

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

<b>Dénomination du médicament :</b>	Hexabrix® 200
<b>Composition qualitative :</b>	Ioxaglate de méglumine 24,6 % et ioxaglate de sodium 12,3 %
<b>Dénomination du médicament :</b>	Hexabrix® 320
<b>Composition qualitative :</b>	Ioxaglate de méglumine 39,3 % et ioxaglate de sodium 19,6 %
<b>Classe pharmacothérapeutique :</b>	Produit de contraste radio-opaque hydrosoluble, ionique et de basse osmolalité, administré par voie intravasculaire.

GUERBET  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
FRANCE

N° de contrôle : 162948

Mise à jour : 20 février 2013

# MONOGRAPHIE DU PRODUIT

## DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HEXABRIX® 200

(Ioxaglate de méglumine 24,6 % et ioxaglate de sodium 12,3 %)

HEXABRIX® 320

(Ioxaglate de méglumine 39,3 % et ioxaglate de sodium 19,6 %)

### Classe pharmacothérapeutique

Produit de contraste radio-opaque hydrosoluble, ionique et de basse osmolalité,  
administré par voie intravasculaire

## MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Après injection intravasculaire, Hexabrix est rapidement transporté par la circulation jusqu'aux reins et il est excrété sous forme inchangée dans l'urine. La pharmacocinétique des produits de contraste radio-opaques administrés par voie intravasculaire est habituellement décrite comme correspondant à un modèle à deux compartiments (modèle bicompartimental) avec une phase alpha rapide concernant la distribution du produit et une phase bêta plus lente pour ce qui est de son élimination. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, les demi-vies alpha et bêta d'Hexabrix 320 étaient respectivement de 12 et 92 minutes.

Après administration intraveineuse de 50 mL d'Hexabrix 320 chez des volontaires sains, le pic de concentration plasmatique moyen a été observé à deux minutes, avec une concentration de 2,13 mg/mL. Cinquante pour cent de la dose administrée par voie intraveineuse sont retrouvés dans les urines à 2 heures, et environ 90 % sont retrouvés à 24 heures.

Les produits de contraste iodés injectables sont éliminés par voie rénale ou par voie hépatique. Ces deux voies d'élimination ne s'excluent pas mutuellement, mais la voie d'élimination principale semble être liée à l'affinité du produit de contraste pour l'albumine sérique. Les sels d'ioxaglate sont faiblement liés à l'albumine sérique et sont éliminés principalement par les reins. Le foie et l'intestin grêle constituent l'autre voie d'élimination majeure. Hexabrix semble être essentiellement éliminé par filtration glomérulaire, mais une certaine réabsorption tubulaire est possible. Chez le rat, l'élimination biliaire joue un rôle important (jusqu'à 30 %). Comme avec l'iotalamate, l'élimination de ce produit de contraste par la vésicule biliaire et dans l'intestin grêle est fortement augmentée chez les patients, notamment les insuffisants rénaux. Une visualisation occasionnelle de la vésicule biliaire après administration d'Hexabrix évoque un tel mécanisme. Dans une moindre mesure, l'élimination est salivaire, sudorale ou colique.

Les études menées chez la souris gravide ont montré que l'ioxaglate et l'amidotrizoate sont capables de franchir la barrière placentaire et d'envahir le tissu fœtal.

### Angiographie

Hexabrix opacifie les vaisseaux le long du trajet de l'injection jusqu'à ce qu'ils ne soient plus visibles du fait de l'hémodynamique. La technique de l'angiographie numérisée permet une visualisation artérielle après injection intraveineuse d'Hexabrix 320, ou après injection intra-artérielle du produit de contraste à plus faibles concentrations, Hexabrix 200. Les interlignes articulaires, tout comme l'utérus et les trompes utérines, peuvent être visualisées par injection directe du produit de contraste dans ces structures.

### Tomodensitométrie crânienne

Lorsqu'Hexabrix est utilisé comme produit de contraste en tomodensitométrie cérébrale, le degré de rehaussement est lié à la quantité d'iode administrée. La perfusion rapide de la dose totale aboutit à des pics de concentrations sanguines en iode immédiatement à la suite de la perfusion, celles-ci diminuant ensuite rapidement en 5 à 10 minutes. Ceci s'explique par la dilution dans le

compartiment vasculaire et le compartiment liquidien extracellulaire qui provoque une chute initiale brutale de la concentration plasmatique. L'équilibre avec les compartiments extracellulaires est atteint en dix minutes environ ; la chute devient alors exponentielle. En ce qui concerne les tumeurs, le rehaussement maximal se produit fréquemment à un temps postérieur au pic de concentration sanguine en iode. Ce délai de survenue du rehaussement maximal peut être de cinq à quarante minutes, en fonction des pics en iode atteints et du type cellulaire et de la vascularisation de la tumeur. Ce délai semble indiquer que le rehaussement de l'image est au moins en partie dépendante du passage de l'iode à travers la barrière hémato-encéphalique défectueuse et de son accumulation au sein de la lésion et en dehors du compartiment sanguin. Le rehaussement des images des lésions non tumorales, comme des malformations artérioveineuses et des anévrysmes, est probablement dépendant de la teneur en iode du volume sanguin circulant. Les études montrent que l'obtention d'un rehaussement satisfaisant nécessite des taux sanguins en iode équilibrés de 100 mg/dL dans la plupart des cas. Il est possible de parvenir à de tels taux en réalisant une perfusion rapide d'environ 30 à 40 grammes d'iode.

Dans la tomodensitométrie cérébrale, le produit de contraste ne s'accumule pas dans le tissu cérébral normal du fait de la présence de la barrière hémato-encéphalique. L'augmentation de l'absorption des rayons X dans le cerveau normal est due à la présence du produit de contraste dans le compartiment sanguin. Une rupture de la barrière hémato-encéphalique, comme c'est le cas dans les tumeurs malignes du cerveau, permet au produit de contraste de s'accumuler au sein du tissu tumoral interstitiel ; le tissu cérébral normal avoisinant ne contient pas de produit de contraste.

#### Tomodensitométrie (TDM) du corps

Dans les tissus autres que ceux du système nerveux (au cours d'une TDM du corps), Hexabrix diffuse rapidement de l'espace vasculaire vers l'espace extra-vasculaire. L'augmentation de l'absorption des rayons X est liée à la circulation sanguine, à la concentration du produit de contraste et à l'absorption du produit de contraste par le tissu interstitiel en l'absence de toute barrière ; le rehaussement est ainsi dû aux différences relatives de diffusion extra-vasculaire entre le tissu normal et le tissu anormal, une situation qui est très différente de celle du cerveau.

Le rehaussement de la TDM permis par Hexabrix peut être utile pour poser le diagnostic de certaines lésions dans certaines régions du corps de manière plus sûre qu'il est possible avec une TDM sans produit de contraste ; il est également susceptible de fournir des informations supplémentaires sur les caractéristiques des lésions. Dans d'autres cas, le produit de contraste peut permettre de visualiser des lésions non détectées avec la TDM seule ou aider à définir des lésions suspectes observées à l'aide d'une TDM sans injection de produit de contraste.

Le profil pharmacocinétique d'Hexabrix s'est révélé variable dans les tissus normaux et anormaux. Le rehaussement semble être maximal dans un délai de 30 à 90 secondes suivant l'administration du bolus, ce qui signifie que le meilleur rehaussement peut être détecté par une série d'acquisitions successives de 2 à 3 secondes (« tomodensitométrie dynamique ») pendant cette période. L'imagerie dynamique peut améliorer le rehaussement et l'évaluation diagnostique des tumeurs et d'autres lésions telles que des abcès, et révèle parfois une maladie plus importante. Un kyste, ou une lésion similaire non vascularisée, peut être différencié de lésions

solides vascularisées par comparaison d'acquisitions avec et sans produit de contraste ; les lésions non vascularisées ne montrent aucune modification des valeurs de densité à l'inverse des lésions vascularisées qui, elles, montrent une augmentation de ces valeurs. Ces dernières peuvent être bénignes, malignes ou normales, mais il est peu probable qu'il s'agisse d'un kyste, d'un hématome ou d'une autre lésion non vascularisée.

Étant donné la faible osmolalité d'Hexabrix, l'augmentation du volume sanguin circulant est moins marquée que celle entraînée par les produits de contraste iodés traditionnels. Cela a été démontré par des mesures de l'hématocrite chez l'animal et est cohérent avec les valeurs moyennes du débit cardiaque observées lors d'études cliniques contrôlées. Dans quelques essais cliniques réalisés en double aveugle, Hexabrix a permis des réductions statistiquement significatives de certains troubles hémodynamiques et de la gêne ressentie par le patient (douleur) comparativement à des produits de contraste ayant une osmolalité plus élevée et une teneur et une concentration en iode différentes.

Hexabrix a entraîné des diminutions significatives mais transitoires de la fréquence respiratoire, une augmentation ou une diminution du pouls, des augmentations ou diminutions significatives post-injection des pressions artérielles systolique et diastolique, de la pression systolique du ventricule gauche et du ventricule droit, de la pression télédiastolique du ventricule gauche et du ventricule droit et de la pression artérielle pulmonaire.

Des modifications statistiquement significatives des paramètres biologiques ont été observées, comme par exemple une diminution de l'hémoglobine (Hb), des hématies, de l'hématocrite (Ht) et une lymphopénie relative et une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de la créatine-phosphokinase (CPK), de la lactico-déshydrogénase (LDH) et de la bilirubine ainsi qu'une diminution des taux sériques de sodium, de chlore, de potassium et de calcium. En ce qui concerne les anomalies électrocardiographiques, les arythmies et les modifications du segment ST, leur incidence était similaire pour Hexabrix 320 et pour l'amidotrizoate de méglumine/amidotrizoate de sodium (37 % d'iode).

Deux études ont évalué l'effet d'Hexabrix 320 sur l'EEG. Dans l'une d'elles, des modifications ont été observées chez un seul patient sur 16 ; ce patient présentait un coma de stade 1 et des signes d'hypertension intracrânienne avant l'examen. Dans l'autre étude, des ondes delta transitoires de bas voltage ont été observées à 5 reprises lors des 38 injections réalisées.

Les effets d'Hexabrix sur la fonction thyroïdienne en consisté en augmentations significatives mais légères de l'iode hormonal et de la triiodothyronine (T3) et en diminutions mineures de la reverse triiodothyronine (rT3). Aucune modification de la thyroïdostimuline (TSH) n'a été relevée. Hexabrix et l'acide diatrizoïque ont tous les deux activé les voies classique et alterne du système du complément *in vitro*.

Hexabrix 320 a une viscosité de 8,9 à 37 °C, comparé à celle de l'iotalamate de méglumine 52 % + iotalamate de sodium 26 % (40 % d'iode) qui est d'environ 9, à celle de l'iotalamate de méglumine 60 % (28,2 % d'iode) qui est d'environ 4 et à celle de l'amidotrizoate de méglumine 66 % + amidotrizoate de sodium 10 % (37 % d'iode) qui est d'environ 7,6 à 37 °C.

## INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Hexabrix 320 est indiqué dans l'angiographie cérébrale, l'artériographie périphérique, la coronarographie avec ou sans ventriculographie gauche, l'angiocardigraphie pédiatrique, l'angiographie numérisée par voie intraveineuse et dans la tomодensitométrie crânienne et du corps avec injection intraveineuse de produit de contraste. Il est également indiqué dans la phlébographie, l'arthrographie, l'urographie intraveineuse et l'hystérographie.

Hexabrix 200 est indiqué dans la phlébographie, dans l'angiographie numérisée par voie intra-artérielle et dans la tomодensitométrie du corps avec injection intraveineuse de produit de contraste.

## CONTRE-INDICATIONS

Hexabrix est contre-indiqué dans la myélographie et toute autre technique utilisant la voie intrathécale. Cette préparation ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux sévères ni chez les patients présentant une hypersensibilité aux sels de l'acide ioxaglique. Se reporter aux MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI concernant l'hypersensibilité à d'autres produits.

## MISES EN GARDE

Les produits de contraste iodés ioniques inhibent la coagulation sanguine *in vitro* davantage que ne le font les produits de contraste non ioniques. Néanmoins, il est prudent d'éviter le contact prolongé du sang avec des seringues contenant des produits de contraste ioniques.

Des accidents thromboemboliques graves, entraînant le décès dans de rares cas, à l'origine d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), ont été rapportés lors de la réalisation d'angiographies, avec les produits de contraste ioniques comme avec les produits de contraste non ioniques. La technique d'administration intravasculaire demande par conséquent la plus grande rigueur, en particulier lors d'angiographies, afin de réduire au minimum la survenue d'accidents thromboemboliques.

De nombreux facteurs, notamment la durée de l'examen, le type de cathéter et de seringue utilisé, les maladies sous-jacentes et les traitements médicamenteux concomitants, peuvent contribuer à la survenue d'accidents thromboemboliques. C'est la raison pour laquelle il est recommandé d'être méticuleux lors de la réalisation d'une angiographie, notamment en étant particulièrement attentif à la manipulation du guide métallique et du cathéter, à l'usage de systèmes de rampe et/ou de robinets à trois voies, à la purge fréquente du cathéter avec un sérum physiologique hépariné et en raccourcissant la durée de l'examen le plus possible. Il a été observé que l'emploi de seringues en plastique à la place de seringues en verre permettait de diminuer le risque de coagulation *in vitro* sans toutefois l'éliminer.

