

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 168

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Vincent ROBERT-EDAN

né le 27/08/1987 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2017

**Insuffisance Rénale Liée aux Produits de Contraste Iodés
en Réanimation : Revue Systématique de la Littérature et
Méta-Analyse**

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Karim LAKHAL

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Monsieur le Professeur Stephan EHRMANN

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance. Merci de faire confiance pour l'avenir.

A Monsieur le Professeur Karim ASHENOUNE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez accepter mes remerciements et ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Stephan EHRMANN,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance pour ce projet. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon maître de thèse, Monsieur le Docteur Karim LAKHAL,

My mentor. Merci de m'avoir fait confiance. Ton dévouement à ton travail et ta rigueur sont des exemples que je m'efforce de suivre. Je suis très heureux d'avoir la chance de continuer à travailler avec toi (sauf pour les clips...)

A Papa : tu as été d'un soutien sans faille tout au long de ces études, tu as vécu chaque examen avec moi comme si tu les avais passé. Merci de m'avoir laissé prendre mes décisions et de les avoir accompagnées.

A Maman : c'est toi qui, en premier lieu, m'as donné l'envie de faire ce métier. Merci de m'avoir transmis la passion de la médecine et les valeurs qui feront de moi un bon médecin : tu m'as transmis les valeurs qui feront de moi un bon médecin : humilité, respect, abnégation, empathie...

A Maëlle : tu me soutiens, tu me motives, tu me rends fier et heureux chaque jour. Je suis impatient du futur que nous nous construisons ensemble.

A mes frères, Louis-Marie et Xavier : merci de m'avoir supporté toutes ces années. La fierté dans votre regard me permet d'avancer.

A Madeleine : à l'heure où j'écris ces lignes, tu es sans l'ombre d'un doute ma nièce préférée.

A Papa Bob : tu es le premier Dr Robert Edan. J'essaierai d'être à la hauteur de ce patronyme que je t'emprunte !

A mes grands mères, Maman Titou et Mamie : j'aurai aimé que vous soyez à mes côtés

A Daddy : tu incarnes mes nombreux souvenirs d'enfance à l'île aux Moines. Tu nous a quitté avant ma vie d'adulte. Je suis sûr que tu aurais aimé que j'ai choisi la même voie que mon arrière grand-père.

A mes oncles et tantes, Philippe, Gilles, Christine et Véronique : je garde en mémoire, enfant, les conversations passionnées autour de la médecine lors des repas de Noël à Dol. Cette ferveur m'a fait tomber dans la marmite tout petit.

A Guillaume, mon meilleur ami, tout simplement ! Tant de choses partagées depuis St Jacut 1999. Le chemin parcouru est vertigineux mais l'amitié reste intacte. Je suis fier de tout ce que t'as accompli mon pote, fier d'être ton témoin mais surtout fier d'être ton ami.

A mes deux Antoine, on a grandi ensemble et je ne serai clairement pas le même sans vous deux à mes côtés. Nos discussions existentielles rue Danton ou autour d'une bière sur le pouf Union Jack restent parmi mes meilleurs souvenirs de jeunesse.

A Etienne, ma meilleure découverte en médecine. Trois années de coloc magiques. Dépêche toi de revenir mon pote!

A Xavier, on est venu à bout de ces concours ensemble ! Qu'est ce que ces années auraient été longues sans ces fous rires avec toi !

A Popo, Benjamin, Tatïe Clem, Julia, Bijou, Kiwi, Gobinou et vos très nombreux enfants désormais ! Onze années depuis nos premières soirées médecines ! Des soirées au Stanley,

en passant par les séjours à Chamonix : ces années sont passées beaucoup trop vite. Des souvenirs pleins la tête et des amitiés qui durent !

A Jojo, Guégué, Alexis, Penny, Karine, Doudou, Sono, Maylis, Ben, Boubou, Alexandra, Seguin. Merci pour tous ces souvenirs que l'on s'est forgés depuis le lycée. Ces moments salutaires, en dehors de la médecine, qui malheureusement se font plus rares mais restent essentiels !

A la team kite : Doudou, Julie, Antoine, Nico, Clément, Fannette, Joséphine, Coco, Stéphane, pour ces moments partagés sur l'eau et en dehors !

A la Fonky Family : pour ces week ends d'amitié et de folie rafraichissants !

A mes co-internes d'anesthésie-réa et d'ailleurs : savoir que même si la journée est difficile, tu trouveras toujours un moment pour rire avec les copains ça fait toute la différence !

Aux équipes médicales et para-médicales, au bloc et en réa, avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler au quotidien. Merci de m'avoir supporté et fait progresser jour après jour.

RESUME

Objectif :

Les patients de réanimation sont soumis à de nombreuses d'agressions potentiellement responsables d'insuffisance rénale aigüe (IRA). Une des causes identifiées par la communauté médicale est l'administration de produit de contraste iodé, indispensable à la réalisation d'examens morphologiques permettant la meilleure prise en charge du patient. La crainte d'augmenter le risque d'IRA fait parfois surseoir ces examens. Cette appréhension repose souvent sur des études dont la méthodologie est discutable. L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence de l'IRA imputable aux produits de contraste iodés en réanimation.

Matériels et Méthodes :

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin de sélectionner les études réalisées en réanimation et ayant apparié des patients contrôle ne recevant pas de produit de contraste iodé à des patients en recevant. Les données individuelles des patients des études retenues ont ensuite été intégrées dans une méta-analyse Bayésienne.

Résultats :

Nous avons analysé 5696 références lors de la revue systématique de la littérature et 3 furent retenues dans la méta-analyse. Les données individuelles de 280 patients exposés aux produits de contraste iodés ont été appariées à 280 patients non exposés. La méta-analyse objective (sans opinion *a priori* sur l'imputabilité des produits de contraste iodés dans l'IRA) ne mettait pas en évidence une augmentation du risque d'IRA liée aux produits de contraste iodés. La méta-analyse subjective selon Bayes montre que, pour établir un lien entre IRA et produits de contraste dans cette population, la conviction de départ de l'observateur (reposant sur des études non contrôlées et/ou sans appariement) doit être 3 à 12 fois plus importante que les données objectives apportées par les études contrôlées avec appariement de patients.

Conclusion :

La méta-analyse des études contrôlées avec appariement de patients ne met pas en évidence d'augmentation du risque d'IRA chez les patients de réanimation recevant du produit de contraste iodé par rapport aux patients n'en recevant pas.

