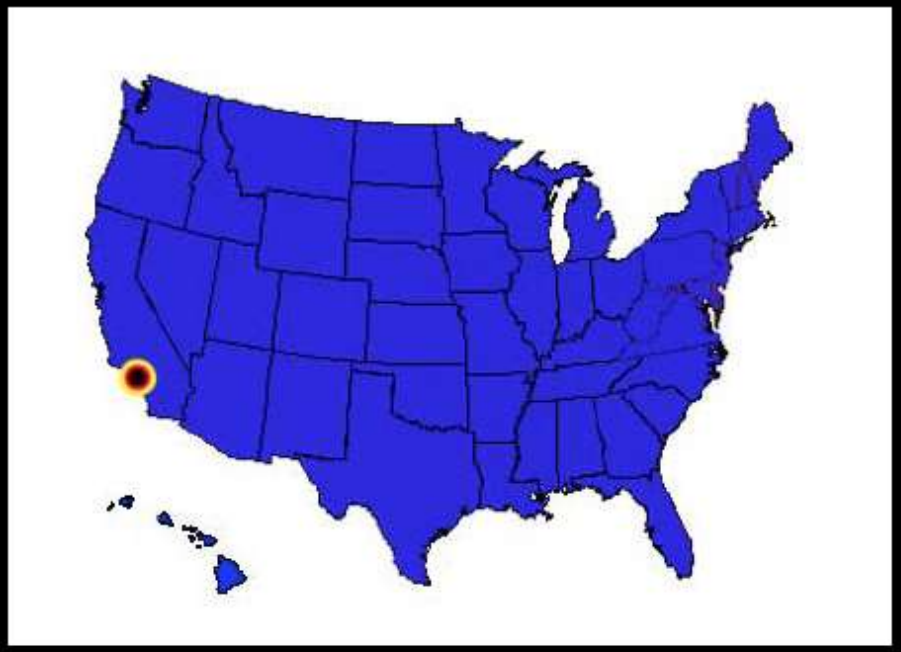
Fibrose Systémique Néphrogénique

Olivier CLEMENT

Fibrose Systémique Néphrogénique

- Survient uniquement chez l'insuffisant rénal sévère (Cl creat < 30ml/min)
- Décrit depuis une dizaine d'année
- Lien avec le Gd mis en évidence récemment



SHARP

Philip LeBoit, MD

S E COWPER

Janvier 1997

AJDP, October 2001

The American Journal of Dermatopathology 23(5): 383–393, 2001

© 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

Nephrogenic Fibrosing Dermopathy

Shawn E. Cowper, M.D., Lyndon D. Su, M.D., Jag Bhawan, M.D.,
Howard S. Robin, M.D., and Philip E. LeBoit, M.D.

S E COWPER

Clinique

- Sclérose cutanée
  - **Membres inférieurs**
  - **Tronc Membres supérieurs**
  - **Impotence fonctionnelle**
- Respecte face
- Douleurs
- Atteinte systémique
- Inflammation (péri opératoire, transplantation foie)

Pink Plaques

Superficial Dermal Involvement

S E COWPER

Reticulated Lesions

Superficial Dermal Involvement

S E COWPER

Severe Contractures

Ankles and toes locked

S E COWPER

Physiopathologie

- Recrutement aberrant fibroblastes
- Activation et prolifération

- Déclenchement ?

- Lien avec les chélates de Gd publié par Grobner en janvier 2006

Nephrology Dialysis Transplantation, January 2006

Nephrol Dial Transplant (2006) 1 of 5
doi:10.1093/ndt/gfk062

Interesting Case

Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?