Des réactions graves ou mortelles ont été associées à l'administration de tous les produits radio-opaques iodés. Il est de la plus haute importance d'être prêt à traiter toute réaction au produit de contraste. Comme avec tout produit de contraste, des séquelles neurologiques graves, dont la paralysie permanente, sont susceptibles de survenir à la suite d'une angiographie cérébrale et l'injection dans des vaisseaux irrigant la moelle épinière. Il ne doit en aucun être effectué d'injection de produit de contraste après administration de vasopresseurs puisque ceux-ci potentialisent fortement les effets neurologiques.

Une réaction antérieure à un produit de contraste de structure chimique différente ou un antécédent d'hypersensibilité à l'iode ne constitue pas une contre-indication absolue à l'utilisation d'Hexabrix si l'intérêt du patient rend essentielle la pratique de l'examen. L'injection est cependant à effectuer avec la plus grande prudence chez ces patients et des mesures préventives doivent être envisagées. (Voir PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Généralités).

L'utilisation de produits de contraste par voie intravasculaire présente un risque certain chez les patients connus pour avoir un myélome multiple. Dans de tels cas, une anurie est apparue, entraînant une urémie progressive, une insuffisance rénale et finalement le décès. Bien que ni le produit de contraste ni la déshydratation n'aient pu être incriminés de manière isolée dans la survenue d'une anurie dans le myélome, on a avancé l'hypothèse selon laquelle les deux ensemble pouvaient constituer des facteurs à l'origine de ces effets. Le risque n'est pas une contre-indication chez les patients porteurs de myélome ; il est toutefois déconseillé d'instaurer une restriction hydrique lors de la préparation à l'examen de ces patients car cela peut favoriser la précipitation de protéines du myélome dans les tubules rénaux. Aucune forme de traitement, y compris la dialyse, n'a permis d'inverser l'effet. La présence possible d'un myélome, qui survient le plus souvent après 40 ans, doit être envisagée avant toute administration intravasculaire d'un produit de contraste.

L'administration de produits radio-opaques impose la plus grande prudence chez les patients atteints d'un phéochromocytome ou pour lesquels la tumeur est suspectée. Si l'investigateur juge que les bénéfices possibles de l'examen l'emportent sur les risques possibles, la quantité de produit radio-opaque injectée doit être la plus faible possible. Une surveillance de la pression artérielle doit être assurée tout au long de l'examen et des mesures thérapeutiques doivent avoir été prévues dans l'éventualité d'une crise hypertensive.

L'administration intravasculaire de produits de contraste peut favoriser une falciformation chez les sujets qui sont atteints d'une forme homozygote de drépanocytose. La restriction hydrique est déconseillée. Chez les patients présentant une maladie rénale avancée, les produits de contraste iodés doivent être utilisés avec prudence, et uniquement lorsque l'examen le nécessite, puisque l'élimination du produit peut être altérée. Un risque supplémentaire est possible chez les patients atteints à la fois de troubles rénaux et de troubles hépatiques, chez ceux présentant une hypertension artérielle sévère ou une insuffisance cardiaque congestive ainsi que chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

## PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### Généralités

Les explorations diagnostiques faisant appel à des produits de contraste iodés par voie intravasculaire doivent être pratiquées sous la responsabilité d'un médecin compétent et ayant l'expérience de la technique devant être employée.

Les techniques utilisant un produit de contraste comportent toutes un risque certain d'effets indésirables. Si la plupart sont mineurs, des effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital ou entraînant la mort sont susceptibles de survenir sans signe avant-coureur. Le rapport bénéfice/risque doit toujours être soigneusement pesé avant de réaliser ce type de technique.

Un chariot parfaitement équipé pour les urgences ou un matériel équivalent, ainsi qu'un personnel formé à reconnaître et à traiter les effets indésirables de toute intensité ou les situations qui peuvent apparaître du fait de l'examen, doivent toujours être disponibles immédiatement. La survenue d'un effet indésirable grave impose d'interrompre immédiatement l'administration et d'instaurer un traitement adapté. Compte tenu de la possibilité d'effets indésirables graves d'apparition tardive, le matériel d'urgence et le personnel compétent doivent être encore disponibles au moins 30 à 60 minutes après l'administration.

Certains effets indésirables sévères, menaçant le pronostic vital, semblent indiquer une hypersensibilité au produit radio-opaque, ce qui a conduit à l'utilisation de plusieurs méthodes de tests de provocation préalablement à l'examen, dont aucune n'est suffisamment fiable pour prédire des effets indésirables sévères. Il n'a pas été établi de relation probante entre les effets indésirables sévères et les réactions antigène/anticorps ou d'autres manifestations allergiques.

La possibilité d'une réaction idiosyncrasique chez des patients ayant précédemment reçu un produit de contraste sans effet contraire doit toujours être envisagée. Des antécédents d'asthme bronchique ou d'allergie, d'antécédents familiaux d'allergie ou de réaction antérieure d'hypersensibilité à un autre produit de contraste nécessitent une attention particulière. De tels antécédents, qui suggèrent une sensibilité à l'histamine et par conséquent une prédisposition à des réactions, peuvent se révéler plus exacts pour prédire un risque de réaction qu'un test de provocation réalisé avant l'examen, bien qu'ils ne permettent pas forcément de préciser la sévérité ou le type de réaction au niveau individuel. L'existence de tels antécédents ne constitue pas, en soi une contre-indication à l'utilisation d'un produit de contraste lorsqu'une exploration diagnostique est jugée essentielle, mais elle incite à la prudence.

Un traitement préventif à base de corticoïdes et d'antihistaminiques doit être envisagé chez les patients présentant des antécédents allergiques importants, une réaction antérieure à un produit de contraste ou un test de provocation positif. L'incidence des réactions chez ces patients est en effet deux à trois fois plus élevée que dans la population générale. L'administration de doses adaptées de corticoïdes doit être instaurée suffisamment tôt avant l'injection du produit de contraste pour être efficace, et elle doit être poursuivie tout au long de l'injection et pendant les 24 heures suivant l'injection. Les antihistaminiques sont à administrer dans un délai de 30 minutes précédant l'injection du produit de contraste. En raison d'une incompatibilité chimique, une seringue distincte doit être utilisée pour cette injection.



Le test le plus couramment utilisé pour déterminer l'hypersensibilité au produit de contraste consiste à injecter lentement 0,5 à 1 mL du produit, par voie intraveineuse, avant de procéder à l'injection de la dose complète. Il est à noter que l'absence de réaction à la dose utilisée pour le test ne permet pas d'exclure la survenue d'une réaction à la dose complète. Si la dose test (ou l'injection diagnostique ultérieure) provoque un effet néfaste, il doit être mis fin à l'examen et des mesures appropriées sont alors mises en œuvre pour corriger la réaction indésirable. Dans de rares cas, les réactions à la dose test peuvent être extrêmement sévères ; une surveillance étroite du patient et des moyens permettant le traitement en urgence sont par conséquent indiqués.

Une insuffisance rénale a été rapportée chez des patients présentant une dysfonction hépatique et à qui avait été administré par voie orale un produit de contraste pour cholécystographie suivi d'une injection intravasculaire d'un produit radio-opaque iodé. Le même phénomène a été observé chez des patients atteints de maladie rénale chronique silencieuse, en particulier des diabétiques et des hypertendus.

L'administration d'Hexabrix doit être différée chez les patients atteints de troubles hépatiques ou biliaires et ayant récemment ingéré un produit de contraste pour cholécystographie. Chez ces patients en particulier, il ne doit y avoir aucune restriction hydrique et toutes les mesures doivent être prises pour maintenir une hydratation normale, préalablement à l'administration du produit de contraste. La déshydratation est en effet l'élément le plus important dans la survenue d'une altération rénale ultérieure. Il n'est pas nécessaire d'instaurer une restriction hydrique, elle peut s'avérer dangereuse et est déconseillée en ce qui concerne les explorations uro-angiographiques. Un bilan fonctionnel rénal doit être effectué avant l'injection de la préparation en raison de la survenue possible d'une atteinte rénale ou de son aggravation. Il convient de respecter un intervalle minimum de 48 heures entre les examens, notamment chez les patients ayant une réserve fonctionnelle réduite.

La prudence est de mise lors de la réalisation d'explorations utilisant des produits de contraste chez des patients présentant une homocystinurie ou une endotoxémie et chez ceux ayant une température corporelle élevée. Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée chez des patients atteints de néphropathie diabétique ainsi que chez des patients non diabétiques prédisposés (souvent des sujets âgés présentant une maladie rénale préexistante) suite à l'administration de produits de contraste iodés. Une évaluation soigneuse des risques possibles s'impose avant de pratiquer ces explorations radiologiques chez de tels patients.

Une anesthésie générale peut être indiquée pour la réalisation de certains examens chez certains patients. Toutefois, une incidence accrue d'effets indésirables a été rapportée chez ces patients. Elle pourrait être attribuable à l'incapacité du patient à reconnaître les symptômes ou à l'effet hypotenseur de l'anesthésie qui peut allonger le temps de circulation et prolonger le temps de contact avec le produit de contraste.

Les cas de crise aiguë thyrotoxique apparus après administration intravasculaire de produits radio-opaques iodés chez des patients en hyperthyroïdie ou présentant un nodule thyroïdien autonome, conduisent à préconiser l'évaluation de ce risque supplémentaire chez de tels patients avant administration du produit. Les produits de contraste iodés sont susceptibles d'altérer les résultats de l'exploration biologique de la fonction thyroïdienne. Lorsqu'il est indiqué, ce bilan doit être effectué préalablement à l'administration de cette préparation.

Il convient d'être particulièrement attentif chez les patients présentant une pression intracrânienne élevée, une thrombose ou une embolie cérébrale, des lésions cérébrales primitives ou métastatiques, une hémorragie méningée, un spasme artériel ou des accidents ischémiques transitoires, ainsi qu'en cas de rupture de la barrière hémato-encéphalique ou d'allongement du temps de transit du produit de contraste dans le réseau vasculaire cérébral. En effet, une détérioration clinique, des convulsions et des complications neurologiques graves temporaires ou permanentes (AVC, aphasie, cécité corticale, etc.) peuvent survenir après injection intraveineuse ou intra-artérielle de doses de produit de contraste relativement importantes. Chez de tels patients, et chez les patients dans un état clinique instable ou critique, toute exploration utilisant un produit de contraste par voie intravasculaire ne sera pratiquée que si le médecin juge que les bénéfices attendus l'emportent sur les risques possibles, la dose étant alors réduite au strict minimum.

Selon des cas rapportés dans la littérature, les patients sous bêta-bloquants pourraient être davantage prédisposés aux effets indésirables sévères des produits de contraste. En même temps, le traitement des réactions allergiques/anaphylactoïdes chez ces patients est plus difficile. L'adrénaline doit être administrée avec prudence car il se peut qu'elle n'ait pas les effets habituels. D'un côté, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus fortes d'adrénaline pour venir à bout du bronchospasme, mais de l'autre ces doses peuvent conduire à une stimulation excessive des récepteurs alpha adrénergiques se traduisant par une hypertension artérielle, une bradycardie réflexe et un bloc auriculo-ventriculaire, ainsi qu'à une aggravation possible du bronchospasme. Plutôt que d'utiliser de fortes doses d'adrénaline, il est possible d'instaurer un traitement symptomatique vigoureux à base de solutés de remplissage ou d'agonistes bêta pour traiter le bronchospasme, dont le salbutamol ou l'isoprénaline par voie parentérale, et de noradrénaline pour traiter l'hypotension.

### Grossesse : Catégorie B

Des études de reproduction ont été menées chez le rat et le lapin à des doses atteignant jusqu'à deux fois la dose maximale chez le patient adulte. Elles n'ont pas mis en évidence d'élément permettant de conclure à une baisse de la fertilité ou à des effets délétères pour le fœtus qui soient dus à Hexabrix. Il est toutefois établi qu'Hexabrix traverse le placenta et atteint les organes et les tissus du fœtus. Il n'existe cependant pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ne reflétant pas toujours la réponse chez l'homme, ce produit ne sera utilisé chez la femme enceinte que si le besoin en est manifeste.

Allaitement :

Les produits de contraste étant excrétés dans le lait maternel et la survenue de réactions indésirables graves à Hexabrix chez les enfants allaités étant possible, la décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement et de le remplacer par une alimentation au biberon pendant au minimum 24 heures suivant l'administration de ce produit, soit de ne pas administrer le produit en prenant en compte l'importance du produit pour la mère. (Les précautions d'emploi spécifiques à un examen particulier sont commentées dans le texte relatif à cet examen).

