

LA MENACE FANTÔME :  
Mécanismes de l'insuffisance rénale  
aigüe en cardiologie interventionnelle



Alexandre Karras  
Néphrologie  
HEGP-Paris

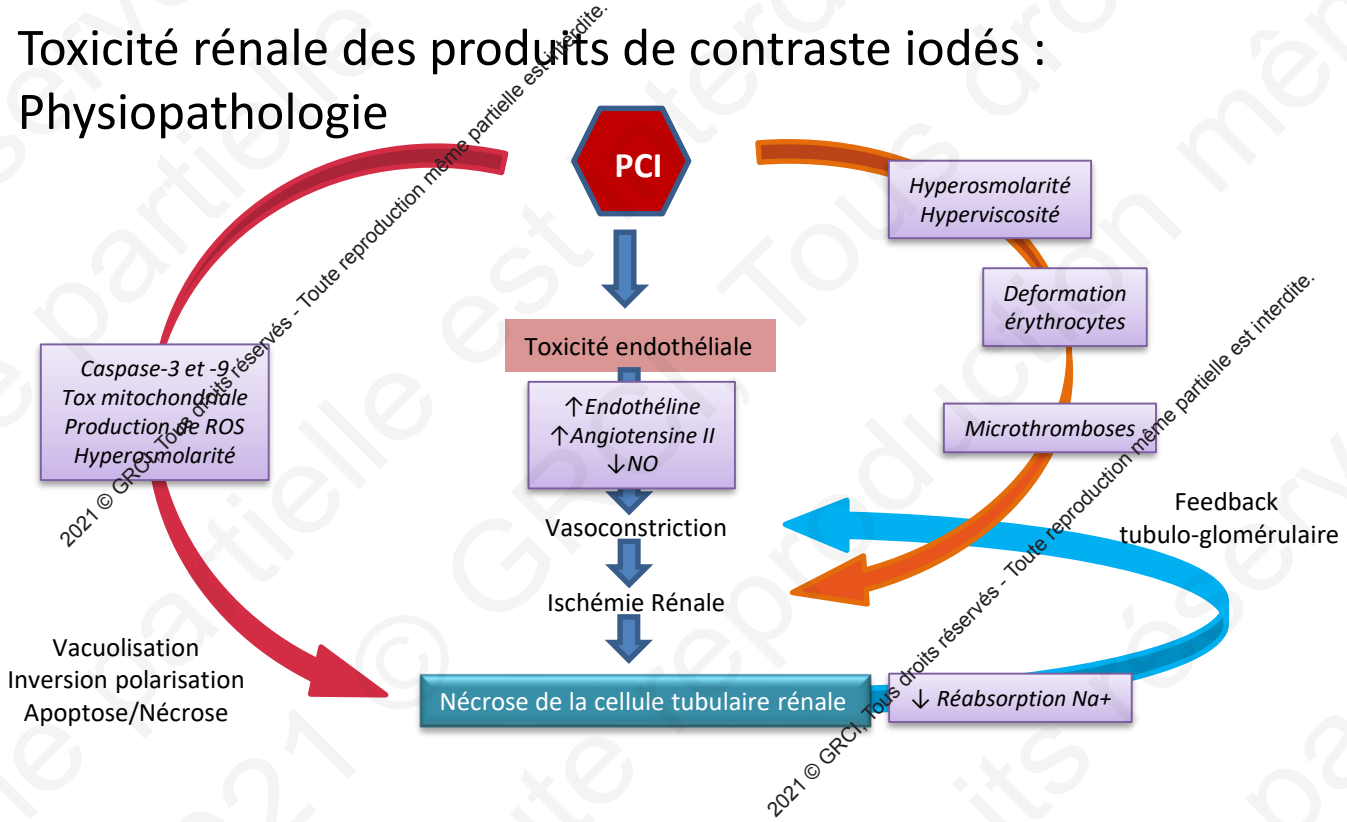


# DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT AVEC LA PRÉSENTATION

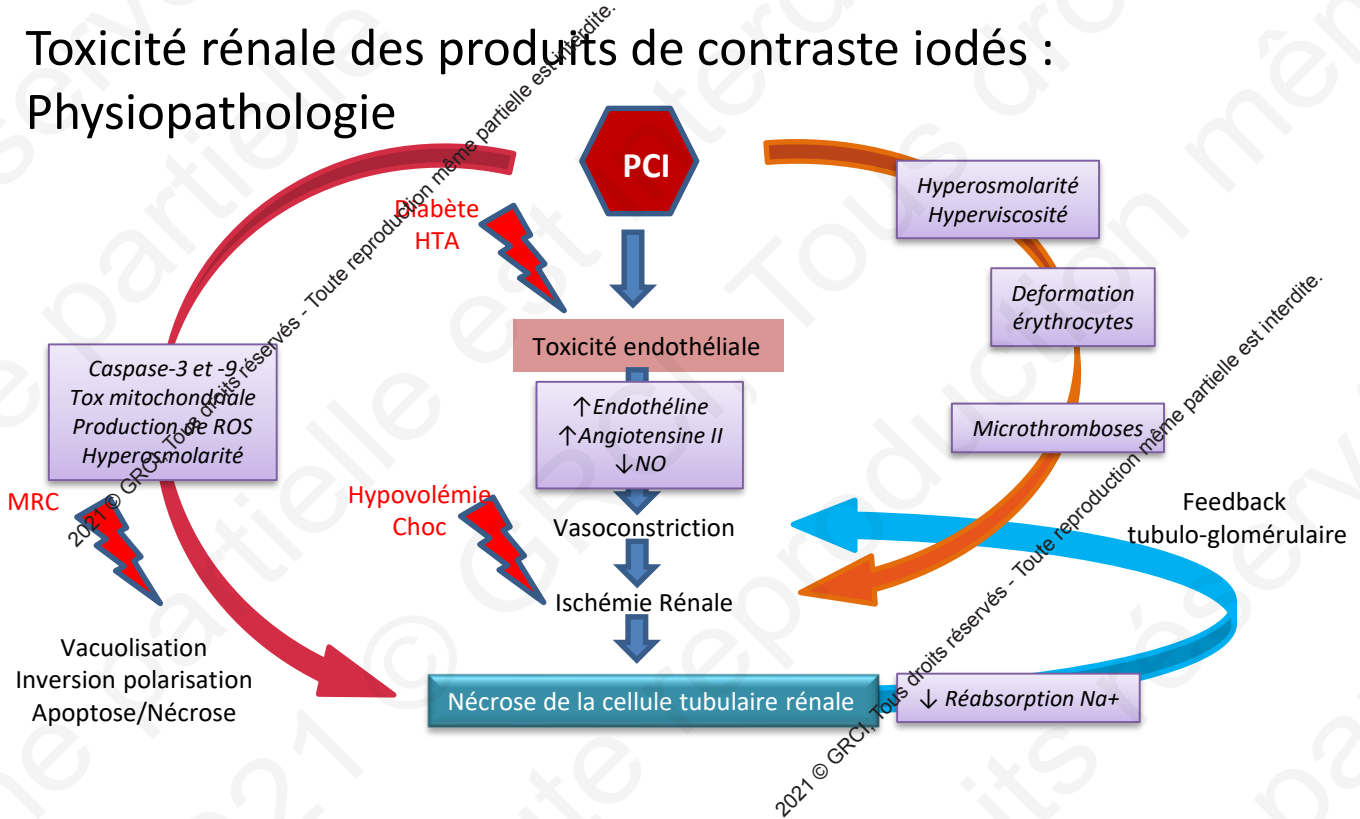
**Nom de l'orateur : Alexandre KARRAS, Paris**

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Physiopathologie



# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Physiopathologie



# Toxicité rénale des produits de contraste iodés :

## Définitions et description

- Insuffisance rénale aiguë (**Acute Kidney Injury**) selon critères AKIN/KDIGO : augmentation de la créat  $\geq 26 \mu\text{mol/l}$  ou  $\geq 1.5$  fois la valeur de base
  - AKI stade 1 : 1 à 2 fois la valeur de base
  - AKI stade 2 : 2 à 3 fois la valeur de base
  - AKI stade 3 :  $>3$  fois la valeur de base ou dialyse
- IRA associée aux PCI (Contrast-associated AKI) si survenue dans les 48-72h suivant le geste
- **Présentation clinique :**
  - Iono urinaire organique (Na/K urinaire  $>1$ , natriurèse  $>20 \text{ mmol/l}$ )
  - Protéinurie de faible début , sans albuminémie
  - Parfois leucocyturie, rare hématurie microscopique
  - Le plus souvent sans modification de la diurèse

Diagnostics différentiels :  
-IRA fonctionnelle/choc  
-embols cholestérol  
-tubulopathie myélomateuse

