

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

OMNIPAQUE

iohexol injectable

agent de contraste radiologique non ionique

Amersham Health Inc.
1166 South Service Road West
Oakville ON
L6L 5T7

Date de préparation:
June 21, 2002

Control #: 078344

NOM DU MÉDICAMENT

OMNIPAQUE

(iohexol injectable)

OMNIPAQUE 180

(iohexol injectable 39%)

OMNIPAQUE 240

(iohexol injectable 52%)

OMNIPAQUE 300

(iohexol injectable 65%)

OMNIPAQUE 350

(iohexol injectable 76%)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Agent de contraste radiologique non ionique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

A. GÉNÉRALITÉS

Immédiatement après une injection intravasculaire rapide, Omnipaque (iohexol) atteint une concentration plasmatique maximale, puis il se disperse rapidement dans le compartiment

extracellulaire. L'iohexol ne traverse pas normalement la barrière hémato-encéphalique de façon importante. Il est excrété par les reins, principalement par filtration glomérulaire, inchangé; la sécrétion tubulaire est de faible importance et une très petite quantité (1 ou 2%) peut aussi être éliminée par la bile. Vingt-quatre heures après l'injection, environ 80 à 90% de la dose est déjà excrétée, la concentration maximale dans l'urine se produisant au cours de la première heure.

Après injection i.v. de l'iohexol à des hommes volontaires en santé, on a procédé à des études pharmacocinétiques basées sur un modèle ouvert à 3 compartiments. Les résultats furent les suivants: une demi-vie de distribution (phase alpha) de 22 minutes; une demi-vie d'excrétion (phase bêta) de 2,1 heures et une demi-vie d'élimination finale de premier ordre (phase gamma) de 12,6 heures. Le volume de distribution du compartiment central est de 165 à 270 mL/kg, une clairance rénale moyenne de 120 mL/min et une clairance corporelle totale de 131 mL/min.

Dans le cas d'insuffisance rénale, la quantité d'iohexol excrétée par les reins sera retardée et celle excrétée dans la bile augmentée.

Chez l'humain, on sait que l'iohexol n'est pas métabolisé de façon appréciable. On n'a jamais trouvé de métabolites dans l'urine tandis que, dans la bile, leur présence ou leur absence n'a jamais été vérifiée. (De faibles quantités de 2 métabolites furent décelées dans la bile et l'urine chez le lapin.)

Suite à son injection dans l'espace sous-arachnoïdien, l'iohexol se mélange rapidement au liquide céphalo-rachidien (LCR) et se diffuse dans l'enveloppe des racines des nerfs et, plus haut, dans les espaces sous-arachnoïdiens de la colonne et du cerveau. Le temps mis par l'iohexol pour rejoindre ces espaces dépend en grande partie de la position et des

mouvements du patient. À mesure qu'il se diffuse vers le haut, sa concentration diminue. L'iohexol passe dans la circulation générale au niveau des granulations sous-arachnoïdiennes de la moelle et du cerveau, puis est subséquentement excrété par les reins. La concentration d'iohexol plasmatique maximale après injection sous-arachnoïdienne est atteinte en 2 à 6 heures. Si l'on utilise un modèle ouvert à un compartiment comportant une absorption de premier ordre, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (phase bêta) est de 3,4 heures (2,2 à 7,9 heures) et la demi-vie d'élimination finale apparente (phase gamma) est de 4,5 heures. Le volume de distribution moyen est de 559 mL/kg; la clairance rénale moyenne de 111 mL/min et la clairance corporelle totale de 119 mL/min. Durant les 24 premières heures, on récupère dans l'urine environ 84% de la dose injectée.

B. ESPACE SOUS-ARACHNOÏDIEN

Injecté dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire, Omnipaque (iohexol) opacifie l'espace sous-arachnoïdien lombaire et les enveloppes des nerfs qui s'y trouvent, permettant ainsi la visualisation de ces structures.

Après son injection lombaire dans la sous-archnoïde, l'Omnipaque offrira, en radiographie conventionnelle, un bon contraste diagnostique durant au moins 30 minutes. Après environ 1 heure, à cause de sa diffusion dans tout le liquide céphalorachidien et son transfert dans la circulation générale, le produit ne fournit plus un contraste de qualité diagnostique pour une myélographie classique. Si cette analyse doit être suivie d'une tomodensitométrie, cette dernière devrait être retardée de 2 à 6 heures pour permettre une diminution du degré de contraste. En effet, dans le cas d'une tomodensitométrie sans radiographie conventionnelle, on doit utiliser une plus petite dose ou une plus faible concentration d'Omnipaque.

La tomodensitométrie permet une augmentation du contraste du liquide céphalo-rachidien dans la région thoracique en une heure environ, dans la région cervicale, en 2 heures, dans la citerne basale, en 3 à 4 heures, dans les ventricules et les sillons, en 5 à 6 heures. De 8 à 12 heures après l'injection lombaire, les scanogrammes du cerveau peuvent révéler une amélioration du contraste des tissus et des espaces en contact avec les espaces sous-arachnoïdiens indiquant l'infiltration du cortex cérébral par le produit de contraste; cet effet d'<imprégnation tissulaire> disparaît normalement en 24 heures.

Dans une étude myélographique de la région lombaire, on a injecté de l'Omnipaque dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire de 576 patients adultes et de l'Amipaque (métrizamide) à 208 patients adultes, toutes les autres conditions et la posologie étant identiques.

Des changements individuels, transitoires et d'importance clinique dans les signes vitaux, les tests biochimiques, hématologiques et neurologiques ont été notés. Cependant, leur importance et leur fréquence ne variaient pas d'un produit de contraste à l'autre.

Chez 182 patients à qui on a administré de l'Omnipaque, on a également procédé à un électroencéphalogramme. Des modifications de l'EEG (surtout des rythmes thêta et delta) ont été enregistrées chez environ 4% des patients recevant de l'Omnipaque comparativement à 35% de ceux qui recevaient de l'Amipaque. On n'a pas mis en évidence de changements biochimiques dans le liquide céphalorachidien à 6 ou 24 heures après l'injection d'Omnipaque. Bien qu'on ait rapporté de légères augmentations des protéines du liquide céphalo-rachidien, des globules blancs du sang et d'autres paramètres de laboratoire dans quelques cas, on n'a observé aucun effet sur les IgG, la créatinine-kinase (CPK) ou encore l'isoenzyme BB de la CPK.

C. COMPARTIMENT INTRAVASCULAIRE

Après injection intravasculaire, Omnipaque (iohexol) opacifie les vaisseaux empruntés par le produit de contraste, permettant ainsi une visualisation radiographique du réseau vasculaire des organes internes et des extrémités et cela tant que le produit n'est pas trop dilué.

Après injection i.v., une opacification optimale du parenchyme rénal peut se manifester en l'espace d'une minute. L'excrétion du produit de contraste devient apparente après 1 à 3 minutes, créant un contraste optimum des calices et du système collecteur entre 5 et 15 minutes. Dans les cas de néphropathies, particulièrement quand la capacité d'excrétion est altérée, le taux d'excrétion varie de façon imprévisible et l'opacification peut ne se produire que plusieurs heures seulement après l'injection. Une absence d'opacification diagnostique des voies urinaires peut être causée par des dysfonctions rénales graves et, selon l'intensité des dysfonctions rénales, on peut s'attendre à ce que ces patients, ainsi que les nourrissons dont les reins ne sont pas complètement développés, aient des taux plasmatiques d'iohexol prolongés.

Lors d'études cliniques comparatives des procédés, par voie vasculaire, de l'angiocardographie, de l'artériographie cérébrale, de l'artériographie périphérique, de l'urographie, de la phlébographie périphérique et de l'angiographie i.v. par soustraction digitale, un total de 885 patients adultes consentants ont reçu Omnipaque (523 par injection intra-artérielle et 362 par injection i.v.) et 724 patients, les produits de contraste ioniques conventionnels, tels que métrizoate, diatrizoate et iothalamate (444 par voie intra-artérielle et 280 par voie i.v.) pour leur examen radiographique.

On a noté des diminutions statistiquement importantes, pour ce qui a trait à l'inconfort du

patient durant ou immédiatement après l'injection d'Omnipaque, comparativement aux produits de contraste ioniques classiques. L'injection d'Omnipaque a été aussi reliée à des diminutions statistiquement importantes de changements dans les valeurs moyennes de certains paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, intervalle QT, segment ST et la pression artérielle générale) comparativement à celles reliées à l'emploi de produits ioniques conventionnels lors de certaines analyses, particulièrement l'angiocardigraphie. Des changements individuels, transitoires et d'importance clinique dans les signes vitaux et les paramètres de laboratoire ont été notés (augmentation de la créatinine sérique CK, LDH, AST (SGOT), ALT (SGPT), K, diminution de la clairance de la créatinine; augmentation des protéines urinaires, de la numération des leucocytes et des érythrocytes; et variations des paramètres hématologiques) à la suite de l'administration d'Omnipaque mais l'ampleur de ces modifications était semblable à celle causée par les agents de contraste ioniques conventionnels.

Les études *in vitro* réalisées sur des basophiles humains provenant de sujets n'accusant ni allergie, ni atopie et n'ayant pas réagi au médicament ont démontré que l'iohexol provoque une libération d'histamine moins prononcée que le diatrizoate, un agent de contraste ionique.

Comme tout produit de contraste iodé, Omnipaque peut provoquer, chez certains patients, des changements fonctionnels de la thyroïde; on peut observer une augmentation de la thyroxine ou de la thyrotrophine (la TSH), ou des deux.

Puisque l'iohexol ne s'ionise pas en solution, il en résulte une plus faible dilution par déplacements de fluides hyperosmolaires à travers les tubules rénaux, d'où une diuresis osmotique moins importante, comparativement à ce que l'on observe avec les produits de

contraste ionisés conventionnels. On obtient alors une concentration en iode plus élevée dans l'urine des tubules. D'après plusieurs études, les agents de contraste ioniques classiques ont provoqué des hausses beaucoup plus importantes de protéinurie, de β -hexosaminidase urinaire et de créatinine sérique que les produits non-ioniques et ce, à des doses comparables. Par contre, lors d'une étude comptant 20 patients en pédiatrie, on a constaté que la hausse importante d'excrétion urinaire d'autres enzymes rénales (NAG, GGT, MU) après l'administration intravasculaire d'Omnipaque était voisine de celle provoquée par les agents de contraste ioniques classiques. Actuellement, on est incertain de l'importance clinique de ces observations.

On peut s'attendre à ce que la faible osmolalité de l'iohexol, comparée à celle des produits de contraste conventionnels à teneur en iode similaire, cause des perturbations reliées à l'osmolalité qui soient moins nombreuses et moins graves. Même à raison de 350 mg I/mL, la plus forte concentration utilisée cliniquement, l'Omnipaque a une osmalalité inférieure à 50% de celle des produits ioniques monomériques de concentration équivalente en iode (à savoir, environ 844 mOsm/kg H₂O par rapport à 1800 mOsm/kg H₂O).

TOMODENSITOMÉTRIE DE LA TÊTE

Lors de la visualisation de la tête par tomodensitométrie à haut contraste i.v., Omnipaque (iohexol) ne s'accumule pas dans le tissu normal du cerveau en raison de la présence de la barrière hémato-encéphalique normale. L'augmentation de l'absorption des rayons X dans le cerveau normal est attribuable à la présence du produit de contraste dans la masse sanguine. Une rupture de la barrière hémato-encéphalique, comme il s'en produit en cas de tumeur maligne du cerveau, d'abcès, d'accidents vasculaires, etc. entraîne l'accumulation du produit de contraste à l'intérieur du tissu interstitiel de la tumeur et de certaines autres lésions. Le tissu cérébral adjacent normal ne contient pas d'agent de contraste. Le degré d'augmentation de la densité est directement en rapport avec la teneur en iode de la dose administrée; le taux sanguin maximum en iode survient tout de suite après une injection i.v. rapide. Le taux sanguin baisse rapidement dans les 5 à 10 minutes et la demi-vie dans le compartiment vasculaire est d'environ 20 minutes. Le contraste maximal dans les tissus se produit souvent après que le taux sanguin d'iode ait atteint son maximum. On a obtenu des images diagnostiques à contraste élevé du cerveau, jusqu'à concurrence d'une heure après l'administration i.v. d'un bolus.

TOMODENSITOMÉTRIE DU CORPS

Lors de la visualisation du corps par tomodensitométrie à haut contraste i.v., (tissu non neuronal), Omnipaque (iohexol) se diffuse rapidement de l'espace vasculaire jusque dans l'espace extravasculaire. L'augmentation de l'absorption des rayons X est liée au débit sanguin, à la concentration du produit de contraste et à l'extraction du produit de contraste par le tissu interstitiel des tumeurs, étant donné qu'il n'existe aucune barrière. La hausse du contraste est donc attribuable aux différences relatives de l'augmentation de la vascularité et de la diffusion extravasculaire entre le tissu normal et le tissu anormal, situation tout à fait différente de celle qu'on constate dans le cerveau.

L'augmentation du contraste semble plus prononcée tout de suite après l'administration d'un bolus (de 15 à 120 secondes).

L'utilisation d'une technique tomodensitométrique continue (c.-à-d. tomodensitométrie dynamique) peut améliorer le contraste et l'évaluation diagnostique d'une tumeur ou d'autres lésions, tels les abcès, et, à l'occasion, peut mettre en évidence une lésion plus importante ou qu'on ne soupçonnait pas.

L'Omnipaque peut s'avérer utile pour améliorer l'imagerie tomographique assistée par ordinateur, pour déceler et évaluer des lésions au foie, au pancréas, aux reins, à l'aorte, au médiastin, au pelvis, dans la cavité abdominale et dans l'espace rétropéritonéal.

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

A. ESPACE SOUS-ARACHNOÏDIEN

Adultes

Omnipaque 180 (iohexol 180 mg l/mL) Omnipaque 240 (iohexol 240 mg l/mL) et Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL) sont indiqués, chez les adultes, pour une myélographie lombaire, thoracique, cervicale et de la colonne entière.

Pédiatrie

Omnipaque 180 (iohexol 180 mg l/mL) est indiqué chez l'enfant pour la myélographie lombaire thoracique, cervicale et de la colonne entière par injection sous-arachnoïdienne, ainsi que pour la tomodensitométrie à haut contraste (myélographie, cisternographie et ventriculographie).

On peut obtenir des tomodensitogrammes différés de l'espace sous-arachnoïdien et des espaces intracrâniens du LCR au moment propice qui suit une myélographie en tirant parti de l'opacification tardive opérée par la circulation physiologique du liquide céphalo-rachidien opacifié en direction céphalique.

B. COMPARTIMENT INTRAVASCULAIRE

Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL) est indiqué chez l'adulte pour la ventriculographie gauche, l'artériographie coronarienne, la tomodensitométrie à contraste i.v. élevé de la tête et du corps, l'artériographie périphérique, l'urographie excrétrice et l'artériographie i.v. par soustraction digitale.

Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL) est indiqué chez les enfants pour l'angiocardographie.

Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL) est indiqué chez l'adulte pour l'artériographie cérébrale, la tomodensitométrie à contraste i.v. élevé de la tête et du corps, l'artériographie périphérique, la phlébographie périphérique et l'urographie excrétrice.

Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL) est indiqué chez les enfants pour l'urographie excrétrice et pourrait être utilisé chez les nourrissons pour l'angiocardographie.

Omnipaque 240 (iohexol 240 mg l/mL) est indiqué chez l'adulte pour la tomodensitométrie à contraste i.v. élevé de la tête et la phlébographie périphérique.

