

# Fibrose Néphrogénique Systemique (FNS)

La fibrose néphrogénique systémique (FNS) est une maladie nouvelle qui est caractérisée par une fibrose étendue des tissus. Elle a été pour la première fois diagnostiquée en 1997 chez des patients dialysés (1,2). Depuis, environ 400 cas ont été décrits chez des patients insuffisants rénaux. Récemment un lien de causalité a été suggéré entre l'injection de chélates de gadolinium et cette nouvelle maladie.

Une recherche très active est en cours sur cette maladie ; les données présentées sont susceptibles d'évoluer.

## Un peu d'histoire

- ✓ Janvier 2006 : premier article de Grobner (3) liant la FNS et l'injection de chélate de gadolinium.
- ✓ Juin 2006 : première alerte de la FDA américaine.
- ✓ Décembre 2006 : actualisation de l'alerte FDA.
- ✓ Février 2007 : alerte de Pharmacovigilance européenne avec contre-indication du gadodiamide (Omniscan®) chez l'insuffisant rénal sévère.
- ✓ Mai 2007 : actualisation de l'alerte de la FDA avec extension de la précaution d'emploi à tous les chélates.
- ✓ Aout 2007 : contre-indication du gadopentetate (Magnevist®) chez l'insuffisant rénal sévère.

## Clinique

La FNS 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. Les lésions sont symétriques. Le visage et le cou sont presque systématiquement épargnés. Les lésions se présentent sous la forme de plaques ou de papules indurées et brunâtres avec un aspect en peau d'orange. Un prurit, des sensations de douleurs et de brûlures de la peau sont fréquemment observés.



Ces lésions cutanées peuvent induire un trouble de l'extension des articulations et rendre le patient impotent. Par ailleurs, des lésions systémiques peuvent être observées avec des atteintes d'organes tels le cœur ou le poumon qui peuvent entraîner le décès du patient. Des polyneuropathies sensitivomotrices ont également été décrites.

Histologiquement, la FNS est caractérisée par un épaissement du derme. La teneur en mucine est nettement augmentée et l'on note la présence de cellules fusiformes exprimant CD 34 et dendritiques sécrétant du collagène de type I et des cellules similaires aux fibrocytes circulants. La sclérodermie, le scléromyxoedème et le scléoderme de Buschke constituent autant de diagnostics différentiels.

Le diagnostic doit être posé par un praticien expérimenté, en faisant appel à des scores de probabilité clinique et histologique.

Le délai d'apparition entre la ou les doses de chélate de gadolinium et les signes cliniques de la maladie varie de quelques jours à quelques mois. Tous les cas de FSN ont été décrits chez des patients dont la clearance de la créatinine était inférieure à 30 ml/min. Des cas de FSN sans injection de chélate de gadolinium sont possibles. Le statut inflammatoire du patient semble jouer un rôle favorisant (chirurgie vasculaire, transplantation hépatique ...).

## Imputabilité du gadolinium

High a montré la présence de gadolinium dans les biopsies cutanées de patients présentant une FSN (4). Des doses multiples et très élevées de gadodiamide reproduisent un modèle de FSN chez le rat avec en histologie un dépôt de gadolinium libre dans la peau (5). Ces arguments sont donc très en faveur de l'intervention du gadolinium libre dans le déclenchement de la maladie cutanée.

Le relargage de gadolinium libre est plus facile in vivo si la constante d'affinité du chélate est plus faible, et si des phénomènes d'échanges ioniques apparaissent, ce qui explique probablement pourquoi beaucoup de cas ont été observés avec les chélates linéaires qui ont une constante plus basse par rapport aux autres chélates. Néanmoins, la physiopathologie et les facteurs déclenchants exacts de cette maladie ne sont pas complètement élucidés, et il paraît logique de penser qu'on puisse déclencher la maladie avec tout chélate, soit en augmentant les doses soit en rendant les conditions de dissociation plus probables (insuffisance rénale sévère, inflammation...). Ceci explique pourquoi à ce jour (juin 2008) la FDA émet des recommandations plus générales que la Pharmacovigilance européenne chez l'insuffisant rénal sévère, qui pour l'instant n'a donné une contre-indication qu'à Omniscan et Magnevist et une précaution d'emploi aux autres chélates.