Thomas Grobner

Department of Nephrology, General Hospital of Wiener Neustadt, A-2700 Wiener Neustadt, Austria

First published association of NSF with gadolinium administration

Diagnostic : scores

- Histoire Clinique

- Examen Clinique
  - **Critères majeurs : plaques réticulées, induration, contractures**
  - **Critères mineurs : bandes, plaques, papules**
  - **Différentiel sclérodermie, cellulite, scléromyxoedeme**

Clinical Scoring

- Major Criteria
  - Patterned Plaques
  - Joint Contractures
  - Cobblestoning
  - Marked Induration/Peau d'orange (upper extremity or above knee)

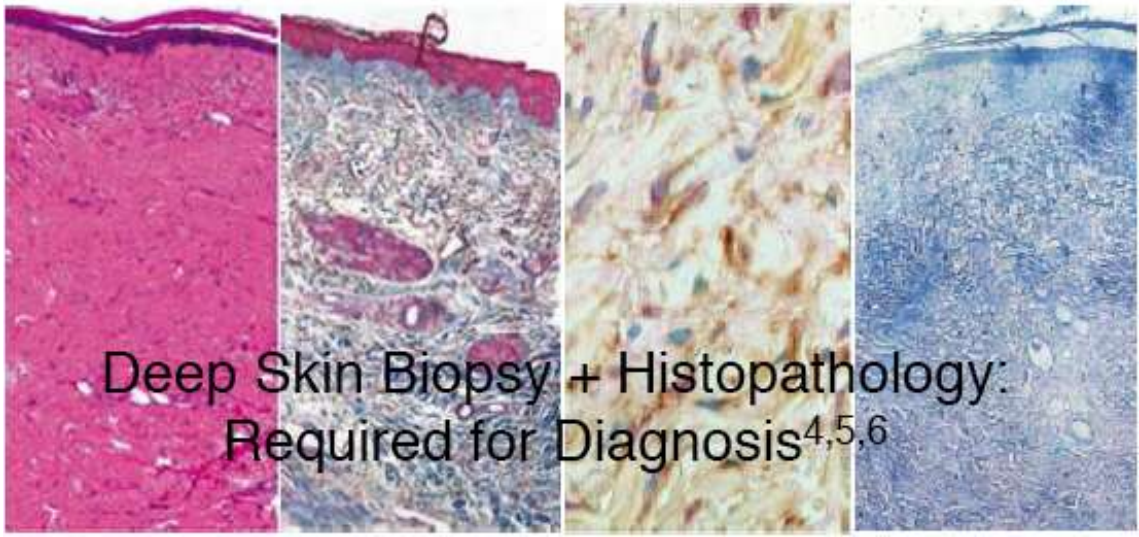
- Minor Criteria
  - Puckering/Linear Banding
  - Superficial (Plaque/Patch)
  - Dermal Papules
  - Scleral plaques (pt <45 yo)

- Scoring

– > 1 Major Criterion	Highly Consistent = 4
– 1 Major Criterion	Consistent = 3
– > 1 Minor Criterion	Suggestive = 2
– 0-1 Criterion	Inconsistent = 1
– Another Diagnosis	Excluded = 0

BIOPSIE CUTANEE

- Indispensable
- Epaississement derme, mucine
- Cellule fusiformes CD34+ et dendritiques
- Collagène type1
- Dépôts de Gd (libre ou lié ?)