C. ARTHROGRAPHIE

Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL) ou Omnipaque 240 (iohexol 240 mg I/mL) est conseillé chez l'adulte pour l'arthrographie de l'articulation du genou. Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL) est conseillé chez l'adulte pour l'arthrographie de l'articulation de l'épaule.

CONTRE-INDICATIONS

L'Omnipaque ne doit pas être administré aux patients que l'on soupçonne d'hypersensibilité, confirmée ou pas, à l'iohexol ou dans les cas importants sur le plan clinique d'insuffisances hépatique et rénale.

MISES EN GARDE

UTILISER LA CONCENTRATION RECOMMANDÉE POUR L'ANALYSE QUE VOUS AVEZ À EFFECTUER

A. GÉNÉRALITÉS

On a déjà rapporté des réactions graves et même mortelles après l'utilisation de produits de contraste hydrosolubles. Il est, par conséquent, de la plus grande importance qu'un plan d'action soit minutieusement prévu pour le traitement immédiat de réactions graves et que l'équipement et le personnel appropriés soient rapidement disponibles en pareil cas.

Les analyses diagnostiques qui impliquent l'utilisation de produits de contraste opacifiants ne devraient être effectuées que par des médecins qualifiés, connaissant parfaitement l'analyse à effectuer et très familiers avec les mesures d'urgence recommandées pour

toutes les réactions indésirables que peuvent causer les produits de contraste.

Quand on administre le produit, on devrait toujours avoir à l'esprit les contre-indications généralement reconnues, la mise en garde, les précautions à prendre et les réactions indésirables habituellement reliées à l'usage des produits de contraste opacifiants, sans oublier les informations suivantes.

On devrait être extrêmement prudent lors de l'administration de produits opacifiants à des patients souffrant de phaeochromocytome confirmé ou pas. Si, de l'avis du médecin, les bénéfices possibles de ces analyses compensent avantageusement les risques, on devrait limiter au minimum la quantité de produit injectée. La tension artérielle devrait être enregistrée tout au cours de l'analyse et le nécessaire pour le traitement d'une crise d'hypertension devrait être disponible.

On a démontré qu'après injection i.v. ou intra-artérielle, les produits de contraste ioniques peuvent induire le phénomène de falciformation chez les sujets homozygotes pour la drépanocytose. Il n'est pas recommandé de limiter la prise de liquides par ces patients.

Pour quelques cliniciens, un myélome multiple constitue une contre-indication à l'utilisation d'un produit de contraste à cause de la possibilité de provoquer une insuffisance rénale transitoire ou dont l'issue pourrait même être mortelle. Si l'on décide d'utiliser l'Omnipaque, le patient devrait absorber beaucoup d'eau avant l'analyse, étant donné que la déshydratation favorise la précipitation des protéines dans les tubules rénaux. On devrait utiliser une dose diagnostique minimale et, dans les quelques jours qui suivent, on devrait évaluer le degré de précipitation des protéines du myélome dans l'urine.

La prudence s'impose pour les patients souffrant de maladie cardiovasculaire grave,

d'hyperthyroïdisme, et pour ceux qui ont des antécédents d'asthme bronchique, ou d'autres allergies ou sensibilité à l'iode. On ne devrait jamais examiner les patients souffrant du syndrome hépato-rénal à moins que les bénéfices possibles ne dépassent de beaucoup les risques encourus. Comme pour tout produit de contraste iodé, l'utilisation d'Omnipaque n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'anurie ou d'oligurie grave.

Les gens âgés peuvent courir de plus grands risques (voir aussi Précautions, Généralités). On doit prêter une attention particulière à la dose et à la concentration du produit, à l'état d'hydratation du patient et à la technique utilisée.

B. UTILISATIONS SOUS-ARACHNOÏDIENNES

Si une ponction lombaire est contre-indiquée, par exemple, dans les cas d'infection locale ou systémique où une bactériémie est probable, on ne devrait pas effectuer de myélographie.

La myélographie ne devrait être effectuée que chez des patients hospitalisés et sous surveillance médicale étroite durant les 24 heures qui suivent l'analyse.

Les patients sous anticonvulsivants ne doivent pas voir leur traitement interrompu. En cas de crise, on recommande alors l'injection i.v. de diazépam ou de phénobarbital. Pour les patients qui ne sont pas sous anticonvulsivants mais qui ont des antécédents épileptiques, on doit envisager une pré-médication aux barbituriques. Chez les épileptiques, on ne doit utiliser l'Omnipaque que si l'utilisation d'un produit de contraste hydrosoluble est jugée essentielle.

On doit envisager un traitement anticonvulsivant prophylactique par barbituriques chez les patients où il y a eu, par inadvertance, pénétration intracrânienne d'un gros bolus de produit de contraste, car il y a alors augmentation des risques de convulsions.

Il n'est pas recommandé de déplacer par gravité, au-dessus de la région C 1, particulièrement vers les espaces sous-arachnoïdiens intracrâniens, un bolus concentré d'Omnipaque.

C. UTILISATION VASCULAIRE

Les agents de contraste iodés non ioniques provoquent moins d'inhibition de la coagulation du sang que les produits de contraste ioniques. On a signalé qu'il se produisait de la coagulation lorsque du sang demeure en contact avec des seringues, des cathéters ou des tubes dans lesquels il y a un agent de contraste non ionique. On a fait état de complications thromboemboliques graves, rarement mortelles, provoquant l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral durant des examens angiographiques lors desquels on employait des produits opacifiants non ioniques; on en a également signalées durant l'utilisation de produits de contraste ioniques. Donc, il faut employer une technique d'administration intravasculaire méticuleuse en tout temps, particulièrement durant des examens angiographiques, afin de diminuer les risques de complications thromboemboliques. De nombreux facteurs, y compris la durée de l'examen, le nombre d'injections, les matières dont sont composés les cathéters et les seringues, les maladies sous-jacentes et les médicaments concomitants, peuvent contribuer à la survenue d'une complication thromboembolique. Par conséquent, on conseille d'utiliser une technique angiographique méticuleuse, en surveillant de près les guides métalliques, les cathéters et tout l'équipement angiographique afin qu'il s'y trouve pas de sang, en utilisant des tubulures ou des robinets d'arrêt à 3 positions, ou les deux, en rinçant fréquemment le

cathéter avec une solution saline héparinisée et en tentant de réduire au minimum le temps de l'examen. Les opacifiants iodés ne sont pas conseillés comme agent de rinçage. On a signalé que l'emploi de seringues en plastique au lieu de seringues en verre réduisait les risques de coagulation, sans toutefois les éliminer.

Les patients dont le taux de créatinine sérique est supérieur à 3 mg/dL ne devraient pas être examinés à moins que les avantages fassent plus que contrebalancer les risques supplémentaires.

Une prudence extrême s'impose si une injection de produit de contraste doit suivre l'administration d'un vasopresseur, car il peut y avoir potentialisation des effets neurologiques.

L'anesthésie générale est parfois indiquée pour certains examens; cependant, dans de tels cas, on doit se rappeler de la possibilité d'une augmentation des réactions indésirables.

Voir Posologie pour les précautions et mises en garde spéciales.

PRÉCAUTIONS

A. GÉNÉRALITÉS

Avant l'injection de tout produit de contraste, on doit interroger le patient pour savoir s'il souffre d'allergies ou d'asthme bronchique. Même si des antécédents d'allergie peuvent signifier des risques plus grands que la normale, ils ne constituent pas en soi une contre-

indication pour l'usage d'un produit, mais ils imposent des précautions spéciales. Le fait qu'une personne ait déjà réagi à un produit de contraste ou qu'elle manifeste une sensibilité à l'iode ne constitue pas une contre-indication absolue à l'utilisation de l'iohexol. Cependant, une prudence extrême s'impose lors de l'injection à ces patients et on doit envisager un traitement prophylactique. De plus, on doit toujours considérer la possibilité de réaction idiosyncrasique chez les patients qui ont reçu le produit de contraste sans pour autant avoir été indisposés.

On a déjà tenté de prédire l'occurrence de réactions graves ou mortelles en effectuant une injection i.v. d'une dose d'essai de 0,5 ou 1 mL du produit avant d'injecter la dose complète. Cependant, dans les publications scientifiques récentes, l'idée que ce test de provocation n'est pas fiable pour prédire les réactions graves ou mortelles est de plus en plus rencontrée. En effet, des réactions graves et même des cas de mortalité ont été rapportés après injection de la dose totale, et cela malgré un test de provocation négatif, chez des personnes qui avaient ou n'avaient pas des antécédents d'allergie. On n'a pas démontré de façon concluante l'existence d'une relation entre les réactions graves ou fatales et les réactions antigène-anticorps ou encore d'autres manifestations d'allergie. L'existence d'antécédents d'allergie peut être plus utile pour prédire des réactions et commande une attention toute spéciale lors de l'administration du produit. Puisque des réactions graves peuvent toujours se produire tardivement, le patient doit être sous surveillance étroite après l'injection (voir Traitement général du patient après injection sous-arachnoïdienne).

On doit s'attendre à ce que les résultats d'analyse du fonctionnement de la thyroïde ne reflètent pas la situation réelle durant plusieurs semaines suite à l'examen radiographique. Si de telles analyses s'avèrent nécessaires, il faudrait les exiger avant l'administration du produit. Par ailleurs, les tests qui déterminent directement le taux de thyroxine sont moins

susceptibles d'être affectés.

On a déjà décrit l'apparition de basedowisme aigu après l'injection intravasculaire de produits iodés opacifiants chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie ou chez qui existait un nodule thyroïdien fonctionnant de façon autonome. Cela suggère, pour ce genre de patients, un risque additionnel qui doit être évalué avant l'utilisation d'Omnipaque.

Une déshydratation préparatoire n'est pas nécessaire; elle est même habituellement contre-indiquée dans toutes les indications d'Omnipaque.

On devrait retarder de 48 heures l'administration de produits de contraste hydrosolubles aux patients souffrant de troubles hépatiques ou biliaires et à qui on a administré récemment des produits cholécystographiques, puisque des cas de toxicité rénale ont été rapportés chez des patients qui avaient reçu des agents de contraste conventionnels.

On doit être prudent si l'on utilise des produits de contraste chez les patients présentant une endotoxémie ou une température élevée.

On a décrit, dans la documentation récente, le fait que les patients qui prennent des inhibiteurs β -adrénergiques pourraient être plus portés à de graves réactions indésirables aux agents de contraste. Cependant, il est plus difficile de traiter les réactions anaphylactoïdes et allergiques chez ces patients. L'épinéphrine devrait être administrée avec beaucoup de précaution puisqu'elle risque de ne pas avoir son effet habituel. D'une part, il pourrait être nécessaire de donner des doses plus élevées d'épinéphrine pour surmonter le bronchospasme et, d'autre part, ces doses peuvent être liées à une stimulation alpha adrénergique excessive accompagnée conséquemment d'hypertension, de bradycardie réflexe et de bloc cardiaque, ainsi que de potentialisation possible du

bronchospasme. Comme solution de rechange à l'utilisation d'importantes doses d'épinéphrine, il est possible d'administrer de vigoureux traitements de soutien, tels que des liquides et l'utilisation d'agonistes bêta, y compris le salbutamol ou l'isoprotérénol pour surmonter le bronchospasme et la norépinéphrine pour vaincre l'hypotension.

Il est conseillé de prendre des précautions spéciales chez les patients atteints de tension intracrânienne accrue, de thrombose ou d'embolie cérébrale, de lésions cérébrales primaires ou métastatiques, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, de spasme artériel, d'accès ischémiques transitoires cérébraux et dans tout trouble où il y a rupture de la barrière hémato-encéphalique ou prolongation du transit de l'agent de contraste dans le système vasculaire cérébral puisqu'il peut se produire une détérioration clinique, des convulsions et de graves complications neurologiques temporaires ou permanentes (dont l'apoplexie, l'aphasie, la cécité corticale, etc.) peuvent survenir à la suite d'une injection i.v. ou intra-artérielle de doses assez importantes d'agent de contraste. De tels patients et ceux dont l'état clinique est instable ou critique ne devraient subir d'examen intravasculaire au moyen d'un agent de contraste que si les avantages anticipés l'emportent sur les risques possibles, selon l'avis du médecin, et la dose devrait être réduite au minimum absolu.

On doit également être prudent lors de l'administration de produits de contraste à des patients excessivement affaiblis, particulièrement ceux souffrant d'hypertension grave ou d'insuffisance rénale. Suite à l'administration de produits de contraste iodés, on a observé des insuffisances rénales aiguës chez des patients souffrant de néphropathie diabétique et chez des non-diabétiques sensibles (souvent des gens âgés souffrant déjà d'une maladie rénale). Pour ces patients, on doit considérer de façon sérieuse les risques potentiels d'une analyse radiographique.

Grossesse

Il n'existe pas d'études traitant de l'utilisation d'Omnipaque chez la femme enceinte. Pour des études de reproduction, on a utilisé, chez le rat et le lapin, jusqu'à 100 fois la dose recommandée pour l'humain. On n'a pas réussi à démontrer un effet de l'iohexol sur la fertilité ou sur le foetus.

Les conclusions des études de reproduction chez les animaux ne s'appliquent pas toujours à l'humain. Par conséquent, pendant la grossesse, on ne devrait l'utiliser que si les avantages qu'en retire la mère dépassent clairement les risques encourus par le foetus.

Allaitement

On ne connaît pas le taux d'excrétion de l'iohexol dans le lait maternel. Si l'utilisation d'Omnipaque s'avère nécessaire, il est recommandé d'interrompre l'allaitement maternel durant au moins 48 heures après l'administration.

Pédiatrie

Les enfants les plus exposés à des risques élevés pendant l'administration d'un agent de contraste peuvent inclure ceux atteints d'asthme, d'une sensibilité à un médicament ou à des allergènes, ou les deux, d'insuffisance cardiaque globale ou ceux dont la créatinine sérique est de plus de 1,5 mg/dL ou les enfants de moins de 12 mois.

B. UTILISATION SOUS-ARACHNOÏDIENNE

La myélographie peut présenter un plus grand risque pour les personnes âgées. La nécessité d'une telle analyse pour ces personnes doit faire l'objet d'une évaluation sérieuse. On doit porter une attention toute spéciale aux points suivants: ne pas dépasser la dose recommandée, voir à ce que le patient soit suffisamment hydraté, que la technique soit menée correctement et dans des conditions stériles.

Si le LCR contient beaucoup de globule rouges, on doit évaluer les bénéfices potentiels de l'analyse myélographique par rapport aux risques encourus par le patient.

Tout médicament administré par voie intrathécale, y compris les agents de contraste non ioniques tels que l'Omnipaque, peuvent pénétrer dans les tissus du cerveau, d'où le risque accru d'effets indésirables liés à l'examen. Il est possible que les effets de ce genre surviennent tardivement, et, dans des cas extrêmement rares, il se peut même que ces effets mettent en danger la vie du patient (voir Effets indésirables: Pages 25 - 29). Il est donc impératif de bien assortir les doses à administrer aux patients et de bien prendre en charge les patients avant, durant et après le traitement. On doit veiller à prévenir l'entrée accidentelle d'un important bolus de produit dans la région intracrânienne. On doit également déployer des efforts pour éviter la dispersion trop rapide du produit (occasionnée par des mouvements du patient).

