

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques®

Prévention de la néphropathie causée par les agents de contraste radiologique

JOHN JANEVSKI, M.SC., M.D., FRCPC ET GORDON MOE, M.D., FRCPC

La néphropathie causée par les agents de contraste radiologique (NACR) est une complication fréquente et importante de l'angiographie coronarienne et de l'intervention coronarienne percutanée (ICP). La NACR est la troisième cause la plus fréquente d'insuffisance rénale d'origine hospitalière et est associée à une morbidité, une mortalité et une durée d'hospitalisation accrues^{1,2}. Le facteur de risque le plus important d'apparition de la NACR est la présence d'une insuffisance rénale sous-jacente, en particulier si elle causée par une néphropathie diabétique³. D'autres facteurs de risque importants comprennent une volémie réduite, l'administration d'un volume élevé d'agent de contraste et l'utilisation concomitante de médicaments cardiovasculaires ayant des effets rénaux. Étant donné la prévalence de ces facteurs de risque chez les patients atteints de coronaropathie et le recours croissant aux interventions coronariennes, les stratégies exploratoires pour prévenir la NACR dans cette population font l'objet d'un intérêt considérable. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons en détail des études récentes et soulignons les stratégies recommandées pour prévenir la NACR chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique avant une angiographie coronarienne et une ICP.

Définition et caractéristiques diagnostiques

La NACR est définie comme une aggravation de la fonction rénale à la suite de l'exposition à un agent de contraste radiologique en l'absence d'autres causes identifiables. La NACR est plus fréquemment définie comme une augmentation aiguë de la concentration sérique de créatinine > 44 µmol/L ou une augmentation > 25 % au-dessus de la valeur de base dans un délai de 48 heures suivant l'exposition à l'agent de contraste⁴. La NACR a une évolution dans le temps très prévisible : le taux sérique de créatinine augmente généralement dans un délai de 24 à 48 heures suivant l'exposition, atteint un taux maximum après 3 à 5 jours et cette augmentation disparaît dans les 7 à 10 jours⁵. D'autres diagnostics doivent être envisagés chez les patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë d'apparition tardive ou d'évolution plus longue après une exposition à un agent de contraste.

La NACR est habituellement non oligurique et les analyses d'urine montrent généralement la présence de cylindres granuleux grossiers et d'une protéinurie de faible grade en l'absence d'hématurie et de cylindres hèmes-granuleux. Des cristaux d'urate et d'oxalate de calcium peuvent être présents et l'excrétion fractionnelle du sodium peut être < 1 %.

Le diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints de coronaropathie après une angiographie coronarienne et une ICP comprend la maladie athéroembolique, qui est associée à une morbidité et à une mortalité considérables. Elle se distingue généralement de la NACR par l'évolution plus persistante de l'altération rénale et la présence de signes périphériques associés lors de l'examen physique. Saklayen et coll. ont évalué prospectivement 267 patients âgés subissant une angiographie coronarienne dont la concentration sérique moyenne de créatinine était de 106 µmol/L au départ⁶. Lors du suivi, seulement 5 des 263 patients présentaient une insuffisance rénale persistante au-dessus de la valeur de base, dont 2 sont décédés ultérieurement d'insuffisance rénale. Dans cette population à haut risque, l'insuffisance rénale athéroembolique était une complication importante mais relativement peu fréquente de l'angiographie coronarienne.

D'autres diagnostics qui doivent être envisagés après une angiographie coronarienne et une ICP comprennent la dissection aortique, les causes liées aux médicaments (diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), un faible débit cardiaque entraînant une altéra-

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Warren Cantor, MD
Luigi Casella, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
David Newman, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD (chef)
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's
30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



tion de la perfusion rénale et des causes post-rénales comprenant le prostatisme et l'administration de médicaments anticholinergiques.

Facteurs de risque et incidence

L'incidence de la NACR après l'exposition à un agent de contraste dépend principalement de la population étudiée et varie d'une étude à l'autre en raison des différences dans la définition de la NACR et des comorbidités de la population à l'étude. Presque tous les patients présentent une réduction légère et transitoire du taux de filtration glomérulaire (TFG) après l'exposition à un agent de contraste. Bien que le risque global de développer une NACR chez des patients non sélectionnés soit < 3 %⁴, l'incidence chez les patients subissant une intervention coronarienne est beaucoup plus élevée. McCullough et coll.³ ont signalé une incidence de 14,5 % définie comme une augmentation de 25 % du taux sérique de créatinine après une intervention coronarienne chez 1826 patients non sélectionnés.

Davidson et coll.⁷ ont étudié prospectivement 1144 patients subissant une angiographie dont le taux sérique moyen de base de créatinine était de 90 µmol/L. Six pour cent des patients ont manifesté une NACR, définie comme une augmentation du taux sérique de créatinine > 44 µmol/L. Les auteurs ont identifié l'insuffisance rénale et l'âge au départ comme des facteurs de risque de NACR. Rudnick et coll.³ ont étudié prospectivement 1196 patients subissant une angiographie coronarienne et les ont regroupés selon la présence d'insuffisance rénale chronique (taux sérique de créatinine ≥ 132 µmol/L) et d'antécédents sous-jacents de diabète. Les patients ont été hydratés au préalable et répartis au hasard pour recevoir un agent de contraste à basse osmolarité (ACBO) ou à haute osmolarité (ACHO). L'incidence de la NACR était la plus élevée chez ceux atteints d'insuffisance rénale et de diabète de type 2 au départ. Bien que l'insuffisance rénale chronique seule ait été associée à une incidence plus élevée de NACR, chez les patients atteints de diabète de type 2 et ayant une fonction rénale normale, le taux de NACR n'était pas plus élevé. En fait, il n'existe pas de données convaincantes indiquant que les patients atteints de diabète, mais ne souffrant pas d'insuffisance rénale, présentent un risque particulier⁵.

