

La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse
et le soutien du Laboratoire 

Fibrose Néphrogénique Systémique et Gadolinium : Mise au point actualisée.

Cette maladie rare a été pour la première fois diagnostiquée en 1997 chez des patients dialysés sous le nom de dermatopathie néphrogénique fibrosante. Depuis 335 cas ont été enregistrés et plus du double publiés dans la littérature chez les patients insuffisant rénaux (IR). Cliniquement, elle se manifeste par une atteinte cutanée qui débute le plus souvent au niveau des membres inférieurs, et qui va ensuite s'étendre aux membres supérieurs et au tronc. Le visage et le cou sont systématiquement épargnés. Les lésions se présentent sous la forme de plaques ou de papules indurées et brunâtres, avec un aspect typique en peau d'orange. Un prurit, des sensations de douleurs et de brûlures de la peau sont également fréquemment observés. Ces lésions cutanées peuvent induire un trouble de l'extension des articulations et rendre le patient impotent. Des lésions systémiques, avec notamment cardiomyopathie, fibrose pulmonaire ou paralysie diaphragmatique, peuvent être décrites et entraîner le décès du patient. C'est avec la description de ces lésions systémiques que la maladie a pris son nom actuel de Fibrose Néphrogénique Systémique (FNS).

L'examen histologique d'une biopsie cutanée confirme le diagnostic du fait de l'existence d'une sclérose avec de nombreux fibrocytes CD34+. Le pronostic est sévère. Une évolution favorable est possible, surtout en cas d'amélioration de la fonction rénale. Malgré de nombreuses pistes de traitements explorés, aucun n'a été identifié comme efficace [1,2].

Un lien de causalité avec l'administration de certains produits de contraste à base de Gadolinium (PC-Gd) est établi [3]. Chez le patient IR, les modifications des paramètres pharmacocinétiques entraînent une augmentation de l'exposition des patients aux PC-Gd. Celle-ci pourrait être à l'origine d'un phénomène de transmétabolisation où les Gd3+ seraient échangés avec un autre ion (zinc, cuivre...) [4]. La stabilité du PC-Gd serait alors un facteur important dans la survenue de la FNS. Les PC-Gd peuvent être de plusieurs types : cycliques ou linéaires, ioniques ou non ioniques. A chaque type correspond une stabilité thermodynamique variable, la plus stable étant la conformation macrocyclique ionique [5].

L'EMA et l'Afssaps attribuent une classe de risque aux PC-Gd en fonction de leur stabilité thermodynamique. Elles contre-indiquent ainsi l'utilisation des PC-Gd de conformation linéaire, dits « à fort risque » : Gadodiamide (*Omniscan*®) et Gadopentétate (*Magnevist*®) chez le patient IR dont le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73m². Chez ces mêmes patients l'utilisation de la plus petite dose possible est préconisée pour le Gadobénate (*Multihance*®), dit « à risque modéré », ainsi que pour le Gadobutrol (*Gadovist*®), le Gadotéridol (*Prohance*®), et le Gadotérate (*Dotarem*®), dits « à faible risque ».

Aux Etats-Unis, la FDA ne fait pas de distinction entre les PC-Gd et considère que leur utilisation chez le patient IR doit être reconsidérée. Dans la littérature, certains auteurs suggèrent d'éviter l'administration du gadodiamide (*Omniscan*®) chez les patients IR chroniques quel que soit le stade [6] et d'autres conseillent de préférer l'utilisation des PC-Gd macrocycliques, du fait de leur meilleure stabilité, chez les patients IR sévères et terminaux (DFG < 30 ml/min/1,73m²) [7]. Par ailleurs aucun cas de FNS n'a été décrit à ce jour avec le Gadotérate (*Dotarem*®), PC-Gd macrocyclique ionique, comme rapporté dans l'étude FINEST [8].

DCI (Nom commercial)	Type	Afssaps / EMA	Cas rapportés
Gadotérate (<i>Dotarem</i> ®)	Ionique Cyclique	Risque Faible	Non
Gadobutrol (<i>Gadovist</i> ®)	Non-ionique Cyclique	Risque Faible	1 (controversé)
Gadotéridol (<i>Prohance</i> ®)	Non-ionique Cyclique	Risque Faible	Non
Gadopentétate (<i>Magnevist</i> ®)	Ionique Linéaire	Risque Fort	Oui
Gadobénate (<i>Multihance</i> ®)	Ionique Linéaire	Risque Modéré	Non
Gadofosvését (<i>Vasovist</i> ®)	Ionique Linéaire	-	Non
Gadodiamide (<i>Omniscan</i> ®)	Non-ionique Linéaire	Risque Fort	Oui
Gadoversetamide (<i>Optimark</i> ®)	Non-ionique Linéaire	-	Oui

En pratique, deux options sont possibles chez le patient présentant un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m² ayant besoin d'un examen IRM :

- 1) La première consiste à réaliser une IRM sans injection de PC-Gd (avec l'accord du radiologue),
- 2) La seconde option consiste à préférer les PC-Gd les plus stables pour lesquels les risques de FNS sont les plus faibles, comme les macrocycliques [9].

Le recours à un produit de contraste iodé plutôt qu'à un PC-Gd présente l'inconvénient d'exposer le patient au risque de néphropathie induite par les produits de contraste iodés (NICI). La NICI compte parmi les plus fréquentes causes d'IR aiguës iatrogènes, avec les antibiotiques et les AINS, et représente la troisième cause d'IRA acquise durant l'hospitalisation (11%). Sa survenue multiplie par 5 le risque de mortalité des patients. Ce risque est encore plus important chez les patients développant une NICI nécessitant un recours à la dialyse. Les NICI sont ainsi associées à une augmentation de la morbidité, des durées et par conséquent des coûts d'hospitalisation [10].

Le 17 Septembre 2010

Sabine AMET

Références : (1) Ledneva E et al. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2010. (2) Francès C et al. *Rev Med Interne* 2010. (3) Grobner T et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006. (4) Perazella MA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007. (5) Idée JM et al. *J Magn Reson Imaging* 2009. (6) Thomsen HS. *Curr Opin Urol* 2007. (7) Morcos SK. *Br J Radiol* 2007. (8) Janus N et al. *Eur J Radiol* 2010. (9) Martin DR et al. *J Magn Reson Imaging* 2009. (10) Marenzi G et al. *Ann Intern Med* 2009.

Coordinateur National
V. Launay-Vacher, Paris

Service de Conseil
E. Ledneva, Paris
S. Zimmer-Rapuch, Paris

ICAR
Information Conseil Adaptation Rénale
Service ICAR, Service de Néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013, Paris.

Cellule Recherche Clinique
S. Amet, Paris
N. Janus, Paris

Comité Scientifique
Y. Berland & P. Brunet, Marseille
Gilbert Deray, Paris
M. Laville & J-P. Fauvel, Lyon

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.aphp.fr.

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.

Les Guides de Prescription et Rein (GPR®) sur internet : www.sitegpr.com