

PILULES, GRANULES ET MOLÉCULES DANS LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE

PRESCRIRE OU PROSCRIRE ?

Quelques principes de base en pharmacocinétique, une meilleure reconnaissance des personnes à risque, des outils de prévention, une réflexion sur des agents fréquemment utilisés, autant d'astuces et de recettes toutes simples vous seront proposées pour réduire au minimum les répercussions de la néphrotoxicité, problème courant en présence de néphropathie chronique. Allez ! Pas si compliqué, vous verrez...

Renée Lévesque

Le choix judicieux du traitement médicamenteux prescrit et des agents diagnostiques s'impose chez les patients souffrant de néphropathie chronique pour différentes raisons. Plusieurs molécules ont un potentiel néphrotoxique pouvant accentuer une insuffisance rénale existante, d'autres (ou leurs métabolites) s'éliminent par les reins et risquent donc de s'accumuler dans l'organisme en cas de diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe). Enfin, la néphropathie chronique (surtout si elle est avancée) peut modifier la cinétique des médicaments.

Les effets indésirables des molécules sur les reins sont variés. Certaines molécules comportent une néphrotoxicité directe, c'est-à-dire qu'elles peuvent altérer, de façon réversible ou non, la fonction rénale par différents mécanismes (tableau I^{1,2}). D'autres ne sont pas directement néphrotoxiques, mais peuvent s'accumuler à cause d'une néphropathie (par baisse de l'excrétion urinaire), révélant leur possible toxicité pour d'autres organes^{1,2}.

En plus de l'excrétion, la néphropathie chronique peut altérer d'autres paramètres pharmacocinétiques¹⁻⁶. Pensons à la biodisponibilité et à l'absorption du médicament qui peuvent être touchées par des changements dans le temps de transit, par la prise concomitante de produits agissant sur le pH gastrique, par l'œdème du tractus gastro-intestinal, par des vomissements ou de la diarrhée et par la prise de chélateurs. Le volume de distribution des molécules hydro-solubles, quant à lui, pourrait s'accroître en cas d'œdème ou d'ascite et diminuer en cas de déshydratation. Même les biotransformations hépatiques peuvent varier en présence d'une néphropathie : réduction par un mécanisme qu'on comprend encore mal ou augmentation en présence d'une hypoalbuminémie¹⁻⁵.

La D^{re} Renée Lévesque, néphrologue, exerce au Centre hospitalier de l'Université de Montréal depuis 2001, principalement dans le domaine de l'hémodialyse et de la greffe de rein. Elle y est aussi professeure agrégée de clinique et chercheuse clinicienne.

TABLEAU I | NÉPHROTOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE^{1,2}

Mécanisme	Agents (liste non exhaustive)
Insuffisance rénale fonctionnelle	IECA*, ARA†, AINS‡, anticalcineurines
Toxicité tubulaire directe	Produits de contraste iodés, aminoglycosides
Toxicité tubulaire indirecte ▶ par cristallurie ▶ par rhabdomyolyse	Acyclovir, foscarnet, ganciclovir, indinavir, statines
Toxicité tubulo-interstitielle	Lithium, ténofovir, cidofovir
Microangiopathie thrombotique	Anticalcineurines, clopidogrel, cocaïne
Mécanisme immunoallergique ou néphrite interstitielle	AINS‡, IPP§, ciprofloxacine, β-lactamines, diurétiques
Mécanisme immunologique, atteinte glomérulaire	Interféron, sels d'or, AINS‡
Toxicité chronique	Anticalcineurines, lithium, abus chronique d'analgésiques

* IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; † ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; ‡ AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; § IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE DE NÉPHROTOXICITÉ LIÉS AU PATIENT ?

Certains patients sont particulièrement à risque, tout spécialement les diabétiques, les personnes âgées et les malades dont la situation clinique est instable.

Certains patients seront particulièrement à risque de néphrotoxicité, tout spécialement les diabétiques, les personnes âgées et ceux dont la situation clinique est instable.