EFFETS INDÉSIRABLESGénéralités :

**REMARQUE :** Comme Hexabrix est un produit de contraste iodé par voie intravasculaire, tous les effets indésirables et la toxicité associés à cette classe pharmaceutique sont possibles, ce qu'il faut garder à l'esprit lors de l'administration d'Hexabrix. Les effets indésirables accompagnant l'utilisation de produits de contraste iodés sont habituellement légers et transitoires, bien qu'il ait été observé des réactions sévères menaçant le pronostic vital, voire entraînant le décès. Compte tenu de la possibilité de réactions graves à la technique d'examen elle-même ou au produit radio-opaque, il est nécessaire de prévoir des moyens et un personnel bien formé pour intervenir en urgence dans l'un ou l'autre cas. Des effets indésirables graves d'apparition tardive ayant été rapportées, le matériel d'urgence et le personnel doivent être encore disponibles 30 à 60 minutes après l'examen.

Les effets indésirables sont des nausées, des vomissements, une rougeur de la face et une sensation de chaleur corporelle. Ces effets sont généralement de courte durée.

D'autres effets indésirables existent :

Réactions d'hypersensibilité :

Manifestations cutanées d'une urticaire avec ou sans prurit, érythème et éruption maculo-papuleuse, sécheresse buccale, glossite allergique, hypersudation, symptômes conjonctivaux, œdème facial, œdème périphérique et œdème de Quincke.

Les symptômes relatifs au système respiratoire comprennent des éternuements, une congestion nasale, une toux, une suffocation, une dyspnée, une sensation d'oppression thoracique et une respiration sifflante, qui peuvent être les premières manifestations de réactions plus sévères et peu fréquentes à type de crises d'asthme, de laryngospasmes et de bronchospasmes avec ou sans œdème, d'œdèmes pulmonaires, d'apnée et de cyanose. Dans de rares cas, ces réactions de type allergique peuvent évoluer vers un choc anaphylactique potentiellement fatal avec perte de connaissance et coma ainsi que troubles cardiovasculaires graves.

### Effets indésirables cardiovasculaires :

Vasodilatation généralisée, bouffées vasomotrices et spasmes veineux. Peu fréquemment, thrombose ou, rarement, thrombophlébite. Des cas extrêmement rares de coagulation intravasculaire disséminée entraînant le décès ont été rapportés. Les effets indésirables cardiovasculaires sévères comprennent de rares cas de choc hypotensif, d'insuffisance coronarienne, d'arythmie cardiaque, de fibrillation et d'arrêt cardiaque. Ces réactions sévères sont habituellement réversibles si leur prise en charge est rapide et adaptée ; des décès sont toutefois survenus.

### Effets indésirables neurologiques :

Spasme, convulsions, aphasie, syncope, parésie, paralysie, perte du champ visuel qui est généralement transitoire mais peut être permanente, coma et décès.

### Autres effets indésirables :

Céphalées, tremblements, secousses musculaires, frissons sans fièvre, hyperthermie et étourdissements, oligurie ou autre néphropathie. Les valeurs des paramètres biologiques suivants ont été modifiées : diminution des lymphocytes, de l'hémoglobine, des hématies, de l'hématocrite et des taux sériques de sodium, chlore, potassium et calcium. Une augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine a été rapportée.

### Réactions à la technique :

Extravasation avec sensation douloureuse de brûlure, hématomes, ecchymose et nécrose tissulaire, vasoconstriction due au débit de l'injection, thrombose et thrombophlébite, saignement, perforation et dissection de vaisseaux sanguins, mobilisation des plaques d'athérome, lésions des organes avoisinants. (Les réactions indésirables spécifiques à un examen particulier sont commentées dans le texte relatif à cet examen).

## TRAITEMENT DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES AUX PRODUITS DE CONTRASTE

Les produits de contraste doivent être administrés uniquement par des médecins ayant une bonne connaissance du traitement d'urgence de toutes les réactions indésirables aux produits de contraste. La prise en charge de réactions sévères nécessite de faire appel à d'autres professionnels compétents tels que des cardiologues, des internistes et des anesthésistes.

Des indications générales du traitement des réactions indésirables sont présentées ci-dessous.

Ces indications générales ne prétendent pas constituer un manuel complet sur le traitement des réactions indésirables aux produits de contraste ni sur la réanimation cardio-pulmonaire. Le médecin se reportera aux textes appropriés sur le sujet.

Il est entendu que les établissements hospitaliers ou les médecins eux-mêmes ont déjà des protocoles adaptés en place et que les circonstances peuvent imposer le recours à des mesures supplémentaires ou différentes.

Concernant les réactions allergiques mineures : (si jugé nécessaire).

L'administration intraveineuse ou intramusculaire d'un antihistaminique comme le chlorhydrate de diphenhydramine 25-50 mg est généralement suffisante (contre-indiquée chez les épileptiques). La somnolence qui en résulte impose de s'assurer que les patients ambulatoires ne rentrent pas chez eux en voiture ou à pied sans être accompagné.

Concernant les réactions majeures ou mettant en jeu le pronostic vital :

Une réaction majeure peut se manifester par des signes et des symptômes de collapsus cardiovasculaire, des difficultés respiratoires sévères et un dysfonctionnement du système nerveux. Des convulsions, un coma et un arrêt cardiorespiratoire peuvent alors survenir.

Les mesures suivantes doivent être envisagées :

1. Mettre en route un traitement d'urgence immédiatement – surveiller étroitement les signes vitaux.
2. Faire venir l'équipe de réanimation – ne pas laisser le patient sans surveillance.
3. Veiller à ce que les voies respiratoires soient libres – éviter les fausses routes.
4. Mettre sous respiration artificielle si le patient ne respire pas.
5. Administrer de l'oxygène, si nécessaire.
6. Pratiquer un massage cardiaque externe en cas d'arrêt cardiaque.
7. Mettre en place une voie pour l'administration IV du traitement en démarrant la perfusion du soluté approprié (sérum glucosé à 5 %).

8. Les traitements médicamenteux doivent être administrés de manière judicieuse en fonction du type et de la sévérité de la réaction. Il est impératif d'assurer un suivi attentif afin d'être à même de détecter les effets indésirables de tous les produits administrés :
- a) Hydrocortisone soluble 500 à 1000 mg IV pour les réactions allergiques/anaphylactiques aiguës
  - b) Solution d'adrénaline à 1/1000 (en présence d'une anoxie, elle peut entraîner une fibrillation ventriculaire ; PRUDENCE chez les patients sous bêtabloquants. Voir PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).
    - i) 0,2 à 0,4 mL par voie sous-cutanée pour les réactions allergiques sévères.
    - ii) en cas d'extrême urgence, possibilité d'administrer 0,1 mL par minute, correctement dilué, par voie intraveineuse jusqu'à obtention de l'effet désiré. Ne pas dépasser 0,4 mL.
    - iii) en cas d'arrêt cardiaque, possibilité d'administrer 0,1 à 0,2 mL, correctement dilué, par voie intracardiaque.
  - c) Pour l'hypotension (surveillance étroite de la pression artérielle) :
    - i) Chlorhydrate de phényléphrine 0,1 à 0,5 mg, correctement dilué, en injection IV lente ou en perfusion IV lente

**OU**

- Bitartrate de noradrénaline 4 mL d'une solution à 0,2 % dans 1000 mL d'un sérum glucosé à 5 % par goutte-à-goutte.
- d) Bicarbonate de soude à 5 % ; 50 mL par voie IV toutes les 10 minutes en fonction de ce qui est nécessaire pour combattre une acidose suite à un arrêt cardiaque.
  - e) Atropine 0,4 à 0,6 mg par voie IV pour augmenter le rythme cardiaque dans un contexte de bradycardie sinusale. Peut permettre de corriger un bloc du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré.
  - f) Pour venir à bout de convulsions :
    - i) Pentobarbital sodique 50 mg en doses fractionnées lentement par voie IV (contre-indiqué en présence d'une cyanose)

**OU**

- ii) Diazépam 5 à 10 mg lentement par voie IV avec adaptation de la dose selon la façon dont répond le patient.
9. Une défibrillation, l'administration d'antiarythmiques et l'instauration de mesures d'urgence et de médicaments supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires.
10. Transférer le patient en unité de soins intensifs où il pourra bénéficier d'une surveillance et de traitements complémentaires, lorsque cela est possible.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Les effets indésirables d'un surdosage mettent en jeu le pronostic vital et touchent principalement le système pulmonaire, le système cardiovasculaire et le système nerveux central. La prise en charge d'un surdosage a pour but de maintenir l'ensemble des fonctions vitales, en instaurant rapidement le traitement requis. Les sels d'ioxaglate sont faiblement liés à l'albumine sérique et sont principalement éliminés par voie rénale.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il est conseillé qu'Hexabrix soit à la température du corps ou proche de cette température lors de son injection. Éliminer le produit non utilisé. Il doit être demandé au patient de ne pas prendre le repas précédant l'examen, mais on veillera à ce qu'il ne soit pas déshydraté. Il est possible d'administrer une prémédication comme par exemple un barbiturique, un anxiolytique ou un antalgique avant l'examen.

Un cliché préliminaire est recommandé pour vérifier la position du patient et les facteurs d'exposition aux rayons X préalablement à l'injection du produit de contraste.

La survenue d'une réaction mineure pendant l'administration impose d'interrompre l'injection jusqu'à disparition de la réaction. Il doit être mis fin à l'injection immédiatement en cas de réaction majeure.

En raison d'une incompatibilité chimique possible, l'administration concomitante d'un autre produit dans la seringue ou la tubulure de perfusion est strictement interdite.

Il convient de respecter un délai entre les injections qui soit suffisant pour permettre la disparition des troubles hémodynamiques.

La perméabilité du vaisseau et la position de l'extrémité du cathéter ou de l'aiguille doivent être vérifiées à l'aide d'une dose pilote faible avant d'injecter la dose complète. L'extrémité du cathéter doit en permanence être exempte de sang aspiré.

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle recherchant d'éventuelles particules ou un changement de couleur préalablement à l'administration. Le flacon ne doit pas être utilisé dans l'un ou l'autre cas.

Les produits de contraste ne doivent pas être transférés dans d'autres systèmes d'administration, sauf quand ils doivent être utilisés immédiatement.

## ANGIOGRAPHIE CÉRÉBRALE

Hexabrix 320 permet de visualiser le réseau vasculaire cérébral à l'aide de l'une des techniques établies.

### Préparation du patient

Une prémédication adaptée peut être administrée. L'introduction du cathéter ou de l'aiguille est normalement réalisée sous anesthésie locale. Il est rare qu'une anesthésie générale soit nécessaire. (Voir PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Généralités).

### Précautions d'emploi

Outre les précautions générales décrites précédemment, l'angiographie cérébrale est à pratiquer avec une prudence toute particulière chez les patients présentant une artériosclérose à un stade avancé, une hypertension artérielle sévère, une décompensation cardiaque, une sénilité, une thrombose cérébrale récente, une embolie ou une hémorragie méningée, ou ayant récemment présenté une crise migraineuse.

### Effets indésirables

Les principales causes des effets indésirables d'une angiographie cérébrale semblent être liées à des injections répétées du produit de contraste, à l'administration de doses plus fortes que celles recommandées, à la présence d'une plaque d'athérome occlusive, ainsi qu'à la méthode et à la technique d'injection.

Les effets indésirables sont normalement légers et transitoires. Une sensation de chaleur est fréquemment ressentie au niveau du visage et du cou. De façon peu fréquente, une sensation de brûlure a été observée. Des hallucinations visuelles transitoires ont été rapportées.

Les effets indésirables neurologiques graves associés à l'angiographie cérébrale consistent en accidents vasculaires cérébraux, amnésie, hémiparésie, perte du champ visuel, cécité corticale, aphasie, état confusionnel, désorientation, hallucination, convulsions, coma et décès.

Les effets indésirables cardiovasculaires susceptibles de survenir assez fréquemment sont la bradycardie et soit une augmentation soit une diminution de la pression artérielle systémique. Les modifications de la pression artérielle sont transitoires et ne nécessitent habituellement aucun traitement.



### Posologie habituelle

La posologie habituelle d'Hexabrix 320 employée chez l'adulte varie en fonction du site et de la méthode d'injection ainsi que de l'âge et de l'état du patient. La fourchette de doses habituelle chez l'adulte est de 6 à 12 mL pour une artériographie de l'artère carotide primitive, elle est de 5 à 10 mL pour une artériographie vertébrale et de 30 à 50 mL pour l'injection du produit dans la crosse de l'aorte (études quadritronculaires).

Ces doses peuvent être répétées si indiqué. La dose totale par examen doit être limitée à la quantité minimum nécessaire à l'exploration diagnostique.

### ANGIOGRAPHIE NUMÉRISÉE INTRA-ARTÉRIELLE

Hexabrix 200 est indiqué dans l'angiographie numérisée par voie intra-artérielle, car avec cette technique des concentrations plus faibles en iode permettent d'obtenir des images diagnostiques. Les autres avantages de la technique sont une moindre utilisation de produit de contraste et un besoin réduit de pratiquer un cathétérisme artériel sélectif. Cependant, l'injection dans la crosse de l'aorte peut se révéler insuffisante pour une visualisation du réseau vasculaire intracrânien et des petites branches aortiques.