Microscopie électr. avec Spectro

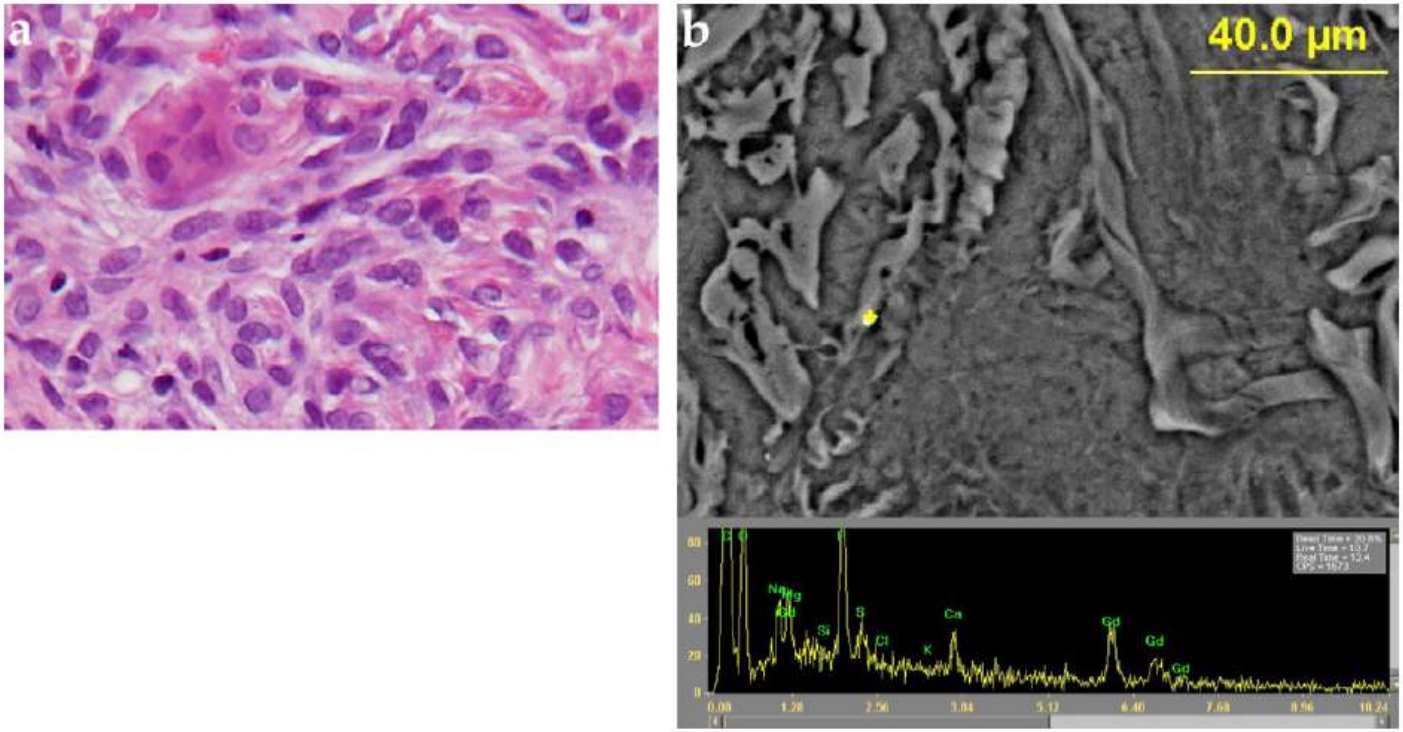


Fig. 1. Light micrograph of a H&E stained human skin tissue from a NSF patient showing a multinucleated macrophage in the upper left of center and nuclei of cells in the tissue (a). The SEM image of a skin tissue section from a NSF patient and the corresponding X-ray spectrum of a bright precipitate revealing the presence of Gd, Ca, and P (b).

Pathology Scoring

- Increased Cellularity (+1)
- CD34+ Tram-tracks (+1)
- Thick and thin collagen fibers (+1)
- Elastic preservation (-1 if elastic absent)
- Septal involvement (+1)
- Lollipop Sign (+3)

- Highly Consistent (Score = 4 or 5)
- Consistent (Score = 3)
- Suggestive (Score = 2)
- Inconsistent (Score = 1)
- Excluded (Score = 0)

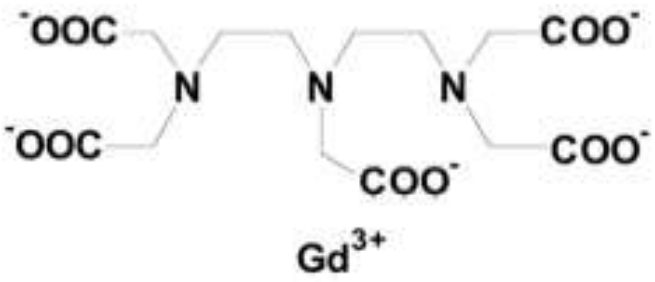
Pathology Score	Clinical Score 0	1	2	3	4
0	Alternative Dx				
1		Not NSF			Inconsistent
2		Not NSF	Suggestive	Consistent	
3			Consistent	NSF	
4		Inconsistent			

Traitement

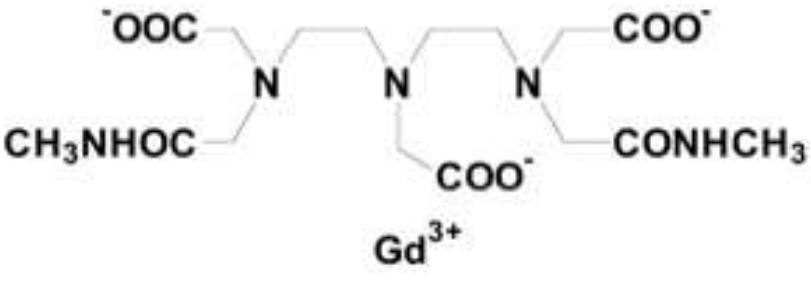
- Pas de traitement efficace
- Photophérèse extracorporelle
- Amélioration de la fonction rénale (transplantation)
  - **Récidive à détransplantation**
- Glivec ?