TABLEAU II

FACTEURS DE RISQUE
EN LIEN AVEC LE PATIENT^{3,7}

- ▶ Insuffisance rénale fonctionnelle (faible débit cardiaque, hypovolémie provoquée par les diurétiques, pertes gastro-intestinales)
- ▶ Néphropathie concomitante (et degré d'atteinte) : néphropathie diabétique, rein myélomateux
- ▶ Âge : les patients plus vieux sont plus vulnérables
- ▶ Association de plusieurs médicaments à potentiel néphrotoxique
- ▶ Maladies associées : insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, dénutrition
- ▶ Dose cumulative : administration d'un médicament sur une longue période ou à doses élevées ou les deux à la fois

Une première stratégie consistera à reconnaître et à rechercher les facteurs de risque liés principalement au patient (tableau II^{3,7}).

EXISTE-T-IL D'AUTRES MOYENS DE PRÉVENIR LA NÉPHROTOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE EN CAS DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE ?

La seconde stratégie consistera à mesurer la créatinine et à estimer le DFG. Ensuite, il faudra évaluer si les médicaments du patient ou ceux que vous voulez lui prescrire sont susceptibles d'être altérés par la néphropathie³⁻⁷. En plus des monographies, plusieurs outils de consultation rapide peuvent vous aider (tableau III^{5,6}), de même que des numéros du *Médecin du Québec* sur le sujet^{6,7}.

En règle générale, l'ajustement posologique dans le but d'éviter l'accumulation du médicament et sa néphrotoxicité potentielle⁶ devient plus nécessaire lorsque le DFG est inférieur à 50 ml/min/1,73 m². L'adaptation de la posologie peut se faire de trois façons : par la méthode de la dose (en diminuant la dose unitaire sans changer l'intervalle d'administration), par la méthode de l'intervalle (en augmentant l'intervalle d'administration tout en conservant la dose unitaire) et finalement par la méthode mixte (en modifiant à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire)⁴⁻⁶. Dans la vie quotidienne, il n'est pas toujours simple de savoir quelle méthode est préférable, d'où l'importance de disposer d'outils de référence qui, souvent, tiennent compte de considérations pratiques, comme celle de préserver des intervalles de traitement faciles à gérer (ex. : intervalles de six, douze ou vingt-quatre heures plutôt que de dix-huit heures)⁴⁻⁸.

En résumé, le recours judicieux aux médicaments en cas de néphropathie chronique passe par le fait de repérer les patients vulnérables, de comprendre quelques principes

TABLEAU III

POUR EN SAVOIR PLUS

Adaptation de la prescription en cas de néphropathie chronique^{5,6}

- ▶ Moses S. *Drug dosing in Chronic Kidney disease. Nephrology book, Pharmacology. Family Practice Notebook* : 2013
Téléchargement gratuit : www.fpnotebook.com/renal/pharm/DrDngInChrnKdnyDs.htm
- ▶ Brier ME, Aronoff GR. *Drug Prescribing in Renal Failure: dosing guidelines for adults and children*. 5^e éd. Philadelphie : American College of Physicians ; 2007
<https://store.acponline.org/ebizatpro/ProductsandServices/BooksfromACPPress/ACPPressDetail/tabid/203/Default.aspx?ProductId=17161>
- ▶ Repchinsky C. *Therapeutic choices*. Ottawa : Canadian Pharmacists Association ; 2011
www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/file/store/Therapeutic_Topics_Complete.pdf

pharmacocinétiques qui pourraient être altérés par la néphropathie chronique, d'établir le degré de dysfonctionnement des reins et de chercher de façon appropriée des outils permettant d'ajuster la posologie (tableau IV^{1,3,4,7,8}).

Enfin, la correction de facteurs associés, comme l'hypoalbuminémie, ainsi que le maintien optimal de la perfusion rénale sont des mesures simples qui doivent être appliquées.