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Facteurs de risque

## Patient related risk factors

Preexisting chronic kidney disease  
 Diabetes mellitus  
 Old age  
 Dehydration / hypovolemia: sepsis, diuretic treatment, low cardiac output  
 Hemodynamic instability  
 Proteinuria  
 Myeloma  
 Anemia  
 Low serum albumin concentration (< 35 g/L)


## Iodinated contrast media related risk factors

**Intra-arterial injection**  
 High osmolality  
 High viscosity  
 Injected volume > 100 ml  
 Multiple injections, short time between injections (< 72 h)

## Nephrotoxic drugs

Non steroid anti-inflammatory drugs  
 Aminoglycoside antibiotics  
 Calcineurin inhibitors...

Faucou Eur J Rad 2019



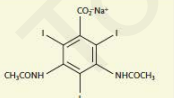
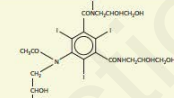
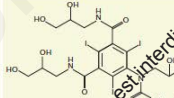
	High Osmolality	Low Osmolality	Iso-osmolality
<b>Molecular Structure</b>			
	Ionic monomer	Ionic dimer	Nonionic monomer
<b>Generic Name (mg contrast/ml)</b>	Diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium (760)	Ioxaglate meglumine and ioxaglate sodium (589)	Iopamidol (408) Iopamidol (510) Iopamidol (612) Iopamidol (755)
<b>Iodine Concentration (mg/ml)</b>	370	320	200-320
<b>Osmolality (mOsm/kg H<sub>2</sub>O)</b>	1551	~600	413-796
<b>Viscosity (mPa·sec at 37°C)</b>	10.5	7.5	2.0-9.4
	<b>Conray®</b>	<b>Isovue, Omnipaque®</b>	<b>Visipaque®</b>

Figure 1. Classification of Available Contrast Agents.