L'expérience avec les produits de contraste hydrosolubles en myélographie a démontré que, dans la majorité des cas de crises aiguës, un ou plusieurs des facteurs suivants se rencontraient et que, par conséquent, ils devraient être évités:

- . dérogation au protocole recommandé pour l'analyse myélographique
- . utilisation chez des patients ayant des antécédents d'épilepsie
- . surdosage accidentel
- . entrée dans le cerveau d'un bolus ou diffusion prématurée d'une forte concentration du produit
- . prise de médicaments neuroleptiques ou d'antiémétiques dérivés de la phénothiazine
- . impossibilité de maintenir la tête élevée durant et après l'analyse
- . mouvements ou efforts du patient

Analyses répétées: Si, de l'avis du médecin, on doit reprendre l'examen, il est recommandé d'attendre 5 jours avant de recommencer.

Interactions Médicamenteuses

Les médicaments qui abaissent le seuil de déclenchement d'une crise convulsive, spécialement les dérivés de la phénothiazine incluant ceux utilisés pour leur propriétés antihistaminiques ou antiémétiques, ne devraient pas être utilisés en même temps que l'Omnipaque. Les autres comprennent les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs tricycliques, les stimulants du SNC, les médicaments psychotropes décrits comme des analeptiques, des tranquillisants majeurs ou médicaments antipsychotiques. L'administration de ces médicaments devrait être interrompue au moins 48 heures avant la myélographie; elle est à proscrire pour supprimer les nausées ou réprimer les vomissements durant ou après la myélographie et ne devrait pas être recommencée avant 24 heures après l'analyse. Si, pour les patients prenant ce genre de médicaments, l'analyse ne peut être retardée, il faut alors penser à utiliser de façon prophylactique des anticonvulsivants.

C. UTILISATION INTRAVASCULAIRE

Il peut être dangereux de procéder à une déshydratation préparatoire chez les personnes suivantes: les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées, les patients souffrant de myélomes multiples et d'urémie (tout particulièrement les cas de polyurie, d'oligurie, de diabète, de maladie vasculaire avancée ou de déshydratation préexistante). L'action diurétique par effet osmotique de ce produit peut accentuer la déshydratation indésirée chez ces personnes.

Lors de l'utilisation de fortes doses de produits de contraste chez des personnes souffrant d'insuffisance cardiaque globale, il faut être prudent à cause de l'augmentation transitoire de la charge osmotique circulante. De tels patients doivent être sous observation durant plusieurs heures afin de déceler toute perturbation hémodynamique tardive.

Pour une injection dans l'aorte, il faut d'abord s'assurer que le débit sanguin est important avant d'utiliser un cathéter ou un injecteur sous pression. L'administration d'une petite dose d'essai (environ 2 mL) permettra de localiser exactement l'emplacement de l'aiguille ou de l'extrémité du cathéter; cela préviendra l'injection de la dose totale dans une branche de l'aorte ou encore dans sa paroi.

Il faut éviter l'entrée d'un gros bolus concentré dans une branche de l'aorte.

En effet, à la suite de l'injection accidentelle d'une grande partie de la dose de produits de contraste dans la branche aortique ou dans les troncs artériels alimentant les artères cérébrales et spinales, on a rapporté des nécroses mésentériques, des pancréatites aiguës, de l'oligoanurie, des complications neurologiques graves comprenant des lésions à la moelle épinière, hémiplégie ou quadriplégie.

L'artère qui doit recevoir l'injection doit être pulsatile. Une extrême prudence s'impose lorsque l'on envisage une angiographie périphérique chez un patient chez qui on redoute une thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger) puisque la moindre intervention (la simple insertion d'une aiguille ou d'un cathéter) peut provoquer un spasme veineux ou artériel grave. Il faut aussi être prudent avec les patients présentant une ischémie associée à une infection ascendante. Une attention spéciale s'impose pour les patients souffrant d'une thrombose non confirmée, d'une insuffisance coronarienne, d'une infection locale ou présentant un système vasculaire dont un des vaisseaux est obstrué de façon

significative. On a rapporté occasionnellement des complications neurologiques graves, y compris la paraplégie, chez des patients présentant une obstruction du lit artériel fémoral ou aorto-iliaque, une compression abdominale, de l'hypotension, de l'hypertension ou encore après l'injection de vasopresseurs.

Quand on doit administrer des doses individuelles importantes, on doit laisser s'écouler un certain temps entre chaque injection pour permettre aux perturbations hémodynamiques de se dissiper.

Après utilisation d'un cathéter, il est recommandé de faire une hémostase par pression légère suivie de l'immobilisation du membre durant plusieurs heures de façon à prévenir une hémorragie au site de la ponction artérielle.

Les précautions spéciales à prendre quand on effectue un examen diagnostique spécifique se retrouvent dans la section intitulée Posologie, sous la rubrique appropriée aux examens particuliers.

EFFETS INDÉSIRABLES

A. GÉNÉRALITÉS

Puisque les réactions qui, on le sait, se produisent lors de l'administration parentérale de produits de contraste iodés peuvent survenir avec n'importe quel agent non-ionique, on devrait alors exercer le même degré de surveillance rigoureuse, en cas de réaction indésirable chez le patient, que s'il s'agissait d'un agent de contraste ionique traditionnel. Il est de la plus grande importance que l'équipement et le personnel appropriés soient rapidement disponibles au cas où il se produirait des réactions graves.

Les réactions indésirables qui se produisent après l'utilisation d'Omnipaque sont habituellement de gravité légère à modérée. Cependant, on a lié des réactions graves, mettant en danger la vie du patient et des réactions mortelles, à l'emploi intravasculaire, ainsi que sous-arachnoïdien, d'agents de contraste iodés, y compris l'Omnipaque.

Bien que la plupart des réactions indésirables se produisent peu après l'administration de l'agent de contraste, on doit toujours avoir présent à l'esprit que certaines peuvent apparaître tardivement et avoir un effet de longue durée.

La fréquence des réactions indésirables aux agents de contraste chez les patients qui ont des antécédents d'allergies est 2 fois plus élevée que celle de la population générale. Les patients qui présentent des antécédents de réactions à un produit de contraste y sont trois fois plus portés que les autres patients. La sensibilité ne semble toutefois pas augmenter avec le nombre d'examens.

Réactions liées à la technique - On traite dans la section Posologie des réactions indésirables spécifiques à chaque procédé. Les réactions générales attribuables à une technique ou à un procédé ou aux deux, comprennent: extravasation accompagnée de sensation de brûlure, hématome, ecchymose, nécrose tissulaire, spasme vasculaire, thrombose, thrombophlébite, saignement, perforation et déchirure des vaisseaux sanguins, délogement de plaques athéromateuses ou thrombi avec embolisation, injection sous l'intima, lésions à des nerfs ou d'autres structures et traumatisme général au cours de l'examen.

B. USAGE DANS L'ESPACE SOUS-ARACHNOÏDIEN

Après l'injection sous-arachnoïdienne d'Omnipaque, tout comme pour les autres agents de contraste non ioniques actuellement utilisés, les réactions indésirables les plus

importantes touchent le SNC, et la fréquence de ces réactions augmente quand le produit de contraste rejoint les segments de la moelle épinière en direction céphalique. De plus, la quantité et la concentration du produit de contraste semblent être en relation directe avec la fréquence et la gravité de ces réactions indésirables.

Les réactions indésirables qui se produisent après l'utilisation sous-arachnoïdienne d'autres produits de contraste iodés non ioniques peuvent également s'observer après l'utilisation de l'Omnipaque. La plupart de ces réactions se manifestent plusieurs heures après l'examen, d'où la nécessité d'une surveillance étroite et prolongée.

Les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment à la suite de l'utilisation d'Omnipaque sont des céphalées, les douleurs d'intensité légère à modérée, y compris le mal de dos, le mal de cou et des raideurs, nausées et vomissements. Ces réactions se produisent habituellement de 1 à 10 heures après l'injection et presque toutes dans les 24 heures. Elles sont habituellement d'intensité légère à modérée, durent quelques heures et disparaissent ordinairement dans les 24 heures. Rarement, les céphalées peuvent être graves ou persister pendant des jours. Le mal de tête est souvent accompagné de nausées et de vomissements et il a tendance à être plus fréquent et plus persistant chez les patients dont l'hydratation n'est pas optimale.

Il peut se produire des modifications passagères des signes vitaux.

Les réactions signalées dans les études cliniques sont énumérées ci-dessous en ordre décroissant de fréquence, d'après des études comprenant 1,531 patients:

Céphalée - La réaction indésirable la plus fréquemment rencontrée à la suite d'une myélographie avec l'Omnipaque, c'est la céphalée dont l'incidence est d'environ 18%. Rarement, la céphalée peut être grave et, dans certains cas, persister durant plusieurs jours. Lors du traitement, il est très important de prévenir, chez le patient, l'entrée intracrânienne du produit de contraste en modifiant sa position (voir TRAITEMENT GÉNÉRAL DU PATIENT).

Douleur - On note des douleurs au dos, jambes et cou, de la raideur et de la névralgie suite à l'injection du produit. La fréquence totale est d'environ 8%.

Nausées et vomissements - On a rapporté des cas de nausées d'intensité légère à grave et des cas de vomissements dont les fréquences respectives sont d'environ 6 et 3% (voir **TRAITEMENT GÉNÉRAL DU PATIENT**). Il est important de maintenir à un taux normal le degré d'hydratation. L'utilisation d'antiémétiques dérivés de la phénothiazine est contre-indiquée.

Étourdissements - Des étourdissements passagers se sont manifestés chez environ 2% des patients.

Les réactions indésirables graves qui suivent, affectant le SNC, ont été rencontrées à la suite d'une myélographie avec l'Omnipaque (dans environ <0,1% des cas): convulsions, syndrome de méningite aseptique (voir ci-dessous), encéphalopathie toxique, myélite avec troubles sensoriels et moteurs, passagers ou persistants, du SNC et périphérique; cécité corticale passagère ou persistante, perte unilatérale ou bilatérale de la vision, amblyopie, diplopie, faiblesse oculomotrice, paralysie du sixième nerf crânien, photophobie, nystagmus, perte de l'ouïe, dysphasie, dysarthrie, quadriplégie, hémip légie,

paraparésie spastique, paralysie, aréflexie, flaccidité, faiblesse musculaire, hyperréflexie, hypertonie, myoclonie, fasciculation, spasme général, spasme musculaire, convulsion rachidienne, syndrome de la queue de cheval, rétention urinaire, troubles de la gaine nerveuse, perte sensorielle, méningisme, raideur du cou, fièvre, évanouissement, œdème cérébral, hémorragie cérébrale, hydrocéphalie, somnolence, stupeur, coma, confusion, désorientation, hallucinations, baisse de concentration, dysfonction de la mémoire, amnésie, dépersonnalisation, psychose, anxiété, agitation, dépression, cauchemars, nombre élevé de leucocytes et de protéines dans le liquide céphalo-rachidien, modifications de l'électro-encéphalogramme.

Rarement, un syndrome de méningite aseptique a été signalé (<0,01%). Il était habituellement précédé de céphalées prononcées, de nausées et de vomissements. Il survenait habituellement de 12 à 18 heures après l'examen. Les manifestations les plus prononcées étaient le méningisme, la fièvre, parfois accompagnés de signes oculomoteurs et de confusion mentale. Une ponction lombaire a révélé un grand nombre de globules blancs, une haute teneur en protéines, souvent accompagnée d'un faible taux de glucose et d'une absence de micro-organismes. Habituellement, cet état se dissipe spontanément en quelques jours.

Rarement, on a aussi observé des troubles psychiques profonds. Ils étaient habituellement constitués de différentes formes et de différents degrés d'aphasie, de confusion psychique ou de désorientation. Ils survenaient ordinairement de 8 à 10 heures après l'examen et duraient environ 24 heures ou plus. Cependant, à l'occasion, ils se sont manifestés sous forme d'appréhension, d'agitation ou de repli sur soi progressif, dans plusieurs cas, jusqu'à la somnolence, la stupeur et le coma. Dans quelques cas, ces manifestations ont été accompagnées de perte transitoire de l'ouïe ou d'autres symptômes auditifs et troubles visuels, y compris la perte unilatérale ou bilatérale de la vue, qui peut

durer des heures. Dans un cas particulier, la cécité corticale persistante a été liée aux convulsions. On a signalé le bloc ventriculaire; il pourrait y avoir différents degrés d'amnésie.

Bien qu'on n'ait pas rapporté de cas d'arachnoïdite avec adhérences après l'utilisation d'Omnipaque comme cela est le cas après l'injection de toute substance étrangère dans l'espace sous-arachnoïdien, la possibilité existe toujours.

Autres Réactions à incidence individuelle inférieure à 0,1%: sensations de lourdeur, hypotension grave, réactions vaso-vagales, bradycardie, arrêt cardio-respiratoire, sensations de chaleur, transpiration et perte d'appétit, frissons, fièvre, diaphorèse abondante, prurit, rash, érythème, œdème périorbital, congestion nasale, dyspnée et un cas du syndrome de Guillain-Barré.

Pédiatrie

Lors d'essais cliniques contrôlés au cours desquels 152 enfants ont subi une ponction lombaire, les effets indésirables qu'on a observés suivant l'emploi d' Omnipaque 180 ou d'Omnipaque 210 étaient comme suit:

Céphalées:	9%
Vomissements:	6%
Maux de dos:	1,3%

Autres Réactions: Les autres réactions qui sont survenues avec une incidence individuelle inférieure à 0,7% (manifestation unique chez 152 patients) comprennent la fièvre, les éruptions urticariennes, les maux d'estomac et les hallucinations visuelles.

C. USAGE INTRAVASCULAIRE

Les réactions indésirables qui se produisent après l'utilisation d'Omnipaque sont habituellement de gravité légère à modérée. Cependant, on a lié des réactions graves, mettant en danger la vie du patient, et mortelles à l'emploi intravasculaire d'Omnipaque.

Le fait d'injecter un produit de contraste est souvent associé à la sensation de chaleur et de la douleur, à la sensation de brûlure, aux bouffées vasomotrices, aux nausées, aux vomissements et à la modification du goût. Ces effets indésirables relativement mineurs sont habituellement moins fréquents et moins graves lors de l'emploi d'Omnipaque comparativement aux agents de contraste traditionnels.

Au nombre des réactions indésirables qui surviennent lors de l'administration intravasculaire d'Omnipaque, on retrouve:

Cardiovasculaire: Arythmie, y compris extrasystole ventriculaire et extrasystole auriculaire (2%), angine/douleur thoracique (1%) et hypotension grave (0,8%). D'autres réactions indésirables, tels l'insuffisance cardiaque, l'asystole, la bradycardie, la tachycardie, la fibrillation auriculaire et ventriculaire, l'extrasystole, le bloc de branche, la réaction vaso-vagale, la douleur thoracique, la thrombose coronaire, la dyspnée, l'œdème pulmonaire, la cyanose, l'hypertension grave, la crise hypertensive, l'hypotension, la vasodilatation périphérique, l'insuffisance vasculaire aiguë, le collapsus cardiovasculaire, le choc hypotensif et cardiogénique, l'arrêt cardiaque et l'arrêt cardio-respiratoire, ont été rapportées et leur fréquence individuelle fut de moins de 0,4%.

SNC: Vertige (y compris étourdissements et sensation de tête légère) (0,7%), douleurs (3%), photomas (2%), céphalée (2%) et altération du goût (1%). On en a rapporté

d'autres, y compris anxiété, vue brouillée, cécité passagère ou persistante, altération de la mémoire et de la coordination, acouphène, fièvre, troubles moteurs et de la parole, convulsions, paresthésie, somnolence, confusion, étourdissements, perte de conscience, coma, apnée, réaction psychotique, crise d'apoplexie, raideur du cou, hémiparésie, hémiplégie, nystagmus, agitation et tremblement, à raison d'une incidence individuelle <0,4%.