### Préparation du patient

L'angiographie numérisée intra-artérielle ne nécessite aucune préparation particulière du patient. Cependant, il est conseillé de s'assurer que le patient est bien hydraté préalablement à la réalisation de l'examen.

### Précautions d'emploi

Outre les précautions générales décrites précédemment, les risques liés à l'angiographie numérisée intra-artérielle sont ceux habituellement associés à l'angiographie cérébrale et aux techniques de cathétérisme. Suite à l'examen, l'hémostase est obtenue par compression douce, suivie d'une observation et d'une immobilisation du membre pendant plusieurs heures afin de prévenir toute hémorragie à partir du point de ponction artériel. Les mouvements du patient, respiration et déglutition comprises, peuvent entraîner des artéfacts et donc une détérioration de l'image ne permettant pas d'interprétation diagnostique.

### Posologie habituelle chez l'adulte (Hexabrix 200)

En règle générale, la dose et la concentration de produit utilisées dans l'angiographie numérisée sont inférieures d'au moins 50 % environ à celles des techniques conventionnelles. La posologie et le débit d'injection varient en fonction du site d'injection et de la région à examiner.

Les doses suivantes par injection sont fournies à titre indicatif. Les injections peuvent être répétées si nécessaire. Il est conseillé de réaliser l'injection à un débit plus ou moins égal à celui du vaisseau dans lequel le produit est injecté.

Artères carotides	6 – 10 mL
Artères vertébrales	4 - 8 mL
Crosse de l'aorte (étude quadritronculaire)	25 – 50 mL
Artère sous-clavière ou artère humérale	2 – 10 mL
Artères fémorales	8 – 10 mL

### ARTÉRIOGRAPHIE PÉRIPHÉRIQUE

Hexabrix 320 peut être injecté pour visualiser la circulation artérielle périphérique. Des images des membres supérieurs et inférieurs peuvent être obtenues à l'aide des techniques qui ont fait leurs preuves.

#### Préparation du patient

L'examen est normalement pratiqué sous anesthésie locale. Dans de rares cas, une anesthésie générale peut être nécessaire (Voir PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Généralités).

Une radiographie préliminaire est habituellement réalisée préalablement à l'injection du produit de contraste.

#### Précautions d'emploi

Outre les précautions générales décrites précédemment, des diminutions modérées de la pression artérielle surviennent fréquemment à la suite des injections intra-artérielles. Ces diminutions sont généralement transitoires et ne nécessitent aucun traitement. Une surveillance de la pression artérielle doit cependant être assurée pendant environ 10 minutes après l'injection.

L'injection du produit de contraste impose une extrême prudence afin d'éviter toute extravasation et une fluoroscopie est recommandée. Ceci est particulièrement important chez les patients présentant une affection artérielle grave (thromboangéite oblitérante, ischémie, thrombose ou occlusion, par exemple). Lorsque les injections sont effectuées dans l'aorte distale pour les explorations du lit d'aval aorto-iliaque, l'éventualité d'une injection accidentelle d'une forte dose dans une branche de l'aorte ou d'une dissection intra-murale doit être prise en compte.

Pour prévenir de tels incidents, la position de l'extrémité du cathéter ou de l'aiguille doit être soigneusement évaluée. Des pulsations doivent être perceptibles dans l'artère où il est prévu d'injecter le produit. Une dose faible, de 1 à 2 mL, est à administrer pour repérer la position exacte de l'aiguille ou de l'extrémité du cathéter. Une douleur prononcée, une paresthésie ou des spasmes musculaires périphériques survenant au cours de l'injection peuvent imposer l'interruption de l'examen et une réévaluation du positionnement de l'extrémité du cathéter ou de l'aiguille.

La plus grande prudence est indispensable pour éviter qu'un bolus volumineux ne pénètre dans une branche aortique. Une nécrose mésentérique, une pancréatite aiguë, une oligurie et de graves complications neurologiques, notamment des paraplégies et tétraplégies, ont été rapportées. Il est possible qu'elles soient attribuables à une dose trop forte injectée dans une branche aortique ou des troncs artériels irrigant les artères spinales ou à un temps de contact prolongé du produit de contraste concentré sur le tissu du système nerveux central. Des facteurs peuvent contribuer au temps de contact prolongé : circulation réduite, occlusions aortiques distales par rapport au site d'injection, compression abdominale, hypotension, anesthésie générale ou administration de vasopresseurs. Si ces conditions sont présentes, qu'elles soient préexistantes ou nouvelles, la nécessité de pratiquer ou de poursuivre l'examen doit être soigneusement évaluée et on veillera à utiliser la dose la plus faible tout en limitant au maximum le nombre d'injections et en respectant des intervalles appropriés entre les injections. Suite à un cathétérisme, l'hémostase est obtenue par compression douce, suivie d'une observation et d'une immobilisation du membre pendant plusieurs heures afin de prévenir toute hémorragie à partir du point de ponction artériel.

#### Effets indésirables

Outre les précautions générales décrites précédemment, des cas d'extravasation, d'hématome, de gangrène, d'hémorragie et de thrombose ont été observés. Des lésions du plexus brachial ont été rapportées suite à une injection dans l'artère axillaire. Un anévrisme disséquant, une fistule artérioveineuse sont des complications supplémentaires.

#### Posologie habituelle

La dose unique chez l'adulte pour les explorations du lit d'aval aorto-iliaque est de 20 à 60 mL ; pour l'artère iliaque primitive, l'artère iliaque externe et les artères fémorales elle est de 10 à 40 mL ; pour le membre supérieur elle est de 10 à 30 mL. Ces doses peuvent être répétées si indiqué. La dose totale par examen doit être limitée à la quantité minimum nécessaire à l'exploration diagnostique.

### CORONAROGRAPHIE AVEC OU SANS VENTRICULOGRAPHIE GAUCHE

#### Précautions d'emploi

Outre les précautions générales décrites précédemment, il est recommandé de ne pas pratiquer cet examen dans les 4 semaines suivant le diagnostic d'un infarctus du myocarde. Les conditions indispensables à la réalisation de cet examen sont un personnel expérimenté, une surveillance par appareil ECG et des moyens de réanimation et de cardioversion immédiatement disponibles.

Tout au long de l'examen, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance constante avec ECG continu et contrôle des signes vitaux. L'injection de quantités importantes de solutions hypertoniques dans les cavités cardiaques peut être à l'origine de troubles hémodynamiques significatifs.

Une prudence particulière s'impose chez les patients sous traitement par inhibiteurs calciques, quelques cas d'arythmie grave ayant été rapportés chez de tels patients.

### Effets indésirables

La plupart des patients présentent des modifications électrocardiographiques transitoires pendant l'examen. Les effets indésirables suivants sont survenus en relation avec l'administration de produits de contraste iodés intra-vasculaires : hypotension, choc, angor, infarctus du myocarde, arythmies cardiaques (bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) et arrêt cardiaque.

Des décès ont été rapportés. Ce type d'examen s'accompagne des complications suivantes : dissection des artères coronaires, mobilisation de plaques d'athérome, perforation, hémorragie et thrombose.

### Posologie habituelle

La fourchette de doses habituelle chez l'adulte est de 2 à 10 mL pour une coronarographie gauche et de 1 à 8 mL pour une coronarographie droite. Concernant une ventriculographie gauche, la dose unique habituelle chez l'adulte est de 35 à 40 mL. Ces doses peuvent être répétées si indiqué ; il est cependant nécessaire d'attendre quelques minutes entre les injections pour permettre la disparition des troubles hémodynamiques. La dose totale par examen doit être limitée à la quantité minimum nécessaire à l'exploration diagnostique.

## ANGIOCARDIOGRAPHIE PÉDIATRIQUE

L'angiocardiographie utilisant Hexabrix 320 peut être pratiquée à l'aide de n'importe quelle technique classique.

### Préparation du patient

Une hydratation normale du patient doit être assurée. Une prémédication appropriée peut être administrée.

### Mises en garde

Outre les mises en garde générales décrites précédemment, il convient de mettre en balance d'une part le risque inhérent de l'angiocardiographie chez le nourrisson cyanosé et d'autre part la nécessité de pratiquer l'examen. Une dose de 10 à 20 mL peut représenter un risque particulier chez le nourrisson d'un poids inférieur à 7 kg. Il est probable que ce risque soit fortement accru chez ce nourrisson en cas de surcharge cardiaque droite, d'insuffisance cardiaque et de réduction ou d'oblitération du lit vasculaire pulmonaire.

Le nourrisson cyanosé est davantage susceptible de présenter une apnée, une bradycardie ou d'autres arythmies, des effets indésirables de type cérébral, des perturbations électrolytiques et hémodynamiques. Comparé à l'adulte, le nourrisson est plus volontiers sujet aux convulsions, en particulier après des injections répétées.

#### Effets indésirables

L'injection de produits de contraste dans les cavités cardiaques ou les gros vaisseaux provoque des troubles hémodynamiques importants, notamment s'il s'agit d'une injection réalisée du côté droit. Selon le site d'injection et le moment de l'enregistrement, des perturbations significatives sont observées : chute du débit cardiaque, augmentation ou diminution des pressions ventriculaires (pression systolique du ventricule gauche et du ventricule droit, pression télédiastolique du ventricule gauche et du ventricule droit) et de la pression artérielle systémique, baisse de la pression artérielle périphérique en dessous des valeurs normales, bradycardie ou tachycardie, extrasystoles et autres arythmies. Ces perturbations risquent d'être plus prononcées si les injections répétées se succèdent rapidement.

Il est conseillé de surveiller les troubles hémodynamiques et d'attendre que les pressions artérielles jugées anormales dans les conditions de l'exploration radiologique soient revenues à leur niveau avant examen avant de poursuivre l'injection du produit radio-opaque. Il faut compter 15 minutes en règle générale.

#### Précautions d'emploi

Même si l'on attend des produits de contraste de basse osmolalité, comme Hexabrix, qu'ils entraînent moins d'effets indésirables liés à l'osmolalité et une gêne moins importante pour le patient, à type de douleur par exemple, il est souhaitable de surveiller étroitement les signes vitaux et les paramètres biologiques afin de pouvoir détecter d'éventuels effets indésirables survenant immédiatement ou à distance de l'examen (arythmies, perturbations électrolytiques et hémodynamiques).

#### Posologie habituelle

La dose unique moyenne d'Hexabrix 320 conseillée est de 1 mL/kg (fourchette : 0,5-2 mL/kg). La dose peut être répétée si indiqué. La dose totale par examen doit être limitée à la quantité minimum nécessaire à l'exploration diagnostique et ne doit normalement pas dépasser 4 mL/kg. Un délai suffisant (environ 15 minutes) devra être observé entre les injections pour permettre la disparition des troubles hémodynamiques.

## ANGIOGRAPHIE NUMÉRISÉE PAR VOIE INTRA VEINEUSE

L'angiographie numérisée par voie intraveineuse est un examen radiologique qui permet l'acquisition dynamique d'images du système artériel après injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé grâce à une amplification de l'image, une augmentation du signal de l'iode et un traitement informatique des données d'image. La soustraction des images obtenues avant et pendant le « premier passage artériel » du produit de contraste injecté fournit des images où n'apparaissent pas les tissus osseux ou mous.

Les régions explorées par angiographie numérisée intraveineuse sont les artères de la circulation brachio-céphalique, la crosse aortique, l'aorte abdominale et ses branches principales, y compris les artères des membres inférieurs.

### Préparation du patient

L'angiographie numérisée par voie intraveineuse ne nécessite aucune préparation particulière du patient. Il est toutefois conseillé de veiller à ce que le patient soit correctement hydraté préalablement à la réalisation de l'examen.

### Précautions d'emploi

Outre les précautions d'emploi générales décrites précédemment, les risques liés à une angiographie numérisée intraveineuse comprennent des injections intra-murales et la rupture ou la dissection de structures veineuses avec extravasation dans les tissus des membres ou du médiastin. Ce risque est réduit en effectuant des tests d'injection de produit de contraste sous fluoroscopie pour s'assurer que l'extrémité du cathéter est correctement positionnée ou encore que la veine a le calibre suffisant dans le cas où le cathéter est positionné dans un membre. Toutefois, lorsque la pression d'injection est élevée, l'extrémité du cathéter placée à l'origine dans une structure veineuse de gros calibre risque malgré tout de reculer dans une petite branche collatérale provoquant la rupture d'une petite veine avec extravasation dans les tissus voisins.

Les mouvements du patient, respiration et déglutition comprises, peuvent entraîner une mauvaise qualité de l'enregistrement responsable d'une détérioration de l'image ne permettant pas d'interprétation diagnostique. La coopération du patient est par conséquent essentielle.

### Effets indésirables

Rupture de structures veineuses avec extravasation dans les tissus ou le médiastin et forte douleur. Des cas de thrombophlébite, d'hypotension, d'arythmie, de complications neurologiques et d'insuffisance rénale ont été rapportés en lien avec l'angiographie numérisée intraveineuse.

### Posologie habituelle

Hexabrix 320 peut être injecté par voie intraveineuse pour réaliser l'acquisition dynamique d'images du système artériel avec couplage à un ordinateur à l'aide de n'importe quelle technique classique. La dose est habituellement administrée par un cathéter veineux qui est introduit dans une grosse veine, la veine cave supérieure ou la veine cave inférieure, en réalisant l'injection sous pression mécaniquement ou en effectuant rapidement l'injection manuellement.