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Facteurs de risque

Tsai, JACC Cardiovasc Interv 2014

985.737 patients

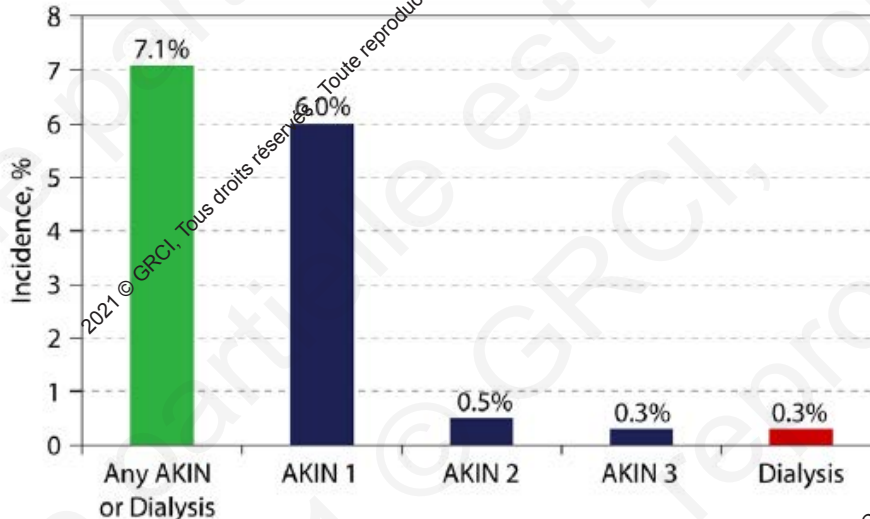
Coronarographie entre 2009 et 2011

1253 sites US

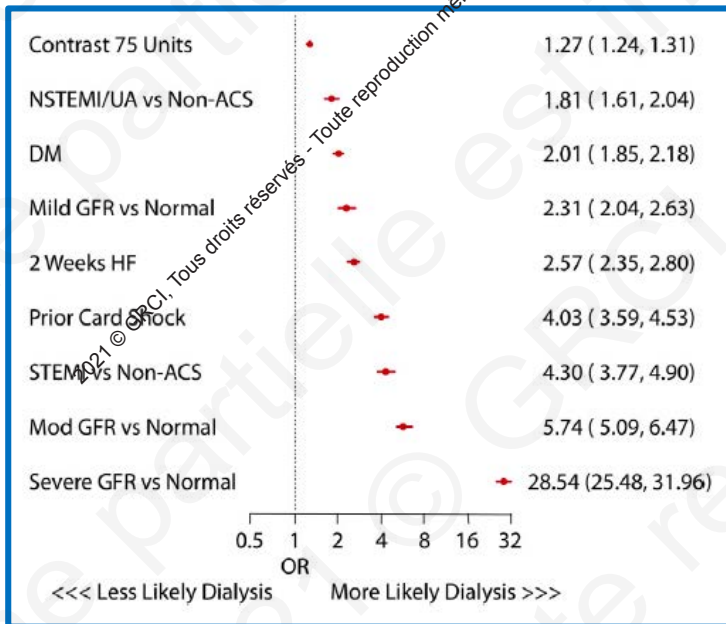
35 % de diabétiques

29.2% d'insuf. rénale préalable (DAG < 60)

SCA ds 75% des cas



# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Facteurs de risque



Tsai, JACC Cardiovasc Interv 2014

985.737 patients

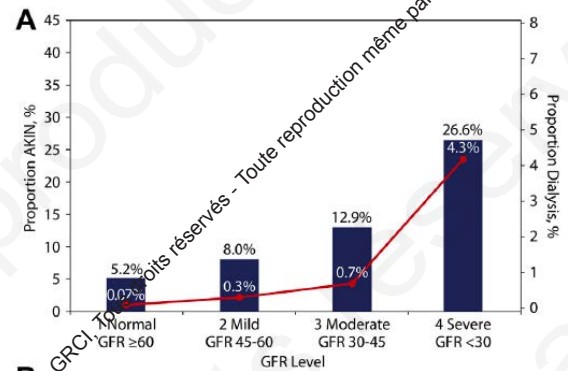
Coronarographie entre 2009 et 2011

1253 sites US

35 % de diabétiques

29.2% d'insuf. rénale préalable (DAG<60)

SCA ds 75% des cas



Tsai JACC Cardiovasc Interv 2014



# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Facteurs de risque

Risk factors	Score
Hypotension (SBP < 80 mmHg)	5
Intra-aortic balloon pump	5
Congestive heart failure (NYHA III or IV)*	5
Age > 75 years	4
Anemia (Ht < 39% in man ; < 36% in woman)	3
Diabetes	3
Volume of injected contrast media	1 for each 100 mL
Serum creatinine concentration > 1.5 mg/dL	4
OR eGFR < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2 if eGFR = 40-60 4 if eGFR = 20-40 6 if eGFR < 20