De nombreuses études ont démontré un gradient de risque chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique exposés à des agents de contraste. L'incidence de la NACR et des paramètres graves associés (p. ex. la nécessité d'une dialyse) augmente exponentiellement à mesure que le taux sérique de créatinine de base augmente^{2,8,9}.

Les facteurs de risque modifiables qui augmentent le risque de NACR comprennent une volémie réduite due à la déshydratation ou à l'insuffisance cardiaque congestive et le volume d'agent de contraste administré^{2,4}. Rudnick et ses collègues³ ont également démontré une incidence accrue de NACR chez les patients exposés à un ACHO comparative-ment à un ACBO. La modification de ces facteurs de risque

est un premier pas approprié dans la prévention de la NACR chez les patients subissant une angiographie coronarienne et une ICP.

La physiopathologie de la NACR

Bien que les mécanismes sous-jacents précis de la NACR ne soient pas clairs, il est généralement accepté que les agents de contraste radiologique ont des effets toxiques, car ils entraînent des lésions ischémiques de la partie médullaire du rein associées à une toxicité tubulaire directe.

On pense que les *lésions ischémiques* de la partie médullaire du rein sont liées à une réduction de l'apport d'oxygène (résultant d'une vasoconstriction rénale causée par l'agent de contraste) et à une demande accrue d'oxygène (résultant de l'apport accru de soluté dans les tubules distaux). La réponse réno-vasculaire aux agents de contraste radiologique est biphasique, avec une période initiale de vasodilatation et un flux sanguin rénal accru, suivie d'une période de vasoconstriction prolongée. La réduction subséquente du flux sanguin rénal est corrélée avec l'apparition de la NACR¹⁰. Les médiateurs potentiels de la vasoconstriction provoquée par les agents de contraste comprennent les prostaglandines, le monoxyde d'azote, l'endothéline-1, les ions calcium et l'adénosine¹¹.

La partie médullaire du rein fonctionne normalement à la limite de l'hypoxie et est donc particulièrement sensible aux altérations de l'équilibre apports-besoins en oxygène. Le flux sanguin médullaire est faible au départ et représente uniquement 5 à 10 % du flux sanguin rénal (FSR) total. Il est altéré également par la dérivation du sang vers le cortex due à l'agent de contraste radiologique et par l'agrégation des globules rouges, entraînant une congestion médullaire. La réduction du flux sanguin ou l'augmentation de l'apport de soluté peut entraîner un équilibre en oxygène négatif et finalement une nécrose ischémique du tubule médullaire externe, le signe histologique de la NACR.

On pense que la *toxicité tubulaire directe* est principalement causée par des substances pouvant être oxydées par l'oxygène qui causent des lésions cellulaires toxiques, ischémiques et à médiation immunitaire^{12,13}. La présence de lésions tubulaires directes est suggérée par l'excrétion urinaire accrue d'enzymes tubulaires et l'incapacité des tubules proximaux à réabsorber les protéines de faible poids moléculaire après l'exposition à l'agent de contraste¹⁴.

Prévention de la NACR

Des études évaluant des agents prophylactiques contre la NACR étaient axées sur divers mécanismes proposés à l'origine des lésions causées par les agents de contraste. Ces stratégies comprennent :

- La prévention de la vasoconstriction et le maintien du flux sanguin rénal
- La prévention des lésions osmotiques en évitant la déplétion volémique et l'utilisation d'agents de contraste non ioniques à faible osmolarité et iso-osmolaires
- L'élimination des agents de contraste après l'exposition

- La prévention des lésions rénales dues aux radicaux libres dérivés de l'oxygène au moyen de la n-acétylcystéine (tableau 1)

Bien que de nombreuses études aient démontré une réduction de l'insuffisance rénale liée aux agents de contraste après une intervention, aucune étude jusqu'à présent n'a montré une amélioration des paramètres cliniques, tels que la mortalité ou le besoin d'une dialyse.

Stratégies de vasodilatation

Les bloqueurs des canaux calciques : Ces agents atténuent les effets de la plupart des vasoconstricteurs intervenant dans la NACR et réduisent la vasoconstriction et maintiennent le FSR et le TFG après l'exposition à l'agent de contraste dans des études chez l'animal et l'être humain^{15,16}. Neumayer et coll.¹⁷ ont assigné au hasard 35 patients ayant une fonction rénale normale à la nitrendipine ou à un placebo avant leur exposition à un agent de contraste radiologique. Le TFG mesuré 48 heures après l'exposition à l'agent de contraste était significativement plus élevé dans le groupe nitrendipine que dans le groupe placebo. Khoury et coll.¹⁸ n'ont démontré aucune différence dans le taux sérique de créatinine (48 heures après l'exposition à l'agent de contraste) entre les patients ayant reçu au préalable la nifédipine et le placebo. Cacoub et coll.¹⁹ ont étudié prospectivement 27 patients atteints d'insuffisance rénale modérée répartis au hasard pour recevoir la nifédipine ou un placebo. Ils n'ont observé aucune différence entre les groupes, soit 36 % dans le groupe nifédipine et 37,5 % dans le groupe témoin manifestant une NACR, définie comme une augmentation de 20 % du taux sérique de créatinine 48 heures après l'exposition à l'agent de contraste. Par conséquent, il n'existe pas suffisamment de données concluantes à l'appui de l'utilisation des bloqueurs des canaux calciques dans la prévention de la NACR.