Chez les dialysés, un autre point mérite d'être pris en compte : la dialysance des médicaments, c'est-à-dire la quantité épurée par la technique elle-même (hémodialyse ou dialyse péritonéale). Les petites molécules, faiblement liées aux protéines et se fixant peu dans les tissus, seront plus facilement éliminées par la dialyse. On devra parfois faire des ajustements supplémentaires (ex. : administrer en fin de séance une dose additionnelle de certains antibiotiques)^{4-6,8}. Ces informations se trouvent également dans les ressources suggérées dans le tableau III^{5,6}.

COMMENT UTILISER JUDICIEUSEMENT LES AINS, LES IECA, LES ARA ET LES EXAMENS AVEC PRODUITS DE CONTRASTE ?

LES AINS

Nous avons vu précédemment que les AINS (inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 inclus) pouvaient produire des effets indésirables sur les reins, et ce, par plusieurs mécanismes. En raison du risque de détérioration aiguë fonctionnelle, la prudence s'imposera donc particulièrement chez les patients atteints de néphropathie chronique, surtout lorsque le maintien de la perfusion rénale repose sur les prostaglandines vasodilatatrices (insuffisance cardiaque, diabète, déshydratation)^{5,7-9}.



TABLEAU IV

PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE^{1,3,4,7,8}

- ▶ Repérer les patients à risque
- ▶ Mesurer la créatinine et évaluer le DFGe
- ▶ Réviser la liste des médicaments
- ▶ Évaluer si les médicaments risquent d'être altérés par l'insuffisance rénale
- ▶ Choisir les médicaments qui ne sont pas néphrotoxiques ou qui le sont le moins
- ▶ Éviter l'association de plusieurs médicaments à potentiel néphrotoxique
- ▶ Utiliser les références existantes pour adapter la posologie à la fonction rénale (en se servant de dosages sanguins au besoin)
- ▶ Maintenir une hydratation optimale à l'état clinique du patient
- ▶ En cours de traitement, surveiller les marqueurs d'effets indésirables
- ▶ Chez les patients à risque, et lorsque l'utilisation de médicaments à potentiel néphrotoxique est indispensable, n'utiliser que sous surveillance et pendant une durée limitée
- ▶ Garder à jour la liste des médicaments et remettre en question, au besoin, les traitements complémentaires

Ainsi, en présence d'une néphropathie chronique modérée (DFGe : entre 30 ml/min/1,73 m² et 60 ml/min/1,73 m²), la première règle est certainement de limiter l'usage des AINS dans le temps chaque fois que c'est possible. On parle tout au plus d'une prescription de trois à cinq jours sous surveillance, sans association avec les IECA, les ARA ou tout autre médicament à potentiel néphrotoxique⁹.

Dans le cas d'une néphropathie avancée (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), les AINS sont à éviter même sur une courte période⁹.

LES IECA ET LES ARA

Parmi les objectifs fondamentaux de la prise en charge de la néphropathie chronique, on trouve le ralentissement de l'évolution de la maladie de même que la diminution de la pression artérielle, de la protéinurie et du risque cardiovasculaire (très élevé en cas de néphropathie chronique). À cette fin, les agents bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone jouent un rôle de premier plan. Chez les personnes présentant une protéinurie, les doses doivent être adaptées pour permettre non seulement une bonne maîtrise de la pression artérielle, mais aussi une réduction optimale de la protéinurie^{10,11}.