Rénal: À l'occasion, protéinurie transitoire, hématurie et, rarement, oligurie, anurie et insuffisance rénale.

Allergiques Anaphylactoïdes: Urticaire (0,3%) et purpura (0,1%). À l'occasion, des crises d'asthme, symptômes nasaux et conjonctivaux (comme la congestion nasale, les éternuements, la rhinite, la conjonctivite, les larmes), réactions dermiques (tels l'urticaire avec ou sans prurit, les rash érythémateux, bulleux et pléomorphes), laryngospasmes, bronchospasmes, respiration sifflante, œdème laryngé, œdème de Quincke, œdème de la glotte accompagné de signes d'obstruction des voies aériennes et, rarement, choc anaphylactique entraînant l'insuffisance cardio-respiratoire et la mort.

Autres: Nausées (2%) et vomissements (0,7%), diarrhée, dyspepsie et sécheresse de la bouche ont été rapportées à raison d'une fréquence individuelle de moins de 0,1%, pâleur, faiblesse, transpiration, zones localisées d'œdème, particulièrement facial, crampes veineuses et thrombophlébite suivant l'injection i.v., rares cas de coagulation intravasculaire disséminée, neutropénie. Rarement, il pourrait se produire de la rigidité immédiate ou tardive, parfois accompagnée d'hyperthermie. Peu fréquemment, de l'«iodisme» (œdème des glandes salivaires), causé par des composés organiques iodés, apparaît deux jours après l'exposition et disparaît au plus tard le 6^{ème} jour.

Il n'est pas rare qu'il se produise des modifications passagères de certains paramètres de laboratoire.

On a rapporté le basedowisme aigu chez des patients atteints d'hyperthyroïdisme ou d'un nodule thyroïdien autonome, après l'utilisation d'agent de contraste iodé.

Des réactions indésirables individuelles qui se sont produites dans une mesure significativement plus considérable lors d'un examen particulier sont aussi énumérées à la rubrique de Posologie de l'examen dont il est question.

TRAITEMENT DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Seuls des médecins connaissant très bien le traitement d'urgence de toutes les réactions indésirables aux produits de contraste devraient les injecter. Dans les cas de réactions graves, l'aide d'autres spécialistes bien entraînés, tels les cardiologues, les internistes, et les anesthésistes, est nécessaire.

Vous trouverez ci-dessous un guide pour le traitement des réactions indésirables. Ce guide ne prétend pas être un manuel complet pour le traitement des réactions indésirables aux produits de contraste ou pour la réanimation cardio-respiratoire. Le médecin devrait consulter les volumes appropriés à ce sujet.

On doit également se rendre compte que les institutions et les médecins suivent déjà un protocole en vigueur et que, selon les circonstances, des mesures additionnelles ou différentes peuvent s'imposer.

Réactions Allergiques Mineures: (Si nécessaire)

L'administration i.v. ou i.m. d'un antihistaminique, tel le chlorhydrate de diphenhydramine (25 à 50 mg) suffit généralement (contre-indiqué cependant chez les épileptiques). À cause de la somnolence qui en résulte, il est essentiel de s'assurer que le patient ambulatoire retourne chez lui accompagné et qu'il ne conduise pas son automobile.

Réactions Majeures ou qui Menacent la Vie du Patient:

Une réaction grave peut se manifester par des signes et des symptômes de collapsus cardiovasculaire, des difficultés respiratoires graves et un dysfonctionnement du système nerveux. Des convulsions, le coma et un arrêt cardio-respiratoire peuvent s'ensuivre.

Les mesures suivantes doivent être instituées:

1. Commencer le traitement d'urgence immédiatement - surveiller attentivement les signes vitaux.
 2. Faire venir d'urgence l'équipe de réanimation - ne pas laisser le patient seul.
 3. S'assurer que les voies respiratoires sont dégagées - prendre garde que le patient n'aspire pas les matières régurgitées.
 4. Pratiquer la respiration artificielle si le patient ne respire plus.
 5. Administrer de l'oxygène au besoin.
 6. En cas d'arrêt cardiaque, commencer le massage cardiaque externe.
 7. Installer un soluté approprié (dextrose à 5% dans de l'eau) pour pouvoir administrer les médicaments par voie i.v.
 8. Administrer judicieusement les médicaments requis selon la nature et la gravité de la réaction. Une surveillance attentive est nécessaire pour déceler toute réaction indésirable à tout médicament administré:
- Hydrocortisone soluble (500 à 1000 mg i.v.) pour toute réaction allergique-

anaphylactique aiguë.

- Épinéphrine (solution 1:1000) (dans les cas d'anoxie, cela peut occasionner une fibrillation ventriculaire) - **Attention** aux patients qui prennent des inhibiteurs β -adrénergiques - voir Précautions
 - 0,2 à 0,4 mL par voie s.c. dans les cas de réactions allergiques graves.
 - Dans les cas d'extrême urgence, on peut l'administrer par voie i.v., à raison de 0,1 mL/min, dilué de façon appropriée jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. Ne pas dépasser 0,4 mL.
 - En cas d'arrêt cardiaque, on peut injecter dans le coeur 0,1 à 0,2 mL dilué de façon appropriée.
- En cas d'hypotension (surveiller attentivement la pression sanguine):
 - 0,1 à 0,5 mg de chlorhydrate de phényléphrine dilué de façon appropriée, administré lentement par voie i.v. ou par perfusion lente.
 - ou
 - 4 mL d'une solution à 0,2% de bitartrate de norépinéphrine dans 1000 mL de dextrose à 5% administrés par perfusion lente, goutte à goutte.
 - Bicarbonate de sodium à 5%: 50 mL i.v. aux 10 minutes, au besoin, pour combattre l'acidose post-arrêt cardiaque.
 - Atropine 0,4 à 0,6 mg i.v. pour augmenter le rythme cardiaque dans les cas de bradycardie sinusale. Elle peut renverser un bloc du 2^{ième} et du 3^{ième} degré.

POUR COMBATTRE LES CONVULSIONS:

- 5 à 10 mg de DIAZÉPAM, LENTEMENT PAR VOIE I.V.; ÉVALUER LA DOSE EN FONCTION DE LA RÉPONSE DU PATIENT
OU
 - LE PHÉNOBARBITAL SODIQUE peut être injecté par voie i.v. ou i.m. à une vitesse n'excédant pas 30 à 60 mg/min. Selon la réponse du patient, une dose totale de 200 à 300 mg peut s'avérer nécessaire. Le traitement peut être répété après 6 heures, si nécessaire.
9. La défibrillation, l'administration d'antiarythmiques, des mesures d'urgence additionnelles et autres médicaments peuvent être nécessaires.
10. Transférer le patient à l'unité de soins intensifs, si cela est possible, pour la suite du traitement et de la surveillance.

POSOLOGIE

AVANT USAGE, CHAQUE FIOLE D'OMNIPAQUE (IOHEXOL) DOIT ÊTRE EXAMINÉE AFIN DE VOIR S'IL Y A DÉCOLORATION OU PRÉSENCE DE PARTICULES, OU LES DEUX. DANS UN CAS COMME DANS L'AUTRE, LA FIOLE EST À JETER. L'OMNIPAQUE DOIT ÊTRE INJECTÉ À LA TEMPÉRATURE DU CORPS OU PRÈS ET DOIT ÊTRE UTILISÉ DÈS LE DÉSCHELLEMENT DE LA FIOLE. ON NE DOIT PAS LE TRANSVIDER DANS UN AUTRE CONTENANT, SAUF IMMÉDIATEMENT AVANT DE L'UTILISER; ON NE DOIT PAS LE MÉLANGER À D'AUTRES MÉDICAMENTS. TOUTE PORTION NON UTILISÉE DOIT ÊTRE JETÉE. LES FIOLES DOIVENT ÊTRE PROTÉGÉES DE LA LUMIÈRE. IL FAUT QUE LES SERINGUES, LES AIGUILLES ET

LES CATHÉTERS SOIENT LIBRES DE TOUT SANG ASPIRÉ AFIN D'EMPÊCHER QU'IL NE SE PRODUISE DE COAGULATION ATTRIBUABLE AU CONTACT PROLONGÉ.

A. SOUS-ARACHNOÏDIENNE

On recommande d'utiliser Omnipaque 180 (iohexol 180 mg l/mL), Omnipaque 240 (iohexol 240 mg l/mL) ou Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL) lors des examens des régions lombaires, thoraciques et cervicales chez les adultes par injection lombaire ou cervicale directe. Pour un examen des régions lombaires, thoraciques et cervicales chez l'enfant, on recommande Omnipaque 180 (iohexol 180 mg l/mL) administré par injection lombaire. On ne doit pas effectuer de myélographie s'il y a une infection locale importante ou systémique avec un bactériémie possible ou quand une ponction lombaire ou cervicale est contre-indiquée.

Le volume et la concentration d'Omnipaque 180, d'Omnipaque 240 ou d'Omnipaque 300 nécessaire dépend du degré et de l'intensité du contraste exigé, dans les limites des doses recommandées pour les régions à examiner, de l'équipement et de la technique. Les solutions d'Omnipaque sont légèrement hypertoniques par rapport au LCR.

Au cours d'un examen myélographique, on ne doit pas dépasser, chez l'adulte, une dose totale de 3,060 mg d'iode ou une concentration de 300 mg l/mL et chez l'enfant, une dose totale de 2,700 mg d'iode ou une concentration de 180 mg l/mL.

Comme pour tout examen diagnostique, on ne doit utiliser que le volume et la dose nécessaires à une visualisation adéquate. La majeure partie des examens ne requièrent pas la dose maximale.

L'anesthésie n'est pas nécessaire. Les patients doivent être bien hydratés, et ceux qui sont sujets à des crises convulsives devraient être maintenus sous médication

anticonvulsivante.

Vitesse d'injection: Pour éviter un mélange trop rapide avec le LCR et par conséquent une dilution du contraste, l'injection doit se faire lentement, sur une période de 1 à 2 minutes.

Selon l'importance du volume d'Omnipaque exigé pour l'examen, on peut retirer une petite quantité de LCR de façon à minimiser la distension des espaces sous-arachnoïdiens, à moins que cela ne soit contre-indiqué.

L'aiguille à ponction rachidienne peut être enlevée immédiatement après l'injection, étant donné que l'Omnipaque peut habituellement demeurer dans l'espace sous-arachnoïdien après son injection.

Si, de l'avis du médecin, on doit reprendre l'examen, on recommande d'attendre 5 jours avant la reprise.

Adultes:

La posologie totale d'Omnipaque 180, 240 ou 300 habituellement recommandée pour la myélographie lombaire, thoracique, cervicale et de la colonne entière (ne dépassant pas la dose totale maximum de 3.06 g l) est présenté ci-dessous:

<u>Examen</u>	<u>PRÉSENTATIONS d'OMNIPAQUE</u>	<u>Concentration (mg l/mL)</u>	<u>Volume (mL)</u>
Myélographie lombaire (par injection lombaire)	Omnipaque 180	180	10 à 17
	Omnipaque 240	240	7 à 12
Myélographie thoracique (par injection lombaire ou cervicale)	Omnipaque 240	240	6 à 12
	Omnipaque 300	300	6 à 10
Myélographie cervicale (par injection lombaire)	Omnipaque 240	240	6 à 12
	Omnipaque 300	300	6 à 10
Myélographie cervicale (par injection à C1-2)	Omnipaque 180	180	7 à 10
	Omnipaque 240	240	6 à 10
	Omnipaque 300	300	4 à 10
Myélographie de la colonne entière (par injection lombaire)	Omnipaque 240	240	6 à 12
	Omnipaque 300	300	6 à 10

Si la myélographie doit être suivie d'une tomographie assistée par ordinateur, il faudra différer cette dernière de 2 à 6 heures afin de permettre au niveau de contraste de diminuer. La tomographie assistée par ordinateur illustre le liquide céphalo-rachidien opacifié par l'agent de contraste dans la région thoracique au bout d'une heure environ, dans la région cervicale au bout d'environ 2 heures, dans les citernes interpédonculaires après 3 ou 4 heures et dans les ventricules et les sillons après 5 à 6 heures.

Pédiatrie:

Les doses totales habituellement recommandées pour la myélographie lombaire, thoracique, cervicale et de la colonne entière chez l'enfant se situent entre 0.36 et 2.70 g l. Le volume effectivement administré dépendra largement de l'âge du patient, et on recommande de suivre les directives ci-après:

<u>Âge</u>	<u>Concentration (Mg l/mL)</u>	<u>Posologie (g l)</u>	<u>Volume (mL)</u>
3 à < 36 mois	180	0.72 - 1.8	4-10
3 à < 7 ans	180	0.9 - 2.16	5-12
7 à < 13 ans	180	0.9 - 2.34	5-13
13 à 18 ans	180	1.08 - 2.7	6-15

TRAITEMENT GÉNÉRAL DU PATIENT APRÈS INJECTION SOUS-ARACHNOÏDIENNE

Le patient doit être bien traité en tout temps de façon à minimiser les complications éventuelles.

Avant L'Examen

- Interrompre la prise de neuroleptiques (y compris les phénothiazines, par exemple, la chlorpromazine, la prochlorpérazine et la prométhazine) au moins 48 heures à l'avance.
- Maintenir une diète normale jusqu'à 2 heures avant l'examen.
- Voir à une bonne hydratation - - prise de liquides jusqu'au moment de l'examen.
- La prémédication n'est habituellement pas nécessaire.
- Si le patient qui doit passer la myélographie a des antécédents de crises convulsives, il devrait être maintenu sous médication anticonvulsivante.

Durant L'Examen

- Utiliser la dose minimale requise pour un contraste satisfaisant (VOIR POSOLOGIE).
- Lors de tout déplacement du patient, voir à ce que sa tête soit maintenue à un niveau supérieur à celui de sa colonne vertébrale.
- Ne pas abaisser la tête de la table de plus de 15° durant l'examen.
- Pour les patients souffrant d'une hyperlordose, penser à injecter le produit en position latérale.
- Injecter lentement (pendant plus de 1 à 2 minutes) pour éviter une dilution trop importante.
- Faire déplacer le produit dans l'espace sous-arachnoïdien spinal en surveillant au fluoroscope.
- Éviter l'entrée d'un bolus dans la région intracrânienne.
- Éviter la dispersion hâtive du produit dans la région proximale de la colonne en direction céphalique.
- Éviter tout mouvement brusque du patient pour éviter un mélange trop important du produit avec le LCR. Informer le patient qu'il doit demeurer immobile. Déplacer le patient lentement et seulement si c'est nécessaire.

Après L'Examen

- À la suite d'une myélographie, faire déplacer le produit de contraste vers le bas de la région sacro-lombaire en asseyant le patient durant quelques minutes.
- Relever la tête de la civière d'au moins 30° avant d'y installer le patient.

- L'installation ou le déplacement du patient de la civière doit se faire lentement; le patient doit demeurer immobile, la tête surélevée.
- Avant de placer le patient dans son lit, lever la tête du lit de 30° à 45°.
- Quelques cliniciens recommandent à leurs patients de demeurer immobile dans leur lit, la tête surélevée ou en position semi-assise, tout particulièrement durant les premières heures. D'autres, par ailleurs, encouragent leurs patients à marcher et ils ont observé une incidence plus faible de céphalées, de nausées et de vomissements.
- Exercer une surveillance étroite du patient et lui recommander de garder la tête surélevée durant au moins 24 heures après le myélogramme.
- Demander la collaboration des visiteurs pour aider le patient à demeurer tranquille et à maintenir sa tête en position surélevée tout particulièrement durant les premières heures.
- Encourager le patient à boire. Il peut manger s'il le tolère.
- En cas de nausées ou de vomissements, ne pas utiliser d'antiémétiques dérivés de la phénothiazine. Des nausées et des vomissements persistants induiront une déshydratation. Par conséquent, on recommande d'envisager rapidement d'installer une perfusion i.v. pour réhydrater le patient.