Selon la région à explorer, la fourchette de doses habituelle chez l'adulte est de 30 à 50 mL par injection. Les injections peuvent être répétées si nécessaire. La dose totale par examen doit être limitée à la quantité minimum nécessaire à l'exploration diagnostique et ne doit pas dépasser 200 mL.

Le débit d'injection varie en fonction du site où a été positionné le cathéter et du calibre du vaisseau. Les injections dans un cathéter central sont habituellement effectuées à un débit compris entre 10 et 25 mL/seconde. Les injections par voie périphérique sont quant à elles réalisées à un débit compris entre 10 et 15 mL/seconde. Comme une partie du produit injecté peut parfois rester dans la veine du bras de manière prolongée, il peut être préférable de rincer la veine immédiatement à la suite de l'injection en utilisant une quantité adaptée (20 à 25 mL) de sérum glucosé à 5 % ou de sérum physiologique normal.

### TOMODENSITOMÉTRIE (TDM) AVEC REHAUSSEMENT DU CONTRASTE PAR VOIE INTRAVEINEUSE

La tomodensitométrie sans injection de produit de contraste pouvant fournir des informations suffisantes chez un patient donné, la décision d'utiliser un produit de contraste, qui signifie un risque supplémentaire, une exposition accrue aux rayonnements et éventuellement une absence de visibilité de certaines lésions, doit être fondée sur une évaluation approfondie des données cliniques et des résultats d'autres explorations radiologiques ou de TDM sans produit de contraste.

#### Tomodensitométrie crânienne

Hexabrix 320 peut être utile pour aider à établir la présence et l'ampleur de certaines tumeurs malignes telles que des tumeurs gliales (comprenant gliomes malins, glioblastomes, astrocytomes, oligodendrogliomes et gangliomes), des épendymomes, des médulloblastomes, des méningiomes, des névromes, des pinéalomes, des adénomes hypophysaires, des craniopharyngiomes, des séminomes et d'autres lésions métastatiques.

L'intérêt d'un rehaussement du contraste dans l'exploration de l'espace rétrobulbaire et dans les cas de gliomes de faible grade ou infiltrants n'a pas été démontré.

Le rehaussement des lésions est moins probable lorsque les lésions ont calcifié. À la suite d'un traitement, il est possible que le rehaussement d'une tumeur soit réduit voire inexistant. Concernant certaines tumeurs, il peut s'écouler un certain temps avant que le rehaussement soit maximal, d'où la nécessité dans ce cas de retarder les acquisitions.

### Pathologies non tumorales

L'utilisation d'Hexabrix 320 peut être bénéfique pour rehausser les images de lésions autres que des tumeurs. Les infarctus cérébraux d'apparition récente peuvent être mieux visualisés avec un rehaussement du contraste alors que certains infarctus sont peu visibles si des produits de contraste sont employés. L'utilisation de produits de contraste iodés améliore le rehaussement dans environ 60 % des infarctus cérébraux faisant l'objet d'une exploration dans un délai d'une à quatre semaines suivant l'apparition des symptômes. L'administration d'un produit de contraste peut également permettre de rehausser les sites d'infection évolutive.

Les malformations artério-veineuses et les anévrismes sont rehaussés. Le rehaussement de ces lésions vasculaires est probablement dépendant de la teneur en iode du volume sanguin circulant.

Les hématomes et les vaisseaux responsables d'hémorragies intra-parenchymateuses ne sont que rarement rehaussés. Cependant, dans les cas de caillot intra-parenchymateux, pour lesquels il n'existe pas d'explication clinique évidente, l'administration d'un produit de contraste peut être utile pour exclure la possibilité d'une malformation artérioveineuse associée. (Voire également PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

L'opacification du vermis inférieur après administration de produit de contraste a été à l'origine de diagnostics faussement positifs dans un certain nombre de cas alors que l'exploration était normale.

### Posologie habituelle

Chez l'adulte, la posologie habituelle d'Hexabrix 320 est de 1 à 2 mL/kg, sans dépasser 150 mL.

### Tomodensitométrie du corps

Hexabrix 320 et Hexabrix 200 peuvent être administrés pour rehausser des organes, des tissus et des vaisseaux sanguins du thorax, de l'abdomen ou du bassin. Des acquisitions continues ou multiples séparées par des intervalles de 1 à 3 secondes au cours des 30 à 90 secondes suivant l'injection du produit de contraste (tomodensitométrie dynamique) sont nécessaires pour démontrer les lésions rehaussables. Il n'a pas été identifié de sous-groupes de patients chez lesquels la réalisation d'acquisitions tardives pourrait être utile.



Les résultats rapportés manquent de cohérence et les tissus anormaux et normaux sont habituellement isodenses pendant le délai d'attente prévu avant la réalisation des acquisitions. Les risques d'un usage inconsidéré de produits de contraste sont bien connus et une telle utilisation est déconseillée. Actuellement, seules les explorations effectuées en ayant recours à des techniques de tomodensitométrie dynamique ont abouti à des résultats cohérents.

### Mise en garde

Les patients atteints de diabète sucré avec altération de la fonction rénale sont jugés présenter un risque accru d'insuffisance rénale aiguë à la suite de l'injection de fortes doses de produit de contraste nécessaires au rehaussement dans le cadre d'une tomodensitométrie.

Des convulsions et d'autres complications neurologiques graves sont survenues chez des patients porteurs de lésions cérébrales primitives ou métastatiques ou présentant une rupture de la barrière hémato-encéphalique suite à l'administration de produits radio-opaques iodés destinés au rehaussement d'images tomodensitométriques cérébrales.

### Préparation du patient

Le rehaussement effectué dans le cadre de la tomodensitométrie ne nécessite aucune préparation particulière du patient. Il est toutefois conseillé de veiller à ce que le patient soit correctement hydraté préalablement à la réalisation de l'examen. Chez les patients subissant un examen abdominal ou pelvien, l'opacification de l'intestin par produit de contraste oral dilué peut être précieuse pour l'interprétation des images.

### Précautions d'emploi

Outre les précautions d'emploi générales décrites précédemment, il est conseillé de veiller à ce que le patient soit bien hydraté préalablement à la réalisation de l'examen. Les mouvements du patient, notamment sa respiration, peuvent être responsables d'une très mauvaise qualité de l'image. La coopération du patient est par conséquent essentielle. L'utilisation d'un produit de contraste intravasculaire peut occulter des tumeurs chez des patients subissant une tomodensitométrie et conduire à des diagnostics faussement négatifs.

### Posologie habituelle chez l'adulte

Hexabrix 320 peut être injecté sous forme de bolus, de perfusion rapide ou en associant les deux types d'administration. Selon la région à examiner, des doses de 30 à 150 mL (0,5 à 2 mL/kg) peuvent être administrées. Lorsqu'un rehaussement prolongé est nécessaire, la dose peut atteindre 150 mL ; 25 à 50 mL sont alors injectés en bolus rapide et le reste est administré en perfusion.

Dans la tomodensitométrie du thorax, Hexabrix 200 a été utilisé en doses uniques de 60 mL. Pour un rehaussement prolongé, la dose totale a été de 200 mL, 40 à 80 mL ayant été injectés en bolus rapide et le reste ayant été administré en perfusion.

## PHLÉBOGRAPHIE

Hexabrix 320 et Hexabrix 200 peuvent être utilisés pour visualiser la circulation veineuse périphérique. Les phlébogrammes sont obtenus par injection ou perfusion dans une veine appropriée du membre supérieur ou inférieur.

### Précautions d'emploi

Outre les précautions d'emploi générales décrites précédemment, il est conseillé d'être particulièrement prudent lorsqu'une phlébographie a été demandée chez des patients pour lesquels il y a suspicion de thrombose, de phlébite, d'affection ischémique sévère, d'infection locale ou d'occlusion importante du système veineux.

L'injection du produit de contraste impose une extrême prudence afin d'éviter toute extravasation et une fluoroscopie est recommandée. Ceci est particulièrement important chez les patients présentant une maladie artérielle ou veineuse grave.

Les complications de l'exploration consistent en saignements, thrombose, thrombophlébite, gangrène et effets indésirables généraux majeurs.

### Posologie habituelle

La dose unique habituelle chez l'adulte est de 40 à 60 mL d'Hexabrix 320 (forme ayant la concentration maximale en iode de 32 %) en une seule injection pour un membre inférieur, la dose étant comprise entre 10 et 20 mL pour un membre supérieur.

Hexabrix 200 peut également être employé. L'opacification des veines profondes peut être moins importante qu'avec un produit de contraste plus concentré. La dose habituelle d'Hexabrix 200 est comprise entre 50 et 100 mL pour le membre inférieur et entre 15 et 30 mL pour le membre supérieur.

Une fois l'examen réalisé, le système veineux doit être rincé avec un sérum physiologique à 0,9 %. Un massage et la surélévation du membre sont également utiles pour en éliminer le produit de contraste.

## UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE

Suite à l'injection intraveineuse, Hexabrix 320 est rapidement éliminé par les reins. Hexabrix 320 peut être visualisé dans le parenchyme rénal une minute suivant l'injection du bolus. Dans la plupart des cas, la densité radiographique maximale dans les calices et les bassinets survient sous 7 à 12 minutes après injection. Chez les patients présentant une atteinte rénale sévère, la visualisation du produit de contraste peut être considérablement retardée, voire ne pas être possible du tout. Avec les produits de contraste hypo-osmolaires, il est possible que les calices et le bassinets soient moins distendus et paraissent moins denses. L'effet néphrographique peut être moins prononcé.

### Préparation du patient

Un régime pauvre en résidus la veille de l'examen et un laxatif la veille au soir peuvent être prescrits, sauf s'il y a contre-indication. La restriction hydrique est déconseillée et peut être dangereuse. Le maintien d'une hydratation normale est au contraire souhaitable.

### Précautions d'emploi

La fonction rénale du patient doit être suffisante. Une restriction hydrique n'améliorera pas la qualité du contraste chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale et elle augmentera le risque de lésions rénales induites par le produit de contraste. (Voir également MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Généralités, concernant la restriction hydrique préparatoire).

### Posologie habituelle

La fourchette de doses habituelle d'Hexabrix 320 est de 0,5 à 1 mL/kg, correspondant à une dose unique de 50 mL en moyenne chez l'adulte normal. La dose est injectée par voie intraveineuse, généralement en 30 à 90 secondes.

### ARTHROGRAPHIE

L'expérience acquise avec Hexabrix 320 indique que le remplissage des fissures étroites et des petites déchirures peut prendre davantage de temps car nécessitant un massage supplémentaire et une prise différée des clichés. La vitesse d'absorption du produit de contraste peut être réduite tout comme la sécrétion du liquide synovial et à la suite la dilution du produit.

### Précautions d'emploi

Outre les précautions d'emploi générales décrites précédemment, le risque d'infection rend impérative la pratique de l'examen dans le respect de règles d'asepsie strictes. Une arthrographie ne peut être réalisée en cas d'infection dans l'articulation ou à proximité. Un contrôle fluoroscopique doit être assuré pour veiller à ce que l'aiguille soit correctement introduite dans l'espace synovial et prévenir une injection extra-capsulaire, ce qui est douloureux et susceptible d'entraîner une incapacité de 24 à 48 heures. L'aspiration de liquide synovial présent en excès réduira la douleur à l'injection et empêchera la dilution du produit de contraste. Il est important d'éviter toute pression excessive lors de l'injection.

### Effets indésirables

Outre les effets indésirables généraux décrits précédemment, l'arthrographie peut provoquer une douleur ou une gêne articulaire qui reste généralement légère et transitoire, mais qui parfois peut être sévère et persister 24 à 48 heures après l'examen. Il est possible que survienne un épanchement nécessitant l'aspiration. Des effets indésirables généraux ont été observés.

### Posologie habituelle

L'arthrographie est habituellement réalisée sous anesthésie locale. La quantité de produit de contraste requise dépend de la taille de l'articulation où il est prévu d'effectuer l'injection et de la technique employée.

Chez l'adulte, les posologies suivantes pour des articulations normales sont fournies à titre indicatif, une quantité plus ou moins importante de produit de contraste pouvant s'avérer nécessaire pour une visualisation optimale des articulations.

Genou, hanche, épaule	5 à 15 mL
Temporo-mandibulaire	0,5 à 0,7 mL

Il est impératif de pratiquer un massage et une manipulation passive ou active pour une bonne répartition du produit dans l'espace articulaire et pour que les petites déchirures soient bien délimitées par le produit de contraste.

Le produit de contraste est habituellement employé en quantités plus faibles pour les examens en double contraste lors desquels de l'air ambiant filtré ou du dioxyde de carbone peuvent être utilisés pour l'exploration des articulations.

### HYSTÉROGRAPHIE

#### Préparation du patient

Il est préférable de pratiquer l'examen environ huit à dix jours après le début des règles. La patiente doit vider sa vessie avant l'examen.