Produits gadolinés 3 groupes

- LINEAIRES NON SUBSTITUES
  - **Magnevist, Omniscan, Optimark (0,5 mol/L)**



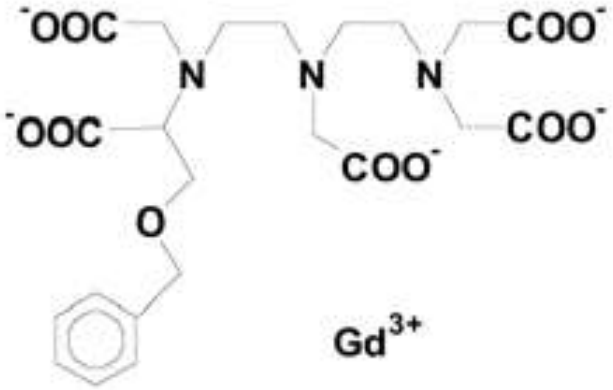
Magnevist®
Gd-DTPA



Omniscan®
Gd-DTPA-BMA

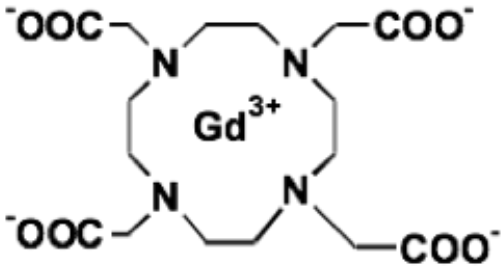
Produits gadolinés 3 groupes

- LINEAIRES SUBSTITUES
  - **Eovist Primovist, Multihance Vasovist**

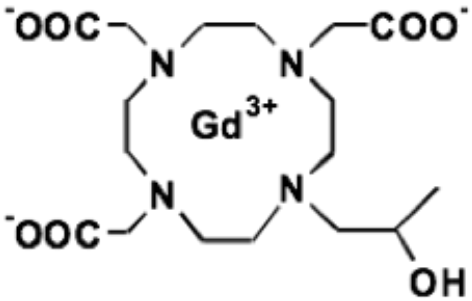


MultiHance®
Gd-BOPTA

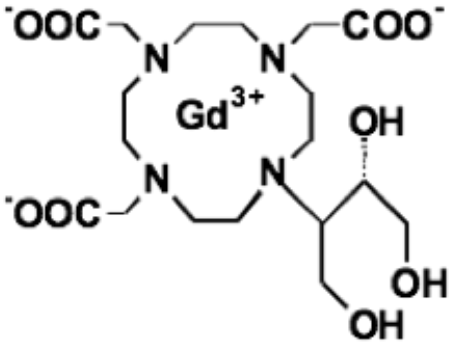
Produits gadolinés 3 groupes



Dotarem ?
Gd-DOTA



ProHanc e?
Gd-HP-DO3A



Gadovist ?
Gd-DO3A-butrol

- MACROCYCLES
  - **Dotarem, Prohance Gadovist**

Constante de stabilité thermodynamique

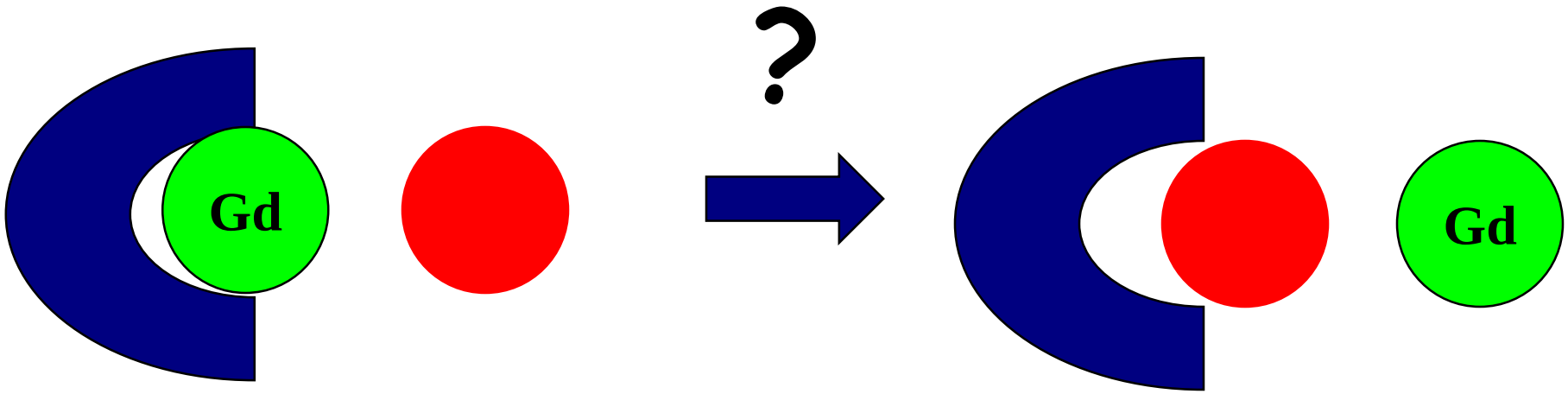
	Thermodynamic stability constant (log K)	Conditional stability constant (log K')
Dotarem	25.4[a]	19.0[b]
ProHance	22.8 [c]	16.9[b]
Gadovist	21.8[c]	
Magnevist	22.1 [a]	17.7[b]
Omniscan	16.8 [b]	14.9[b]
MultiHance	22.5 [d]	18.4[b]

[a]. Tweedle MF, Hagan JJ, Kumar K Mantha S, Chang CA. *Magn Reson Imaging* 1991; **9**: 409-415[b]. Wedeking P, Kumar K,

Stabilité cinétique

	T ½ dissociation pH 1.0
Gd-DOTA^{-} (Dotarem)	> 1 mois
Gd-HP-DO3A (ProHance)	3 hr
Gd-DTPA^{2-} (Magnevist)	10 min
Gd-DTPA-BMA (Omniscan)	35 sec

Transmétallation



Nombre de cas

- Pas tous déclarés
- Pas tous prouvés par biopsie
- Grades différents

- Cas « purs » non confondus
- Cas en association ou confondus