Le peptide natriurétique auriculaire : Le peptide natriurétique auriculaire (PNA) est un vasodilatateur puissant qui augmente le FSR. On a observé que le taux de PNA augmente chez les patients exposés à un agent de contraste. Des études de petite envergure ont démontré une amélioration du FSR et le maintien du TFG chez des patients traités avec le PNA administré par voie intraveineuse (IV). Cependant, elles n'ont pas démontré une réduction de l'incidence de la NACR^{20,21}. Une seule étude randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo n'a pas montré une réduction du taux de NACR chez les patients traités avec le PNA IV²².

Le système rénine-angiotensine : Des études chez l'animal ont démontré que l'interruption du système rénine-angiotensine réduit la vasoconstriction causée par les agents de contraste radiologique²³. Chez les êtres humains, Russo et coll.¹⁰ ont montré une atténuation de la baisse du TFG et du FSR causée par l'exposition à un agent de contraste avec l'inhibiteur de l'ECA, le captopril. Gupta et coll.²⁴ ont assigné au hasard prospectivement 71 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et de diabète de type 2 au captopril 25 mg 3 fois par jour pendant chacun des 3 jours précédant une

angiographie coronarienne. Ils ont noté une réduction de 79 % du taux de NACR chez les patients traités avec le captopril comparativement au placebo chez les patients n'étant pas traités au préalable par une hydratation avec une solution saline. Ces résultats spectaculaires n'ont pas été reproduits. Par conséquent, actuellement, l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pour prévenir la NACR n'est pas recommandée.

Adénosine : L'adénosine joue le rôle de vasodilatateur dans la plupart des lits vasculaires. Cependant, chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale, l'adénosine peut causer une vasoconstriction rénale soutenue par l'activation des récepteurs de l'adénosine, un effet qui peut être contrecarré par la théophylline orale, un antagoniste de l'adénosine²⁵. Dans 2 études randomisées et contrôlées, la théophylline a atténué considérablement la baisse du TFG 48 heures après l'exposition à un agent de contraste^{26,27}. Cependant, une étude récente par Erley et coll.²⁸ utilisant la théophylline chez des patients hydratés au préalable souffrant d'une altération de la fonction rénale n'a montré aucun avantage par rapport à l'hydratation avec une solution saline uniquement. De même, Abiziad et coll.²⁹ ont démontré que l'aminophylline n'offrait aucun avantage par rapport à l'hydratation avec une solution saline uniquement. Par conséquent, en raison de ces résultats contradictoires, il n'existe pas suffisamment de données concluantes à l'appui de l'utilisation des antagonistes de l'adénosine pour prévenir la NACR.

Endothéline-1. L'endothéline-1 est un vasoconstricteur puissant qui, pense-t-on, joue un rôle dans la vasoconstriction rénale causée par les agents de contraste. Dans une étude randomisée et contrôlée, on a utilisé un bloqueur non sélectif des récepteurs de l'endothéline pour prétraiter des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, on a noté une incidence plus élevée de NACR chez les patients traités avec un bloqueur des récepteurs de l'endothéline comparativement aux témoins³⁰.

Dopamine et agonistes des récepteurs de la dopamine : La dopamine est une catécholamine endogène qui augmente le TFG et le FSR par l'activation des récepteurs de la dopamine-1 (D1). Cependant, elle est non sélective même à de faibles doses et interagit avec les récepteurs de la D2 et les récepteurs adrénergiques en causant une vasoconstriction. De nombreuses études sur la dopamine IV à faible dose ont été largement négatives, ne démontrant aucun avantage évident dans la prévention de la NACR^{20,29,31-32}. Le fénoldopam est un agoniste sélectif de la D1 qui augmente le FSR chez les patients hypertendus³³ et le flux sanguin cortical et médullaire dans des études chez l'animal³⁴. Contrairement à la dopamine, il demeure sélectif même à des doses élevées, sans stimulation des récepteurs de la D2 ou alpha- et bêta-adrénergiques. Dans une étude par Bakris et coll.³⁵, la perfusion de fénoldopam a empêché la réduction du FSR et du TFG causée par l'exposition à un agent de contraste chez des chiens anesthésiés présentant une déplétion volémique. Plusieurs études chez l'être humain ont suggéré