#### Précautions d'emploi

La prudence est de mise chez les patientes suspectes de cancer du col utérin, de cancer de l'utérus ou de cancer des trompes afin d'éviter une extension possible de la lésion du fait de l'examen. L'examen est contre-indiqué chez la femme enceinte. Il ne doit pas être pratiqué pendant les règles ou en cas d'infection d'une quelconque partie de l'appareil génital ; son utilisation est déconseillée pendant 6 mois après la fin de la grossesse ou 30 jours après une conisation du col de l'utérus ou un curetage de l'endomètre. L'apparition tardive de douleurs et de fièvre (1 à 2 jours) peut évoquer une infection pelvienne.

#### Effets indésirables

Outre les effets indésirables généraux décrits précédemment, une fièvre et des douleurs, des crampes abdominales et une sensibilité à la palpation de l'abdomen ont été rapportées. Des effets indésirables généraux sont possibles.

#### Posologie habituelle

La quantité totale est variable selon les différences anatomiques et/ou les processus pathologiques. La dose habituelle est comprise entre 5 et 10 mL qui sont administrés lentement dans une canule sous surveillance fluoroscopique et sans pression excessive.

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### Principe actif

Dénomination commune : Acide ioxaglique

Nom chimique :

N-(2-hydroxyethyl)-2,4,6-triiodo 5-{2-[5-methylcarbamyl 2,4,6-triiodo 3-(N-methylacetamido)benzamido]acetamido}acide isophtalamique.

Formule moléculaire :



Poids moléculaire : 1269

Description :

Aspect : Poudre blanche, inodore.  
Solubilité : L'acide ioxaglique est légèrement soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme et le méthanol, mais il est très soluble dans le diméthylformamide.  
pKa : Le pKa de l'acide ioxaglique est égal à 2,97.

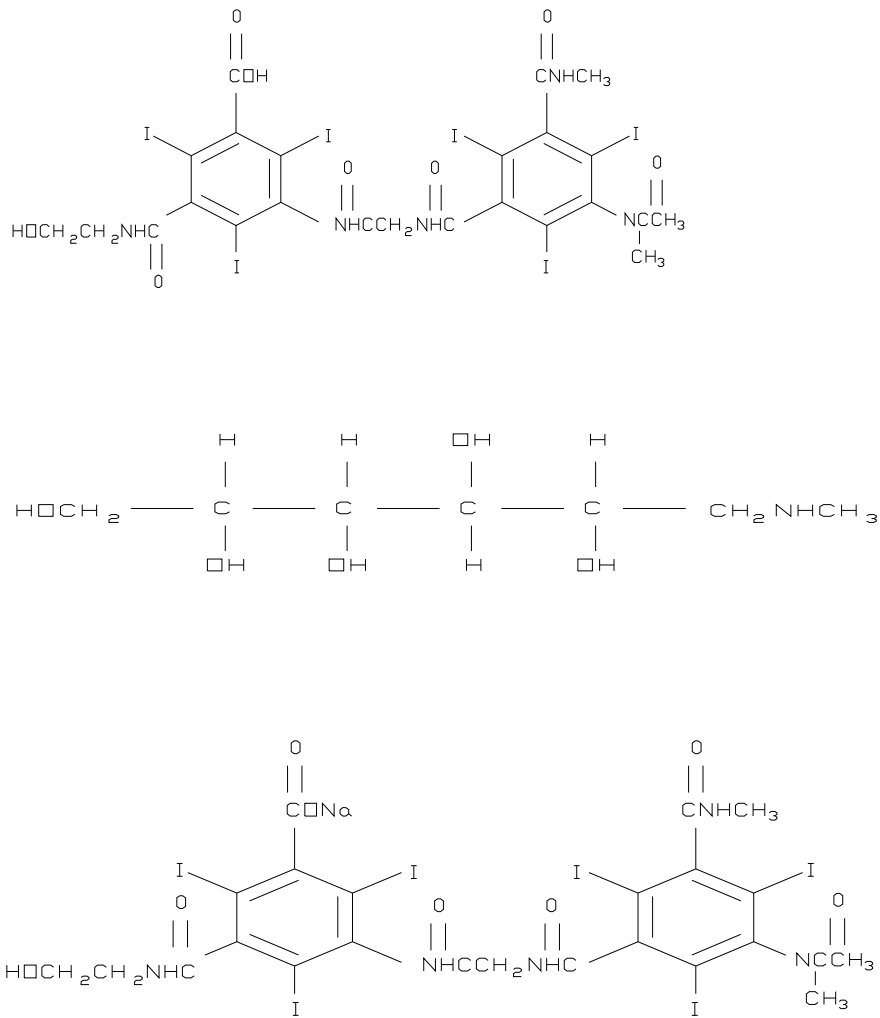
Analyse thermique : L'acide ioxaglique se décompose à partir de 300 °C.

Composition : Caractéristiques d'Hexabrix solution injectable :

Les solutions d'Hexabrix sont limpides, incolores à jaune pâle, et ne contiennent aucune particule solide non dissoute. Aucune cristallisation n'est constatée à température ambiante normale. Les solutions sont conditionnées dans des récipients sous azote.

Hexabrix est une solution aqueuse, apyrogène et stérile de sel de méglumine et de sel sodique d'acide ioxaglique dans un rapport de 2/1.

Les deux sels ont la formule développée suivante :



Le pH de la formulation d'Hexabrix est ajusté à une valeur comprise entre 6 et 7,6.

### Concentrations/mL :

Chaque millilitre d'Hexabrix 320 contient 393 mg d'ioxaglate de méglumine, 196 mg d'ioxaglate de sodium et 0,10 mg de calcium édétate de sodium comme stabilisant. La solution contient 3,48 mg (0,15 mEq) de sodium par millilitre et fournit 32 % (320 mg/mL) d'iode organique.

Hexabrix 200 contient dans chaque millilitre 246 mg d'ioxaglate de méglumine, 123 mg d'ioxaglate de sodium et 0,1 mg de calcium édétate de sodium comme stabilisant. La solution contient 2,2 mg (0,095 mEq) de sodium par millilitre et fournit 20 % (200 mg/mL) d'iode organique.

Les solutions d'ioxaglate (Hexabrix) apportent six atomes d'iode pour deux ions dissociés. Les produits de contraste iodés conventionnels apportent seulement trois atomes d'iode pour deux ions dissociés. L'osmolalité étant liée au nombre d'ions en solution, Hexabrix a une osmolalité d'environ un tiers de l'osmolalité des produits de contraste iodés traditionnels à des concentrations en iode équivalentes. L'osmolalité d'Hexabrix 320 est d'environ 600 mOsm/kg, celle d'Hexabrix 200 est de 356 mOsm/kg.

Hexabrix 320 a une viscosité (cps) de 14,7 à 25 °C et de 8,9 à 37 °C.

Hexabrix 200 a une viscosité (cps) de 3,5 à 25 °C et de 2,5 à 37 °C.

Au moment de la fabrication, le pH est ajusté à une valeur comprise entre 6 et 7,6.

### Présentation

Hexabrix 320 se présente en flacons de 20 mL en boîtes de 50, en flacons de 25 mL et de 50 mL en boîtes de 50, en flacons de 30 mL en boîtes de 50, en flacons de 50 mL en boîtes de 50, en flacons de 75 mL et de 150 mL en boîtes de 12, en flacons de 100 mL et de 150 mL en boîtes de 12, en flacons de 150 mL en boîtes de 12 et en flacons de 200 mL et de 250 mL en boîtes de 12.

Hexabrix 200 se présente en flacons de 20 mL en emballages de 24, en flacons de 50 mL en emballages de 24, en flacons de 100 mL et de 150 mL en boîtes de 12, en flacons de 150 mL en emballages de 12 et flacons de 200 mL et de 250 mL en emballages de 12.

## MODÈLE HOSPITALIER POUR HEXABRIX 320 (FLACON DE 500 mL)

### Pour administrations multiples

Ce modèle hospitalier est destiné à des administrations multiples par voie intravasculaire exclusivement. Le flacon ne doit être perforé qu'une seule fois.

### Mode d'emploi

La réalisation de plusieurs administrations du produit de contraste à température ambiante impose le respect de règles d'asepsie stricte pour le maintien de la stérilité lors de la manipulation du dispositif d'injection.

Le modèle hospitalier est réservé aux hôpitaux dotés d'un programme reconnu en termes de mélange de préparations intra-vasculaires pour administrations multiples ou pour utilisation de solutions diluées.

Une fois le bouchon perforé, utiliser le contenu du flacon dans un délai de quatre heures, les solutions diluées étant à utiliser dans un délai de 24 heures si elles sont conservées à température ambiante et de 72 heures si elles ont été réfrigérées dès la perforation du bouchon.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

### Recommandations

À conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Protéger du gel.

Éliminer tout produit non utilisé.

L'immersion des seringues dans l'eau est déconseillée. Ne pas autoclaver le récipient en plastique une deuxième fois, cela risquerait d'endommager la seringue.

### PHARMACOLOGIE

Comme précédemment mentionné au paragraphe « Pharmacologie clinique », Hexabrix (ioxaglate) est éliminé par voie rénale sous forme inchangée. Il est éliminé du sang de façon biphasique. Cela a été confirmé chez le chien et chez le rat, bien que chez ce dernier l'élimination par voie biliaire joue un rôle majeur (30 % chez le rat). Hexabrix est éliminé par filtration glomérulaire sans sécrétion tubulaire. Une certaine réabsorption tubulaire nette est cependant possible. À fortes doses, Hexabrix ne semble pas modifier les fonctions de filtration du glomérule ou de sécrétion du tubule rénal.

L'élimination biliaire d'Hexabrix est considérablement plus importante que celle de l'amidotrizoate de méglumine/amidotrizoate de sodium (32 % d'iode) chez le rat et les deux produits de contraste semblent être éliminés sous forme inchangée. Hexabrix paraît avoir une capacité d'excrétion limitée par voie biliaire.

Le degré relatif de cholérèse associé à l'élimination biliaire de l'ioxaglate, comparé à celui associé à l'amidotrizoate, est moindre que ce qu'on l'on pourrait attendre compte tenu des



différences de concentration biliaire des produits de contraste ; cela est apparemment dû à une plus faible osmolalité de l'ioxaglate.

Une étude menée sur la distribution de l'ioxaglate et de l'amidotrizoate chez la souris gravide a révélé que les deux produits étaient capables de franchir la barrière placentaire et d'envahir le tissu fœtal. Hexabrix et l'amidotrizoate de sodium ne sont tous les deux que faiblement liés aux protéines.

Chez le chien anesthésié, après injection intraveineuse de 1 mL/kg, l'hémodilution avec Hexabrix était environ de moitié celle du méglumine/amidotrizoate de sodium (32 % d'iode). Lors d'une étude comparative *in vitro* de l'acide ioxaglique (16 % d'iode), de l'acide diatrizoïque (6 % d'iode) et de l'acide iotalamique (6 % d'iode), l'acide ioxaglique et l'acide iotalamique ont tous les deux montré qu'ils entraînaient une affinité accrue pour l'oxygène des hématies, alors que l'acide diatrizoïque avait un effet moins marqué mais prolongé.

L'acide ioxaglique et l'acide diatrizoïque ont activé à la fois la voie classique et la voie alterne du système du complément. Une conversion maximale de la C3 a été induite par les deux produits à une concentration d'environ 0,005 M. Aucun des deux produits de contraste n'a induit de libération significative de la lactate déshydrogénase (LDH) à partir de macrophages péritonéaux de souris.

Aux concentrations supérieures à  $10^{-4}$  M, les deux produits ont provoqué une libération significative de la bêta-glucuronidase et de la bêta-galactosidase lysosomales. Chez le chien, l'injection dans la carotide interne d'Hexabrix à la dose de 1 mL/kg a été bien tolérée et s'est accompagnée d'un nombre réduit d'effets sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique comparé à l'amidotrizoate 32. De la même façon, comparativement au méglumine/amidotrizoate de sodium 37 (37% d'iode), l'injection d'Hexabrix (4, 6 et 8 mL) dans l'artère coronaire gauche du chien a entraîné un nombre moindre de cas d'hypotension, de modifications du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique, d'augmentations du flux coronaire et de modifications électrocardiographiques, exception faite de la bradycardie.

Il a été observé une différence statistiquement significative entre Hexabrix et l'amidotrizoate 32 uniquement concernant le flux coronaire. L'injection dans l'artère coronaire droite de 0,4, 0,7 et 1 mL d'Hexabrix a conduit à des anomalies de l'ECG, des modifications de la pression artérielle et une bradycardie transitoire.

Hexabrix et l'ioxaglate de sodium ont entraîné le nombre le plus faible de cas de bradycardie, alors que l'amidotrizoate 32 et l'amidotrizoate 37 ont provoqué une bradycardie notable et parfois prolongée chez respectivement 15 % et 30 % des animaux étudiés.