	Risk score	Risk of contrast induced nephropathy	Risk of dialysis
<b>Low</b>	≤ 5	7.5 %	0.04 %
<b>Moderate</b>	6 – 10	14%	0.12 %
<b>High</b>	11 – 15	26.1%	1.09 %
<b>Very high</b>	≥ 16	57.3%	12.6 %



2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Mehran, JACC 2004

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Facteurs de risque

20.222 coronarographies, entre 2012 et 2020  
1 seul centre (NY, USA), 47% de diabète, 26% de MRC

	Integer score	Odds ratio (95% CI)	p value
<b>Model 1 PRE-PROCEDURE</b>			
Presentation	--	--	<0.0001
Asymptomatic or stable angina	0	1 (ref)	--
Unstable angina	2	1.73 (1.43-2.09)	--
NSTEMI	4	2.98 (2.37-3.75)	--
STEMI	8	7.83 (5.89-10.41)	--
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	--	--	<0.0001
≥60	0	1 (ref)	--
30-59	1	1.21 (1.00-1.46)	--
<30	4	2.96 (2.15-4.10)	--
Left ventricular ejection fraction <40%	2	1.68 (1.42-0.8)	<0.0001
Diabetes	--	--	<0.0001
No diabetes	0	1 (ref)	--
Non-insulin-treated	1	1.16 (0.95-1.42)	--
Insulin-treated	1	1.61 (1.27-2.04)	--
Haemoglobin <11 g/dL	1	1.46 (1.19-1.79)	0.0002
Basal glucose ≥150 mg/dL	1	1.33 (1.09-1.61)	0.0047
Congestive heart failure on presentation	1	1.47 (1.16-1.85)	0.0011
Age >75 years	1	1.26 (1.05-1.52)	0.014
<b>Model 2 POST-PROCEDURE</b>			
Pre-procedural	--	--	<0.0001
Presentation	--	--	<0.0001
Asymptomatic or stable angina	0	1 (ref)	--
Unstable angina	2	1.76 (1.45-2.12)	--
NSTEMI	4	3.04 (2.41-3.83)	--
STEMI	8	7.76 (5.79-10.38)	--
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	--	--	<0.0001
≥60	0	1 (ref)	--
30-59	1	1.24 (1.03-1.51)	--
<30	4	3.45 (2.51-4.73)	--

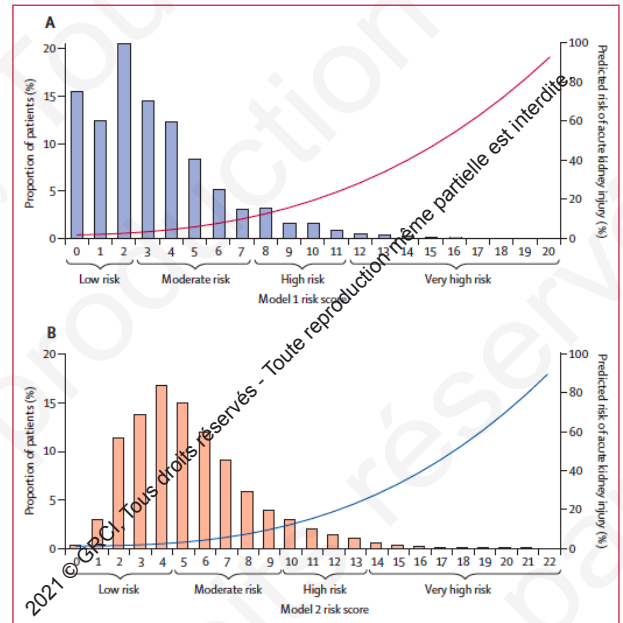
(Table 2 continues in next column)

	Integer score	Odds ratio (95% CI)	p value
(Continued from previous column)			
Left ventricular ejection fraction <40%	2	1.59 (1.28-1.98)	<0.0001
Haemoglobin <11 g/dL	1	1.53 (1.25-1.87)	<0.0001
Diabetes	--	--	<0.0001
No diabetes	0	1 (ref)	--
Non-insulin-treated	1	1.15 (0.94-1.42)	--
Insulin-treated	2	1.64 (1.29-2.07)	--
Basal glucose ≥150 mg/dL	1	1.31 (1.07-1.60)	0.0079
Congestive heart failure on presentation	1	1.45 (1.15-1.83)	0.0016
Age >75 years	1	1.26 (1.04-1.52)	0.017
Procedural	--	--	<0.0001
Contrast volume, mL	--	--	<0.0001
<100	0	1 (ref)	--
100-199	1	1.24 (0.99-1.57)	--
200-299	2	1.78 (1.35-2.36)	--
≥300	4	2.61 (1.70-4.01)	--
Procedural bleed*	4	3.63 (2.31-5.72)	<0.0001
Slow flow or no flow post procedure	2	1.68 (1.22-2.31)	0.0015
Complex anatomy†	1	1.49 (1.05-2.11)	0.025

NSTEMI=non-ST-elevation myocardial infarction. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. eGFR=estimated glomerular filtration rate. \*Procedural bleed was defined as a decrease in haemoglobin value of ≥3 g/dL compared with before the procedure. †Complex anatomy was defined as multivessel disease, more than two lesions, high coronary lesion complexity, chronic total occlusion, lesion length >30 mm, or bifurcation.