TABLEAU V

CONSEILS D'USAGE SUR LE RECOURS AUX IECA/ARA EN CAS DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE^{1,5,10,11}

- ▶ À proscrire en présence de :
 - sténoses artérielles rénales bilatérales ;
 - sténose artérielle rénale unilatérale sur rein unique ;
 - coarctation de l'aorte ;
- ▶ Corriger l'hypovolémie avant l'ajout du médicament
- ▶ Éviter de commencer simultanément des diurétiques à fortes doses
- ▶ Éviter l'association simultanée de diurétiques d'épargne potassique (avantage controversé)
- ▶ Effectuer des bilans au début du traitement, puis sept, quinze et trente jours plus tard (et en cas d'augmentation des doses)
 - Mesure de la pression artérielle
 - Créatininémie
 - Kaliémie
 - Protéinurie (ou rapport protéine/créatinine urinaire)
- ▶ Entreprendre le traitement par de faibles doses d'IECA ou d'ARA, puis les augmenter au besoin par pallier d'au moins quatre à huit semaines, jusqu'à l'atteinte des objectifs visés
- ▶ En cas d'élévation aiguë de la créatininémie (20 % – 30 %), réduire la posologie ou interrompre (transitoirement) le traitement ; s'assurer qu'il n'y a pas de sténose des artères rénales
- ▶ Traiter les hyperkaliémies en évitant de renoncer d'emblée au traitement
 - Modérées (5 mmol/l-6 mmol/l) : diète restreinte en potassium, diurétique de l'anse ou de type thiazidique, résine de polystyrène sodique
 - Très importantes (≥ 6 mmol/l) : mêmes mesures et interrompre transitoirement le traitement sur-le-champ
- ▶ Informer le patient des risques possibles liés à la déshydratation (ex. : en cas de gastro-entérite)
 - Arrêter temporairement les diurétiques et les IECA/ARA

Le recours aux IECA et aux ARA chez le patient souffrant de néphropathie chronique exige l'application de quelques conseils de prudence (tableau V^{1,5,10,11}). On ne saura trop insister sur la nécessité des bilans sanguins de suivi et sur l'ajustement graduel de la posologie.

La place de l'association d'un IECA et d'un ARA est discutable et relève d'un avis néphrologique^{10,11}.

Dans le cas d'une néphropathie avancée (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), il faut éviter les AINS.

TABLEAU VI

**FACTEURS DE RISQUE LIÉS
À LA NÉPHROTOXICITÉ DES PRODUITS
DE CONTRASTE¹²⁻¹⁵**

- ▶ Âge > 70 ans
- ▶ DFGe < 60 ml/min/1,73 m²
 - Risque très élevé si le DFGe < 30 ml/min/1,73 m²
- ▶ Hypotension pendant l'examen
- ▶ Déshydratation, hypovolémie
- ▶ Diabète
- ▶ Insuffisance cardiaque
- ▶ Agent de contraste
 - Type d'agent
 - Volume
 - Durée de l'examen
 - Réexposition au produit de contraste dans un délai de moins de 72 heures
- ▶ Prise de certains médicaments
 - IECA, ARA, inhibiteur de la rénine
 - Diurétiques
 - Anticalcineurines
 - AINS ou tout autre médicament à potentiel néphrotoxique

LES PRODUITS DE CONTRASTE

Le vieillissement de la population et le raffinement des techniques d'imagerie font en sorte que les patients passent de plus en plus d'examens diagnostiques et de suivi. La néphropathie associée aux produits de contraste est un problème relativement fréquent (5 %), surtout chez les personnes à risque élevé (15 % – 50 %) chez qui les conséquences peuvent être très importantes, sans qu'il n'existe de réel traitement¹². La prévention prend donc toute sa place. La littérature étant contradictoire, il est difficile de tracer une ligne de conduite bien droite qui convienne à tous¹²⁻¹⁵.

On s'entend par contre pour cibler différents facteurs d'accroissement du risque (tableau VI¹²⁻¹⁵), dont l'âge, la néphropathie, d'autres affections concomitantes, l'hypovolémie, la prise de certains médicaments et le type de colorant utilisé¹²⁻¹⁵. En revanche, le choix de la solution intraveineuse optimale pour prévenir la néphrotoxicité des produits de contraste n'est pas clair, même si on

Le recours aux IECA ou aux ARA chez le patient souffrant de néphropathie chronique exige l'application de quelques conseils de prudence. On ne saura trop insister sur la nécessité des bilans sanguins de suivi et sur l'ajustement graduel de la posologie.

