaussement parenchymateux hépatique en tomodensitométrie après injection intraveineuse de produit de contraste iodé », Editions françaises de radiologie, 1997, n°78, p. 265-270.
- 11 T. KRUMMEL, A-L. FALLER, D. BAZIN, T. HANNEDOUCHE. « Insuffisance rénale aiguë liée aux produits de contraste iodés », La presse médicale, 2010, n°39, p. 807-814.
- 12 N. GRENIER. « Prévention de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés », Feuille de radiologie, 2005, n°3 (cahier 2), p 13-16.
- 13 M-L. CITTANOVA, C. SAVU. « Néphropathies aux produits de contraste », 2001, CHU Pitié Salpêtrière.
- 14 B. MOULIN, M-N. PERALDI. « Elévation de la créatinine », Editions Ellipses, 2008, chap.13, p.167-168.
- 15 F. LIVIO, J. BILLAZ, M. BURNIER. « Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments », Rev. Med. Suisse, 2008, n°4, 2596-2600.
- 16 F. MARTINEZ. « Toxicité rénale des produits de contraste iodés », septembre 2005.
- 17 JF MOREAU, O. HELENON, P. MELKI. « Produits de contraste et urologie, Hôpital Necker - Paris
- 18 RCP TELEBRIX GASTRO®, laboratoire GUERBET, mai 2006.
- 19 RCP GASTROGRAFINE®, laboratoire BAYER-SANTE, novembre 2009.
- 20 CLEMENT, MOUTON, DEWACHTER, LAROCHE, « L'observatoire des réactions aux produits de contraste », SFR, 2003.
- 21 F. LEYNADIER. « Réactions anaphylactoïdes des produits de contraste iodés », Revue Française d'Allergologie, janvier 2002, vol. 42, N° 1, p. 91-96.
- 22 A. MADANI, A. MICHILS, J. STRUYVEN, P-A. GEVENOIS, « Produits de contraste iodés – Intolérance aux produits de contraste iodés », Feuilles de Radiologie, mars 1997, vol. 37, N° 1, p. 44.
- 23 P. DEWACHTER, P. TRECHOT, C. MOUTON-FAIVRE. « « Allergie à l'iode » : le point sur la question », Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, janvier 2005, vol. 24, N° 1, p 40-52.
- 24 SFR, CIRTACI. « Produits de contraste et Allergie : Hypersensibilité de type

immédiat », octobre 2009.

- 25
- 26 O. CLEMENT, N. FAYE, L. FOURNIER, N. SIAUVE, G. FRIJA. «Rein et produits de contraste iodés et gadolinés, Journal de radiologie, 20011, n°92, p. 291-298.
- 27 G. DERAY. «Tolérance rénale des produits de contraste iodés », EndoCardioVasculaire Multimédia Magazine, mai 1998, vol.2, n°1, p. 63-65.
- 28 V. AUDARD. « Néphropathie aux Produits de Contraste Iodés », Progrès FMC, 2007, vol. 17, n°4, p. 14-17.
- 29 S. KARIE, V. LAUNAY-VACHER, H. IZZEDINE, G. DERAY. «Néphropathie induite par les produits de contraste iodés, l'épuration extrarénale est-elle efficace en prévention ? », La presse médicale, juin 2005, vol. 34, n°11, p. 803-808
- 30 SFR, CIRTACI. « Prévention de l'insuffisance rénale induite par les produits de contraste iodés », décembre 2004.
- 31 E. MOUMAS, W. HANF, E. DESPORT, J. ABRAHAM, S. DELBES, C.DEBIAIS, L. LACOTTE-THIERRY, G. TOUCHARD, A. JACCARD, J-P. FERMAND, F. BRIDOUX. « Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale », Néphrologie et Thérapeutique, novembre 2011, vol. 7, n°6, p. 457-466.
- 32 F. FOURRIER, A. SEIDOWSKY. « Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge », Réanimation, octobre 2010, vol. 19, n°6, p. 539-544.
- 33 H. JAOUAR, G. ARMANDO, M. RACOULES-AIME. « Acidose lactique », Médecine thérapeutique, juin-août 2002 vol. 8, n°4.
- 34 B. SZEKELY. « Biguanides et produit de contraste iodé », mai 2011.
- 35 J-C. ORBAN, A. GHADDAB, O. CHATTI, C. ICHAI. « Acidose lactique et metformine » Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, octobre 2006, vol. 25, n° 10, p. 1046-1052.
- 36 SFR, CIRTACI. « Prévention de l'extravasation des produits de contraste », avril 2005.
- 37 C. LEJUS, Y. BLANLOEIL, B. DUPAS. « Complications des produits de contraste », Conférence s d'actualisation, 1998, p. 277-297.
- 38 O. CLEMENT. « latrogénie des produits de contraste iodés », Journal de radiologie, mai 2005, vol 86, n°5-C2, p. 567-572.
- 39 P. DEWACHTER, C. MOUTON-FAIVRE. « Prévention des réactions sévères après injection de produits de contraste iodés : revue de la littérature », Journal de Radiologie, mai 2003, vol. 84, n° 5, p. 535-544.
- 40 D-A. MONERET-VAUTRIN, G. KANNY, M. MORISSET, E. BAUDOUIN, J-M. RENAUDIN. « Réactions anaphylactoïdes et cutanées tardives aux produits de contraste iodés : état actuel de la question – évolution des idées », La revue de médecine interne, octobre 2011, vol. 22, n° 10, p. 969-977.
- 41 J-M. MALINOVSKY, F. LAVAUD, P-M. MERTES. « Il faut prémédiquer les allergies avant un examen d'imagerie avec produits de contraste : pour », Revue Française d'Allergologie, avril 2010, vol. 50, N°3, p. 295-299.
- 42 P. DEWATCHER. « La prévention du risque allergique peut-elle être assurée par une médication préanesthésique ? », Revue Française d'Allergologie, novembre 2002, vol. 42, n° 7, p.717-731.
- 43 C. MOUTON-FAIVRE. « Hypersensibilité aux produits de contraste iodés : prise en charge diagnostique », Revue Française d'Allergologie, avril 2007, vol.47, n° 3, p. 186-189.
- 44 Il faut prémédiquer les allergies avant un examen d'imagerie avec produits de contraste : contre - Revue Française d'Allergologie - vol. 50, N° 3, p. 300-302