ABREVIATIONS

HPD : Highest Posterior Density interval (intervalle de densité des distributions *a posteriori*)

IRA : Insuffisance Rénale Aigüe

OR : Odds Ratio

PICO : Patient, Intervention, Comparison, Outcome

RESS : Relative Effective Sample Size (taille relative de l'échantillon)

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

Table des matières

INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODE	10
Revue Systématique de la Littérature	10
Méta-analyse	12
Statistique Bayésienne	12
Méta-analyse Objective	13
Méta-analyse Subjective	14
RESULTATS	15
Revue Systématique de la Littérature	15
Méta-analyse	18
Méta-analyse Objective	18
Méta-analyse Subjective	20
Analyse de sensibilité	20
DISCUSSION	22
CONCLUSION.....	27
BIBLIOGRAPHIE	28
ANNEXES	32

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) liée aux produits de contraste iodés est un phénomène décrit depuis longtemps (1). La toxicité tubulaire des produits de contraste iodés a été démontrée expérimentalement (2-5). Les facteurs de risque admis d'IRA après administration de contraste sont : l'insuffisance rénale chronique pré-existante, le diabète, la déshydratation, l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque, l'hypotension artérielle et un âge avancé (6-8). Les effets indésirables liés à l'administration de ces produits requièrent, pour le clinicien, de peser les bénéfices et les risques pour le patient (9,10).

La plupart des travaux mettant en évidence une agression rénale liée aux produits de contraste est issue de la littérature cardiologique et ses procédures invasives n'autorisant pas de groupe contrôle (6-8). En effet, il n'est pas envisageable que, des patients souffrant par exemple de syndrome coronarien aigu, soient randomisés pour bénéficier, ou pas, d'une coronarographie. Quand bien même ce serait le cas, distinguer l'éventuel effet bénéfique de la non-exposition aux produits de contraste iodés de l'effet délétère de l'absence de traitement invasif de la coronaropathie aiguë relève de la gageure. De ce fait, l'imputabilité du contraste dans l'IRA ne peut être démontrée. De plus, Outre une toxicité rénale du produit de contraste, de nombreux cofacteurs expliquent possiblement la dégradation de la fonction rénale après l'exposition au produit de contraste iodé : bas débit cardiaque donc rénal, néphroangiosclérose, diabète, médicaments néphrotoxiques, embols liés à la procédure intra-aortique...

Malgré le manque d'études contrôlées chez les patients bénéficiant d'une coronarographie, la relation causale entre l'administration de produit de contraste iodé et l'IRA est très largement répandue. Par analogie, l'administration de contraste dans d'autres circonstances, comme pour un scanner avec injection de produit de contraste iodé, exposerait les patients aux mêmes risques (11). Or, des travaux observationnels récents, comparant des patients bénéficiant de tomodensitométrie avec et sans injection de produit de contraste iodé, questionnent l'impact, sur la fonction rénale, de l'administration de produits de contraste iodés et remettent ainsi en cause ce dogme (12-16).

Les patients de réanimation sont considérés comme particulièrement à risque d'IRA après injection de contraste. En effet, le sepsis, le choc, la toxicité médicamenteuse...(10,11,17) sont des facteurs de risque d'IRA s'additionnant souvent chez le patient de réanimation. Ainsi, deux visions pourraient s'opposer : « la toxicité du produit de contraste est majeure chez le patient de réanimation au rein déjà fragilisé » versus « la participation du produit de contraste iodé est possiblement infime en regard des autres agressions rénales contemporaines ». Cette incertitude rend nécessaire le recours à des études contrôlées afin de définir le risque rénal propre de l'administration de contraste iodé (5,9). De telles études sont indispensables car l'enjeu clinique est majeur : la crainte des cliniciens de la toxicité rénale des produits de contraste peut différer des examens nécessaires au diagnostic de pathologies mettant en jeu le pronostic vital du patient (18).

L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence de l'IRA imputable aux produits de contraste iodés en réanimation en ne s'appuyant que sur des études contrôlées avec appariement de patients. Nous avons ainsi réalisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse d'études comparant des patients recevant du produit de contraste iodé appariés à des patients contrôles. Nous avons ensuite évalué comment ces études, en fonction de leur puissance et de leurs résultats, devraient influencer les cliniciens de façon rationnelle, en réalisant plusieurs analyses selon différents degrés de conviction *a priori*, représentatifs des croyances de la communauté médicale sur le sujet.

MATERIELS ET METHODES

Revue de la littérature

Une recherche dans les bases de données Ovid MEDLINE, Embase, PubMed, Cochrane Library, Scopus et Web of Science a été effectuée jusqu'au 31 décembre 2015. Une documentaliste a permis une formulation efficiente de notre requête pour chacun des moteurs de recherche afin de ne manquer aucune occurrence. Il n'y avait pas de restriction de langue.

La question a été posée selon le système PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) permettant un processus de sélection en 4 étapes (19). Deux lecteurs indépendants évaluaient l'ensemble des occurrences selon les critères décrits dans le Tableau 1. Le processus d'élimination des études a reposé sur les étapes suivantes :

- L élimination des études non cliniques, des éditoriaux et des résumés de conférence
- L exclusion des études portant uniquement sur les patients bénéficiant d'une coronarographie
- L exclusion des études sans groupe contrôle (c'est-à-dire de patients ne recevant pas de produit de contraste
- L exclusion des études ne ciblant pas les patients admis en réanimation.

Un troisième lecteur faisait la synthèse des résultats des deux autres et relisait l'article complet en cas de divergence. L'ensemble des études passant avec succès les quatre étapes étaient relues. Au total, les études réalisées en réanimation, avec un groupe contrôle ne recevant pas de produit de contraste iodé, étaient incluses dans la synthèse dite qualitative alors que les études avec appariement de patients contrôles étaient incluses dans la méta-analyse.

Tableau 1. Formulation PICO de la question posée

Critères PICO	Etudes à inclure	Etudes exclues
Patient	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients graves ▪ Patients de réanimation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients hors réanimation ▪ Patient bénéficiant d'une coronarographie hors réanimation ▪ Patients de soins intensifs de cardiologie ▪ Infarctus du myocarde isolés
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administration de produit de contraste iodé 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits de contraste non iodés (ex : Gadolinium) ▪ Administration extra-vasculaire de produit de contraste (ex : orale, rectale)
Comparison	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Appariement à des patients ne recevant pas de produit de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôle à des cohortes historiques ▪ Etudes non appariées
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuffisance rénale: <ul style="list-style-type: none"> - aigüe : augmentation d'un marqueur d'insuffisance rénale en quelques jours. - et/ou nécessité d'épuration extra-rénale 	
<p>L'acronyme PICO permet la formulation de l'objectif principal de l'étude de manière à ne retenir que les études répondant à la question posée.</p>		

Méta-analyse

L'IRA était définie par une augmentation de la créatininémie $\geq 0,3\text{mg/dL}$ (soit $26,52\ \mu\text{mol/L}$) ou $\geq 50\%$ dans les 48 heures suivant l'administration de produit de contraste (9).