Lorsque de fortes doses (3 mL/kg) ont été injectées dans l'oreillette droite chez le chien, Hexabrix a eu des effets nettement moins importants sur l'hémodynamique systémique et l'hémodynamique pulmonaire (évaluées à partir de la pression artérielle, de la pression ventriculaire gauche, du débit cardiaque, de la pression artérielle pulmonaire et de la circulation artérielle pulmonaire), comparé au méglumine/amidotrizoate de sodium 32 ou 37, sauf en ce qui concerne les troubles électrophysiologiques qui étaient statistiquement significatifs par rapport à l'amidotrizoate 37 seul. Lors de l'injection de 10 mL dans l'artère rénale gauche chez le chien, il a été observé une vasodilatation biphasique suivie d'une vasoconstriction. Ces effets étaient moins prononcés avec Hexabrix qu'avec le méglumine/amidotrizoate de sodium 37, mais similaires à ceux relevés avec le méglumine/amidotrizoate de sodium 32. Les injections d'Hexabrix effectuées dans l'artère fémorale chez le chien se sont traduites par une vasodilatation considérablement réduite comparé à l'amidotrizoate 37. Ceci est apparu lié directement à la plus faible osmolalité des solutions d'Hexabrix. L'injection d'Hexabrix 320 dans l'artère coronaire droite chez le lapin s'est également accompagnée d'une moindre toxicité cardiovasculaire comparativement à l'ioxiglate de sodium (32 % d'iode).

Aucune différence significative n'a été observée en termes d'effet hypotenseur des divers produits de contraste, bien qu'Hexabrix, l'ioxiglate de sodium et l'amidotrizoate (32 % d'iode) aient tendu à s'accompagner d'une hypotension moins prononcée comparativement à l'ioxiglate de sodium et à l'amidotrizoate 37 %.

Chez le cobaye, l'injection intra-carotidienne de 1 mL d'Hexabrix 320 a entraîné des perturbations de l'EEG de moindre ampleur par rapport à l'injection de 1 mL d'amidotrizoate 32 et a entraîné des réactions douloureuses moins prononcées que l'injection de 1 mL d'amidotrizoate 32 ou d'ioxaglate de sodium.

Il n'a pas été observé de lésions de la barrière hémato-encéphalique chez le cobaye après administration intra-carotidienne de l'acide ioxaglique à des concentrations s'échelonnant jusqu'à 40 % d'iode. Une altération de l'intégrité de la barrière a été constatée chez 1 cobaye sur 4 après injection intra-carotidienne de 1 mL d'ioxaglate de sodium (42 % d'iode).

Hexabrix 320 n'a eu aucun effet significatif en termes de bronchoconstriction à des doses s'échelonnant jusqu'à 10 mL/kg (3200 mg d'iode/kg), bien qu'une légère augmentation ait été observée à chaque palier de dose. L'injection de méglumine/amidotrizoate de sodium (32 % d'iode) aux doses de 5 et 10 mL/kg s'est traduite par des augmentations dose-dépendantes significatives de la pression broncho-pulmonaire avec des effets maximum observés entre 5 et 10 minutes après l'injection.

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité aiguë

Par voie intraveineuse, la DL<sub>50</sub>, exprimée en grammes d'iode par kilogramme, a été de 10,5 à 12,8 chez la souris, de 8 chez le rat, de 6,4 chez le lapin, de 10,24 chez le chien et de 8 chez le lapin nouveau-né. Par voie intrapéritonéale, la LD<sub>50</sub> a été de 22,4 g d'iode/kg chez la souris et de 8 g d'iode/kg chez le rat. Par voie intracérébrale, la LD<sub>50</sub> chez la souris a été de 355 mg d'iode/kg. Les signes cliniques comprenaient une hyperréflexie et des convulsions.

Chez la souris à la dose de 12,8 g d'iode/kg (1 mL/min), il a été observé une diminution immédiate de l'activité motrice s'accompagnant d'une augmentation de la fréquence respiratoire, une prostration et la perte de connaissance. Les mâles présentaient des tremblements accusés et des convulsions toxiques. L'autopsie de deux animaux morts a révélé soit une congestion des tissus somatiques ou soit la rupture d'un vaisseau sanguin mésentérique (considérées être des artéfacts dus à l'injection). Par voie intraveineuse, la DL<sub>50</sub> (2 mL/min) avec Hexabrix a été nettement plus élevée (37,94 à 40,24 mL/kg) qu'avec l'amidotrizoate 32 (21,94 à 32,06 mL/kg). À doses faibles, la mort est survenue dans un délai de 3 jours avec Hexabrix et de 8 heures avec l'amidotrizoate 32. Les doses les plus fortes ont entraîné la mort des souris en quelques heures après avoir reçu Hexabrix 320 et en l'espace de quelques minutes après l'amidotrizoate 32.

Chez le rat à la dose de 8 g d'iode/kg (1 mL/min), il a été observé une prise de poids inférieure à la normale sur les 14 jours de la période d'observation. À la dose de 8 g d'iode/kg (2 mL/min), les rats ont présenté une piloérection, une rigidité, une hypoactivité et une tachypnée dans les 5 heures suivant l'administration. L'évolution de la prise de poids est restée normale. Des épisodes d'hypoactivité ont été relevés le deuxième jour. Il a été observé une « coloration sombre des yeux », notamment chez les mâles jusqu'à 1 heure après l'injection.

Chez les rats ayant reçu la dose maximale injectable par voie intrapéritonéale de 25 mL/kg d'Hexabrix 320, une hypoactivité et des tâches de sang occasionnelles sur le museau ont été observées sur trois jours. Trois animaux sont morts et l'autopsie a révélé la présence de liquide dans la cavité péritonéale, un œdème pulmonaire et une coloration sombre du foie. Chez les survivants, la prise de poids a été légèrement inférieure à la normale sur les 14 jours de la période d'observation.

À la dose de 6,4 g d'iode/kg/jour (1 mL/min) chez le lapin, aucun effet indésirable n'a été observé et la prise de poids a été normale. Une mort immédiate a été constatée chez des lapins âgés de 14 jours (4 animaux sur 15) à la dose de 8 g d'iode/kg. L'autopsie a révélé une hémorragie interne. Chez les survivants à cette dose, il a été observé une hyperactivité, des tremblements, une épistaxis, des convulsions et une perte de connaissance, réversibles en l'espace d'1 heure.

Chez le chien, un léger œdème au site d'injection a été constaté à la dose de 1,28 ou de 5,12 g d'iode/kg pendant 3 jours. Un œdème important avec coloration anormale de la peau a été observé aux doses de 6,4 à 10,24 g d'iode/kg, pendant 3 à 8 jours ; des vomissements sont survenus à la dose de 10,24 g d'iode/kg.

## ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME

Lors d'une étude de recherche de doses préliminaire menée chez le rat, les performances de croissance des animaux recevant 4 ou 8 mL/kg/jour d'Hexabrix 320 ont été légèrement inférieures à celles des témoins bien qu'il n'y ait eu aucune incidence sur la consommation alimentaire. Des lésions tissulaires dose-dépendantes, notamment une nécrose, ont été observées au site d'injection. Des reins pâles ont également été observés. Chez des rats recevant Hexabrix par voie intraveineuse à partir de 480 mg d'iode/kg/jour pendant 4 semaines, il a été constaté la présence d'inclusions éosinophiles intracytoplasmiques arrondies dans les cellules des tubules rénaux proximaux ; ces inclusions ont disparu 4 semaines après la fin du traitement chez les femelles mais ont persisté chez les mâles bien que réduites en taille et en nombre. L'examen du cortex rénal par microscope électronique a révélé une augmentation importante du nombre et de la taille des hétérolysosomes ainsi qu'une perte de noyaux dans les tubules rénaux proximaux chez les animaux traités mais pas chez les animaux témoins. À l'exception de 3 animaux morts pendant un prélèvement sanguin au sinus rétro-orbitaire, aucune autre mort n'a été constatée pendant le traitement. Ces morts n'étaient pas liées au traitement. Hexabrix 320 a été à l'origine d'effets dose-dépendants au site d'injection, d'érythèmes à faible dose à des ulcérations de la queue chez certains rats à dose intermédiaire et à forte dose. Par voie sous-cutanée ou par voie intramusculaire, l'injection a entraîné localement des remaniements inflammatoires et une dégénérescence musculaire. Le bilan hématologique réalisé après 3 semaines de traitement a révélé de très légères diminutions des paramètres érythrocytaires (hématocrite, teneur en hémoglobine, numération érythrocytaire ou volume globulaire moyen) et des protéines sériques (protéines totales, albumine ou globulines) chez les rats mâles et femelles traités à la dose de 6 mL/kg/jour d'Hexabrix 320. Après 4 semaines de traitement, les paramètres érythrocytaires et les concentrations en protéines sériques n'étaient pas modifiés chez les rats recevant 1,5 ou 3 mL/kg/jour d'Hexabrix 320, à l'exception d'une légère diminution du volume globulaire moyen chez les femelles du groupe traitées à la dose de 3 mL/kg/jour.

Le traitement par Hexabrix 320 n'a eu aucun effet sur les paramètres leucocytaires, la biochimie sanguine (ionogramme, urée, glucose, phosphatases alcalines et alanine aminotransférase (ALAT), ni sur les analyses urinaires. L'examen microscopique effectué à l'autopsie a révélé une perte des écailles de la queue et une congestion au site d'injection s'accompagnant d'ulcération et parfois de nécrose à dose intermédiaire et à forte dose. Chez le rat, il a été observé une diminution du poids de la thyroïde chez les femelles, une diminution du poids de la prostate chez les mâles, une légère augmentation du poids des reins chez les mâles et les femelles, une diminution du poids vif chez les mâles et les femelles, une diminution du poids vif et du poids absolu des poumons chez certaines femelles et une augmentation des poids relatifs du cerveau et du foie chez certaines femelles.

Chez le chien recevant Hexabrix 320 par voie intraveineuse à des concentrations de 640 à 2560 mg d'iode/kg/jour, des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques ont été constatées dans les cellules épithéliales des tubes rénaux proximaux. La taille et le nombre des inclusions étaient dose-dépendants. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, aucune anomalie rénale microscopique n'a été observée dans le groupe à la posologie la plus élevée.

Ces modifications ont également été observées après injection des produits de contraste ioniques et non ioniques actuellement utilisés par voie intravasculaire ; elles ont été réversibles avec ces produits. Les observations générales effectuées n'ont révélé aucun effet indésirable du traitement par Hexabrix 320, à l'exception de vomissements chez une femelle lors de l'administration de la première dose de 4 mL/kg. Tous les chiens, y compris les témoins recevant un sérum physiologique, ont présenté des ecchymoses ainsi qu'un œdème et/ou une inflammation périvasculaire aux sites d'injection. Ces lésions étaient globalement minimales et un retour complet à la normale était généralement observé dans un délai de 72 heures.

La survenue et la sévérité des lésions n'étaient liées ni au traitement ni à la dose. Il a été observé une légère diminution de l'hémoglobine érythrocytaire ou des numérations globulaires chez les chiennes après 3 semaines de traitement par Hexabrix 320, comparativement aux témoins recevant un sérum physiologique. Cependant, les valeurs étaient similaires à celles des observations effectuées avant traitement pour chaque groupe.

Hexabrix 320 n'a aucun effet sur la biochimie sanguine ou les analyses urinaires après 3 semaines de traitement. Une augmentation du rapport poids de la prostate/poids vif a été observée dans le groupe à la posologie la plus élevée. Une pâleur des reins généralisée, une légère augmentation du poids des reins (femelles) et une diminution du poids de la thyroïde (mâles) ont également été observés.

### Mutagenèse

Hexabrix ou ses métabolites potentiels ne sont pas mutagènes d'après les résultats du test d'Ames et la capacité à induire une activité des phages au sein des bactéries lysogènes. L'administration d'Hexabrix 320 à des rats mâles à des doses uniques atteignant 8 mL/kg/jour (2560 mg d'iode/kg) ne s'est accompagnée d'aucun effet indésirable sur la fertilité ou sur la pré et la post implantation des zygotes chez les femelles accouplées à des mâles traités. Ces données indiquent qu'Hexabrix 320 n'induit pas de mutations dominantes dans les cellules germinales de rats mâles.

### Reproduction et tératogénèse

Chez le rat, l'administration intraveineuse quotidienne d'Hexabrix 320 n'a pas eu d'effets indésirables cohérents sur les fonctions de reproduction, la fertilité, la gestation ou le développement de la descendance. Hexabrix n'a pas de pouvoir tératogène chez le rat après administration subaiguë de fortes doses. L'administration intraveineuse quotidienne d'Hexabrix 320 à des doses atteignant 8 mL/kg/jour (2560 mg d'iode/kg/jour) à des rates ayant atteint la maturité sexuelle (Fo) pendant 15 jours avant l'appariement et tout au long de l'accouplement, de la gestation et de la lactation n'a aucun effet indésirable sur les performances d'accouplement, le développement, la fertilité, le taux de fécondation, la viabilité, le sex ratio, la croissance et le développement physique, les fonctions auditives et visuelles et la réponse comportementale de la descendance. L'autopsie de la descendance (F1) n'a révélé aucune anomalie macroscopique, et aucun effet dose-dépendant n'a été observé sur le poids de la thyroïde. Les jeunes rats du groupe à la dose de 16 mL/kg/jour sont morts dans les 96 heures

post-partum et l'autopsie a révélé de possibles malformations palatines ; toutefois, aucun diagnostic n'a pu être posé avec certitude compte tenu d'une autolyse importante. Après le sevrage, la croissance, les performances d'accouplement et la fertilité des animaux de la génération F1 n'ont pas été affectés. La viabilité, le sex ratio, les fonctions auditives et visuelles, les réponses comportementales, la croissance et le développement physique, exception faite du déploiement du pavillon de l'oreille, ont été similaires dans la génération F2, quel que soit le groupe de traitement dont les animaux étaient issus. Le déploiement du pavillon de l'oreille a été légèrement retardé chez les individus de la génération F2 issus des groupes traités aux doses de 4 ou de 8 mL/kg/jour d'Hexabrix.