**Table 2: Multivariable analysis for contrast-associated acute kidney injury with inclusion of only pre-procedural variables (Model 1) and with inclusion of both pre-procedural and procedural variables (Model 2)**

Mehran, Lancet 27/11/2021



# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Facteurs de risque

## PRE-PROCEDURE

	Integer score	Odds ratio (95% CI)	p value
<b>Model 1</b>			
Presentation	--	--	<0.0001
Asymptomatic or stable angina	0	1 (ref)	--
Unstable angina	2	1.73 (1.43-2.09)	--
NSTEMI	4	2.98 (2.37-3.75)	--
STEMI	8	7.83 (5.89-10.41)	--
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	--	--	<0.0001
≥60	0	1 (ref)	--
30-59	1	1.21 (1.00-1.46)	--
<30	4	2.96 (2.15-4.09)	--
Left ventricular ejection fraction <40%	2	1.68 (1.42-0.8)	<0.0001
Diabetes	--	--	<0.0001
No diabetes	0	1 (ref)	--
Non-insulin-treated	1	1.16 (0.95-1.42)	--
Insulin-treated	1	1.61 (1.27-2.04)	--
Haemoglobin <11 g/dL	1	1.46 (1.19-1.79)	0.0002
Basal glucose ≥150 mg/dL	1	1.33 (1.09-1.61)	0.0047
Congestive heart failure on presentation	1	1.47 (1.16-1.85)	0.0011
Age >75 years	1	1.26 (1.05-1.52)	0.014

## POST-PROCEDURE

	Integer score	Odds ratio (95% CI)	p value
<b>Model 2</b>			
Pre-procedural			
Presentation	--	--	<0.0001
Asymptomatic or stable angina	0	1 (ref)	--
Unstable angina	2	1.76 (1.45-2.12)	--
NSTEMI	4	3.04 (2.41-3.83)	--
STEMI	8	7.76 (5.79-10.38)	--
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	--	--	<0.0001
≥60	0	1 (ref)	--
30-59	1	1.24 (1.03-1.51)	--
<30	4	3.45 (2.51-4.73)	--

(Table 2 continues in next column)

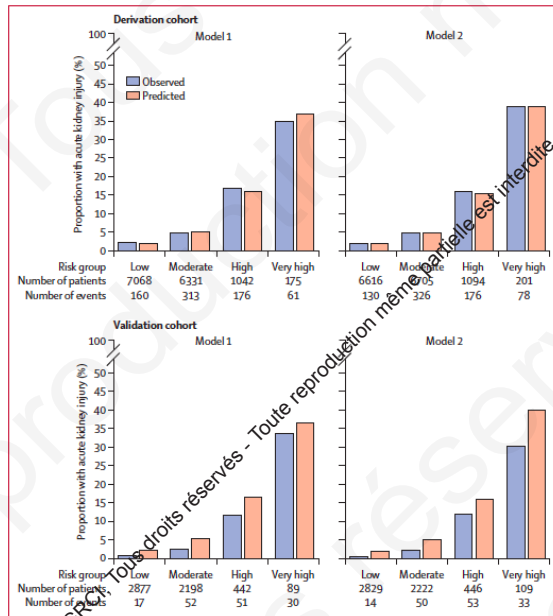
	Integer score	Odds ratio (95% CI)	p value
(Continued from previous column)			
Left ventricular ejection fraction <40%	2	1.59 (1.28-1.98)	<0.0001
Haemoglobin <11 g/dL	1	1.53 (1.25-1.87)	<0.0001
Diabetes	--	--	<0.0001
No diabetes	0	1 (ref)	--
Non-insulin-treated	1	1.15 (0.94-1.42)	--
Insulin-treated	2	1.64 (1.29-2.07)	--
Basal glucose ≥150 mg/dL	1	1.31 (1.07-1.60)	0.0079
Congestive heart failure on presentation	1	1.45 (1.15-1.83)	0.0016
Age >75 years	1	1.26 (1.04-1.52)	0.017
Procedural			
Contrast volume, mL	--	--	<0.0001
<100	0	1 (ref)	--
100-199	1	1.24 (0.99-1.57)	--
200-299	2	1.78 (1.35-2.36)	--
≥300	4	2.61 (1.70-4.01)	--
Procedural bleed*	4	3.63 (2.31-5.72)	<0.0001
Slow flow or no flow post procedure	2	1.68 (1.22-2.31)	0.0015
Complex anatomy†	1	1.49 (1.05-2.11)	0.025

NSTEMI=non-ST-elevation myocardial infarction. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. eGFR=estimated glomerular filtration rate. \*Procedural bleed was defined as a decrease in haemoglobin value of ≥3 g/dL compared with before the procedure. †Complex anatomy was defined as multivessel disease, more than two lesions, high coronary lesion complexity, chronic total occlusion, lesion length >30 mm, or bifurcation.

**Table 2: Multivariable analysis for contrast-associated acute kidney injury with inclusion of only pre-procedural variables (Model 1) and with inclusion of both pre-procedural and procedural variables (Model 2)**

Mehran, Lancet 27/11/2021

## PRE-PROCEDURE POST-PROCEDURE



# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Conséquences ?