La méta-analyse a été réalisée sur les données individuelles des patients des études retenues en utilisant un modèle hiérarchique de régression logistique selon Bayes (20). Ces données individuelles ont été obtenues à la faveur d'un rapprochement avec les auteurs des études sélectionnées par la revue systématique de la littérature. Des conférences téléphoniques internationales régulières ont permis des échanges fructueux à la base d'une véritable collaboration avec mise en commun des moyens humains et institutionnels de l'ensemble des auteurs.

Statistique Bayésienne

La statistique Bayésienne s'oppose à la statistique dite fréquentiste ou classique. Elle demande, dans un premier temps, de colliger l'ensemble des informations disponibles *a priori*, c'est à dire reposant à la fois sur les preuves apportées par les précédents travaux (études sans groupe contrôle ou sans appariement de patients) et sur la croyance des médecins. Ces informations ont ensuite été modélisées mathématiquement sous la forme d'une distribution de probabilités *a priori*. Ainsi, une forte probabilité *a priori* (quantifiée par l'Odds Ratio [OR] *a priori* et sa distribution) peut être liée à des études affirmant que l'insuffisance rénale liée au produit de contraste iodé est fréquente. Par exemple, l'étude observationnelle sans appariement de patients la plus importante en réanimation était celle de Haveman et al., nous ayant permis d'en déduire un OR *a priori* de 1.37 quantifiant la probabilité que le produit de contraste iodé soit responsable d'IRA (voir ci-dessous) (21). Cette probabilité *a priori* a ensuite pu être confrontée aux études avec groupe contrôle et appariement de patients que nous avons sélectionnées grâce à notre revue systématique de la littérature. La méta-analyse, sur données individuelles, d'études avec groupe contrôle et appariement de patients a été modélisée par une fonction de vraisemblance avant de synthétiser l'ensemble selon le théorème de Bayes. Cette analyse mathématique a ainsi fourni une distribution de probabilités *a posteriori* du risque d'IRA liée au produit de contraste iodé (22,23). Cette probabilité *a posteriori* est quantifiée par l'OR *a posteriori* et sa

distribution. Ainsi, en statistique Bayésienne, le caractère *a priori* de la probabilité que le produit de contraste iodé soit responsable d'IRA est la probabilité estimée par un observateur ayant déjà une croyance sur le sujet (possiblement basée sur les études non contrôlées), avant prise en compte des preuves plus formelles, c'est-à-dire des études contrôlées avec appariement de patients. Le caractère *a posteriori* se réfère quant à lui à la distribution de probabilités après intégration des études contrôlées avec appariement de patients.

La méthodologie Bayésienne permet d'évaluer comment des cliniciens, adhérant à la médecine fondée sur les preuves, évaluent la relation entre contraste et IRA en confrontant leur connaissance *a priori* à la présentation des études identifiées dans la revue systématique de la littérature.

Deux types de meta-analyses ont été réalisées pour modéliser ces hypothèses *a priori* : une méta-analyse objective et une méta-analyse-subjective.

Méta-analyse Objective

Afin de modéliser une croyance neutre concernant le risque d'IRA attribuable au produit de contraste (autrement dit, aucune hypothèse quant à l'imputabilité, au produit de contraste iodé, d'une IRA) nous avons utilisé un OR *a priori* de 1 avec une distribution non informative (OR =1 [1-1]).

Avec cette hypothèse neutre de départ, la distribution *a posteriori* des OR reflète les données objectives observées dans les études retenues dans la méta-analyse. Une distribution *a posteriori* supérieure à 1 avec un intervalle à 95% de densité *a posteriori* (HPD : *Highest Posterior Density Interval*) ne comprenant pas 1 est en faveur d'une IRA significativement attribuable au produit de contraste.

La quantité d'information apportée par les études contrôlées retenues dans la méta-analyse a été mesurée par la taille relative de l'échantillon ou RESS (*Relative Effective Sample Size*) comparée à l'hypothèse neutre *a priori* où le RESS=1 (24).

Afin de modéliser la conviction des médecins du lien entre IRA et administration de contraste, nous avons utilisé un OR *a priori* de 1.37, dérivé de l'étude de Haveman et al. Ces auteurs avaient rapporté 43 cas d'IRA sur 321 patients recevant du contraste et 495 sur 4892 patients de réanimation n'en recevant pas soit des risques respectifs de 0,1547 et 0,1126 (21). Notre méta-analyse subjective se fonde sur l'OR de 1.373 qui en résulte.

Alors que l'OR *a priori* représente l'ampleur de du risque d'IRA liée aux produits de contraste iodés selon la communauté médicale (11,17,21,25), sa distribution et le RESS résultant représentent le degré de croyance dans un tel risque.

Comme le RESS *a priori* est augmenté dans le modèle Bayésien, l'impact de nouvelles données objectives sur le RESS *a posteriori* diminue. On pourrait ainsi conclure à une augmentation du risque d'IRA liée à l'administration de contraste, à cause d'un poids trop important de l'hypothèse de départ alors même que les nouvelles données cliniques objectives vont dans le sens contraire. Nous avons donc calculé la valeur minimale de RESS *a priori* nécessaire pour croire en un lien de causalité entre IRA et produits de contraste (intervalles de densité à 95% de distribution des OR ne comprenant pas 1) malgré la présentation des données des études sélectionnées dans la méta-analyse (20).

Outre la valeur de 1.37 d'OR *a priori*, nous avons également mené l'analyse avec des valeurs d'OR *a priori* de 1.20 et 1.50 (26).