TABLEAU VII

**RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE
PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ
DES PRODUITS DE CONTRASTE¹²⁻¹⁵**
1. Risque lié à la fonction rénale

- ▶ Faible risque : DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²
 - Optimiser l'hydratation
- ▶ Risque élevé : DFGe < 60 ml/min/1,73 m²
 - Prévoir l'arrivée précoce du patient ou retarder l'examen pour permettre une hydratation adéquate
 - Considérer les recommandations 2 à 5

2. Médicaments du patient

- ▶ Retrait des diurétiques, IECA ou ARA le jour de l'examen
- ▶ Retrait des médicaments potentiellement néphrotoxiques
- ▶ Administration de N-acétylcystéine (efficacité non formellement prouvée)
 - 1200 mg par voie orale, 2 f.p.j. : pendant deux jours à commencer la veille de l'examen

3. Maintien d'un bon volume intravasculaire (hydratation) – viser un état euvolémique

- ▶ Bicarbonate de sodium : 3 ampoules/litre de solution dextrosée à 5 %
 - Commencer l'administration une heure avant l'examen à un débit de 3 ml/kg/h
 - Diminuer ensuite le débit à 1 ml/kg/h pendant six heures
- ▶ Autre possibilité : NaCl à 0,9 % (1 ml/kg/h) à commencer de six à douze heures avant l'examen et à poursuivre de six à douze heures après
- ▶ Pour les patients en soins ambulatoires dont le DFGe > 30 ml/min/1,73 m² et chez qui l'hydratation par voie intraveineuse est problématique avant l'examen, l'hydratation par voie orale avant l'arrivée à l'hôpital serait une option possible
 - Bouillon salé (ex. : bouillon de poulet) 350 ml – 500 ml à consommer de six à douze heures avant l'examen

4. Agents de contraste

- ▶ Utiliser la plus petite dose possible
- ▶ Utiliser les agents les moins néfastes : agents hypo- ou iso-osmolaires

5. Suivi après l'examen

- ▶ Doser la créatinine sérique de 48 à 96 heures après l'examen
- ▶ Ne pas reprendre les médicaments qui ont été cessés tant que la fonction rénale n'est pas revenue à ses valeurs de base

convient que l'hydratation constitue la mesure primordiale en prévention. Plusieurs protocoles ont été étudiés, sur de courtes comme sur de longues périodes. La voie intraveineuse l'emporte habituellement sur la voie orale,



les cristalloïdes isotoniques sont à privilégier par rapport aux cristalloïdes hypotoniques, et il y aurait peut-être un avantage supplémentaire au soluté à base de bicarbonates. Bien que les données sur l'efficacité de la N-acétylcystéine en prévention de la néphrotoxicité des produits de contraste soient contradictoires, il semble que de fortes doses (1200 mg) soient préférables à celles qui étaient initialement employées (600 mg)¹⁴. Le tableau VII¹²⁻¹⁵ résume les principales recommandations. La diurèse forcée (furosémide ou mannitol) est contre-indiquée tandis que la dialyse après l'injection d'un produit de contraste n'est pas conseillée non plus, que ce soit pour éviter la néphrotoxicité ou pour empêcher la surcharge chez les patients déjà en dialyse¹⁴.

L'utilisation de gadolinium lorsque l'examen d'imagerie par résonance magnétique est nécessaire ou par crainte de néphrotoxicité chez un patient atteint de néphropathie chronique soulève deux craintes principales : un risque de fibrose néphrogénique généralisée (2,5 % – 5 % parmi les patients dialysés) ou un risque de néphrotoxicité semblable à celle des agents de contraste iodés^{14,16}. Pour l'instant, les recommandations sont de n'utiliser aucun colorant, sauf si, et seulement si, l'examen est absolument nécessaire. Le cas échéant, si le DFGe se trouve entre 30 ml/min/1,73 m² et 60 ml/min/1,73 m², on aura tendance à préférer le gadolinium, la possibilité d'une fibrose néphrogénique généralisée étant minime. Inversement, les agents de contraste iodés seraient préférables au gadolinium lorsque le DFGe^{14,16} est inférieur à 30 ml/min/1,73 m².

ALORS, PRESCRIRE OU PROSCRIRE ?