B. INTRAVASCULAIRE

(Voir les indications et la posologie recommandées pour l'administration intravasculaire dans les tableaux de posologie intravasculaire, pp 58-59)

1. VENTRICULOGRAPHIE GAUCHE ET ARTÉRIOGRAPHIE CORONARIENNE CHEZ L'ADULTE; ANGIOCARDIOGRAPHIE PÉDIATRIQUE

Pour la ventriculographie gauche, l'artériographie coronarienne sélective ou l'injection des racines aortiques chez l'adulte, on recommande Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL).

Pour l'angiocardiographie chez l'enfant, on recommande Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL).

Pour l'angiocardiographie chez le nourrisson, on recommande Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL).

Précautions Particulières

Au cours de l'administration d'Omnipaque 300 et d'Omnipaque 350, il est préférable d'enregistrer continuellement les signes vitaux et il est essentiel de disposer de tout l'appareillage nécessaire à la réanimation et au rétablissement du rythme sinusal. Il faut être prudent lors de l'administration de grands volumes à des patients présentant un début d'insuffisance cardiaque, car il y a possibilité d'aggraver leur état. L'hypotension doit être corrigée immédiatement, sinon des arythmies graves peuvent survenir.

On doit prêter une attention particulière à la posologie pour les patients présentant

une insuffisance ventriculaire droite, une hypertension pulmonaire ou un lit vasculaire pulmonaire sténosé, car des changements hémodynamiques peuvent survenir.

L'injection de produits de contraste dans les cavités du coeur ou dans les gros vaisseaux, particulièrement lors d'injection du côté droit, produit des perturbations hémodynamiques significatives. Selon le point d'injection et le moment de l'enregistrement, on compte, parmi les modifications significatives, une baisse du débit cardiaque, une augmentation ou une diminution des pressions ventriculaires (RVSP, LVSP, LVEDP, RVEDP), de la pression générale, de l'hypotension périphérique, de la bradycardie ou de la tachycardie, des extrasystoles et d'autres arythmies.

Durant ou après l'injection coronarienne ou ventriculaire d'un produit de contraste, les changements hémodynamiques observés sont, en général, moins marqués si l'on utilise Omnipaque à basse osmolalité que si l'on utilise une concentration semblable d'un produit ionique conventionnel, mais des perturbations hémodynamiques graves et même dangereuses pour la vie du patient peuvent se produire à la suite de l'administration de tout produit de contraste iodé.

De plus, si des injections sont faites à répétition rapide, tous ces changements risquent d'être encore plus marqués.

Après une augmentation initiale, le volume plasmatique peut diminuer et même atteindre une valeur inférieure au contrôle, et cela même après 30 minutes; la cause en serait probablement la diurèse.

Le volume de chaque injection est d'une plus grande importance que la dose totale. Après utilisation de volumes individuels importants, comme cela est le cas pour une ventriculographie, il est important d'attendre suffisamment longtemps, entre chaque injection, pour que les perturbations hémodynamiques s'estompent.

À cause des risques accrus de réactions indésirables après un infarctus du myocarde aigu récent, il est nécessaire de sélectionner très attentivement les patients. Si des analyses radiographiques effractives sont nécessaires, il faut faire très attention au moment choisi pour l'analyse et à l'analyse elle-même.

Parmi les enfants qui courent de plus grands risques d'éprouver des réactions indésirables durant l'administration des produits de contraste, on compte ceux qui souffrent d'asthme, d'une sensibilité aux médicaments ou aux allergènes, ou les deux, d'insuffisance cardiaque globale, de surcharge préexistante du coeur droit, de lit vasculaire pulmonaire rétréci, d'une créatinine sérique >1.5 mg/dL ou ceux âgés de moins de 12 mois.

Effets Indésirables Particuliers

On observe fréquemment, au cours de l'examen, des changements électrocardiographiques transitoires. L'utilisation d'Omnipaque pour cet examen a aussi occasionné les réactions indésirables suivantes: arythmie cardiaque (bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire et ventriculaire, bloc cardiaque), douleur angineuse, thrombose coronaire, arrêt cardiaque, choc hypotensif et mort. Il y a plus de risques qu'il se produise de l'apnée, des arythmies, des effets cérébraux, des convulsions, des perturbations électrolytiques et hémodynamiques chez les nourrissons cyanosés.

Les complications consécutives à la technique même comprennent: déchirure des artères coronaires, décollement de plaques athéromateuses, perforation des cavités du coeur ou des artères coronaires, hémorragies et thrombose.

Posologie

ADULTES:

Voici le volume d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg I/mL) habituellement utilisé, par injection simple, pour la ventriculographie gauche et artériographie coronarienne chez l'adulte.

Ventriculographie Gauche: Le volume d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg I/mL) habituellement utilisé est de 40 mL (intervalle de 30 à 60 mL) par injection simple. Au besoin, on peut répéter, mais la dose totale ne devrait pas dépasser la quantité minimale nécessaire à l'examen diagnostique.

Artériographie Coronarienne Sélective: Le volume habituellement utilisé chez l'adulte pour une artériographie coronarienne droite ou gauche est de 5 mL (intervalle de 3 à 10 mL) par injection.

Injection Dans Les Racines Aortiques Seules: Le volume habituellement administré à un adulte est de 35 mL (intervalle de 20 à 50 mL) par injection.

ENFANTS:

Bien que le poids soit un facteur mineur à prendre en considération chez les adultes, il faut le faire entrer en ligne de compte durant l'administration d'agents opacifiants aux nourrissons et aux jeunes enfants.

Voici le volume d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg I/mL) et d'Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL) habituellement utilisé, par injection, durant les examens angiographiques chez les enfants:

Angiocardiographie:

Le volume d'Omnipaque 300 habituellement utilisé est de 0.5 à 1.5 mL/kg par injection et celui d'Omnipaque 350, de 0.5 à 1.2 mL/kg par injection. Lorsqu'on fait plusieurs injections, la dose globale ne devrait pas dépasser 4 mL/kg ou 100 mL (choisir la quantité moindre).

On doit contrebalancer le risque inhérent de l'angiocardiographie et le besoin d'exécuter cet examen, chez le nourrisson cyanosé. Il peut être particulièrement dangereux d'administrer une dose de 10 à 20 mL chez les nourrissons pesant moins de 7 kg. Ce risque augmente probablement de manière significative si le nourrisson souffre déjà de surcharge du coeur droit, d'insuffisance cardiaque et de lits vasculaires pulmonaires effectivement rétrécis ou supprimés.

Il est plus probable qu'il se produise de l'apnée, de la bradycardie et d'autres arythmies, des effets cérébraux, des perturbations électrolytiques et hémodynamiques chez les nourrissons cyanosés. Par comparaison aux adultes, les nourrissons courent plus de risques de réagir par des convulsions, particulièrement après des injections répétées.

2. ARTÉRIOGRAPHIE CÉRÉBRALE

Pour l'artériographie cérébrale chez l'adulte, on recommande l'utilisation d'Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL).

Dans les pareils cas, il est indiqué de préparer le patient de façon appropriée, ce qui peut inclure une prémédication.

Précautions Particulières

Chez les personnes âgées, et chez les patients dont l'état clinique est inquiétant, chez ceux qui souffrent d'artériosclérose avancée, d'hypertension artérielle grave, d'une embolie ou d'une thrombose cérébrales récentes, de décompensation cardiaque, d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou qui ont eu récemment une attaque de migraine, on ne devrait procéder à une angiographie cérébrale qu'avec le plus grand soin et seulement si l'examen est jugé essentiel au bien-être du patient; de plus, on doit surveiller l'apparition, chez le patient, d'effets secondaires indésirables.

Effets Indésirables Particuliers

Les principales causes des effets indésirables attribuables à l'artériographie cérébrale sont: injections répétées du produit de contraste, dose excédant la norme, artériosclérose oblitérante, technique et méthode d'injection utilisées.

En temps normal, les effets indésirables sont légers et transitoires, par exemple bouffées de chaleur au niveau du visage et du cou. Occasionnellement, on rapporte des sensations plus graves de brûlures.

Même si, lors d'une artériographie cérébrale, l'intensité de la douleur, des bouffées de chaleur et de l'agitation du patient est généralement moins importante après utilisation d'Omnipaque qu'après utilisation de doses comparables de produit de contraste ionique monomérique, on a quand même enregistré des complications

d'ordre neurologique, comme: convulsions, assoupissement, paresthésie, ischémies cérébrales transitoires, infarctus cérébral, hémiparésie transitoire ou persistante, légers troubles de la parole et de la vue (trouble d'évolution, vision troublée, nystagmus, photomas). Parmi les autres effets indésirables, nous retrouvons l'hypotension, la bradycardie, l'arythmie, le vertige, la syncope et des modifications de l'ECG et de l'EEG. Des troubles permanents sont possibles (voir: EFFETS INDÉSIRABLES, ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE).

Dose Recommandée pour Adultes:

La dose unique d'Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL) recommandée pour l'artériographie cérébrale est la suivante: artère carotide primitive, 6 à 12 mL; artère carotide interne, 5 à 10 mL; artère carotide externe, 4 à 8 mL; artère vertébrale, 6 à 10 mL. Il est à conseiller d'injecter à la vitesse approximative du taux d'écoulement dans le vaisseau qui reçoit l'injection.

3. ÉTUDE TOMODENSITOMÉTRIQUE À CONTRASTE ÉLEVÉ

Pour la tomodensitométrie à contraste i.v. élevé de la tête, on peut utiliser Omnipaque 240 (iohexol 240 mg I/mL); Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL) et Omnipaque 350 (iohexol 350 mg I/mL) sont indiqués, chez les adultes, pour la tomodensitométrie i.v. à contraste élevé de la tête et du corps, par injection rapide ou par perfusion.

Mises En Garde Particulières

Chez chacun des patients qui présentent une rupture connue ou soupçonnée de la barrière hémato-encéphalique, il faut évaluer l'utilisation d'un agent de contraste en comparant l'ampleur des risques à celle des avantages puisqu'il y a de plus

grands risques de complications neurologiques. On conseille la prudence en ce qui concerne les patients dont les fonctions rénales sont altérées et ceux qui sont atteints d'insuffisance cardiaque.

Précautions Particulières

Il faudrait fonder la décision d'employer le contraste élevé sur une évaluation minutieuse des constatations cliniques et d'autres découvertes radiologiques et tomodensitométriques sans produit de contraste car la scanographie sans contraste élevé pourrait donner suffisamment de renseignements diagnostiques chez certains patients, tandis que le haut contraste pourrait comporter des risques, obscurcir certaines lésions et augmenter l'exposition à la radiation. La tomodensitométrie de la tête suivant l'injection de l'opacifiant par voie i.v. effectuée moins de 24 heures après une myélographie peut donner de faux résultats en raison de la fuite dans les tissus cérébraux de l'agent de contraste présent dans le LCR. Par conséquent, on ne devrait pas effectuer de scanographie i.v. du cerveau dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent une myélographie.

Effets Indésirables Particuliers

Après l'injection intravasculaire de doses importantes, on a rapporté des modifications neurologiques passagères ou persistantes.

Doses Recommandées pour Adultes

La concentration et le volume nécessaires sont influencés par l'équipement et la technique d'imagerie qu'on emploie. La dose totale de l'examen devrait être limitée au volume minimum nécessaire pour effectuer l'examen diagnostique.

La gamme posologique habituelle pour adultes est la suivante:

Omnipaque 240: - 85 à 150 mL

Omnipaque 300: - 60 à 120 mL

Omnipaque 350: - 50 à 80 mL

4. ARTÉRIOGRAPHIE PÉRIPHÉRIQUE

Pour l'artériographie périphérique par injection dans l'aorte (bifurcation) ou dans l'artère fémorale chez l'adulte, on recommande Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL) ou Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL).

Une prémédication sédatrice peut s'avérer nécessaire avant d'utiliser Omnipaque, mais non pas une anesthésie générale.

Précautions Particulières - Artériographie Périphérique (par injection dans l'aorte)

Si la circulation aortique est lente, la probabilité qu'une injection dans l'aorte cause un spasme musculaire est plus forte. Occasionnellement, on a rapporté de graves complications d'ordre neurologique, y compris la paraplégie, chez des patients présentant une obstruction aorto-iliaque, une obstruction de l'artère fémorale, une compression abdominale, de l'hypotension, de l'hypertension et chez ceux ayant subi une anesthésie rachidienne, une injection de vasopresseurs pour augmenter le contraste, ou encore des injections dans la région lombaire inférieure (L2-3). Et chez ces personnes tout particulièrement, la concentration, le volume et le nombre d'injections du produit doivent être maintenus à leur plus bas niveau et l'intervalle entre chaque injection doit être suffisamment long. De plus, on doit surveiller continuellement la position du patient, de même que celle de l'extrémité du

cathéter.

Si une forte dose injectée dans l'aorte pénètre dans l'artère rénale, il peut se produire, même en l'absence de tout symptôme, une albuminurie, une hématurie, une augmentation de l'excrétion de créatinine et d'azote uréique et possiblement des dommages rénaux.

Précautions Particulières - Artériographie Périphérique (par injection dans l'artère fémorale)

L'inconfort ressenti par le patient durant et immédiatement après l'injection est habituellement moindre que si un produit ionique conventionnel avait été utilisé. Cette sensation d'inconfort lors de la deuxième injection et lors d'injection ultérieure peut être plus forte que lors de la première injection.

L'artère qui doit recevoir le produit doit être pulsatile. Dans les cas de thromboangéite oblitérante, d'ischémie grave avec ou sans infection ascendante, d'athérosclérose grave ou d'obstruction, si jamais on doit procéder à une artériographie, cela doit se faire avec une extrême prudence.

Effets Indésirables Particuliers

Les réactions indésirables que l'on rencontre au cours d'une artériographie périphérique sont quelquefois dues à un traumatisme produit au cours de l'examen. Les réactions indésirables imputées à l'utilisation d'un produit de contraste iodé comprennent: hypotension, douleurs aux extrémités, spasme artériel transitoire, gangrène, perforation des vaisseaux, extravasation, hémorragie, formation d'hématome accompagné de tamponnade, atteintes à des nerfs ou autres tissus

à proximité de l'artère, thrombose, anévrisme disséquant, fistule artério-veineuse, décollement de plaques athéromateuses, injection sous l'intima et douleur transitoire aux jambes par suite de la contraction des muscles du mollet lors d'artériographie fémorale.

Dose Recommandée pour Adultes:

Le volume requis dépend de plusieurs facteurs: diamètre, débit et état du vaisseau qui recevra l'injection, poids et état du patient, techniques à utiliser.

La posologie d'Omnipaque recommandée pour l'artériographie périphérique est la suivante:

Collatérales aorto-fémorales (injection dans l'aorte)		20 à 60 mL d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg I/mL)
	ou	
		30 à 70 mL d'Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL)
Artériogrammes Sélectifs (injection dans les artères fémorales/iliaques)		10 à 30 mL d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg I/mL)
	ou	
		10 à 40 mL d'Omnipaque 300 (iohexol 300 mg I/mL)

5. **ARTÉRIOGRAPHIE I.V. PAR SOUSTRACTION DIGITALE**

Pour l'artériographie i.v. par soustraction digitale chez l'adulte, on recommande l'utilisation d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg I/mL).