RESULTATS

Revue systématique de la littérature

La recherche a permis de recenser 5696 références dont 1522 restantes après exclusion des références hors-sujet (Figure 1). Parmi ces 1522 travaux, 817 portaient uniquement sur les coronarographies et furent, par conséquent, exclues à leur tour. Enfin, nous avons trouvé 90 études comprenant un groupe contrôle (patients non exposés aux produits de contraste) dont 10 se déroulaient en réanimation. Ces dix études constituent la base de notre analyse dite qualitative (Tableau 2). Les conclusions de ces études divergent : certaines concluent à une augmentation de l'incidence d'IRA chez les patients recevant du contraste tandis que d'autres rapportent même, à l'inverse, que l'IRA est survenue préférentiellement chez les patients non exposés (16,27-34).

Sur ces dix études, seules quatre ont été ajustées sur les facteurs de risque d'IRA avant exposition au contraste, les six autres étant, par conséquent, fortement biaisées. Sur les quatre études, une a utilisé un modèle de régression logistique pour l'ajustement (34), les trois autres ont utilisé l'appariement de patients (29,30,32). Aucune de ces quatre études n'a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de l'incidence de l'IRA attribuable aux produits de contraste.

Les trois études appariant les patients exposés et non exposés constituent la base de notre méta-analyse Bayésienne. Ces études rassemblent au total 1153 patients de réanimation. Parmi ces patients, 280 patients recevant du produit de contraste ont été appariés à 280 patients n'en recevant pas. Quarante-sept patients (8%) ont présenté une IRA et pour 18 (3%) d'entre eux le recours à l'épuration extra rénale a été nécessaire (Annexe 5). La mortalité hospitalière totale était de 23%.

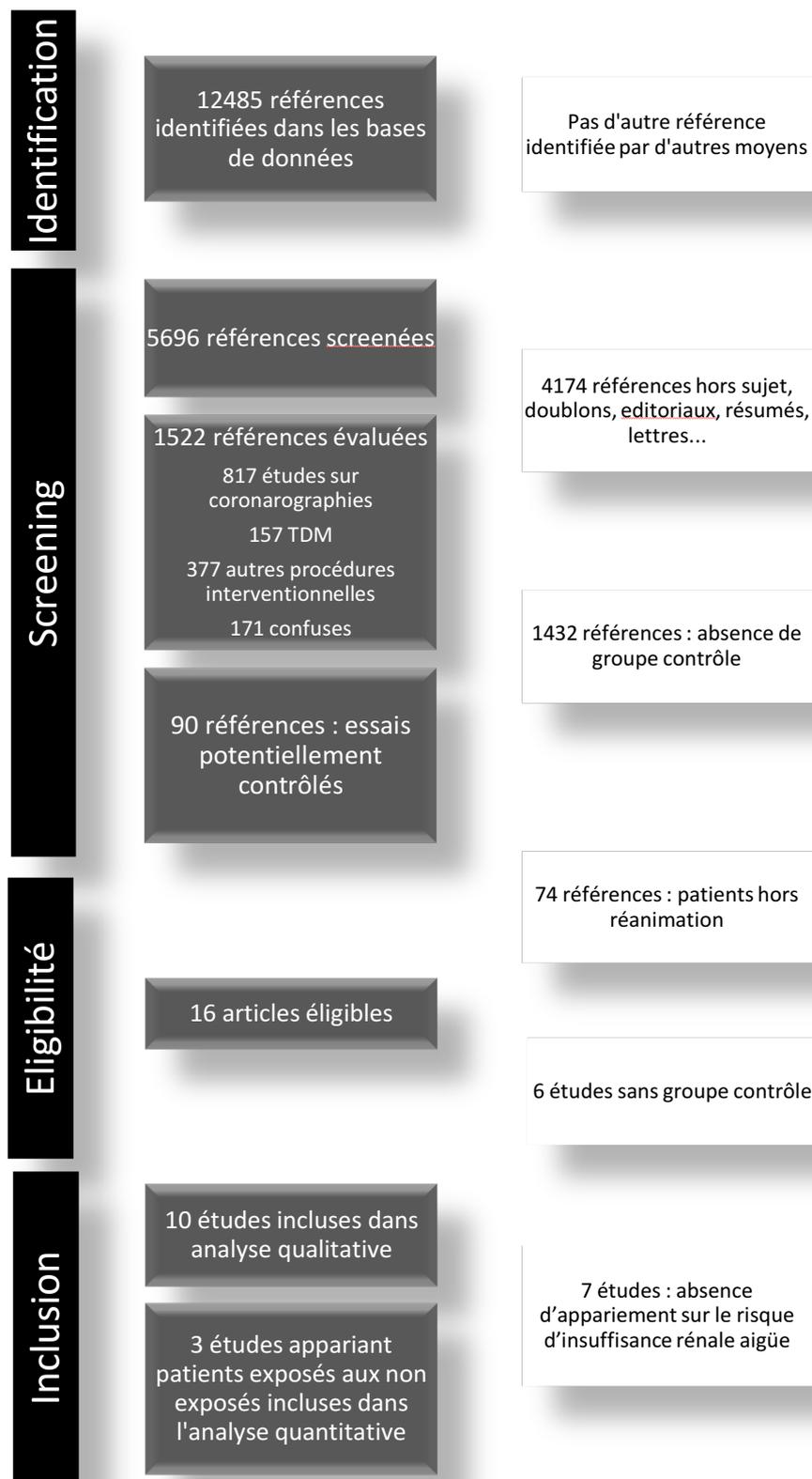


Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA (Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis).

TDM : Tomodensitométrie

Tableau 2 : Synthèse qualitative

Référence	Lieu d'inclusion / Design	Groupe contraste	Groupe contrôle	Ajustement sur le risque d'IRA	Commentaires
Polena et al. 2005	Réanimation, cohorte rétrospective	N=75 18.6% IRA	N=75 2% IRA	Pas d'ajustement sur le risque	
Tremblay et al. 2005	Traumatologie, cohorte rétrospective	N=56 9% IRA	N=39 4% IRA	Pas d'ajustement sur le risque	Proportion de patients de réanimation non claire
Oleinik et al. 2009	Hémorragies cérébrales, cohorte prospective	N=368 6% IRA	N=130 14% IRA	Pas d'ajustement sur le risque	Etude centrée sur l'angioTDM. Proportion incertaine de patients de réanimation
Mc Gillicuddy et al. 2010	Traumatologie, cohorte rétrospective	N=822 1.9% IRA	N=249 2.4% IRA	Pas d'ajustement sur le risque	Proportion incertaine de patients de réanimation
Ng et al. 2010 ^a	Réanimation, cohorte rétrospective	N=81 17% IRA	N=81 17% IRA	Appariement 1 pour 1 sur la créatininémie, le SOFA et l'âge	
Cely et al. 2012 ^a	Réanimation, cohorte prospective	N=53 9.4% IRA	N=53 15% IRA	Appariement 1 pour 1 sur la clairance de la créatinine, le diabète, la ventilation mécanique et les catécholamines	
Kim et al. 2012	Réanimation chirurgicale, cas contrôle	N=389 30% IRA	N=182 29% IRA	Pas d'ajustement sur le risque	Proportion incertaine de patients de réanimation
Ehrmann et al. 2013 ^a	Réanimation, cohorte prospective	N=146 5.5% IRA	N=146 5.5% IRA	Appariement un à un selon un score de propension	
Christ et al. 2015	Post arrêt cardiaque, cohorte rétrospective	N=89 15.7% IRA	N=53 37.7% IRA	Pas d'ajustement sur le risque	
Gao et al. 2015	Réanimation, cohorte rétrospective	N=474 14.8% IRA	N=1896 12.4% IRA	Régression logistique OR 1.66 (0.72-3.90)	