que le fénoldopam prévient la NACR. Cependant, elles étaient toutes des études non randomisées dans lesquelles les cohortes historiques ont servi de témoins³⁶⁻³⁸. Dans l'étude la plus importante par Kini et coll.³⁸, les auteurs ont étudié prospectivement 150 patients correctement hydratés souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée subissant une ICP. La perfusion de fénoldopam a entraîné une incidence de NACR (augmentation du taux sérique de créatinine de 25 %) de 4,5 %, significativement moins élevée que l'incidence de 19 % dans le groupe témoin historique dont les données démographiques de base étaient similaires. Tumlin et coll.³⁹ ont récemment publié une étude pilote sur le fénoldopam chez 45 patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (taux sérique de base de créatinine de 176 à 440 µmol/L). Les patients ont été assignés au hasard à une solution de NaCl à 0,45 % comparativement à une solution de NaCl à 0,45 % plus une perfusion de fénoldopam (0,1 µg/kg/min au moins 1 heure avant l'exposition à l'agent de contraste). Avec le fénoldopam, le FSR était de 15,8 % au-dessus de la valeur de base comparativement à 32,2 % au-dessous de la valeur de base chez les témoins. On a noté également une tendance non significative à un taux réduit de NACR à 48 heures (21 % avec le fénoldopam vs 41 % chez les témoins) et une diminution significative du taux sérique maximal de créatinine 72 heures après l'exposition à l'agent de contraste.

Une étude randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo de grande envergure – l'étude CONTRAST (*The Evaluation of Corlopam in Patients at Risk for Renal Failure – A Safety and Efficacy Trial*) sur les agonistes des récepteurs de la dopamine dans la prévention de la NACR a été initiée. Cependant, actuellement, il n'existe pas suffisamment de données à l'appui de l'utilisation du fénoldopam pour prévenir la NACR.

Diurèse forcée et prévention de la déplétion volémique

L'hydratation par voie IV peut être utile pour prévenir la NACR en améliorant le débit urinaire et en empêchant ainsi la cristallisation du colorant dans les tubules rénaux. Bien qu'elle soit actuellement le traitement de choix, l'hydratation par voie IV n'a pas été comparée au jeûne habituel avant l'intervention dans une étude randomisée et contrôlée. Cependant, sa supériorité par rapport à la diurèse forcée avec le furosémide ou le mannitol a été établie dans une étude randomisée et contrôlée menée par Solomon et coll.⁴⁰ qui ont signalé une incidence de 11 % de NACR chez les patients traités avec une solution saline (solution de NaCl à 0,45 % 12 heures avant et après l'exposition à l'agent de contraste), par rapport à 28 % chez les patients traités avec une solution saline et le mannitol, et 40 % chez les patients traités avec une solution saline et le furosémide. Une étude récente utilisant l'hydratation préalable par voie orale avant l'exposition à un agent de contraste suivie d'une hydratation par voie IV avec une solution de NaCl à 0,45 % pendant 6 heures après l'angiographie n'a montré aucune différence dans l'incidence de la NACR⁴¹.

Tableau 1 : Stratégies pour prévenir la NACR

- **Prévention de la vasoconstriction avec des vasodilatateurs**
 - Bloqueurs des canaux calciques
 - Peptide natriurétique auriculaire
 - Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine
 - Dopamine ou agonistes des récepteurs de la dopamine (fénoldopam)
 - Antagonistes de l'adénosine – théophylline et aminophylline
 - Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
- **Diurèse forcée et prévention de la déplétion volémique**
 - Hydratation avec une solution saline et diurèse forcée avec le mannitol et le furosémide
- **Réduction des lésions osmotiques**
 - Agents à haute osmolarité vs à basse osmolarité et iso-osmolaires
- **Élimination de l'agent de contraste – Hémodialyse prophylactique**
- **N-acétylcystéine**

Réduction des lésions osmotiques

Les agents de contraste contiennent des atomes d'iode qui fournissent l'opacification. On pense que la néphrotoxicité est liée au nombre de particules dissoutes dans la solution. Une osmolarité plus élevée de l'agent de contraste cause une diurèse osmotique plus importante et augmente l'apport distal de sodium, ce qui à son tour augmente l'activité médullaire et la demande d'oxygène et entraîne l'hypoxie. Par conséquent, l'agent de contraste idéal a un rapport atomes d'iode/particules dissoutes élevé. On obtient un tel rapport avec des ACBO non ioniques et des agents de contraste iso-osmolaires. Dans une méta-analyse de 25 études, Barrett et coll.⁴² ont examiné l'incidence de la NACR chez des patients recevant un ACBO par rapport à un ACHO. La probabilité d'augmentation du taux sérique de créatinine à plus de 44 µmol/L avec l'ACBO était de 0,61, indiquant qu'il était supérieur à l'ACHO. Rudnick et coll.³ ont également démontré une incidence accrue de NACR chez les patients exposés à un ACHO par rapport à un ACBO.

Dans une étude randomisée et contrôlée récemment publiée menée par Aspelin et coll.⁴³, 129 patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave et de diabète de type 2 subissant une angiographie coronarienne ou aorto-fémorale ont été répartis au hasard à l'ACBO *iobexol* ou à l'agent de contraste iso-osmolaire *iodixanol*. Chez ceux qui recevaient l'*iodixanol*, l'augmentation du taux sérique de créatinine était significativement plus faible 72 heures après l'exposition à l'agent de contraste et l'incidence de la NACR, définie comme une augmentation du taux sérique maximal de créatinine > 44 µmol/L, était significativement plus faible (17 dans le groupe *iobexol* vs 2 dans le groupe *iodixanol*). Par conséquent, on devrait utiliser les ACBO et les agents de contraste iso-osmolaires ayant le rapport atomes d'iode/particules dissoutes le plus élevé chez les patients atteints d'une

insuffisance rénale préexistante. On doit éviter les agents de contraste ioniques et limiter la dose à < 2 mL/kg chez ces patients et envisager des agents de contraste iso-osmolaires, s'ils sont disponibles.

