

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>

ÉDITORIAL

Fibrose systémique néphrogénique et produits de contraste IRM à base de sels de gadolinium : quelle imagerie pour l'insuffisant rénal chronique ?

Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing contrast agents: what imaging for chronic kidney failure patients?

MOTS CLÉS : Fibrose systémique néphrogénique ; Gadolinium ; Produits de contraste ; IRM ; Insuffisance rénale ; Pharmacovigilance

KEYWORDS: Nephrogenic systemic fibrosis; Gadolinium; Contrast agents; Magnetic resonance; Renal failure; Pharmacovigilance

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a émis le 2 février 2007 un communiqué de presse modifiant le résumé des caractéristiques des produits de contraste (PC) IRM à base de sels de gadolinium [1]. En effet, des données de pharmacovigilance suggèrent un lien entre les PC à base de sels de gadolinium utilisés en IRM et la survenue d'une fibrose systémique néphrogénique (FSN). Concernant le gadodiamide (Omniscan®), l'Afssaps préconise de ne pas l'utiliser chez les insuffisants rénaux sévères ou chez les patients ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique, et de ne l'utiliser qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque chez le nourrisson de

moins d'un an. Concernant les autres PC à base de gadolinium disponibles en France¹, une prudence particulière est également recommandée chez le patient insuffisant rénal sévère.

En France, à ce jour, aucun cas formel de FSN n'a été rapporté aux centres régionaux de pharmacovigilance. Dans ce numéro, Plamondon et al. nous présentent un cas typique de FSN, en développant plus particulièrement les aspects cliniques et thérapeutiques de cette maladie. Nous détaillerons les hypothèses physiopathologiques et particulièrement la responsabilité possible des PC à base de sels de gadolinium.

La FSN est une maladie rare décrite pour la première fois en 1997 par Cowper et al. [3], chez 15 patients dialysés, ayant présenté une atteinte cutanée proche du scléromyxœdème. On avait parlé alors de dermopathie fibrosante néphrogénique. Elle n'a depuis été décrite que chez des patients présentant une insuffisance rénale, pour la plupart dialysés. Il a également été rapporté des atteintes pulmonaire, hépatique, cardiaque et musculaire, parfois fatales par atteinte des muscles respiratoires [4]. L'étude histologique montre un épaississement de l'ensemble du derme et la présence de cellules dendritiques CD34+. Il s'agirait de « fibrocytes » circulants, cellules hématopoïétiques, exprimant à la fois des marqueurs du tissu conjonctif et des leucocytes [5].

Depuis sa première description en 1997, les auteurs se sont attachés à déterminer les facteurs potentiellement déclencheurs de cette nouvelle entité. Tous les cas ont

Abréviations : Afssaps, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; ARM, angio-IRM ; DP, dialyse péritonéale ; FSN, fibrose systémique néphrogénique ; HD, hémodialyse ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; PC, produit de contraste.

¹ Acide gadotérique (Dotarem®), gadobénate de diméglumine (Multihance®), gadobutrol (Gadovist®), gadodiamide (Omniscan®), gadofosveset (Vasovist®), gadopentétate de diméglumine (Magnevist®), gadotéridol (Prohance®).

été décrits chez des patients présentant une insuffisance rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique, avec 90 % des cas décrits chez des patients dialysés (hémodialyse (HD) ou dialyse péritonéale (DP)). La dialyse elle-même ne semble cependant, pas incriminée. En effet, 10 % des patients atteints de FSN n'ont jamais été dialysés, et très peu de cas ont été décrits par rapport au nombre de patients dialysés à travers le monde. Par ailleurs, aucun facteur relatif à la dialyse n'a pu être identifié comme influençant la survenue de FSN (DP ou HD, membrane de dialyse, fabricant, centre de dialyse, technique de dialyse, nature du dialysat, facteur infectieux). La nature de la néphropathie initiale ne semble pas non plus intervenir. L'utilisation de l'érythropoïétine a été incriminée par certains auteurs [6,7], mais elle n'est plus actuellement l'hypothèse physiopathologique principalement retenue.