IRA : Insuffisance Rénale Aigüe; OR: odds ratio; SOFA: sequential organ failure assessment

^a études incluses dans la méta-analyse quantitative

Méta-analyse

Analyse Objective

Le RESS *a posteriori*, exprimant la « quantité d'information » apportée par les études française (32), floridienne (30) et texane (29) retenues était respectivement 5.84, 3.37, et 5.05 (Tableau 3). La synthèse obtenue par méta-analyse des données individuelles de ces trois études a permis d'obtenir un RESS *a posteriori* de 14.6, reflet, une fois encore, de la « quantité d'information » apportées par les 3 études contrôlées avec appariement de patients. Les densités de distribution à 95% des OR *a posteriori* incluent tous 1.0 et sont, par conséquent, en défaveur d'un lien entre l'exposition au produit de contraste iodé et la survenue d'une IRA (Figure 2 ; Tableau 3). Ainsi, chaque étude prise individuellement ainsi que la méta-analyse objective de ces données ne permet pas de conclure à une augmentation de l'incidence d'IRA en lien avec l'administration de contraste. Au-delà de l'appariement propre à chaque étude, ces résultats ont également été ajustés sur l'âge, la créatininémie à l'inclusion ainsi que sur le volume de contraste pour les patients exposés, retrouvant des intervalles de confiance à 95% des OR de 0.976–1.02, 0.997–1.017 et 0.985–1.007, respectivement.

Tableau 3 : Méta-analyse quantitative

Données		Hypothèse <i>a priori</i>			Résultats <i>a posteriori</i>		
Études individuelles	Type	OR	95% HPD	RESS	OR	95% HPD	RESS
Ehrmann et al., France	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	1.13	(0.36, 2.32)	5.8
Ng et al., Texas	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	1.13	(0.24, 2.76)	3.4
Cely et al., Florida	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	0.64	(0.11, 1.65)	5.1
Meta-analyse Objective		1.0	(0.00, 4.33)	1.0	0.95	(0.45, 1.62)	14.6 ^a
Meta-analyse Subjective		1.37	(1.06, 1.72)	70.0 ^b	1.31	(1.00, 1.61)	79.1

Odds ratio (OR) *a priori* et *a posteriori* et leur distribution (évaluée par la densité de distribution *a posteriori* à 95% (HPD – Highest Posterior Density interval) du risque d’insuffisance rénale aiguë (IRA) imputable au contraste). Les résultats des études individuelles partant d’une hypothèse objective *a priori* sont présentés dans le haut du tableau. La distribution *a posteriori* des OR n’était pas significativement différente de 1 (HPD comprenant 1). Le RESS (*relative effective sample size*) *a posteriori* représente la quantité d’information apportée par les études. Le bas de tableau présente les résultats de la méta-analyse : en partant d’une hypothèse neutre *a priori* (OR *a priori* =1), la distribution *a posteriori* des OR inclut la valeur nulle de 1

^a Le RESS *a posteriori* de 14,6 indique un gain significatif d’information rapporté à l’hypothèse neutre ou aux études prises individuellement.

^b Dans la méta analyse subjective, en partant d’un OR *a priori* de 1,37 (reflet de la littérature (sans les études

Analyse Subjective

Avec un OR *a priori* de 1.37 (représentatif des données de la littérature « sans appariement de patients contrôles » sur le risque d'IRA lié à l'administration de contraste) et un RESS *a priori* (représentatif de la conviction des médecins que le contraste iodé est cause d'IRA) similaire à la quantité d'information objective fournie par les trois études incluses (soit RESS = 14.6), la distribution *a posteriori* des OR n'était pas significativement différente de 1 (Figure 2). Une valeur de RESS *a priori* d'au moins 70 était nécessaire pour atteindre une distribution *a posteriori* des OR n'incluant pas 1. Cela représente une taille d'échantillon 4.8 fois supérieure à celle de la méta-analyse objective (14.6) et donc 70 fois supérieure à une hypothèse neutre *a priori* (Tableau 3). La figure 2 montre l'augmentation nécessaire du RESS *a priori* pour obtenir une distribution des OR *a posteriori* significativement différente de 1. Formulé autrement, pour continuer à croire à une augmentation d'incidence de l'IRA liée au contraste après lecture des résultats de cette méta-analyse, il faut au clinicien un degré de conviction *a priori* 4.8 fois supérieur aux données fournies par les trois études incluses dans la méta-analyse objective.

Analyse de sensibilité

Nous avons trouvé des résultats semblables avec d'autres OR *a priori*, 1.20 et 1.50, encadrant l'OR de 1.37 (Annexe 8). Ainsi, en utilisant un OR *a priori* = 1.50, c'est-à-dire en simulant un risque *a priori* élevé que le contraste iodé soit cause d'IRA, nous avons calculé un RESS *a priori* minimal de 42.9 pour atteindre la significativité (distribution des OR *a posteriori* significativement différente de 1) (Annexe 9-1), soit près de 3 fois supérieur à celui de la méta-analyse objective (14.6).

Pour la valeur la plus faible d'OR *a priori* évaluée (1.2), le RESS *a posteriori* minimal pour mettre en évidence une relation de causalité significative était de 176.5, soit 12.1 fois le RESS obtenu lors de la méta-analyse objective (Annexe 9-2).