Élimination de l'agent de contraste – Hémodialyse

Lehnert et coll.⁴⁴ ont étudié le rôle de l'hémodialyse prophylactique après l'exposition à un agent de contraste comme méthode rapide et efficace d'élimination des agents de contraste. Trente patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ont été répartis au hasard pour recevoir une hémodialyse ou un traitement conservateur après l'exposition à un agent de contraste. L'incidence globale de la NACR dans ce groupe à haut risque était de 47 % et l'on n'a pas noté de différence entre les deux groupes. Cependant, malgré l'enthousiasme initial, l'élimination de l'agent de contraste avec l'hémodialyse n'est actuellement pas recommandée.

N-acétylcystéine

Les effets néphrotoxiques des agents de contraste radiologique peuvent être causés, du moins en partie, par les substances pouvant être oxydées par l'oxygène. Cette constatation est appuyée par des études chez l'animal qui révèlent que la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène augmente après l'exposition à des agents de contraste radiologique⁴⁵ et que l'administration de l'allopurinol et de la superoxyde-dismutase (agents qui réduisent le taux de radicaux libres dérivés de l'oxygène) entraîne la préservation du TFG¹². Des études chez l'animal ont également montré que la déshydratation augmente la sensibilité rénale aux radicaux libres dérivés de l'oxygène⁴⁶.

En raison de ses propriétés antioxydantes, on a montré récemment un intérêt considérable dans l'utilisation de la N-acétylcystéine (NAC) en tant qu'agent prophylactique chez les patients présentant un risque de NACR. En outre de son rôle d'antioxydant, la NAC est un vasodilatateur puissant qui augmente l'expression de la monoxyde d'azote-synthase (NOS)⁴⁷. Malheureusement, les résultats de nombreuses études sur l'utilisation de la NAC dans la prévention de la NACR ont été inconstantes et difficiles à interpréter en raison de leur différence dans les données démographiques des patients et dans leur plan.

Tepel et coll.⁴⁸ ont publié la première étude importante sur la NAC dans la prévention de la NACR ; 83 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (taux sérique de base de créatinine de 211 µmol/L) ont été répartis au hasard à l'hydratation avec une solution saline (1 mL/kg/h de solution de NaCl à 0,45 % pendant 12 heures avant et après l'intervention) et à la NAC (600 mg deux fois par jour le jour avant l'intervention et le jour de l'intervention). Les patients ont reçu environ 75 mL de colorant non ionique à basse osmolarité durant la tomographie informatisée avec injection d'un agent de contraste. L'incidence de la NACR (augmentation du taux sérique de créatinine de 44 µmol/L après

48 heures) était significativement moins élevée dans le groupe NAC (2 %) que dans le groupe témoin (21 %). Cependant, les auteurs ont émis certaines préoccupations. Malgré la faible dose d'agent de contraste, dans le groupe témoin, l'incidence de la NACR était de 21 %, augmentant la possibilité d'une erreur de type I, par laquelle les auteurs ont pu démontrer une différence dans les groupes d'étude qui ne représentait pas un réel effet du médicament. Ou bien, on a suggéré que la NAC n'est efficace dans la prévention de la NACR que chez les patients qui sont bien hydratés et exposés à de faibles volumes d'agent de contraste (< 100 mL), considérablement moins élevés que ceux utilisés dans l'ICP. D'autres critiques portent sur le moment et la fréquence de l'administration de la NAC. Étant donné que ce médicament a une demi-vie de 2,7 heures (6,25 heures pour son métabolite principal), on n'a pas déterminé clairement pourquoi il a été administré deux fois par jour le jour avant l'exposition à l'agent de contraste. Quelle que soit la raison, Tepel a démontré une réduction mesurable de l'incidence de la NACR chez les patients traités avec la NAC et a ouvert la voie à de nombreuses études de suivi.

Par opposition à l'étude menée par Tepel sur différents volumes d'agent de contraste, Diaz-Sandoval et coll.⁴⁹ ont publié ultérieurement une étude randomisée à double insu, contrôlée avec placebo sur la NAC comparativement à l'hydratation avec une solution saline chez des patients exposés à des doses élevées d'ACBO non ioniques (volume moyen de 186 mL) durant l'angiographie coronarienne (étude APART). Quarante quatre patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (taux sérique moyen de créatinine de 140 µmol/L) ont été répartis au hasard pour recevoir une solution saline (1 mL/kg/h de solution de NaCl à 0,45 % pendant 2-12 heures avant et 12 heures après l'intervention) comparativement à une solution saline et la NAC. L'incidence de la NACR (augmentation du taux sérique de créatinine de >44 µmol/L à 48 heures) était de 8 % dans le groupe NAC comparativement à 45 % dans le groupe témoin ayant reçu la solution saline. À nouveau, l'incidence de la NACR dans le groupe témoin était considérablement plus élevée que celle signalée antérieurement et, dans ce cas, on présumait qu'elle était due à une hydratation préalable inadéquate. En fait, il n'y avait pas de données sur la durée exacte et le volume de l'hydratation préalable administrée aux deux groupes. Étant donné les doses particulièrement élevées d'agent de contraste utilisées, les différences dans l'hydratation préalable dans les deux groupes peuvent expliquer la différence importante notée dans les taux d'événements et le taux exceptionnellement élevé d'événements dans le groupe témoin.