- Associée avec une majoration de la mortalité cardiovasculaire

## Intra-hospitalière

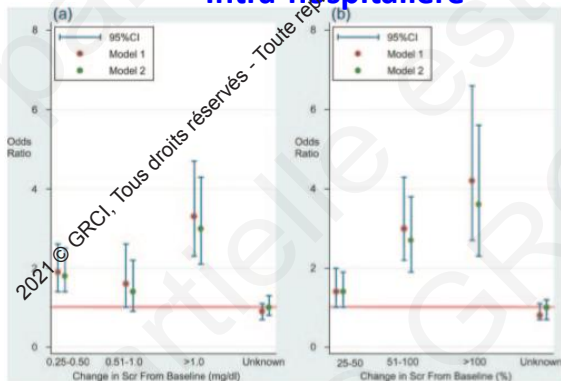
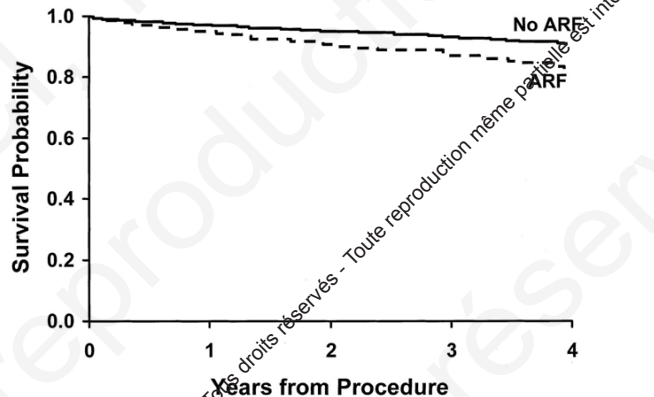


Figure 1. Odds for in-hospital mortality by absolute (A) and relative (B) changes in serum creatinine (Scr) after coronary angiography.

Weisbord, JASN 2006

## A distance de l'hospitalisation

### A Freedom from Death



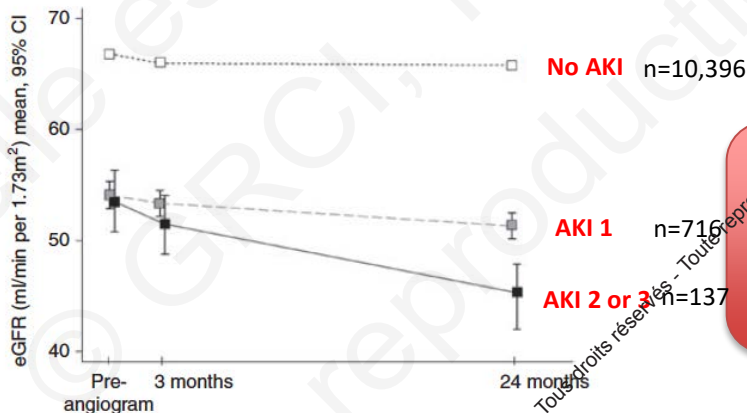
Rihal, Circulation 2002

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Conséquences ?

- Associée avec une majoration de la mortalité cardiovasculaire
- Associée à un risque de progression de la maladie rénale chronique

James, *Kidney Int* 2010

Registre prospectif de  
coronarographies dans  
l'Alberta en 2004-2006



**Risque de progression  
de la MRC**

**OR 4.7 (95%CI 3.9-5.7)**

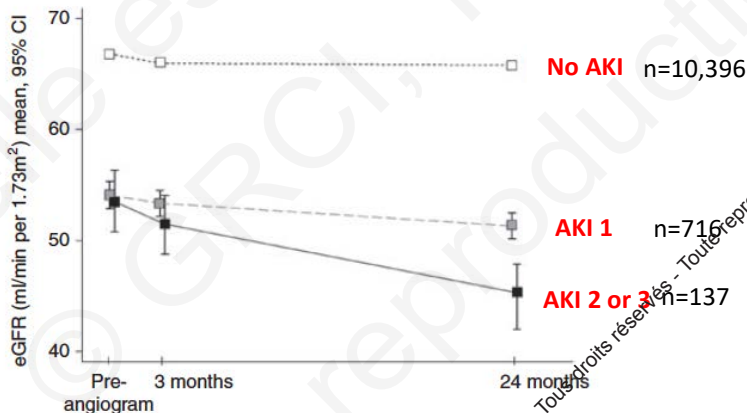
**OR 17.3 (95%CI 12-24.9)**

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Conséquences ?

- Associée avec une majoration de la mortalité cardiovasculaire
- Associée à un risque de progression de la maladie rénale chronique

James, Kidney Int 2010

Registre prospectif de  
coronarographies dans  
l'Alberta en 2004-2006



**Après ajustement**

-0.2 ml/min/y

-0.8 ml/min/y

-2.8 ml/min/y

**p<0.001**

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Conséquences ?

- Associée avec une majoration de la mortalité cardiovasculaire
- Associée à un risque de progression de la maladie rénale chronique

Causalité ou juste signe de gravité ?

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Conséquences ?

- Les doutes....

## Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration:

A Systematic Review and Meta-Analysis

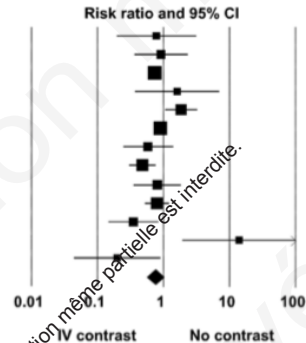
AKI risk :

6.4% if injection

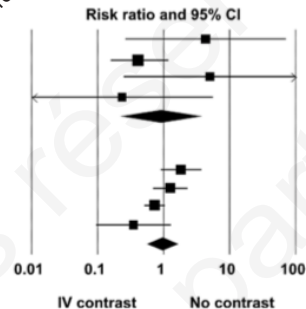
6.5% if no injection

McDonald, Radiology 2013

	Risk Ratio (95% CI)	p-value	Events / Total	
			Contrast	Control
<b>AKI INCIDENCE</b>				
Aulicky, 2010 <sup>38</sup>	0.78 (0.19-3.19)	.73	5 / 164	3 / 77
Bansal, 2009 <sup>39</sup>	0.91 (0.35-2.36)	.85	8 / 65	7 / 52
Bruce, 2009 <sup>40</sup>	0.74 (0.64-0.86)	<.01	252 / 5790	440 / 7484
Cramer, 1985 <sup>41</sup>	1.61 (0.36-7.10)	.53	4 / 193	3 / 233
Heller, 1991 <sup>42</sup>	1.85 (1.04-3.29)	.04	35 / 479	16 / 405
Heller, 2011 <sup>43</sup>	0.90 (0.72-1.11)	.32	598 / 6954	87 / 908
Langner, 2008 <sup>44</sup>	0.58 (0.24-1.42)	.24	7 / 100	12 / 100
Lima, 2010 <sup>45</sup>	0.48 (0.30-0.77)	<.01	28 / 575	35 / 343
McGillicuddy, 2010 <sup>46</sup>	0.80 (0.35-1.86)	.61	16 / 822	8 / 330
Ng, 2010 <sup>47</sup>	0.79 (0.51-1.23)	.30	29 / 185	38 / 192
Oleinik, 2009 <sup>48</sup>	0.35 (0.14-0.85)	.02	6 / 124	18 / 130
Polena, 2005 <sup>49</sup>	14.00 (1.89-103.79)	.01	14 / 75	1 / 75
Tremblay, 2005 <sup>50</sup>	0.20 (0.04-0.91)	.04	2 / 56	7 / 39
	<b>0.79 (0.62-1.02)</b>	<b>.07</b>	<b>1004 / 15582</b>	<b>675 / 10368</b>



	Risk Ratio (95% CI)	p-value	Events / Total	
			Contrast	Control
<b>DIALYSIS</b>				
Heller, 2011 <sup>43</sup>	4.31 (0.26-71.83)	.31	16 / 6954	0 / 908
Ng, 2010 <sup>47</sup>	0.44 (0.17-1.13)	.09	6 / 185	10 / 192
Polena, 2005 <sup>49</sup>	5.00 (0.24-102.42)	.30	2 / 75	0 / 75
Tremblay, 2005 <sup>50</sup>	0.23 (0.01-5.60)	.37	0 / 56	1 / 39
	<b>0.88 (0.23-3.43)</b>	<b>.85</b>	<b>24 / 7270</b>	<b>15 / 1214</b>
<b>DEATH</b>				
Aulicky, 2010 <sup>38</sup>	1.82 (0.88-3.77)	.11	5 / 164	8 / 77
Heller, 2011 <sup>43</sup>	1.26 (0.68-2.33)	.47	36 / 6954	11 / 908
Ng, 2010 <sup>47</sup>	0.70 (0.49-1.01)	.06	38 / 185	56 / 192
Tremblay, 2005 <sup>50</sup>	0.35 (0.09-1.31)	.13	3 / 56	6 / 39
	<b>0.95 (0.55-1.67)</b>	<b>.87</b>	<b>178 / 7359</b>	<b>81 / 1216</b>





# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : Conséquences ?

- Les doutes....

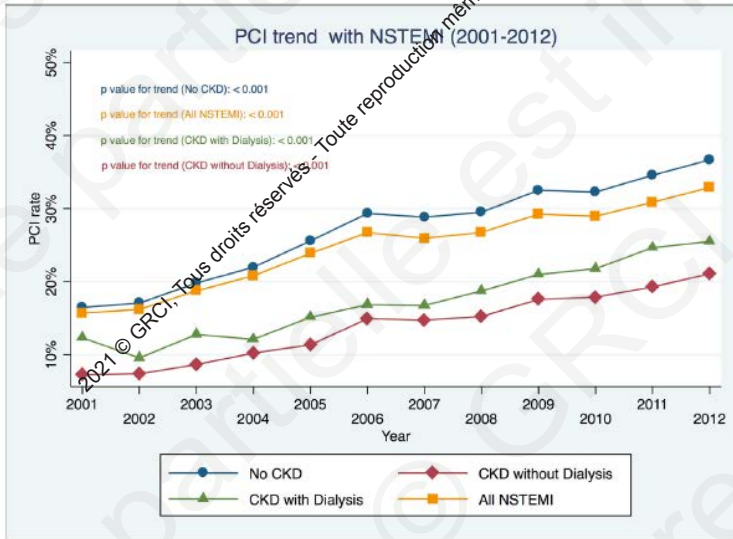
Wilhelm-Leen, JASN 2017

Etude américaine de registre basée sur le codage hospitalier (7.8 millions d'hospitalisations)