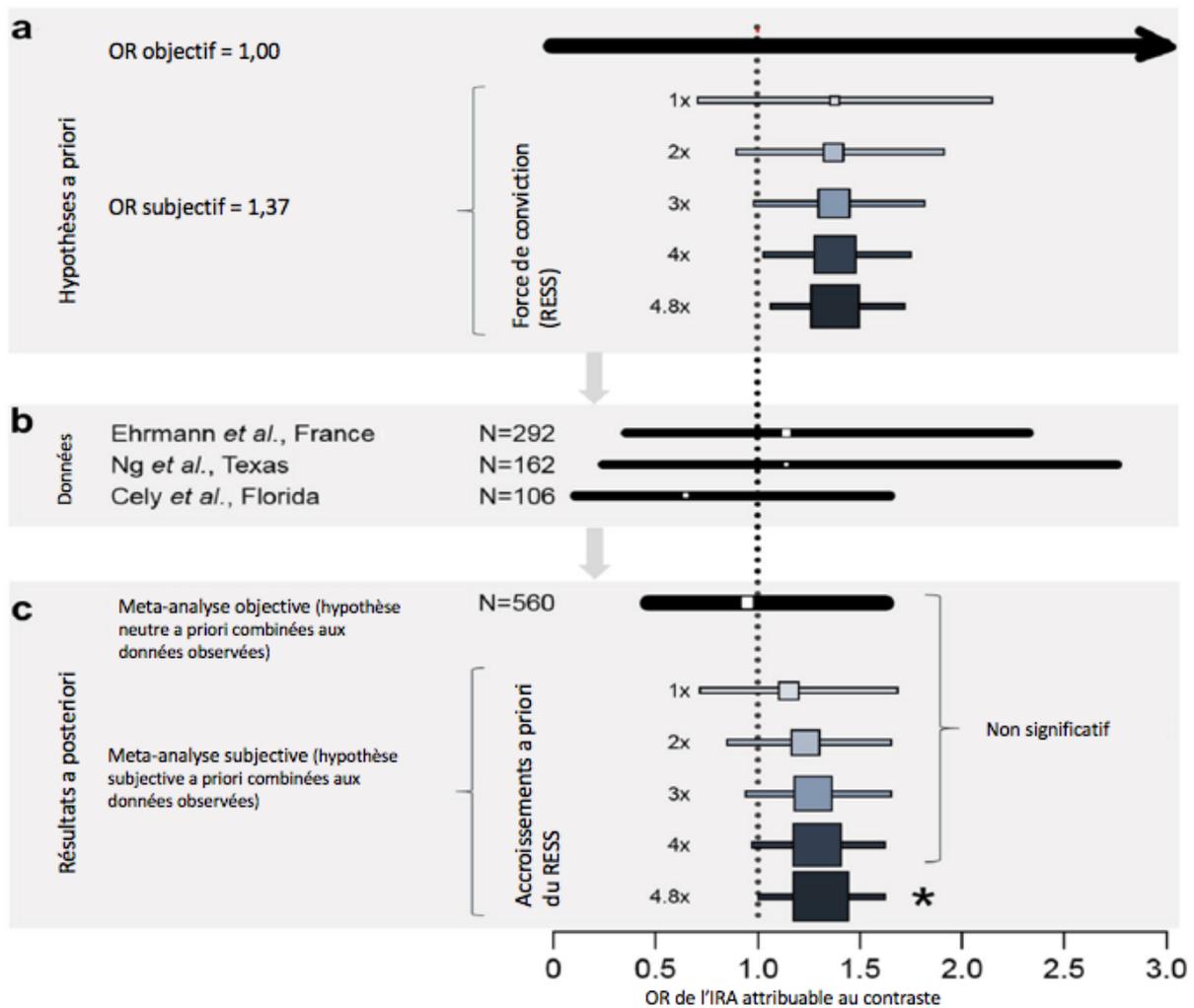


Figure 2 - Forest plot des méta-analyses.

a : Hypothèses *a priori* comprenant à la fois l'imputabilité du contraste dans l'insuffisance rénale aiguë (IRA) (modélisée par l'Odds Ratio (OR) *a priori*) et le degré de conviction dans cette association (modélisé par la taille d'échantillon relative ou RESS (Relative Effective Sample Size)). Dans l'analyse objective (barre noire), OR et RESS =1 (hypothèse et opinion neutre). Dans l'analyse subjective, OR=1.37 (reposant sur la littérature sans groupe contrôle) et valeurs croissantes de RESS testées.

b : Données des 3 études incluses dans la méta-analyse.

c : Distribution *a posteriori* des OR, combinant hypothèses *a priori* (a) et données observées (b). Pour la méta-analyse objective, la distribution *a priori* (OR = 1, barre noire), associée aux données observées dans les études incluses (b), n'était pas statistiquement en faveur d'une augmentation de l'incidence d'IRA associée au contraste (intervalles à 95% de distribution des probabilités *a posteriori* des OR incluent 1). De la même façon, la méta-analyse subjective, partant d'une hypothèse *a priori* en faveur d'un risque significatif d'IRA liée au contraste, lorsque associée aux données objectives (b), n'était pas statistiquement significative (intervalle à 95% des probabilités de distribution *a posteriori* des OR inclut 1). Pour atteindre la significativité un RESS *a priori* très élevé était nécessaire (*4,8 fois le RESS de la méta-analyse objective).

Des boîtes de taille proportionnelle au RESS sont utilisées pour décrire les médianes des OR. Intervalles de distribution *a posteriori* des probabilités représentés par des barres horizontales.

DISCUSSION

Notre méta-analyse des études contrôlées avec appariement de patients sur le risque d'IRA liée aux produits de contraste iodés en réanimation, ne met pas en évidence d'augmentation du risque d'IRA chez les patients de réanimation recevant du produit de contraste iodé par rapport aux patients non exposés.

La force de notre travail réside notamment dans une rigoureuse revue systématique de la littérature, mettant en évidence le faible niveau de preuve en faveur du rôle des produits de contraste iodés dans l'IRA en réanimation puisque très peu d'études bénéficient d'un groupe contrôle. En effet, 95% des études sur le sujet n'en ont pas et seulement six parmi les dix avec groupe contrôle ont été ajustées sur le risque d'IRA avant l'administration de contraste. Ceci constitue un biais majeur de ces études historiques puisqu'il est raisonnable de penser que la nécessité d'une imagerie avec contraste est corrélée à la sévérité du patient. De plus, les études montrant la plus grande responsabilité du contraste dans l'IRA n'ont pas de groupe contrôle. Les trois études que nous avons choisi de retenir comportent un groupe contrôle et sont ajustées sur le risque d'IRA avant administration de contraste. Les 560 patients appariés ne permettent pas de mettre en évidence une augmentation de l'incidence d'IRA chez les patients ayant reçu des produits de contraste iodés. La méta-analyse Bayésienne, en tenant compte de la taille de l'échantillon, des résultats et des convictions *a priori*, met en évidence que le crédit accordé aux études sans groupe contrôle doit être largement plus important que celui de ces données ajustées contrôlées pour conclure à une IRA liée aux produits de contraste en réanimation.