Les avantages de la NAC par rapport à l'hydratation avec une solution saline uniquement ont également été démontrés par Shyu et coll.⁵⁰ dans une étude randomisée et contrôlée avec placebo chez 121 patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (taux sérique moyen de créatinine de 246 µmol/L) subissant une angiographie coronarienne ou une ICP. Une dose plus faible de NAC a été

administrée selon la même posologie (400 mg) comme dans l'étude de Tepel. L'incidence de la NACR était de 3,3 % chez les patients traités avec la NAC comparativement à 24,6 % chez les témoins après l'administration de volumes modérés d'agent de contraste (moyenne de 120 mL). Dans ce cas, les avantages de la NAC par rapport à la simple hydratation avec une solution saline ont été démontrés chez les patients qui avaient reçu une hydratation préalable adéquate et un volume modéré d'agent de contraste.

On notera que 3 études subséquentes n'ont pas démontré que la NAC offrait un avantage par rapport à l'hydratation avec une solution saline uniquement.

- Durham et coll.⁵¹ ont assigné au hasard 79 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (taux sérique moyen de créatinine de 200 $\mu\text{mol/L}$) à une solution saline ou à une solution saline et à la NAC. La principale différence dans cette étude était la dose et la fréquence d'administration de la NAC. Les patients ont reçu 1200 mg de NAC 1 heure avant et 3 heures après l'angiographie coronarienne. Le protocole d'hydratation avec une solution saline et le volume et le type d'agent de contraste étaient similaires à ceux dans l'étude de Tepel⁴⁸. On n'a noté aucune différence dans l'incidence de la NACR entre les deux groupes (solution saline 24 % vs solution saline plus NAC 26,3 %).

- Briguori et coll.⁵² ont assigné au hasard 183 patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (taux sérique moyen de créatinine de 132 $\mu\text{mol/L}$) à une solution saline comparativement à une solution saline plus la NAC (l'hydratation avec une solution saline et la dose de NAC sont les mêmes que dans l'étude de Tepel). On n'a noté aucune différence dans l'incidence de la NACR entre les deux groupes (6,5 % NAC vs 11,2 % solution saline). Cependant, dans un sous-groupe de patients recevant de plus faibles doses d'ACBO non ionique (< 140 mL), chez les patients traités avec la NAC, l'incidence de la NACR était significativement moins élevée. Les résultats de cette étude, ainsi que ceux de l'étude de Tepel et coll., indiquent que la NAC peut avoir un effet protecteur lorsque le volume d'agent de contraste administré est faible (< 100 mL).

- Une étude non randomisée récente menée par Boccia et coll.⁵³ n'a pas montré non plus que la NAC avait un effet bénéfique chez les patients exposés à des doses modérées à élevées d'agents de contraste.

L'étude randomisée et contrôlée la plus importante sur la NAC orale a été récemment publiée par Kay et coll. à Hong Kong⁵⁴. Les auteurs ont assigné au hasard 200 patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (taux sérique moyen de créatinine de 110 $\mu\text{mol/L}$; clairance moyenne de la créatinine en 24 heures de 46 mL/min) subissant une angiographie coronarienne élective ou une ICP à une solution saline comparativement à une solution saline et à la NAC (l'hydratation avec une solution saline et la dose de NAC sont les mêmes que dans l'étude de Tepel et coll.). Tous les patients ont reçu un ACBO non ionique (volume moyen de 120 mL). L'incidence de la NACR (augmentation du taux sérique de créatinine > 25 % au-dessus de la valeur de base 48 heures après l'exposition à l'agent de

contraste) était significativement moins élevée chez les patients traités avec la NAC (4 %) que chez les témoins (12 %). Le traitement avec la NAC était également associé à une diminution faible mais significative de la durée de l'hospitalisation ($3,4 \pm 0,9$ jours pour la NAC vs $3,9 \pm 2,0$ jours pour les témoins).

L'étude RAPPID⁵⁵ récemment publiée a démontré qu'un protocole de perfusion IV rapide de NAC et de solution saline était supérieur à l'hydratation avec une solution saline standard seule pour prévenir la NACR. Cette étude a assigné au hasard 80 patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (taux sérique de créatinine de 160 $\mu\text{mol/L}$) subissant une angiographie coronarienne élective ou une ICP à une solution saline (hydratation avec une solution saline identique à celle dans l'étude de Tepel) comparativement à 150 mg/kg de NAC IV dans 500 mL de solution saline normale pendant 30 minutes avant l'administration de l'agent de contraste suivi de 50 mg/kg de NAC dans 500 mL de solution saline normale 4 heures après l'angiographie). L'incidence de la NACR (augmentation du taux sérique de créatinine de 52 $\mu\text{mol/L}$ à 48 heures) était significativement moins élevée dans le groupe NAC (5 % NAC ; 21 % solution saline témoin). La perfusion de NAC a été arrêtée prématurément chez 7 % des patients en raison des effets indésirables non graves. En outre, 4 patients (2 dans chaque groupe) subissant une intervention élective ne présentant pas de signes préexistants d'insuffisance cardiaque ont manifesté un œdème pulmonaire aigu, une complication dont le taux devrait être considérablement plus élevé chez les patients recevant la CAD présentant un risque de NACR qui ont nécessité une intervention urgente ou d'extrême urgence, la population pour laquelle ce protocole a été initialement conçu.