Différents éléments sont compatibles avec une implication éventuelle du gadolinium dans la genèse de la FSN : arguments épidémiologiques, biochimiques, pharmacocinétiques et enfin anatomopathologiques.

Tout d'abord, il y a concordance temporelle entre l'apparition de la FSN et le début de la large utilisation des PC à base de gadolinium en IRM. Après Grobner [8] puis Marckmann et al. [9] qui ont les premiers évoqué une possible relation entre les PC et la FSN, plusieurs études rétrospectives ont été publiées [10-13], rapportant toutes des cas de FSN après exposition aux sels de gadolinium. L'International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research [14], qui centralise et analyse l'ensemble des cas rapportés à travers le monde, a recensé 215 cas au total. Parmi les 75 cas qui ont pu être analysés en détail, une exposition à un PC à base de sels de gadolinium a été retrouvée dans 100 % des cas, avec un délai de survenue de la FSN allant de deux jours jusqu'à 18 mois après l'exposition. Dans la grande majorité des cas, le PC utilisé était le gadodiamide (Omniscan®). Des cas moins nombreux ont été décrits après une exposition au gadopentétate de diméglumine (Magnevist®) et au gadoversétamide (Optimark®). Il existe cependant, probablement un biais, puisque le gadodiamide a été le premier PC développé, et qu'il a été pendant de nombreuses années le plus utilisé à travers le monde.

D'un point de vue biochimique, le gadolinium est un agent paramagnétique appartenant à la famille des terres rares. C'est un ion métallique toxique dans sa forme libre, car il précipite sous forme de chlorure de gadolinium, entraînant un blocage du système réticuloendothélial, un effet sur la contractilité myocardique et la coagulation par compétition avec les systèmes calcium-dépendants, et une neurotoxicité. Son utilisation en IRM nécessite donc une complexation avec un chélate, sept produits étant disponibles en France¹, de stabilité variable. L'initiation de la FSN serait due à une déchélation, entre autre secondaire à la liaison compétitive des autres ions endogènes tels que le zinc, le cuivre, le phosphate, libérant le gadolinium toxique. Des expériences déjà anciennes ont montré que le gadodiamide était de par sa composition chimique l'un des complexes les moins stables, libérant une grande quantité de gadolinium après une injection intraveineuse [15].

D'un point de vue pharmacocinétique, le gadolinium est éliminé par voie rénale par filtration glomérulaire avec une

demi-vie plasmatique de 90 minutes environ chez le sujet à fonction rénale normale. Joffe et al. [16] ont montré qu'une séance d'HD permettait d'éliminer 65 % du gadodiamide injecté, et qu'après trois séances d'HD (réalisées en six jours), 97 % du PC était éliminés. En DP, il fallait 20 jours pour éliminer 69 % du PC. La demi-vie d'élimination pouvait être estimée de la façon suivante [16] : $1,3 \pm 0,25$ heure chez les volontaires sains, $34,3 \pm 22,9$ heures chez des sujets en insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min), et $52,7 \pm 6,2$ heures chez les patients en DP.

Les cas de FSN attribués au gadolinium sont fréquemment associés à l'utilisation d'une forte dose de PC, notamment, dans la technique d'angio-IRM (ARM), qui nécessite le plus souvent l'utilisation d'une double, voire d'une triple dose. Broome et al. [12] ont évalué le risque de FSN comme 12,1 fois (0,7-206,2) plus important en cas d'utilisation d'une double dose de PC par rapport à une simple dose. D'ailleurs, la relation fréquemment retrouvée entre les cas de FSN et les situations thrombotiques ou postchirurgie vasculaire pourrait être liée à l'utilisation fréquente des examens ARM dans ce contexte.