Attention cependant, nos résultats ne sont pas forcément contradictoires avec les études expérimentales mettant en évidence une toxicité rénale des produits de contraste iodés (2,4,35). En effet, ces études ont été conduites sur des modèles animaux se rapprochant de nos patients de réanimation victimes d'agressions rénales multiples (choc, sepsis, médicaments...) (5). Mais c'est bien à cause de ces agressions multiples qu'il est difficile d'imputer la responsabilité des produits de contraste dans l'IRA pouvant être diagnostiquée au décours de l'examen d'imagerie. Nos résultats ne renient pas le caractère « toxique » des produits de contraste iodés mais mettent en doute leur impact clinique. Ces résultats

expérimentaux ainsi que les études sans groupe contrôle sont à l'origine de la crainte, communément rencontrée en pratique clinique, de l'IRA liée aux produits de contraste.

C'est en ce sens que nous avons retenu la méthodologie Bayésienne, permettant de tenir compte des convictions de la communauté médicale. Notre travail souligne que ces convictions reposent en fait sur des bases incertaines puisqu'elles ne s'appuient que sur des études non contrôlées. Nos résultats démontrent ainsi un véritable déséquilibre entre la croyance générale des praticiens et les données objectives, robustes, de la littérature. Le transfert de connaissance et l'application des résultats en pratique clinique devraient possiblement être facilités par la prise en compte des convictions *a priori* des cliniciens.

Cependant, la statistique Bayésienne n'est pas la plus aisée à saisir par les praticiens, peu familiers avec cette approche. En pratique, l'analyse s'est déroulée en deux parties :

- La première partie consistait en une analyse dite « objective », c'est à dire sans notion *a priori* quant à la question posée. Cette méta-analyse impartiale, tout en augmentant la puissance des études prises séparément, n'a pas mis en évidence d'augmentation d'incidence de l'IRA après administration de contraste.
- La deuxième partie était une méta-analyse « subjective » (analyse biaisée en statistique Bayésienne) dans laquelle est incorporée la croyance générale selon laquelle le produit de contraste iodé est responsable du développement d'une IRA. Cette croyance est modélisée par un OR de 1.37 d'IRA après contraste. La valeur retenue d'OR a été estimée à partir d'une étude à grand effectif mais sans appariement à des patients contrôle, rapportant une incidence similaire à celle d'autres travaux sur lesquelles se fonde la croyance de la communauté médicale quant à l'incidence de la « néphropathie induite par le produit de contraste iodé » (11,17,21).

La méta-analyse subjective révèle que, pour continuer à croire que le produit de contraste iodé est responsable d'une augmentation d'incidence d'IRA en réanimation, il faut que la conviction *a priori*, c'est-à-dire avant la lecture des 3 études contrôlées avec appariement de patients sélectionnées dans la méta-analyse, dépasse largement le « poids des informations » apportées par ces 3 études. En effet, le RESS *a priori* représentant le degré de conviction des praticiens dans leur hypothèse de départ, il faut un RESS *a priori* de 70, soit près de cinq fois la quantité d'information apportée par l'analyse objective des trois études incluses pour continuer à croire que le produit de contraste iodé est responsable d'une augmentation d'incidence d'IRA en réanimation. Autrement dit, le degré de conviction des

praticiens devrait être tellement important *a priori*, que peu importe l'apport des données objectives, leur opinion est une certitude peu modifiable.

Nous avons également réalisé une analyse de sensibilité de la méta-analyse en explorant l'impact de l'OR *a priori*, le faisant varier de 1.20 à 1.50. Cette analyse retrouve des résultats similaires qui prouvent la validité de nos conclusions (Annexes 8 et 9).

Nous sommes conscients des limites de notre étude. Les travaux inclus dans les méta-analyses présentent une certaine hétérogénéité. En effet, les études retenues dans notre méta-analyse utilisent différentes méthodes d'appariement, incluent, de façon prospective ou rétrospective, des patients de sévérité différente avec différentes comorbidités. Ng et al par exemple ont conduit leur étude au sein d'un service de soins intensifs d'oncologie (29). Il est néanmoins probable que la diversité des patients recrutés permette une généralisation de nos résultats. Une étude n'appariant pas les patients sur le risque d'IRA, mais utilisant un modèle de régression logistique a été exclue de notre analyse quantitative (34). Cependant, il convient de souligner que, retrouvant les mêmes résultats que les études sélectionnées, il eût été peu probable qu'elle ait un impact contraire à nos conclusions.

Nos résultats se basent sur les données individuelles de patients ayant été exposés aux produits de contraste iodés dans le cadre d'examens diagnostiques. Ils ne sauraient être généralisés aux procédures interventionnelles avec injection intra-artérielle de produits de contrastes où les volumes utilisés sont nettement plus importants.

La définition retenue pour définir l'IRA est également sujette à débat. En effet, alors que les études retenues reposaient sur une élévation de créatininémie supérieure à 44 $\mu\text{mol/L}$ ou de 25% par rapport à la créatininémie de base, nous avons choisi de nous baser sur les recommandations actuelles de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) (9). De nouveaux biomarqueurs permettent possiblement une meilleure détection de l'agression rénale et auraient certainement été plus sensibles (36,37). Toutefois, ceux-ci ne sont pas disponibles partout en routine et l'impact clinique aurait été vraisemblablement faible.

Nos résultats suivent une tendance en vogue qui consiste à remettre en cause le lien entre produits de contraste iodés et IRA. Ainsi, au décours d'un premier travail issu de notre groupe (32), plusieurs travaux, ont rapporté des résultats similaires à ceux de cette méta-analyse. McDonald *et al* ont analysé les données de 6877 patients de réanimation ayant

bénéficié d'un scanner, dont 4351 avec injection de produit de contraste (14). Après analyse en deux groupes distincts des patients avec une fraction de filtration glomérulaire estimée supérieure à 45mL/min/m² avant l'examen et ceux inférieure ou égale à 45, les auteurs ne mettaient en évidence d'augmentation de l'incidence d'IRA dans aucun des groupes. A noter toutefois que l'incidence de l'épuration extra-rénale était supérieure dans le groupe contraste avec altération de la fonction rénale avant l'examen par rapport aux autres sous-groupes. Il faut néanmoins garder à l'esprit qu'il s'agit là de données rétrospectives, et que les praticiens ont pu initier de façon plus précoce une épuration extra rénale après administration de contraste, par crainte de l'IRA.