## Quels chélates ?

Une relation entre la FSN et les agents de contraste gadolinés a été observée pour l'Omniscan® dans la majorité des cas, le Magnevist® et l'Optimark® (non encore commercialisé en France). Pour les autres produits, soit plusieurs produits ont été injectés successivement, soit aucune observation n'existe.

L'Agence Européenne reconnaît trois classes de chélates pour grader le risque. Les chélates linéaires pour lesquels il existe une contre-indication pour une clearance < 30 ml/min, les chélates linéaires substitués qui ont une stabilité augmentée, et les chélates macrocycliques.

Linéaires	Linéaires substitués	Macrocycliques
Omniscan®, Optimark®, Magnevist®	Multihance®, Primovist®, Vasovist®	Dotarem®, Gadovist®, Prohance®

## Quelles populations à risque ?

Il s'agit des insuffisants rénaux sévères (Clearance de la créatinine < 30 ml/min), chez lesquels Omniscan®, Magnevist® et Optimark® sont contre indiqués.

Les syndrômes hépatorénaux, la transplantation hépatique et l'inflammation péri opératoire ont également été décrits comme facteurs de risque.

### Recommandations pratiques

- ✓ 1. Valider l'indication de l'injection en pesant le rapport bénéfice risque.
- ✓ 2. Adapter la dose au poids du patient.
- ✓ 3. Doser la créatinine : le dosage de la créatininémie ou l'estimation du débit de filtration glomérulaire (eGFR) est obligatoire si le produit de contraste envisagé est contre indiqué dans l'insuffisance rénale sévère. Le dosage systématique de la créatinine n'est donc pas nécessaire.
- ✓ 4. Adapter la conduite au résultat.

#### **Insuffisance rénale stade 3 (Cl créat entre 30 et 60 ml/min)**

Aucun cas de FSN n'a été montré en cas de clearance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

Par précaution :

- préférer un chélate avec une constante de stabilité élevée et une cinétique de dissociation lente (macrocyclique ou linéaire substitué),
- ne pas multiplier les doses.

#### **Insuffisance rénale stades 4 et 5 (Cl créat < 30 ml/min)**

- utiliser l'éventail des séquences non injectées pour arriver au diagnostic,
- Omniscan®, Magnevist® et Optimark® contre indiqués,
- préférer un chélate avec une constante de stabilité élevée et une cinétique de dissociation lente (macrocyclique),
- ne pas multiplier les doses et tenir compte des doses antérieures,
- tenir compte de l'état inflammatoire du patient (chirurgie, phlébite...),
- chez les dialysés, programmer une dialyse après l'injection, même si l'efficacité n'est pas démontrée,
- ne pas programmer de dialyse chez un malade NON dialysé.

- ✓ 5. Ne pas oublier de préciser dans le compte-rendu le nom et la dose de produit injecté.

## Et le scanner ?

Chez l'insuffisant rénal non dialysé, il ne faut pas substituer

- ✓ l'angio IRM par un angio scanner, car le risque de néphropathie iodée est plus important que le risque de FSN, et ceci d'autant que les recommandations précédemment décrites auront été respectées.
- ✓ Chez l'insuffisant rénal dialysé, le choix entre un scanner injecté et une IRM injectée dépendra de la pathologie rénale sous jacente et doit faire l'objet d'une discussion avec le correspondant néphrologue du patient, en prenant en compte la notion de diurèse conservée ou non (l'injection de produit iodé risque de faire disparaître une diurèse résiduelle).

---

## Bibliographie

1. DeHoratius DM et al. Semin Dial, 2006; 19:191-4
2. Evenepoel P et al. Nephrol Dial Transplant, 2004; 19:469-73
3. Grobner T et al. Nephrol Dial Transplant, 2006; 21:1104-8
4. High WA et al. J Am Acad Dermatol, 2007; 56:21-6
5. Sieber MA et al. Invest Radiol, 2008; 43:65-75
6. Thomsen, HS, Eur Radiol, 2007; 17 : 2692-2696