Enfin, certaines équipes ont récemment montré la présence de gadolinium sur des biopsies de patients atteints de FSN [16-18]. Bien que ne démontrant aucune relation causale, ces travaux confirment l'exposition antérieure au produit. De plus, ces dépôts sont retrouvés préférentiellement dans les zones de fibrose, souvent avec d'autres dépôts métalliques (fer, zinc, cuivre) [16-18]. La réalisation de biopsies témoins sur une plus large cohorte de sujets insuffisants rénaux sévères serait sans doute intéressante afin de confirmer l'absence de dépôts chez les sujets exposés au gadolinium mais non atteints de FSN.

En résumé, il semble exister un faisceau d'arguments en faveur d'une implication des PC à base de sels de gadolinium dans la genèse de la FSN. La déchélation des sels de gadolinium, potentiellement augmentée dans des conditions associées à l'insuffisance rénale chronique, libérerait le gadolinium libre toxique. Par ailleurs, étant donné le retard d'élimination de ce produit chez les patients insuffisants rénaux sévères, a fortiori en cas d'utilisation d'une forte dose de PC, les dépôts toxiques pourraient être source d'une agression endothéliale ou tissulaire prolongée, à l'origine d'un recrutement des fibrocytes circulants et d'une fibrose massive et diffuse.

La FSN est donc une pathologie rare, récemment décrite, et potentiellement très grave. Les hypothèses physiopathologiques restent à démontrer et la collaboration de tous les professionnels de santé est nécessaire afin de recueillir avec exhaustivité l'ensemble des cas. Les néphrologues tiennent bien entendu une place de choix dans ce dispositif de pharmacovigilance à l'échelle mondiale. L'absence de possibilités thérapeutiques efficaces (Plamondon et al. [2]) à l'heure actuelle doit sans doute faire opter pour la prudence, conformément aux recommandations de l'Afssaps, et ce pour l'ensemble des sels de gadolinium. L'intérêt de l'hémodialyse dans les suites immédiates de l'exposition au gadolinium reste à explorer. Il paraît nécessaire de discuter désormais plus strictement les indications des examens IRM avec PC à base de sels de gadolinium chez le patient insuffisant rénal. Cette technique, considérée jusqu'ici comme une technique

sans danger chez ces patients, était devenue l'alternative de choix à l'exposition aux PC iodés. Il faut probablement, désormais mettre en balance le risque connu et assez bien maîtrisé des produits iodés (lorsque la préparation du malade est correctement réalisée) [19], avec celui mal connu et supposé du gadolinium chez le patient insuffisant rénal sévère ou dialysé.

Références

- [1] <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070201.htm>.
- [2] Plamondon I, Samson C, Watters AK, Bégin LR, Côté J, Déziel C, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: more hard times for renal failure patients. *Nephrol Ther* 2007;3 (pages en cours).
- [3] Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
- [4] Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005;46:754-9.
- [5] Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol* 2003;25:358.
- [6] LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermatopathy might be. *Arch Dermatol* 2003;139:928-30.
- [7] Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM, et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:234-5.
- [8] Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-8.
- [9] Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf J, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359-62.
- [10] Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene Jr. JF, Nickel AE. Nephrogenic systemic fibrosis: a review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (omniscan). *Invest Radiol* 2007;42:139-45.
- [11] Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-57.
- [12] Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:586-92.
- [13] Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;4 [Epub ahead of print].
- [14] <http://www.pathmax.com/dermweb/>.
- [15] Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. *Magn Reson Imaging* 1992;10:641-8.
- [16] Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;5:491-502.
- [17] Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermatopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:27-30.
- [18] High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:21-6.
- [19] Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 1):18-22.

Sophie Ignace*

Laurent Juillard

Département de néphrologie, hôpital Édouard-Herriot,
pavillon P, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France
Adresse e-mail : sophie.ignace@free.fr (S. Ignace).

Reçu le 1^{er} mai 2007 ; accepté le 15 mai 2007

*Auteur correspondant.