On a fait la preuve qu'il est possible d'obtenir, par tomodynamométrie et par soustraction digitale, des artériogrammes de qualité diagnostique à la suite d'injection i.v. d'un produit de contraste. Ces techniques recourent à l'administration i.v. du produit, ce qui présente l'avantage d'être moins effractif que l'utilisation d'un cathéter.

La dose est habituellement administrée dans une veine périphérique ou dans la veine cave supérieure, par injection mécanique; à l'occasion, on l'administre par injection manuelle rapide. Les vaisseaux de la tête et du cou ont pu être mis en évidence en utilisant l'Omnipaque pour cette technique. La visualisation radiographique de ces structures dépend d'un facteur temps (la synchronisation avec la vitesse de circulation).

La solution d'Omnipaque peut être injectée, par voie i.v., sous forme de bolus

rapide, et ainsi permettre la visualisation des artères par soustraction digitale. On considère qu'une prémédication n'est pas nécessaire. Chez environ 92% des patients, l'injection i.v. a permis d'obtenir des clichés radiographiques de la carotide d'une qualité diagnostique. Dans quelques cas, la mauvaise qualité de la visualisation a été attribuée à l'agitation du patient. Si l'on utilise l'Omnipaque, les plaintes, subjectives ou objectives, d'inconfort du patient (sensation générale de chaleur ou douleur) sont moins nombreuses que si l'on utilise un produit ionique monomérique. Chez environ 65% des patients, on note qu'un léger malaise, ou aucun malaise, et, chez environ 2% de sérieux malaises.

Précautions Particulières liées à l'examen:

Puisque l'administration de la dose se fait habituellement par injection mécanique à haute pression, il s'est déjà produit un éclatement de veines, d'où une extravasation du produit de contraste dans les tissus des extrémités ou du médiastin. Il est moins probable que ceci se produise si l'on introduit un cathéter i.v. près et au-delà des vaisseaux tributaires plus gros, dans le cas de la veine médiane de l'avant-bras, dans la veine cave supérieure, ou si l'on utilise la veine fémorale. Cependant, lors de l'injection à haute pression, il est possible que l'extrémité du cathéter d'abord placée dans de plus grandes veines se replie dans un petit vaisseau tributaire et provoque la rupture d'une petite veine et l'extravasation du produit dans les tissus voisins. On a rapporté que, dans les cas d'extravasation médiastinale, il s'est produit des douleurs graves et un choc hypotensif.

Dose Recommandée pour Adultes:

Le volume d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL) habituellement injecté pour

l'analyse i.v. par système digital est de 30 à 50 mL. Il est administré, sous forme de bolus, à raison de 10 à 30 mL/seconde, à l'aide d'un injecteur sous pression ou encore manuellement. Le volume et la vitesse de l'injection varieront surtout selon l'équipement et la technique utilisés; le temps du premier cliché est établi en se basant sur le calcul de la vitesse de la circulation sanguine.

Dans l'injecteur, on peut superposer au produit de contraste une solution de dextrose, dans le but de délivrer, plus loin dans la circulation, la totalité du bolus et, du même coup, procéder à la purge de la veine.

On prie le patient de ne pas bouger ou de ne pas avaler durant l'injection ou aussitôt après.

6. PHLÉBOGRAPHIE PÉRIPHÉRIQUE

Pour la phlébographie périphérique chez l'adulte, on recommande Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL) ou Omnipaque 240 (iohexol 240 mg l/mL).

Précautions Particulières

Une attention particulière est nécessaire quand on procède à une phlébographie chez des patients suspects de thrombose, de phlébite, de troubles ischémiques, d'une infection locale ou d'une veine considérablement obstruée. Dans le cas d'une stase veineuse, on doit penser à irriguer la veine, après l'examen, avec une solution saline physiologique

Effets Indésirables Particuliers

Après une phlébographie utilisant un produit de contraste iodé, et plus

particulièrement dans les cas de stase veineuse, il peut se produire des réactions inflammatoires, des thromboses ou une gangrène. Les thromboses sont rares si l'on prend soin d'irriguer la veine après l'injection.

Dose Recommandée pour Adultes:

La dose unique recommandée pour la phlébographie périphérique des membres inférieurs est:

20 à 100 mL d'Omnipaque 240 (iohexol 240 mg l/mL)

ou

20 à 100 mL d'Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL)

7. UROGRAPHIE EXCRÉTRICE

Pour l'urographie excrétrice chez l'adulte, on recommande Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL) ou Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL)

Pour l'urographie excrétrice chez l'enfant, on recommande Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL).

Pour la pharmacodynamique de l'excrétion chez l'adulte, voir PHARMACOLOGIE INTRAVASCULAIRE. Pour les effets indésirables, voir EFFETS INDÉSIRABLES, GÉNÉRALITÉS ET INTRAVASCULAIRES.

Préparation du Patient

Pour obtenir les meilleurs résultats possibles, il est recommandé de préparer le patient de façon appropriée, c.-à-d., sauf contre-indications, la nuit précédant

l'examen, un laxatif et, la veille de l'examen, une diète faible en résidus.

Précautions Particulières

On ne recommande pas une déshydratation préparatoire, particulièrement en ce qui concerne les personnes âgées, les nourrissons, les jeunes enfants, les diabétiques ou les patients azotémiques, ou les patients qu'on soupçonne d'une myélomatose.

Parmi les enfants qui courent de plus grands risques d'éprouver des réactions indésirables durant l'administration des produits de contraste, on compte ceux qui souffrent d'asthme, d'une sensibilité aux médicaments ou aux allergènes, ou les deux, d'insuffisance cardiaque globale, d'une créatinine sérique $>1,5$ mg/dL ou ceux âgés de moins de 12 mois.

Certains cliniciens considèrent un myélome multiple comme une contre-indication à l'utilisation d'un produit de contraste à cause de la possibilité de l'établissement d'une insuffisance rénale qui peut varier de transitoire à fatale. Si l'on décide d'utiliser l'Omnipaque, le patient devrait au préalable être bien hydraté puisque la déshydratation favorise la précipitation des protéines dans les tubules rénaux; la dose diagnostique à utiliser devrait être minimale. Au cours des quelques jours qui suivent l'examen, on devrait évaluer la fonction rénale de même que le niveau de précipitation, dans l'urine, de la protéine du myélome.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque globale ou rénale, la prudence est de mise. L'état clinique de ces patients, de même que leur fonction rénale, devrait être surveillé étroitement.

Puisqu'il y a possibilité d'un arrêt temporaire de production d'urine, il est recommandé d'attendre au moins 48 heures avant de procéder à une autre urographie excrétrice chez les patients présentant une déficience unilatérale ou bilatérale de leur fonction rénale.

Dose Recommandée:

Adultes:

Pour l'urographie excrétrice chez l'adulte, on recommande habituellement une dose de 25 à 50 mL i.v. d'Omnipaque 350 (iohexol 350 mg l/mL) ou d'Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL)

Enfants:

Urographie Excrétrice

Pour l'urographie excrétrice chez l'enfant, on recommande habituellement une dose de 0.7 à 1.5 mL/kg d'Omnipaque 300. Pour les nourrissons et les enfants, la dose devrait être administrée selon l'âge et le poids corporel. Pour les nourrissons, la dose totale ne devrait pas dépasser 3.0 mL/kg. Pour les enfants plus âgés, la dose maximum ne doit pas dépasser 1.5mL/kg ou 50 mL, selon la moindre de ces 2 quantités.

POSOLOGIE INTRAVASCULAIRE POUR ADULTES

EXAMEN	CONCENTRATION DE LA SOLUTION (mg I/mL)	DOSE UNIQUE HABITUELLEMENT RECOMMANDÉE (mL)
Ventriculographie Gauche	350	30 à 60
Artériographie Coronarienne Sélective (artère coronaire droite ou gauche)	350	3 à 10
Racine Aortique	350	20 à 50
Artériographie Cérébrale		
Carotide Primitive	300	6 à 12
Carotide Interne	300	5 à 10
Carotide Externe	300	4 à 8
Vertébrale	300	6 à 10
Tomodensitométrie à Haut Contraste		
Imagerie de la tête, par perfusion	240	85 à 150
Imagerie de la tête ou du corps par injection	300 350	60 à 120 50 à 80
Artériographie i.v. par soustraction digitale	350	30 à 50
Artériographie Périphérique		
Collatérales	350	20 à 60
Aorto-Fémorales (Injection dans l'aorte)	300	30 à 70
Artériogramme sélectif (injection dans les artères fémorale/iliaques)	350 300	10 à 30 10 à 40
Phlébographie Périphérique	300 240	20 à 100 20 à 100
Urographie Excrétrice	350 300	25 à 50 25 à 50

POSOLOGIE INTRAVASCULAIRE POUR ENFANTS

EXAMEN	CONCENTRATION DE LA SOLUTION (mg l/mL)	DOSE UNIQUE HABITUELLEMENT RECOMMANDÉE (mL/kg de poids corporel)
Angiocardiographie	300	0.5 à 1.5
	350	0.5 à 1.2
Urographie Excrétrice	300	0.7 à 1.5

C. ARTHROGRAPHIE

Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL) ou Omnipaque 240 (iohexol 240 mg l/mL) est recommandé chez les adultes pour radiographier l'articulation du genou. On recommande Omnipaque 300 (iohexol 300 mg l/mL) pour radiographier l'articulation de l'épaule chez l'adulte.

Précautions Particulières

Il faut employer une technique aseptique stricte afin d'éviter l'infection. Il faut se servir de la surveillance fluoroscopique pour s'assurer que l'aiguille est correctement mise en place et pour empêcher l'injection extracapsulaire ainsi que la dilution de l'agent de contraste. On ne doit pas exercer de pression excessive durant l'injection.

Effets Indésirables Particuliers

L'injection d'Omnipaque dans une articulation est associée à de l'inconfort passager, p.ex. des douleurs, de l'enflure. Quelquefois des malaises graves ou persistants, à retardement, peuvent cependant se produire. Un emploi excessif de pression ou l'injection de fortes quantités peut souvent provoquer des douleurs graves. Il peut se produire de l'enflure articulaire et de l'épanchement. Ces effets indésirables dépendent, en partie, de l'examen

et se produisent plus souvent lorsqu'on emploie une technique à double contraste.

Les effets indésirables au cours d'une arthrographie comprennent des douleurs (36%) une sensation d'enflure (58%), des sensations de chaleur (8%), de la faiblesse musculaire (0.4%) et l'hématome au point d'injection (1%). Parfois, on a aussi observé des contractions musculaires, un rash, des démangeaisons, de la fatigue et des lèvres desséchées durant des études cliniques comprenant 429 patients qui avaient reçu une injection d'Omnipaque dans l'articulation du genou ou de l'épaule. Dans la documentation, on ne signale qu'un seul cas de synovite allergique associée à l'utilisation d'Omnipaque.

Dose Habituelle pour Adultes

On exécute habituellement une arthrographie à l'aide d'une anesthésie locale. On devrait aspirer autant de liquide que possible de l'articulation. On utilise la manipulation passive ou active pour disperser le produit de contraste dans l'interligne articulaire. La quantité d'Omnipaque pour l'injection dépend surtout de la taille de l'articulation à examiner et de la technique utilisée. On obtient un bon contraste dans les 5 à 10 premières minutes qui suivent l'injection et il commence à disparaître dans les 15 à 20 minutes.

On conseille les concentrations et les volumes suivants pour l'injection dans l'articulation normale du genou et de l'épaule chez l'adulte, mais ce ne sont là que des lignes directrices vu que les articulations peuvent nécessiter une quantité plus ou moins importante de produit de contraste pour obtenir une visualisation optimale.

Genou

Omnipaque 300 ou Omnipaque 240	5 à 15 mL
--------------------------------	-----------

Épaule

Omnipaque 300	5 à 10 mL
---------------	-----------

Lorsque l'on utilise des examens à double contraste du genou, on injecte habituellement de plus faibles quantités de produit de contraste.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

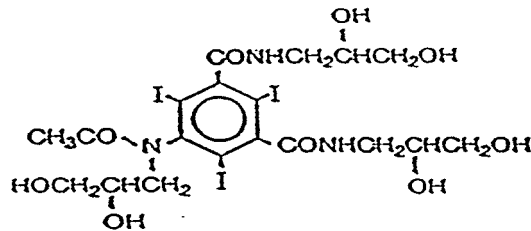
Dénomination commune: Iohexol

Nom chimique: N,N' -Bis (2,3-dihydroxypropyl) -5-(N-(2,3-dihydroxypropyl) -acétamido) -2,4,6-triiodoisophthalamide

Formule Moléculaire: $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$

Poids Moléculaire: 821.14 (Teneur en Iode 46.36%)

Formule développée:



Aspect physique: Iohexol est une poudre inodore d'une couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité: Iohexol est très soluble dans l'eau et le méthanol; à peu près insoluble ou insoluble dans l'éther et le chloroforme.

Point de fusion: 174 - 180°

Composition:

Omnipaque se présente sous forme d'une solution stérile incolore ou jaune pâle, apyrogène, dont la concentration en iode peut être: 180, 240, 300, ou 350 mg I/mL.

Chaque mL de solution d'iohexol contient 1.21 mg de trométhamine et 0.1 mg d'édétate

de calcium disodique dans de l'eau pour injection. Le pH est ajusté à une valeur comprise entre 6.8 et 7.7 avec de l'acide chlorhydrique. Toutes les solutions sont stérilisées à l'autoclave et ne contiennent aucun agent de conservation.

Voici les propriétés physiques des 4 concentrations offertes:

Nom	Concentration	Concentration	Osmolalité (mOsm/kg H ₂ O)	Viscosité absolue (cps)		Poids spécifiques (g/mL) (37°C)
	en Iohexol (mg/mL)	en iode (mg I/mL)		20°C	37°C	
Omnipaque 180	388.3	180	408	3.1	2.0	1.205
Omnipaque 240	517.7	240	520	5.8	3.4	1.276
Omnipaque 300	647.1	300	672	11.8	6.3	1.345
Omnipaque 350	755.0	350	844	20.4	10.4	1.404

L'Omnipaque aux concentrations recommandées est hypertonique par rapport au LCR et au sang (300 mOsm/kg).

Le poids spécifique du LCR varie normalement de 1.005 à 1.009 et celui du sang, de 1.050 à 1.064.

Stabilité et recommandations pour la conservation:

Les solutions doivent être conservées à l'abri de la lumière. Les portions non utilisées doivent être jetées. Ne pas utiliser la solution si elle est décolorée ou si elle renferme des particules.

Instructions pour retirer le produit de la fiole grand format:

La fiole grand format n'est offerte qu'aux hôpitaux qui suivent un programme reconnu en

matière de préparation de produits ou de solutions diluées administrés par voie intraveineuse. La fiole grand format sert à effectuer des retraits multiples du produit en ne faisant qu'une seule ponction.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Omnipaque 180

Fioles de 15 mL, 180 mg I/mL, boîtes de 10

Omnipaque 240

Fioles de 15, 240 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 50 mL, 240 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 100 mL, 240 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL, (renfermant 200 mL de liquide)

240 mg I/mL, boîtes de 10

Omnipaque 300

Fioles de 20 mL, 300 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 50 mL, 300 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 100 mL, 300 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL, (renfermant 150 mL de liquide)

300 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL, (renfermant 200 mL de liquide)

300 mg I/mL, boîtes de 10

Flacons de 500 mL, 300 mg I/mL, boîtes de 6

Omnipaque 350

Flacons de 50 mL, 350 mg l/mL, boîtes de 10

Flacons de 100 mL, 350 mg l/mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL, (renfermant 150 mL de liquide)

350 mg l/mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL, (renfermant 200 mL de liquide)

350 mg l/mL, boîtes de 10

Flacons de 500 mL, 350 mg l/mL, boîtes de 6

PHARMACOLOGIE ANIMALE**Absorption, Élimination et Métabolisme**

Environ 87% d'une dose d'iohexol marqué à l'iode¹²⁵ ont été excrétés par les reins dans les trois heures qui ont suivi l'injection intraveineuse de 60 mg l/kg de poids corporel à dix rats Wistar mâles. Dans les 24 heures suivant l'administration, $91.5 \pm 3.6\%$ de cette dose ont été récupérés dans l'urine et $6.8 \pm 2.7\%$, dans les selles. Des 3% restant de la dose initiale, l'accumulation la plus élevée ($1.270 \pm 275 \mu\text{g l/g}$ de tissus frais) après 24 heures a été décelée dans la glande thyroïde; aucune accumulation n'a été décelée dans les autres organes examinés. La demi-vie d'élimination de l'iohexol dans le sang et l'urine de rats a été d'environ 20 minutes.