Table 1. NSF reports on MAH databases and estimated usage from launch to February 2009.

Contrast agent	No. NSF reports		No. administrations (millions)
	Unconfounded	Confounded	
Omniscan	438	90	47
OptiMARK	7	11	0.8
Magnevist	135	276	95
MultiHance	0	8	6
Primovist	0	0	0.15
Vasovist	0	0	0.05
Gadovist	0	2	2.6
ProHance	1	13	12.3
Dotarem	1*	11	22.4

Responsabilité du Gadolinium

- Risque proportionnelle à force liaison
- Gd dans les biopsies cutanées
- Modèles animaux

Effet dose ?

- Dose déclenchante ?
- Dose cumulative
- IRM1 + IRM2 + IRM3 + IRM4 …
- Intervalle entre les doses

En 2010

- Diminution du nombre de cas
- Mesures prévention efficaces
- Cible Insuffisant rénal

HISTORIQUE

- JUIN 2006 : première alerte de la FDA américaine
- DECEMBRE 2006 : actualisation de l'alerte FDA
- FEVRIER 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

Décision Commission 1/7/10

- Différentes classes de chélates de Gd
  - **Low risk (macrocycles)**
  - **Medium risk (linéaires substitués)**
  - **High risk (linéaires)**
    - Risque Magnevist < Optimark ou Omniscan
    - « The estimated relative risk for NSF calculated based on the number of unconfounded cases and GdCA is higher for gadodiamide (100%), gadoversetamide (94%), and gadopentetic acid (10%) and <1% for gadoteridol and gadoteric acid. No relative risk was estimated for the other GdCAs as their usage is too low »