Il faut surtout procéder par étapes et réaliser, à la lumière de ce numéro, que les malades atteints de néphropathie chronique constituent une population hétérogène et que leur réponse au traitement risque donc aussi de varier. Un bon jugement clinique est nécessaire pour évaluer chaque situation et choisir le schéma thérapeutique adapté aux particularités de chacun. Les recettes toutes faites n'étant pas parfaites, il est primordial de réévaluer le patient régulièrement. Un peu plus complexe que de crier néphron ! Et en cas de doute, il n'y a pas de mal à faire appel à un néphrologue... //

Date de réception : le 25 juillet 2013

Date d'acceptation : le 4 octobre 2013

La D^{re} Renée Lévesque reçoit une subvention de recherche d'Amgen Canada depuis 2008.

BIBLIOGRAPHIE

- Hassan Y, Al-Ramhi R, Abd Aziz N et coll. Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease. *Ann Acad Med* 2009 ; 38 (12) : 1095-103.
- Loichot C, Grima M. *Médicaments et pathologies, insuffisance rénale et insuffisance hépatique. Module de pharmacologie générale DCEM1*. chap. X Strasbourg : Faculté de médecine de Strasbourg ; 2005/2006. p. 1-7.

SUMMARY

Pills, Granules and Molecules in CKD: To Be Prescribed or Proscribed?

The appropriate use of medication for patients with kidney disease warrants caution and the need to keep in mind that all pharmacokinetic parameters are likely to be affected to different degrees. This involves recognizing high-risk patients (patients who are elderly, who have diabetes or who are in clinically unstable situations); knowing how to quantify kidney function; and using the available dose-adjustment tools where necessary. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are to be avoided in severe CKD and to be used with great caution in moderate CKD. Angiotensin receptor blockers (ARBs) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) play a major role in slowing the progression of kidney disease and in reducing blood pressure and proteinuria: physicians should know how to gradually introduce them and how to monitor them appropriately. If a scan using an iodine-based contrast agent proves necessary, the patient's clinical condition must allow it, and available nephropathy-prevention strategies, especially hydration, must be implemented.

- Kappel J, Calissi P. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ* 2002 ; 166 (4) : 473-7.
- Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H et coll. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *Press Med* 2001 ; 30 (12) : 597-604.
- Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007 ; 75 (10) : 1487-96.
- Lord A, Ménard C. Insuffisance rénale et médicaments : faut-il ajuster la posologie ? *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37 (6) : 47-51.
- Lord A, Ménard C. La néphrotoxicité médicamenteuse : comment limiter les dégâts ? *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37 (6) : 55-9.
- Kirby M. Prescribing for patients with chronic kidney disease. *Prim Care Cardiovasc J* 2009 ; Special issue: Chronic kidney disease : 28-32. Site Internet : www.pccj.eu/images/stories/Issues/prescribing.pdf [Date de consultation : août 2013].
- Cardinal H. Les AINS et la fonction rénale : prescrire ou ne pas prescrire ? *Le Clinicien* 2005 ; 20 (1) : 65-7.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 (5 suppl. 1) : S183-S205.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012 ; 2 (5) : 337-405.
- Lejeune K, Boily MJ. Prévention de la néphrotoxicité chez les patients subissant des examens comportant des agents de contraste : mise à jour. *Pharmactuel* 2011 ; 44 (4) : 261-80.
- Doucet ME, Méthot J. Un cas de néphropathie induite par un agent de contraste lors d'une angioplastie. *Pharmactuel* 2007 ; 40 (5) : 275-80.
- Rudnick MR. Prevention of contrast-induced nephropathy. *UpToDate* 2013. Site Internet : www.uptodate.com [Date de consultation : août 2013].
- Tang A. Les produits de contraste : noir ou blanc ? *Le Médecin du Québec* 2011 ; 46 (5) : 33-7.
- Miskukin D, Ambreen G, Rudnick MR et coll. Nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermopathy in advanced renal failure. *UpToDate* 2013. Site Internet : www.uptodate.com [Date de consultation : août 2013].