En résumé, l'ensemble des données indique que la NAC est bénéfique dans la prévention de la NACR. L'incidence de la NACR, telle que définie dans la plupart des études, peut être réduite avec la NAC orale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique subissant une angiographie coronarienne élective et une ICP et l'usage d'un protocole d'administration IV rapide de NAC et de solution saline chez les patients subissant une intervention urgente ou d'extrême urgence. Bien que l'étude menée par Kay et coll.⁵⁴ ait montré une légère baisse de la durée de l'hospitalisation chez les patients traités avec la NAC, il n'existe toujours pas de preuve directe que l'administration de NAC entraîne une baisse de la morbidité et de la mortalité. On n'a donc pas déterminé clairement si ses effets directs s'étendent au-delà de la limitation simplement des exacerbations mineures de la concentration sérique de la créatinine après l'exposition à un agent de contraste radiologique. Contrairement à la NAC orale, qui est sans danger, commode et peu coûteuse, les avantages potentiels associés à l'utilisation d'un protocole d'administration IV rapide d'une solution d'hydratation et de NAC tel que décrit dans l'étude RAPPID, chez les patients nécessitant une intervention urgente ou d'extrême urgence peuvent ne pas compenser ses effets indésirables potentiels.

Tableau 2 : Recommandations pour la prévention de la NACR

Chez tous les patients avant une angiographie coronarienne ou une ICP

- Obtenir une concentration sérique de créatinine stable avant l'exposition à l'agent de contraste (chez les patients âgés, estimer la clairance de la créatinine en utilisant la formule de Cockcroft-Gault)
- Éviter les agents de contraste chez les patients présentant une déplétion volémique
- Éviter la privation prolongée de liquides avant l'intervention
- Arrêter les médicaments potentiellement nocifs :
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
 - Metformine
 - Diurétiques et inhibiteurs de l'ECA (non évident)

Chez les patients ayant une fonction rénale normale avec ou sans diabète de type 2

– Ces patients présentent un faible risque et ne nécessitent pas d'autres préparations ou traitements

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique légère à modérée avec/sans diabète de type 2

- **Elective**
 - Idéalement, éviter l'investigation des cas de jour
 - Assurer une hydratation avec une solution saline IV à moins d'une contre-indication, une solution de NaCl à 0,45 % ou à 0,9 % à un débit de 1 mL/kg/h pendant 12 heures avant l'intervention et au moins 6 heures après l'intervention
 - Utiliser des agents de contraste non ioniques à basse osmolarité ou iso-osmolaires (de préférence)
 - Limiter le volume de l'agent de contraste utilisé
 - Fénolopam – il existe actuellement des données insuffisantes à l'appui de son utilisation (non commercialisé au Canada)
 - N-acétylcystéine orale – posologie standard (Tepel et coll.⁴⁸) – sans danger, peu coûteuse, les évidences scientifiques indiquent qu'elle offre l'avantage de réduire le taux de NACR.
- **Intervention urgente ou d'extrême urgence**
 - Traiter de la même façon que les cas électifs à l'exception d'une hydratation préalable rapide si cela n'est pas contre-indiqué – minimum de 500 cc de solution saline avant l'intervention et 1 L après l'intervention pendant 12 heures
 - Protocole d'administration rapide de NAC et de solution saline d'hydratation (Baker⁵⁵) – les effets nocifs potentiels l'emportent sur les avantages
- **Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère ou d'insuffisance rénale terminale recevant une dialyse**
 - Traiter de la même façon que les patients présentant une atteinte rénale légère à modérée
 - Aucun avantage par rapport à l'hémodialyse prophylactique
 - L'exposition à l'agent de contraste peut réduire la fonction rénale résiduelle
 - Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale – aucune étude n'appuie la nécessité d'un ajustement de l'hémodialyse prévue pour réduire la surcharge liquidienne et l'insuffisance cardiaque congestive
- **Agents non recommandés**
 - Bloqueurs des canaux calciques
 - Peptide natriurétique auriculaire
 - Théophylline
 - Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
 - Perfusion d'une faible dose de dopamine
 - Diurèse forcée avec le mannitol ou le furosémide

Stratégies thérapeutiques concernant la NACR

Les recommandations concernant le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique subissant une angiographie coronarienne ou une ICP, comprenant l'utilisation d'interventions prophylactiques visant à prévenir la NACR, sont résumées dans le tableau 2.