**Table 2.** Risk of AKI, entire sample and diagnosis-defined strata

Population	No Contrast (n=28,272,751)	Contrast (n=1,667,694)	P Value
Entire sample (n=29,940,445)	5.6 (5.4 to 5.8)	5.5 (5.2 to 5.8)	0.1
Cardiac			
CHF exacerbation (n=804,846)	19.0 (18.3 to 19.8)	16.6 (15.7 to 17.6)	<0.001
ACS (n=1,251,612)	17.4 (16.6 to 18.1)	6.4 (6.0 to 6.8)	<0.001
Infectious			
Sepsis (n=773,258)	32.9 (32.2 to 33.6)	35.8 (33.8 to 37.8)	0.003
Pneumonia (n=1,946,602)	12.7 (12.3 to 13.2)	16.3 (15.3 to 17.5)	<0.001
UTI (n=2,221,705)	15.7 (15.3 to 16.2)	17.4 (16.5 to 18.4)	0.001
Peritonitis (n=12,466)	28.9 (26.6 to 31.2)	31.4 (11.6 to 61.5)	0.85
Endocarditis (n=21,376)	19.9 (18.7 to 21.1)	16.4 (12.2 to 21.8)	0.20
Vascular			
CVA (n=504,144)	7.5 (7.2 to 7.8)	6.7 (6.1 to 7.5)	0.03
VTE (n=66,330)	9.2 (8.7 to 9.8)	6.7 (5.7 to 8.2)	0.001
GIB (n=457,195)	13.8 (13.4 to 14.3)	6.8 (15.4 to 18.3)	<0.001
Other			
COPD exacerbation (n=175,134)	15.1 (14.4 to 15.9)	16.3 (13.8 to 19.2)	0.38
Pancreatitis (n=373,154)	8.2 (7.8 to 8.5)	16.4 (13.6 to 19.5)	<0.001

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : une crainte néfaste pour l'insuffisant rénal ?



Murray, Am J Cardiol 2018

Données de registre US

Période 2001-2012

3,654,586 admissions pour NSTEMI  
 dont :  
 14.6% avec CKD non dialysée  
 2.9% avec CKD en dialyse

**Après ajustement, la MRC(CKD) est associée à :**

- moins de recours à la coronarographie (**37.8% vs 46.4%**)
- moins de stenting coronaire (**16.2% vs 20.8%**)
- une mortalité plus importante (**7.9% vs 5.3%**)

(alors que la PCI est associée à une amélioration de la mortalité dans les 3 groupes...)

PCI = percutaneous coronary intervention; NSTEMI = non-ST elevation myocardial infarction; CKD = chronic kidney disease.

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés : une crainte néfaste pour l'insuffisant rénal ?

## Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Among Patients With Chronic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Comparison of Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Management

Subir Bhatia, MD; Shilpkumar Arora, MD; Sanya M. Bhatia, BS; Mohammed AHijji, MD; Yogesh N. V. Reddy, MD; Parshva Patel, MD; Charanjit S. Rihaal, MD; Bernard J. Gersh, MD, ChB, DPhil; Abhishek Deshmukh, MD

Bhatia, J Am Heart Assoc.2019

Données de registre US

Période 2004-2014

4,488,795 admissions pour NSTEMI.

11% avec CKD

31% de PCI au total

**Table 4.** Likelihood of Undergoing PCI Among NSTEMI Admissions With Various CKD Stages

	PCI		BMS		DES	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
No CKD	Reference		Reference		Reference	
CKD stage 3	0.90 (0.86–0.93)	<0.001	0.97 (0.92–1.03)	0.3635	0.86 (0.83–0.90)	<0.001
CKD stage 4	0.59 (0.56–0.62)	<0.001	0.64 (0.59–0.70)	<0.001	0.57 (0.53–0.60)	<0.001
CKD stage 5/ESRD/dialysis	0.80 (0.78–0.83)	<0.001	0.87 (0.82–0.91)	<0.001	0.79 (0.75–0.81)	<0.001

Multivariable logistic regression adjusted for age, sex, race, comorbidities (obesity, hypertension, diabetes mellitus, heart failure, chronic pulmonary disease, peripheral vascular disease, smoking, and hyperlipidemia), median household income, primary payer insurance status, admission type (elective vs non elective), admission day (week end or weekday), hospital bed size, hospital region, and hospital teaching status. BMS indicates bare metal stent; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; DES, drug-eluting stent; ESRD, end-stage renal disease; NSTEMI, non-ST-segment-elevation myocardial infarction; OR, odds ratio; PCI, percutaneous coronary intervention.

# Toxicité rénale des produits de contraste iodés :

## CONCLUSIONS

- Mécanismes physiopathologiques complexes et multiples
  - Toxicité épithéliale tubulaire directe
  - Dysfonction endothéliale induite
  - Modifications de l'hémodynamique rénale
- Facteurs de risque principaux :  
injection artérielle, osmolalité et quantité PCI, dysfonction rénale, hypotension
- Associée à une surmortalité et progression de la MRC **MAIS**
- Ne doit pas être un frein à la prise en charge du patient insuffisant rénal+++

Merci de votre attention

2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.