(avril 2010)

- ⁴⁵ D. VERVLOET, F. RANCE, J. BIRNBAUM, O. CLEMENT. « L'asthme représente-t-il un facteur de risque de l'anaphylaxie », Revue maladies respiratoires, 2007,
- ⁴⁶ Produits de contraste iodés en urographie, MEDIX cours de médecine
- ⁴⁷ G. DERAY. « Intérêt de la N'acétylcystéine dans la néphroprotection de la toxicité rénale des produits de contraste iodés », Journal de radiologie, juin 2004, vol 85, n° 6, p. 725-727.
- ⁴⁸ E. SCHOUMAN-CLAEYS. « Utilisation des produits de contraste en urgence », janvier 2004.
- ⁴⁹ SFR, CIRTACI. « Produits de contraste iodés et diabète », avril 2005.
- ⁵⁰ W. MOREY. « Votre médecin a prescrit un scanner à votre enfant », Service central de biophysique et de médecine nucléaire de Marseille, mai 2010.
- ⁵¹ C. ROY, C. MARCUS et B. MENANTEAU, A. BLUM et J. ISSENUTH. « Faut-il laisser les patients à jeun avant un examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé ? », Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle, septembre 1998, vol 79, n° 9, p. 892.
- ⁵² G. CHAMBA, S. REFFET. « Les antidiabétiques, 13 cas pratiques », Le moniteur des pharmacies, juin 2011, n°128, p. 7-9.
- ⁵³ Université Angers. « Fiche pratique-pharmaco-thérapeutique-béta-bloquant-mode d'action-propriétés, novembre 2011.
- ⁵⁴ Université d'Angers, Fiche pratique - Pharmaco-thérapeutique – Béta-bloquant.
- ⁵⁵ « Insuffisance rénale aiguë », Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, item 252.
- ⁵⁶ M. TALBERT, G. WILLOQUET, R. GERVAIS. Guide de pharmaco, juillet 2008.
- ⁵⁷ Cours de la Faculté de pharmacie de Lille 2, 2005-2010.
- ⁵⁸ F. SCHORTGEN. « Néphrotoxicité et médicaments », Réanimation, 2005, vol 14, n°5, p. 436-441.
- ⁵⁹ M-L.CITTANOVA. « Quels sont les facteurs de risque toxiques et pharmacologiques impliqués dans la survenue d'une IRA dans la période péri-opératoire », Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, février 2005, vol 24, n° 2, p. 167-176.
- ⁶⁰ Synthèse le losartan et les sartans, juillet 2010.
- ⁶¹ SFR, CIRTACI. « Thyroïde et produits de contraste iodés », mai 2009.
- ⁶² E. TREMBLAY. « L'utilisation des produits de contraste en grossesse et allaitement », Université de Montréal.
- ⁶³ SFR, CIRTACI. « Produit de contraste et grossesse », avril 2005.
- ⁶⁴ SFR, CIRTACI. « Allaitement et produits de contraste », avril 2005.
- ⁶⁵ B. MOULIN, M-N. PERALDI. « Déshydratation extracellulaire », Editions Ellipses Néphrologie, 2008, chap. 2, p 24-25.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : DUQUENNE
Prénom : Elodie

Titre de la thèse :

Aide à la délivrance des produits de contraste iodés utilisées en scanographie (rayons X)

Mots-clés : produits de contraste iodés, précaution d'utilisation des produits de contraste iodés, interactions médicamenteuses et produits de contraste iodé, thyroïde et produits de contraste iodés, grossesse et produits de contraste iodé, allaitement et produits de contraste iodé.

Résumé :

L'iode reste aujourd'hui le produit de contraste le plus fréquemment utilisé mais aussi celui qui nécessite le plus de précaution.

Pour une bonne utilisation de ces produits de contraste iodés, la connaissance des risques qu'ils encourent permet d'appréhender les conséquences néfastes post-injection.

Les précautions à prendre avant et après l'injection de produits de contraste iodés doivent être connus du radiologue et du pharmacien afin de mener à bien cet examen.

Le conseil à l'officine lors de la délivrance du produit de contraste iodé permet non seulement de confirmer ou non la prescription du radiologue ; mais aussi de rassurer le patient sur l'injection et de déceler les interactions qu'ils pourraient y avoir avec les pathologies ou le traitement du patient.

Membres du jury :

Président : Professeur Gressier Bernard, pharmacologie, Université de Lille.

Assesseur : Professeur Lemaitre Laurent, Chef de service de radiologie et imagerie urologique, ORL et hématologique, CHRU de Lille.

Membre extérieur : Docteur Dubois Valérie, pharmacien, Lille Fives.