Les taux d'excrétion urinaire et fécale ont également été établis chez trois chiens beagle femelles - à la suite de l'administration d'une simple dose intraveineuse de 600 mg l/kg de poids corporel d'iohexol marqué à l'iode¹²⁵. Au cours des 3 heures suivant l'injection, $81 \pm 9\%$ de cette dose ont été excrétés par les reins. Au cours des 7 jours suivant l'injection, l'excrétion urinaire a totalisé $98 \pm 4\%$ de la dose initiale, avec une excrétion fécale totale

de $0.95 \pm 0.45\%$. La demi-vie d'élimination de l'iohexol dans le sang et l'urine de ces chiens a été d'environ 80 minutes. L'élimination totale de l'iohexol du plasma (4.2 ± 0.4 mL/min/kg) et les taux d'excrétion rénale indiquent que le produit est excrété par les reins sans réabsorption tubulaire significative, principalement par le processus de filtration glomérulaire.

L'insuffisance rénale (provoquée par l'ablation du rein droit et d'une partie du rein gauche) chez cinq chiens beagle adultes a donné lieu à un allongement de la demi-vie d'élimination de l'iohexol, ainsi portée à 5.8 heures, suite à l'administration d'une simple dose intraveineuse de 3 mL/kg d'une solution aqueuse d'ioxedol renfermant 300 mg l/mL.

Suite à des injections intracisternales simples d'iohexol à 13 lapins albinos (dose moyenne: 79 mg l/kg) et à trois singes Rhésus femelles (450 mg l/singe), plus de 75% des doses administrées ont été excrétés dans l'urine dans les 24 heures (lapins) ou dans les 71 heures (singes), avec récupération totale de 96% sur une période d'observation de sept jours chez les lapins (les singes n'ayant pas été observés au-delà de 71 heures après l'injection). Chez les singes, l'élimination rénale moyenne a été de 994 mL/h et la demi-vie moyenne a été de 5.3 heures.

Des études sur la biotransformation chez dix rats mâles (60 mg l/kg en dose i.v.), trois chiens beagle femelles (600 mg l/kg en dose i.v.) et 13 lapins albinos (doses i.v. variant de 100 à 1000 mg l/kg) n'ont révélé la présence d'aucun métabolite dans les spécimens d'urine chez les rats et les chiens et moins de 1% de métabolites dans l'urine et la bile des lapins.

Effets Cardio-Vasculaires

Lors de cinq études coronarographiques portant en tout sur 37 chiens, l'iohexol s'est révélé

beaucoup moins dépressif pour le myocarde ($p < 0.05$) que le produit de contraste ionique diatrizoate. Lors d'une expérience sur 14 chiens examinés dans des conditions normales et dans des conditions de sténose coronarienne, les effets de l'iohexol et du métrizamide (3 mL de chacune des deux solutions à 370 mg I/mL injectés en séquence à chaque animal) ont été perçus comme des augmentations bénignes et transitoires de la fonction contractile du myocarde normal et du myocarde ischémié, alors que le produit de contraste diatrizoate a provoqué une dépression myocardique profonde et plus durable dans des conditions similaires.

Au cours de la coronarographie, l'innocuité supérieure de l'iohexol par rapport à celle du diatrizoate a également été démontrée par l'examen de l'effet d'une injection de doses de 1370 mg I ou 740 mg I respectivement de ces produits de contraste sur le seuil de fibrillation ventriculaire, lors de 115 expériences appariées effectuées sur 25 chiens anesthésiés. Le seuil de fibrillation ventriculaire, exprimé en termes de pourcentage de contrôle de ce phénomène, s'est révélé significativement inférieur ($p < 0.05$) avec le produit de contraste ionique qu'avec l'iohexol, la différence étant encore plus marquée ($p < 0.001$) aux doses supérieures.

Les effets sur les paramètres d'ECG de l'injection de doses de 8 mL ou 9 mL d'iohexol ou de diatrizoate, tous deux à des concentrations de 370 mg I/mL respectivement dans les artères coronaires droite ou gauche de 8 chiens anesthésiés, ont révélé que l'iohexol produit une prolongation significativement moindre ($p < 0.05$) (moyenne 9%) de l'intervalle PQ, que le diatrizoate (moyenne 19%) au cours des injections du côté gauche et une prolongation significativement moindre ($p < 0.01$) (moyenne 11%) de l'intervalle QT que le diatrizoate (moyenne 23%) lors des injections du côté droit. Ce qui donne à penser que l'iohexol risque de provoquer moins de blocs cardiaques et de fibrillation ventriculaire que les produits de contraste ioniques classiques.

Dans une autre étude portant sur 8 chiens anesthésiés, des injections dans l'artère coronaire gauche (6 mL, à raison de 370 mg I/mL à 0.8 mL/sec.) d'iohexol, de métrizamide et de l'agent non ionique expérimental 711 ont été comparés aux produits de contraste ioniques métrizoate et diatrizoate afin de vérifier leurs effets sur la contractilité cardiaque mesurée par le débit aortique, le débit systolique, la pression ventriculaire gauche et le travail ventriculaire gauche. Initialement, dans les 8 secondes suivant le début de l'injection, le diatrizoate a causé des réductions nettement plus marquées ($p < 0.01$ ou $p < 0.05$) des paramètres mesurés que les autres produits. Cependant, après cette réduction initiale, tous les produits ont donné lieu à des augmentations similaires des paramètres mesurés, qui ont tous excédé les taux obtenus avant l'injection. Les augmentations ont atteint leurs valeurs de pointe 15 à 45 secondes après le début de l'injection, avant de retourner à des valeurs pré-injection, dans les cinq minutes.

La réponse cardiaque aux injections intra-coronariennes d'iohexol, de métrizamide et de diatrizoate a également été évaluée dans des coeurs de lapins perfusés, isolés, par enregistrement continu de la tension au repos, de la force de contractilité, du débit coronarien et de la fréquence cardiaque. En tout, trois applications consécutives de 1, 2 et 4 mL chacune des produits de contraste respectifs à des concentrations de 370 mg I/mL ont été étudiées pour chacune des préparations cardiaques. Les trois produits ont été bien tolérés aux doses moindres, en termes de modification des paramètres mesurés. À la dose de 4 mL, l'iohexol et le métrizamide ont provoqué une élévation de la force de contractilité, alors que le diatrizoate a déprimé la contractilité. À cette même dose élevée de 4 mL (6.5 fois l'équivalent de la dose humaine), l'iohexol a semblé plus arythmogène que le métrizamide.

Effets Cérébro-Vasculaires

Des expériences d'artériographie de la carotide droite ont été menées sur 5 chiens bâtards femelles, sous sédation à la morphine et anesthésiés au pentobarbital, afin de comparer l'iohexol (300 mg I/mL) au diatrizoate (293 mg I/mL), à l'iothalamate (292 mg I/mL) et au métrizoate (280 mg I/mL). Tous les produits ont été injectés sélectivement à un volume de 0.5 mL/kg et à un débit de 1 mL/sec avec une dose test maximale de 10 mL par chien. Les paramètres physiques (hémodynamie de la carotide, fonction ventriculaire droite, fréquence cardiaque, pression systémique) ont été surveillés sans interruption pendant 5 minutes après l'injection, ce qui a révélé que l'iohexol produit des effets hémodynamiques et cardio-vasculaires significativement moindres que les produits de contraste ioniques classiques, l'iohexol produisant les modifications les plus faibles à la réponse de pointe (26 secondes) et assurant un retour à des valeurs pré-injection plus rapidement que les autres agents étudiés.

L'iohexol a moins endommagé la barrière hémato-encéphalique que l'ioxaglate ou le métrizamide lors de l'administration de doses de 0.8 mL/kg à 3.3. mL/kg de produit de contraste (280 mg I/mL) dans les carotides internes de 50 lapins albinos. Les lésions ont été évaluées quantitativement à l'aide de l'indice du mercure ¹⁹⁷ après l'injection d'acétate de mercure marqué dans une veine de l'oreille. L'iohexol et l'ioxaglate ont donné lieu à une extravasation beaucoup moindre ($p < 0.05$) dans le tissu cérébral que le métrizamide. La mesure des lésions au niveau de la barrière hémato-encéphalique, pour démontrer le taux d'extravasation à l'aide de l'indice au bleu Trypan, a révélé des différences sans importance au plan statistique entre l'iohexol et le métrizamide.

Dans une étude portant sur 3 groupes de 8 lapins anesthésiés, une angiographie vertébrale gauche sélective a été effectuée à l'aide d'iohexol (à des concentrations de 280

mg I/mL et de 350 mg I/mL) ou de métrizamide (350 mg I/mL). Les injections ont été poursuivies jusqu'à ce que se produisent des convulsions ou jusqu'à concurrence d'un volume maximal injecté de 10 mL. Les convulsions ont été observées plus fréquemment aux concentrations les plus élevées d'iohexol et les réactions cardiovasculaires étaient également plus marquées avec l'iohexol qu'avec le métrizamide au cours de cette étude. Cependant, comme on le mentionne plus loin, d'autres expériences animales ont révélé que l'iohexol est moins toxique que le métrizamide lorsqu'il est injecté dans l'espace sous-arachnoïdien.

Effets Rénovasculaires

Suite à l'injection intraveineuse d'une dose de 500 mg I/kg de produit de contraste à 13 lapins dans une veine de l'oreille, l'iohexol a produit une concentration d'iode urinaire beaucoup plus importante ($p < 0.05$) que le diatrizoate dans les 5 à 15 minutes suivant l'injection. La diurèse a été significativement moindre ($p < 0.01$) avec l'iohexol au cours de la première demi-heure suivant l'injection par comparaison avec le diatrizoate, et la capacité d'atténuation radiologique estimée, mesurée en mol I/m^2 , s'est maintenue plus élevée avec l'iohexol qu'avec le diatrizoate. Ces résultats concordent avec ceux obtenus au cours de périodes de stase urétérale induites expérimentalement afin d'évaluer l'utilisation possible de l'iohexol en urographie clinique avec compression urétérale.

Deux expériences effectuées avec des reins de chiens perfusés, isolés, comportaient l'injection de 300 mg I/mL de produit de contraste en doses de 0.25 mL/kg et de 0.50 mL/kg. Des prélèvements de sang veineux rénal ont été analysés pour déterminer l'osmolalité, la concentration d'iode et l'hématocrite. Dans les deux expériences, l'iohexol a beaucoup moins modifié ($p < 0.01$) l'hématocrite et l'osmolalité que le diatrizoate, tout en donnant lieu à des concentrations veineuses rénales d'iode plus élevées; cette différence

n'était cependant pas significative au plan statistique.

La néphrotoxicité a été mesurée lors d'expérience de néphro-angiographie sur des rats (dose = 370 mg I/kg) et sur des chiens (dose = 185 mg I/kg). À l'examen, 43 chiens et 63 rats ont présenté des concentrations d'albumine urinaire bien supérieures ($p < 0.01$) suivant l'injection de diatrizoate par rapport à l'iohexol.

Les effets de doses élevées (10.5 g I/kg) d'iohexol sur certains paramètres sanguins (urée, créatinine, NA, P, GOT, GPT, PA, bilirubine) et urinaires (concentration d'iode) ont été déterminés après l'administration d'injections intraveineuses à 9 lapins albinos. À cette dose, les concentrations de GOT, GPT, et PA ont toutes présenté une élévation 2 heures après l'injection. Chez 2 lapins, les concentrations de GOT sérique se sont élevées à des valeurs 50 fois supérieures au taux pré-injection; toutes les valeurs sont revenues à la normale dans les 24 heures.

Effets sur le SNC

Les effets de l'injection péricérébrale d'iohexol, d'iosérinate (Schering), de métrizamide, d'iopamidol, d'iogluclide (Guerbet), et de MP 8000 (Mallinckrodt) sur l'activité électrique cérébrale ont été comparés à l'aide d'analyses électro-encéphalographiques spectrales séquentielles sur des cobayes. Des injections de 0.2 mL de solution d'iohexol (à 400 mg I/mL) ont donné lieu rapidement (en 5 minutes) à des augmentations transitoires au niveau de la bande 5-10 Hz. Après des injections de 0.3 mL, ces modifications précoces ont été plus prononcées, mais toujours brèves. Aucune décharge de haut voltage ni convulsion épileptique n'a été observée. L'iopamidol a produit des décharges épileptiques typiques dans les 30 minutes suivant l'injection de 0.2 mL de solution à 400 mg I/mL. Les tracés d'EEG revenaient rapidement à la normale, mais des convulsions épileptiques retard ont

été observées 6 ou 8 heures après l'injection. Des injections de 0.2 mL de métrizamide (400 mg l/mL) n'ont pas produit de changements immédiats. Des ondes retard lentes de haut voltage ont parfois été observées et des activités hypersynchroniques de faible amplitude se sont produites chez certains animaux.

L'effet convulsivant de l'iohexol a été comparé à celui du métrizamide lors d'une étude portant sur des singes Rhésus qui étaient sous contention, mais éveillés. La production de convulsions et les modifications correspondantes à l'EEG ont été mesurées après une injection intrathécale. L'étude consistait en cinq expériences différentes, visant à déterminer la dose tolérable maximale d'un produit de contraste. À des doses d'iohexol de 950 mg l/animal, les quatre animaux en observation ont présenté des convulsions, mais à des doses de 750 mg l/singe, l'iohexol n'a produit aucune convulsion ni modification de l'EEG chez les six singes observés. À la même dose, le métrizamide a donné lieu à des convulsions chez sept singes sur neuf et des modifications marquées à l'EEG chez six d'entre eux. Même une réduction de la dose de métrizamide à 425 mg l/singe a produit des convulsions et des modifications à l'EEG chez trois singes sur quatre. On a estimé que l'iohexol produisait environ la moitié de l'effet convulsivant observé avec le métrizamide.

La neurotoxicité directe de l'iohexol par comparaison avec le diatrizoate de sodium, l'iothalamate de méglumine et le métrizamide a été évaluée in vitro à l'aide de coupes d'hippocampe de rats maintenus par perfusion avec du liquide céphalo-rachidien artificiel oxygéné. Chacun des produits de contraste a été perfusé en concentrations de 15.0 à 30 mg l/mL et le potentiel électrique du champ extra-cellulaire a été enregistré à l'aide d'électrodes. Tous les produits étudiés, à l'exception de l'iohexol, ont provoqué des changements au niveau de l'excitation et des potentiels électriques, ce qui indique un potentiel épiléptogène. En 5 à 10 minutes, tous les agents ont provoqué une inhibition de

l'activité électrique.