Les résultats d'une étude menée sur des rates gravides recevant des doses intraveineuses quotidiennes d'Hexabrix 320 atteignant 8 mL/kg/jour de J5 à J17 de la période de gestation n'ont montré aucun effet indésirable sur la gestation ou le développement de la descendance. L'autopsie des mères (2 mL/kg/jour) après la perte totale de la portée a révélé que le tissu mammaire était incapable de sécréter du lait. Ceci n'a pas été observé au palier de dose supérieur et a été jugé fortuit et sans lien avec le traitement. Cinq descendants ont présenté une hernie ombilicale, un dans le groupe témoin recevant le sérum physiologique, un dans le groupe recevant 4 mL/kg/jour d'Hexabrix, un dans le groupe recevant 8 mL/kg/jour d'Hexabrix et 2 dans le groupe recevant 2 mL/kg/jour d'Hexabrix.

Le traitement de lapines gravides par Hexabrix 320 aux doses de 4 et 8 mL/kg/jour de J6 à J18 de gestation peut être associé à une légère augmentation des pertes fœtales dues à des avortements. L'incidence des pertes postimplantatoires a paru légèrement accrue chez les lapines traitées par Hexabrix ; cependant, compte tenu de la relation dose-effet incohérente, il n'est pas possible d'établir si les pertes postimplantatoires sont attribuables au traitement. À l'autopsie, aucune anomalie (maternelle) n'a été imputable au traitement par Hexabrix. L'examen des fœtus après préparation des squelettes a révélé un certain nombre de malformations (côtes, vertèbres cervicales et thoraciques anormales, spina bifida, flexion bilatérale anormale des membres antérieurs et incurvation des os longs des membres postérieurs, séparation des deuxième et troisième doigts du pied droit, une griffe manquant au pied d'un membre postérieur) dans le groupe traité. Ces malformations n'étaient pas liées à la dose. Si de fortes doses d'Hexabrix sont susceptibles d'augmenter la survenue des avortements spontanés et les pertes postimplantatoires, de telles posologies ne semblent pas avoir d'effets tératogènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gonsette, R.E.: Complement system activation by contrast media in neuroradiology, *Neuroradiology* 1978; 16: 253-5.
2. Gonsette, R.E.: Animal experiments and clinical experiences in cerebral angiography with a new contrast agent (ioxaglic acid) with a low hyperosmolality. *Ann. Radiol. (Paris)* 1978, May-June, 21 (4-5):271-3.
3. Moreau, J.F., and Noel, L.H.: Nephrotoxicity of ioxaglic acid in humans. *Invest. Radiol.* 1978, 13 (6): 554-5.
4. Tillmann, U., et al.: Pain in peripheral arteriography - a comparison of a low osmolality contrast medium with a conventional compound. *Br. J. Radiol.* 1979, Feb., 52 (614): 102-4.
5. Holm, M., and Praestholm, J.: Ioxaglate, a new low osmolar contrast medium used in femoral angiography. *Br. J. Radiol.* 1979, Mar., 52 (615): 169-72.
6. Amiel, M., et al.: Comparison of electrophysiological effects of diatrizoic and ioxaglic acid salts during selective coronarography in man. *Ann. Radiol. (Paris)*, 1979, Jun-Jul., 22 (5): 461-3.
7. Van Waes, P.F.: New low osmolality water-soluble contrast compounds in selective arteriography of the peripheral limbs. A comparative study. *Diagn. Imaging* 1979, 48 (4): 209-15.
8. Grainger, R.G.: A clinical trial of a new low osmolality contrast medium. Sodium and meglumine ioxaglate (Hexabrix) compared with meglumine iothalamate (Conray) for carotid arteriography. *Br. J. Radiol.* 1979 Oct., 52 (622): 781-6.
9. Moreau, J.F., et al.: Painless angiography of arteriovenous shunts for hemodialysis. Value of ioxaglic acid (letter). *Nouv. Presse Med.* 1980, Mar. 15, 9 (13): 965.
10. Gardeur, D., et al.: Pharmacokinetics of contrast media: experimental results in dog and man with CT implications. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1980, Apr. 4 (2): 178-85.
11. Meijenhurst, G.C., et al.: Infradiaphragmatic spinal tumours demonstrated by transfemoral epidural venography. *Neuroradiology* 1980, 19 (2): 95-100.
12. Schmitt, H.E., and Da Silva, A.: About pain during peripheral arteriography. *Vasa* 1979, 8 (4): 295-7.

13. Zachrisson, B.F., et al.: Two new contrast media in peripheral arteriography: a double blind study in patients with arterial insufficiency in the legs. *Fortschr. Rontgenstr.* 1980, Feb., 132 (2): 208-11.
14. Meijenhorst, G.C., and De Bruin, J.N.: Hexabrix (ioxaglate): a new low osmolality contrast agent for lumbar epidural double-catheter venography. *Neuroradiology* 1980, Aug. 20 (1): 29-32.
15. Fischer, K., and Jacot, C.: The intravenous urography with rapid sequence films of the early arterial phase (author's transl.). *Rontgenblatter* 1980, Oct., 33 (10): 496-500.
16. Gonsette, R.E., and Delmotte, P.: In vivo activation of serum complement by contrast media: a clinical study. *Invest. Radiol.* 1980, Nov-Dec., 15 (6 Suppl.): S26-8.
17. Meves, M., and Kiefer, H.: Clinical experience with Ioxaglate, a new contrast medium for angiography. *Fortschr Rontgenstr.* 1980, 33 (6): 657-9.
18. Gonsette, R.E., and Liesenborgh, L.: New contrast media in cerebral angiography: animal experiments and preliminary clinical studies. *Invest. Radiol.* 1980, Nov.-Dec. 15 (6 Suppl.): S270-4.
19. Tschappeler, H.: Ioxaglate as contrast medium in pediatric urography. *Ann. Radiol. (Paris)* 1981, Feb., 24(2): 105-8.
20. Straub, H., and Wiebe, V.: Reduction of side effects in aortofemoral angiography: low osmolar contrast medium compared with conventional contrast medium plus local anesthetic (Author's transl.). *Roentgenblaetter* 1981, Apr., 34 (4): 139-42.
21. Rozenberg, R.: Peritoneography. Utilization of a new slightly hyperosmolar contrast product (AG 62-27). *J. Radiol.* 1981, t. 62, no. 2., 123-6.
22. Reither, V.M., and Klingmuller: First Results with Hexabrix in Excretion Urography in Children. *Fortschr. Med.* 99 Jg (1981), Nr. 20.
23. Dewitz, H.V., et al.: Tolerance of the contrast medium Ioxaglic Acid in Angiographic Examinations. A clinical study. *Roentgenblaetter* 1980, Oct., 33 (10): 525-528.
24. Koischwitz, D., et al.: Changes in the arteries in the hand and fingers due to vinyl chloride exposure. *Fortshcer Rontgenstr.* 1980, 132 (1): 62-68.
25. Cumberland, D.C.: Hexabrix, a New Contrast Medium cardiography. *Br. Heart J.* 1981, Jan., 45: 698-702.



26. Grainger, R.G., and Pennington, G.W.: A study of the effect of sodium/meglumine ioxaglate (Hexabrix) on thyroid function. *Br. J. of Radiology*. 1981, Sept., 54: 768-772.
27. Zutzel, W.: Properties of conventional contrast media. *Int. Congr. Ser.* 561: 19-26 (1981).
28. Thomas, M.L.: Low Osmolality Contrast Media for Phlebography of the Legs. *J. Cardiovasc. Surg.* 22 (5): 509, Sept.-Oct. 1981.
29. Huet, Y., et al.: Right Ventricular Function in Mitral and Aortic Valve Disease, *Arch. Mal. Coeur*, 75 (2): 147-154 (Feb. 1982).
30. Erikson, U., et al.: Experiences with Ioxaglate (Hexabrix) in Cardioangiography and Peripheral Angiography. *Acta Radiologica, Diag.*, 22 (2): 673-676, 1981.
31. Jaffiol, C., et al.: The Influence on Thyroid Function of Two Iodine-Containing Radiological Contrast Media. *Br. J. Radiol.* 55 (652): 263-265, Apr. 1982.
32. Bonneville, J., et al.: Computed Tomographic Demonstration of the Effects of Bromocriptine on Pituitary Microadenoma Size. *Radiology*, 143 (2): 452-455, May 1982.
33. Seyferth, W., et al.: Transvenous and Arterial Digitalized Video Subtraction Angiography (DVSA). First Results with 120 Examinations. *Fortschr. Rontgenstr.* 136 (3): 301-309, 1982.
34. Suzuki, H., et al.: Clinical Experience of Ioxaglate in Femoral Angiography. *Acta Radiologica, Diagnosis*, 23 (2): 87-92, 1982.
35. Nilsson, P.E., et al.: Subjective Responses and Albuminuria Induced by Ioxaglate During Renal Angiography in Man. *Radiology*, 144: 509-512, Aug. 1982.
36. Leriche H, Demanton S, Losay J. Cardiopathies congénitales et produits de contraste. Essais d'un nouvel opacifiant. *Cour* 1981; 12: 261-263.
37. Thomas M. Lea, Gregory M. Briggs and Beke B Kuan Contrast Agent - Induced Thrombophlebitis following leg Phlebography: meglumine ioxaglate versus meglumine iothalamate. *Radiology* 147: 399 - 400 May 1983.
38. William M. Murphy, Judy M. Destouet, Louis A Gilula, Barbara Monsees, William R. Reinus and William G Totty. Hexabrix as a contrast agent for ascending leg phlebography *AJR* 144: 1279 - 1281 June 1985.
39. Anne-Marie Freyria, Annick Pinet, Jean Belleville, Rosy Elay and Jules Traeger. Effects of five different contrast agents on serum complement and calcium levels after excretory urography. *J. Allergy Clin. Immunol* 69 (4) p 397 - 403, April 1982.

40. David W. Hunter, W. Castaneda-Zuniga, Richard L. Morin, Carol C. Coleman, Marcos A. Herrera and Kurt Amplatz. A comparison of Hexabrix and Renografin 76 in excretory urography. Symposium furden Radiologen, Fribourg 9.10.1982.
41. H.Tschappeler. Ioxaglate as contrast medium in pediatric urography. European Soc. of Ped. Rad. The Hague, May 8-10,1980.
42. M. Meradji, E. Ben Gershom. Excretory urography with four different contrast media: radiological and biochemical trials in 295 young infants. Ann. Radiol (Paris) 21 (2-3): 144-206,1984.
43. J.Ph. Montagne, C. Fauré. L'Urographie intraveineuse chez l'enfant. Etude comparative: ioxitalamates - ioxaglates. Ann. Radiol. 25 (3) 210 - 212 1982.
44. Henri E. Schutte. Comparative Study: Endografine (Diatrizoate), Vasurix Polyvidone (acetrizoate), Dimer-X (iocarmate) and Hexabrix ioxaglate in Hysterosalpingography. Diagnostic Imaging 51: 277 - 283 (1982).
45. Burbank F.H. Determinants of contrast enhancement for intravenous digital subtraction angiography. Investigative Radiology 1983; 18: 308-316.
46. Ratcliffe J.F. The use of ioxaglate in the pediatric gastrointestinal tract: A report of 25 cases. Clinical Radiology 1983; 34: 579-583.
47. Coussement A. Nonionic and dimeric ionic contrast agents. Radiology 1983; July: 318-319.
48. Martin-Bouyer Y, Besse F, Tonnelier M. Apports de l'angiographie dans l'exploration du polyartériel. Artères et Veines 1983; March-April: 95-109.
49. Murphy WA, Destouet JM, Gilula LA, Monsees B, Reinus WR, Tothy WG. Hexabrix as a contrast agent for ascending leg phlebography. Amer. J. Roentgenol 1985; 144: 1279-1281.
50. Bjork L. Comparison between Hexabrix and a nonionic contrast medium. Radiological Society of Finland: Symposium proceedings, Helinski 1985, pp. 60 - 64.
51. Trigaux JP, De Fays R, De Fays F. Comparative study of two iodinated contrast media containing 20% iodine in lower-limb phlebography: ioxaglate versus a conventional product. Brit J Radiol 1985; 58: 203-205.
52. Alison D, Rouleau PH, Cassin P, Dufuy JCH, Bertrand PH. Study of low iodine contrast material (ioxaglate 20%) versus ioxaglate 32% in phlebography of the lower limbs. Abstract, Vienna Congress 1985

GUERBET  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
FRANCE



Mise à jour : 20 février 2013