Références

1. D'Elia JA, Gleason RE, Alday M et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material; a prospective study. *Am J Med* 1982;72:719-725.
2. McCullough P, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention. *Am J Med* 1997;103:368-375.
3. Rudnik MR, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial – the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-261.
4. Soma VR, Cavusoglu E, Vidhun R et al. Contrast-associated nephropathy. *Heart Disease* 2002;4:372-379.
5. Baker CSR. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003;57:532-538.
6. Saklayan MG, Gupta S, Suryaprasad A, Azmeh W. Incidence of athero-embolic renal failure after coronary angiography. A prospective study. *Angiology* 1997;48(7):609-613.
7. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989;110:119-124.
8. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR et al. Nephrotoxicity of high-osmolarity vs low-osmolarity contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182:649-655.
9. Barrett BJ, Parfrey PS, Vasasour HM et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992;41:1274-1279.
10. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1451-1458.
11. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 177-182.
12. Bakris GL, Lass N, Gaber AO. Radiocontrast medium-induced decline in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258:F115-120.
13. Baiga R, Ueda N, Walker PD et al. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:465-477.
14. Parvez Z, Ramamurthy S, Patel NB et al. Enzyme markers of contrast media-induced renal failure. *Invest Radiol* 1990;25(Suppl 1):S133-S134.
15. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role of calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985;27:465-468.
16. Russo D, Testa A, Volpe LD et al. Randomized prospective study on renal effects of two different contrast-media in humans: Protective role of a calcium channel blocker. *Nephron* 1990;55:254-257.
17. Neumayer HH, Junge W, Kufner A et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-1036.
18. Khoury Z, Schlicht JR, Como J et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast-media. *Pharmacotherapy* 1995;15:59-65.
19. Cacoub P, Deray G, Baumelou A et al. No evidence for protective effects of nifedipine against radiocontrast-induced acute renal failure. *Clin Nephrol* 1998;29(4):215-216.
20. Weisburg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Ren Fail* 1993;15:61-68.
21. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney International* 1994;45:259-265.
22. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-680.
23. Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media: evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol* 1970;5:539-547.

ESRD= end-stage renal disease

- 24 Gupta RK, Kapoor A, Tewari S et al. Captopril for the prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study. *Ind Heart J* 1999;51: 521-526.
- 25 Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, Jr. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987;110:406-411.
- 26 Erley CM, Duda SH, Schlepewok S et al. Adenosine antagonist theophylline prevents reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994;45:1425-1431.
- 27 Katholi RE, Taylor CJ, McCann WP et al. Nephrotoxicity from contrast media; attenuation with theophylline. *Radiology* 1995;195:17-22.
- 28 Erley, CM, Duda SH, Rehfuss D et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14: 1146-1149.
- 29 Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260-263.
- 30 Wang A, Bashore T, Holcslaw T et al. Randomized prospective double-blind multicent trial of an endothelin receptor antagonist in the prevention of contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:37A.
- 31 Kapoor A, Sinha N, Sharma RK et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure-a randomized study. *Int J Cardiol* 1996;53:233-236.
- 32 Hans SS, Hans BA, Dhillon R et al. Effects of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998;64:432-436.
- 33 Elliott WJ, Weber RR, Nelson KS et al. Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation* 1990;81: 970-977.
- 34 Kien N, Moore P, Jaffe R et al. Blood flow distribution during controlled hypotension induced by fenoldopam in anaesthetized dogs. *Anesth Analg* 1990;70:S203.
- 35 Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 1999;56:206-210.
- 36 Hunter DW, Chamsuddin A, Bjarnason H, Kowalik K. Preventing contrast-induced nephropathy with fenoldopam. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001;4:53-56.
- 37 Maydoon H, Croushore L, Weaver D et al. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;53:341-345.
- 38 Kini AS, Mitre CA, Kim M et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002;55:169-173.
- 39 Tumlin JA, Wang A, Murray PT et al. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: A pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002;143:894-903.
- 40 Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-1420.
- 41 Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction. A randomized trial of inpatient versus outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-1574.
- 42 Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178.
- 43 Aspelin P, Aubry P, Fransson S et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499.
- 44 Lehnert T, Keller E, Gondolf K et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 358-362.
- 45 Parvez Z, Rahman MA, Moncada R et al. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24:697-702.
- 46 Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992;41:1008-1015.
- 47 Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents – a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000;343:210-212.
- 48 Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343: 180-184.
- 49 Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury. (the APART Trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356-358.
- 50 Shyu KG, Chang JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1383-1388.
- 51 Durham JD, Caputo C, Dokko J et al. Randomized-controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62: 2202-2207.
- 52 Briguori C, Manganelli F, Scarpato P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303.
- 53 Boccacandro F, Amhad M, Smalling RW et al. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003;58:336-341.
- 54 Kay J, Chow WH, Chan TM et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention. *JAMA* 2003;289(5):553-558.
- 55 Baker CSR, Wragg A, Kumar S et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPPID Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-2118

Réunions scientifiques à venir

25 au 29 octobre 2003

Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire

Toronto, Ontario

Renseignements : Mme Stéphanie Mutschler, CMP
(directrice des réunions)

Tél. : (613) 238-2304;

sans frais 866 317-8461

Fax : (613) 326-2727

Courriel : meetings@ccs.ca ou

cardiocongress@intertaskconferences.com

Site Web : www.cardiocongress.org

9 au 12 novembre 2003

American Heart Association Scientific Sessions 2003

Orlando, Floride

Renseignements : Tél. : 214-706-1543 Fax : 214-706-5262

Courriel : sessions@heart.org

Site Web : www.scientificsessions.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.