Décision Commission 1/7/10

- Grossesse : Use during pregnancy is not recommended for any GdCA
- Allaitement :
  - **Haut risque : arrêt 24H**
  - **Moyen et faible risque : à l'appréciation de la mère et du docteur (!!)**
- Transplantation hépatique
  - **Haut risque : contre indiqués**
  - **Moyen et faible risque : précaution (1 dose, 7 jours entre doses)**

Décision Commission 1/7/10

- Nouveau né < 4 semaines
  - **Haut risque : contre indiqués**
  - **Moyen et faible risque : précaution (1 dose, 7 jours entre doses)**
- Enfant < 1 an
  - **précaution (1 dose, 7 jours entre doses)**
- Personne > 65 ans
  - **Evaluation de la fonction rénale +++**

Décision Commission 1/7/10

- Insuffisance rénale sévère (*Cl < 30 ml/min?*)
  - **Haut risque : contre indiqués**
  - **Moyen et faible risque : précaution (1 dose, 7 jours entre doses)**
- Insuffisance rénale modérée (30<*Cl < 60 ml/min?*)
  - **Haut risque : précaution (1 dose, 7 jours entre doses)**
  - **Moyen et faible risque : RAS**
- Hémodialyse: intérêt non prouvé mais potentiellement utile

Screening for renal dysfunction

- For all patients to whom high NSF risk GdCAs will be administered, ***mandatory*** screening for renal dysfunction by laboratory tests is required.
- This screening is ***recommended*** for all patients who will receive medium and low NSF-risk GdCAs.
- Laboratory tests are more effective to assess the renal function of all at-risk patients, since changes in renal function are often not reflected symptomatically or clinically.

Comment évaluer la fonction rénale ?

- Interrogatoire, histoire clinique
- Dosage de la créatininémie

Tableau 1. Classifications ANAES et KDOQI de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC

DFG (ml/mn/1,73m^2)	ANAES (2002)	NKF/KDOQI (2002)
≥ 90		**Stade 1**: Atteinte rénale avec DFG normal ou↑
60-89	**Stade 1**: Maladie rénale chronique* (DFG > 60)	**Stade 2**: Atteinte rénale avec légère ↓ du DFG
30-59	**Stade 2**: Insuffisance rénale modérée	**Stade 3**: Diminution modérée du DFG
15-29	**Stade 3**: Insuffisance rénale sévère	**Stade 4**: Diminution sévère du DFG
<15	**Stade 4**: Insuffisance rénale terminale†	**Stade 5**: Défaillance rénale

Dosage créatininémie

- JAFFE (compensé ou pas…)

- TECHNIQUE ENZYMATIQUE
  - **Standardisée calibration IDMS**

Formules d’estimation

- Cockcroft
  - **Estime Cl creat, rendu obligatoire**
- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
  - **Estime DFG**
  - **6 ou 4 paramètres (Age, Sexe, Créatininémie, ethnie)**
- CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration)
  - **Estime DFG**
  - **Plus précise pour valeurs > 60 ml/min**

Conclusion : ça se complique

- Classification 3 risques maintenue
- Dosage de Creat « recommandé » pour moyen et haut risque
- Dose 0,1 chez IR sévère et délai de 7 jours entre 2 injections
- Suspension de l'allaitement dépends du produit

cirtaci

fibrose néphrogénique systémique (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 [1-3]. Depuis, environ 400 cas ont été décrits chez des patients insuffisants rénaux. Récemment un lien de causalité a été établi entre l'injection de dérivés du gadolinium et cette nouvelle maladie.

un peu d'histoire

- janvier 2006 : premier article de Grobner 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 restriction d'indication du gadodiamide (Omniscan®) chez l'insuffisant rénal sévère
- mai 2007 : actualisation de l'alerte de la FDA à tous les chélates
- juin 2007 : restriction d'indication du gadopentetate (Magnevist®) 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. Le visage et le cou sont systématiquement épargnés. Les lésions se présentent sous la forme de plaques ou de papules indurées et brunâtres avec un aspect en peau d'orange. Un prurit, des sensations de douleurs et de brûlures de la peau sont fréquemment observés.