La neurotoxicité a également été évaluée à l'aide de préparations de moelle épinière de chats, mise à nu, suite à une aortographie thoracique. Les réflexes de la racine postérieure ont été mesurés en termes de seuil, d'amplitude monosynaptique, d'amplitude polysynaptique et de durée du taux polysynaptique. Les produits de contraste en doses de 5 mL/kg et à des concentrations de 300 mg I/mL ont été injectés trois fois à cinq minutes d'intervalle. L'iohexol et le métrizamide n'ont provoqué aucune altération continue des paramètres électriques mesurés. L'absence de dépression au niveau de l'activité électrique observée avec les agents non ioniques indique que le métrizamide et l'iohexol produisent un effet moindre sur le SNC que les agents ioniques classiques mentionnés précédemment, même à des concentrations qui sont approximativement cinq fois supérieures à celles que l'on utiliserait en clinique.

**TOXICOLOGIE
TOXICITÉ AIGUË**

Voie d'Administration	Espèces (N. Total, Sexe)	Dose/Valeur (g/l/kg)	DL ₅₀		Signes de Toxicité
			g Iohexol/kg	g Iode/kg	
Intraveineuse	souris (405 m, 180 f)	18 - 26	>40	>20	Communs: ataxie, diminution de l'activité motrice, dyspnée, mouvements spastiques, perte du réflexe de redressement (tous réversibles dès le 2 ^e jour suivant l'administration).
Intraveineuse	rats (85 m, 30 f)	8 . 9 - 17 . 8	>20	>10	À l'occasion, convulsions cloniques.
Péricérébrale	rats (10 / dose, m, f)	0 . 03 - 2 . 0	2	0.987	Absence de coordination motrice, hyperexcitabilité.
Intracisternale	souris (40 m)	1. 26 - 2 . 0	>4	>2	Ataxie, dyspnée, diminution de l'activité motrice. Aucun décès à 2 mg l/kg la dose la plus importante étudiée.
Intracisternale	lapins (n = 24, sexe : s/o)	0 . 185, 0 . 37	n . d.		Aucune excitation observée à 370 mg l/kg avec l'iohexol.
Intracisternale	singes cynomolgus (n = 6, sexe : s/o)	0.45	n . d.		Augmentations du nombre de protéines totales, de globules blancs dans le LCR observées lors de l'injection d'iohexol (450 mg l/singe), semblable aux modifications observées lors d'administrations de substances témoins salines ou autre excipient.

TOXICITÉ SUBAIGUË

Voie d'administration	Espèces (n. et sexe par groupe)	Doses quotidiennes g lohexol / kg g lode / kg (à moins d'avis contraire)		Durée de l'étude (jours)	Signes de toxicité
Intraveineuse	rats (5 m, 5 f)	2 . 0, 8 . 0	1 . 0, 4 . 0	7	Aucun changement macroscopique au plan du poids des organes, apparence, comportement, prise de poids ou paramètres hématologiques. Au plan microscopique, vacuolisation disséminée de légère à modérée de l'épithélium tubulaire rénal et vacuolisation focale minimale des hépatocytes observée aux posologies supérieures seulement.
Intraveineuse	chiens beagle (3 m, 3 f)	7 . 4	3 . 7	7	Légères augmentations du taux d'α-globuline sérique totale, du calcium sérique, du poids relatif du foie et du rein. Léger œdème et vacuolisation des hépatocytes du foie, dégénération vacuolaire modérée de l'épithélium tubulaire proximal du rein.
Intraveineuse	singes cynomolgus (3 m, f)	2 . 0, 8 . 0	1 . 0, 4 . 0	7	Modifications hématologiques et biochimiques observées chez l'un des trois singes du groupe traité avec des doses élevées seulement. Élévations marquées de l'azote uréique et de la créatinine et diminution marquée des taux de chlorure, de sodium et de glucose dans le sang. Au plan microscopique, vacuolisation marquée de l'épithélium tubulaire rénal et des hépatocytes observées aux doses les plus élevées.
Intraveineuse	rats (15 m, 15 f)	2.0; 4.0; 8.0	1.0; 2.0; 4.0	28	Aucun signe clinique de toxicité systémique. Prise de poids supprimée et concentration d'hémoglobine légèrement augmentée chez les animaux mâles aux deux doses supérieures. L'examen histo-pathologique a révélé des vacuoles cytoplasmiques dans les cellules tubulaires corticales rénales. Ce changement était minime chez les animaux recevant les deux posologies les plus faibles.

TOXICITÉ SUBAIGUË (Cont'd)

Voie d'administration	Espèces (n. et sexe par groupe)	Doses quotidiennes g lohexol / kg g lode / kg (à moins d'avis contraire)		Durée de l'étude (jours)	Signes de toxicité
Intraveineuse	singes cynomolgus (3 m, 3f)	0.66; 2.0; 6.0	0.33; 1.0; 3.0	28	Aucun signe clinique évident de toxicité. Légère élévation de la leucine arylamidase sérique et augmentation du poids du rein observées aux doses élevées seulement. Au plan histopathologique, vacuolisation mineure des hépatocytes aux doses 3.0 g l/kg/j et des cellules épithéliales tubulaires à 1.0 et 3.0 g l/kg/j observée. 0.3 g l/kg/jour n'a produit aucune toxicité.
Intracisternale	souris (15 m, 15 f)	0.4; 1.0; 2.0 0.2; 0.5; 1.0 (une seule injection les jours 1, 4, 7 et 10 seulement)		14	Ataxie et activité motrice réduite observée dans les groupes à doses élevées et à l'occasion, dans les groupes à doses intermédiaires. Dyspnée également observée chez les mâles soumis à des doses élevées. Aucune modification macroscopique ni microscopique tissulaire observée qui soit directement attribuable à l'iohexol.
Intracisternale	singes cynomolgus (6 m, f)	0.90 g lohexol / singe	0.45 g lode / singe	32	Aucun changement macroscopique ni microscopique attribuable à l'iohexol. Sous-arachnoïdite caractérisée par une infiltration des éosinophiles, présumément associée à l'excipient et (ou) aux injections répétées, puisqu'elles se sont produites dans le groupe témoin et dans le groupe traité.

Carcinogénèse, mutagénèse, tératogénèse et atteinte de la fertilité

Aucune étude animale à longue échéance n'a été effectuée afin d'évaluer le potentiel carcinogène de l'iohexol. Aucune preuve de mutagénéité n'a été observée lors des tests standard, y compris le test d' Ames sur gélose avec Salmonella après activation métabolique, le test de mutation directe du lymphome de la souris et le test du micro-noyau.

L'iohexol ne s'est révélé ni embryotoxique, ni tératogène, chez le rat ni chez le lapin, suite aux doses suivantes étudiées: 1.0, 2.0, 4.0 g l/kg chez les rats, administré par voie intraveineuse à trois groupes de 25 femelles une fois par jour du 6^e au 15^e jours de gestation: 0.3, 1.0, 2.5 g l/kg chez les lapins, administré par voie intraveineuse à 3 groupes de 18 lapines une fois par jour du 6^e au 18^e jours de gestation.

Un foetus mal formé a été observé dans le groupe des lapins qui recevaient des doses intermédiaires. À cause de l'incidence faible du phénomène et parce que cela ne s'est pas produit dans la dose immédiatement supérieure, la malformation n'a pas été associée au médicament.

L'administration intraveineuse d'iohexol à 3 groupes de 12 rats mâles albinos à 1.0, 2.0, 4.0 g l/kg, trois fois par semaine durant 10 semaines avant l'accouplement et une fois par jour au cours de la période d'accouplement de 14 jours avec des femelles non traitées n'a donné lieu à aucun effet secondaire sur la fonction gonadique, sur la fertilité ou le rendement reproducteur général.

L'administration intraveineuse d'iohexol à 3 groupes de 30 rats femelles Charles River COBS CD, à 1.0, 2.0, ou 4.0 g l/kg aux deux jours, 14 jours avant le début de la période

d'accouplement, une fois par jour durant les jours 0 à 6 de la gestation et aux deux jours par la suite, jusqu'au sevrage des ratons (21^e journée d'allaitement) n'ont produit aucun effet significatif au plan biologique sur le cycle oestral des femelles de la génération de départ, sur la fertilité des femelles, sur la parturition ou la durée moyenne de la gestation. Le traitement des rates n'a pas influé sur leur comportement, leur apparence, le nombre de ratons, le nombre de ratons mort-nés, ou le poids corporel de la génération F_1 au jour 1 de l'allaitement.

Durant l'examen des portées, on a observé une diminution statistiquement significative de l'indice de survie des ratons dans le groupe traité aux doses élevées seulement, au cours de l'intervalle des jours 1 à 4 de l'allaitement. Par la suite, les indices de survie des ratons dans ce même groupe ont été comparables à ceux des témoins. Aux jours 4, 14 et 21, une tendance à la diminution du poids moyen des ratons liée à la dose a été observée dans les groupes traités par comparaison aux témoins. Ces différences ont atteint une importance statistique dans le groupe traité avec des doses élevées au jour 14 seulement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Golman, K. et al.: Excitation and Depression of Non-anesthetized Rabbits Following Injection of Contrast Media into the Subarachnoid Space. *Acta Radiol. Suppl.* 362: 83-86, 1980.
2. Mutzel, W. et al.: Biochemical-pharmacologic Properties of Iohexol. *Acta Radiol. Suppl.* 362: 111-115, 1980.
3. Mutzel, W., Speck, U.: Pharmacokinetics and Biotransformation of Iohexol in the Rat and the Dog. *Acta Radiol. Suppl.* 362: 87-92, 1980.
4. Siefert, H.M., Press, W.R. and Speck, U.: Tolerance to Iohexol after Intracisternal, Intracerebral and Intraarterial Injection in the Rat. *Acta Radiol. Suppl.* 362: 77-81, 1980.
5. Aakhus, T., et al.: Tolerance and Excretion of Iohexol After Intravenous Injection in Healthy Volunteers. Preliminary Report. *Acta Radiol. Suppl.* 362: 131-134, 1980.
6. Aakhus, T., Dahlstrom, K., Shaw, D.D., Leese, Ph. T., March, L.: Human Pharmacologic Trials with Iohexol. *Acta Radiol. Suppl.* 366: 20-22, 1983.
7. Ahlgren, P.: Iohexol Compared to Urografin Meglumine in Cerebral Angiography. A Randomized, Double Blind Cross-over Study. *Neuroradiology* 23 (4): 195-198, 1982.
8. Bryan, R.N. et al.: Neurotoxicity of Iohexol - A New Nonionic Contrast Agent. *Radiology.* 145 (2): 379-382, 1982.
9. Dahlstrom, K. et al.: Summary of U.S. and European Intravascular Experience with Iohexol Based on the Clinical Trial Program. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S117-S121, 1985.
10. Edelson, J., Shaw, D., Palace, G.: Pharmacokinetics of Iohexol, a New Nonionic Radiocontrast Agent, in Humans. *J. Pharma. Sci.* 73 (7): 993-995, 1984.
11. Gjolberg, T. et al.: Iohexol in Phlebography of the Leg - A Comparative Investigation with Meglumine Metrizoate. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S103-S107, 1985.
12. Gonsette, R.E. and Liesenborghs, L.: Iohexol: A New Nonionic Contrast Medium for Myelography and Cisternography with Markedly Reduced Neurotoxicity. *Inv.*

- Rad. Vol. 20 (1): S32-S36, 1985.
13. Haughton, V.: Intrathecal Toxicity of Iohexol vs. Metrizamide - Survey and Current State. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S14-S17, 1985.
 14. Higgins, Charles, B.: Cardiotolerance of Iohexol - Survey of Experimental Evidence. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S65-S69, 1985.
 15. Higgins, C.B. *et al.*: Evaluation of Hemodynamic Effects of Intravenous Administration of Ionic and Non Ionic Contrast Materials. *Radiology.* 142 (3): 681-686, 1982.
 16. Kido, Daniel, K. *et al.*: Iohexol Cerebral Angiography - Multicenter Clinical Trial. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S55-S57, 1985.
 17. Kieffer, Stephen, A. *et al.*: Lumbar Myelography with Iohexol and Metrizamide A Comparative Multicenter Prospective Study. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S22-S30, 1985.
 18. Lamb, John, T.: Iohexol vs Iopamidol for Myelography. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S37-S43, 1985.
 19. Mancini, G.B.J. *et al.*: Hemodynamic and Electrocardiographic Effects in Man Of a New Nonionic Contrast Agent (Iohexol): Advantages Over Standard Ionic Agents. *Am. J. Card.* Vol. 51: 1218-1222, 1983.
 20. Nakstad, P., Helgetveit, A., Aaserud, O., Ganes, T. and Nyberg-Hansen, R. Iohexol Compared to Metrizamide in Cervical and Thoracic Myelography. A Randomized Double Blind Parallel Study. *Neuroradiology* 26(6):479-484, 1984.
 21. Potts, D.G., Gomez, D.G., Shaw, D.D.: Cranial and Spinal Cerebrospinal Fluid Absorption and the Clearance of Water Soluble Myelographic Contrast Media. A review. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S51-S54, 1985.
 22. Rankin, Richard, R. and Eng, Francisco, W.H.T.: Iohexol vs Diatrizoate A Comparative Study in Intravenous Urography. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S112-S114, 1985.
 23. Shaw, David, D. and Potts, Gordon, D.: Toxicology of Iohexol. *Inv. Rad.* Vol. 20 (1): S10-S13, 1985.
 24. Shaw, D.D., Bach-Gansmo, T. and Dahlstrom, K. Iohexol: Summary of North American and European Clinical Trials in Adult Lumbar, Thoracic and Cervical Myelography With a New Nonionic Contrast Medium. *Inv. Rad.* Vol. 20(1): S44-S50, 1985.

25. Shehadi, William H., and Toniolo, Giuseppe: Adverse Reactions to Contrast Media. *Radiology* 137: 299-302, 1980.
26. Stormorken, H., Skalpe, I., Testart M.: Effect of Various Contrast Media on Coagulation, Fibrinolysis, and Platelet Function. An in vitro and in vivo study. *Inv. Rad.* 21: 348-354, 1986.
27. Kendall, B.: Iohexol in Paediatric Myelography An Open Non-Comparative Trial. *Neuroradiology*. 1(28): 65-68, 1986.
28. Carlsson, E.C., Rudolph, A., Stranger, P., et al.: Pediatric Angiocardiography with Iohexol *Invest. Radiol.* Vol. 20 (1): S75-S78, 1985.
29. Kunnen, M., van Egmond, H., Verhaaren, H., et al.: Cardioangiography in Children with Iohexol, Metrizoate and Ioxaglate. *Annales de Radiologie*. Vol. 28 (3-4): 315-321, 1985.
30. Jorulf, H.: Iohexol Compared with Diatrizoate in Pediatric Urography. *Acta Radiol. Suppl. No.* 366: 42-45, 1983.
31. Magill, H.L., Clarke, E., Fitch, S., et al.: Excretory Urography with Iohexol: Evaluation in Children. *Radiol.* Vol. 161: 625-630, 1986.
32. Stake, G. and Smevik, B.: Iohexol and Metrizamide for Urography in Infants and Children. *Acta Radiol. Suppl. No.* 366: 39-41, 1983.
33. Belli, A. et al.: Comparative Study of Iohexol and Meglumine Iothalamate in Double-contrast Knee Arthrography. *Clin. Radiol.* 35: 375-377, 1984.
34. Obermann, W.R. and Kieft, G.J.: Knee Arthrography: A Comparison of Iohexol, Ioxaglate Sodium Meglumine, and Metrizoate. *Radiology* 162(3): 729-733, 1987.