En dehors de la réanimation, l'équipe de McDonald avait déjà publié une première étude mono-centrique rétrospective reposant sur 2 groupes de 10 673 patients appariés selon un score de propension (13): le premier bénéficiait d'un scanner avec injection de produit de contraste iodé, le second sans administration de contraste. L'incidence d'IRA était similaire dans les deux groupes, à savoir 4.8 et 5.1%, respectivement. Dans une autre étude comportant 12 508 patients appariés sur une estimation de la fraction de filtration glomérulaire, la même équipe confirmait ces résultats (12).

Enfin, Brinjikji et al. ont publié une méta-analyse incluant 6 études contrôlées portant sur les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (38). Au total, 5727 patients ayant reçu du contraste iodé ont été comparés à 981 patients n'en ayant pas reçu. Après ajustement sur le risque d'IRA avant contraste, il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence d'IRA dans le groupe contraste.

Nos résultats sont aussi indirectement renforcés par de récents travaux comparant divers moyens de préventions de l'IRA liée au contraste. L'étude de Valette et al. n'a pas mis en évidence de différence entre un groupe recevant du bicarbonate 1.4% et un autre, hydraté par NaCl 0,9%, avant administration de contraste en réanimation (39). Dans l'étude AMACING qui compare l'administration de NaCl 0.9% à l'absence de prophylaxie chez des patients avec une fonction rénale altérée, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes non plus (40). A la lueur de nos données, ces résultats peuvent susciter une interprétation différente de celle de leurs auteurs : si ces études peinent à montrer une différence entre leurs groupes, ce ne serait pas par manque d'efficacité des moyens de prévention mais plutôt par leur absence de nécessité (41). En effet, si comme nous le démontrons, l'impact de l'administration de contraste sur la fonction rénale est négligeable,

il paraît attendu que les moyens de prévention n'aient pas d'impact sur la fonction rénale.

Ces nouvelles études de grande ampleur, si on les remet dans le contexte de la méta-analyse Bayésienne, apportent de nouvelles données qui diminueraient certainement l'OR *a priori* de l'analyse subjective. Nos résultats seraient certainement plus robustes encore. Effectivement, dans notre analyse de sensibilité, lorsque l'on prend l'OR *a priori* le plus bas de notre fourchette (1.20), il faut un degré de conviction dans l'hypothèse de départ (matérialisé par le RESS *a priori*) 10 fois supérieur à celui des données objectives de la méta-analyse (Annexe 9-2).

La principale problématique des études de recherche clinique est de définir si l'absence de significativité est liée à une absence d'effet ou à un défaut de puissance de l'analyse statistique. Notre méta-analyse permet de s'affranchir de cette question puisqu'il apparaît peu probable que de nouveaux travaux viennent contredire nos résultats. En effet, il faudrait que les études contradictoires (c'est-à-dire rapportant une incidence accrue d'IRA chez les patients exposés aux produits de contraste iodés) aient un effectif considérable permettant d'atteindre une valeur de RESS deux ou trois fois supérieure au RESS *a priori* de la méta-analyse objective (représentant le gain d'information apporté par les études incluses), et/ou qu'elles démontrent un effet néphrotoxique majeur (supérieur aux 1.50 d'OR testés dans notre analyse de sensibilité) du produit de contraste jamais rapporté jusqu'alors.

CONCLUSION

Notre travail met en évidence une absence d'augmentation significative de l'incidence d'IRA chez les patients de réanimation recevant un produit de contraste iodé par rapport aux patients non exposés. Sans remettre en question la toxicité tubulaire directe de ces produits, leur impact clinique est insignifiant. Les conséquences cliniques de cette conclusion sont majeures puisqu'elle signifie que la peur de l'IRA ne doit pas intervenir dans la décision de réaliser, ou non, un examen d'imagerie dont le bénéfice diagnostique peut être considérable pour le patient.

Ce travail illustre que les dogmes appris pendant les études de médecine peuvent et doivent être remis en question à la lueur des avancées de la science.

BIBLIOGRAPHIE

1. Idbohrn H. Tolerance to contrast media in renal angiography. *Acta Radiologica*. 1956;45(2):141–54.
2. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International*. 2005 Jul;68(1):14–22.
3. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int*. 2014;2014(1):741018–20.
4. Fernandes SM, Martins DM, da Fonseca CD, Watanabe M, Vattimo M de FF. Impact of Iodinated Contrast on Renal Function and Hemodynamics in Rats with Chronic Hyperglycemia and Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016(3):3019410–5.
5. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol. American Society of Nephrology*; 2008 Jan;3(1):288–96.
6. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *American Journal of Roentgenology*. 1991 Jul;157(1):49–58.
7. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *American Heart Journal*. 2008 Feb;155(2):260–6.
8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Oct 6;44(7):1393–9.
9. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice*. 2012. pp. c179–84.
10. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. 2010. pp. 1128–55.
11. Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, Laissy J-P, Régnier B, Wolff M, et al. Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome. *Journal of Critical Care*. 2011 Dec;26(6):593–9.
12. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):119–28.

13. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, et al. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):714–25.
14. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med*. 2017 Feb 17;:1–11.
15. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of Intravenous Contrast Material–mediated Acute Kidney Injury: A Propensity Score–matched Study Stratified by Baseline–estimated Glomerular Filtration Rate. *Radiology*. 2014 Apr;271(1):65–73.
16. Oleinik A, Romero JM, Schwab K, Lev MH, Jhawar N, Delgado Almandoz JE, et al. CT angiography for intracerebral hemorrhage does not increase risk of acute nephropathy. *Stroke*. American Heart Association, Inc; 2009 Jul;40(7):2393–7.
17. Hoste EAJ, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, et al. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2011 Nov 3;37(12):1921–31.
18. Vandenberghe W, De Corte W, Hoste EAJ. Contrast-associated AKI in the critically ill: relevant or irrelevant? *Curr Opin Crit Care*. 2014 Dec;20(6):596–605.
19. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2007 7:1. 3rd ed. BioMed Central; 2007 Jun 15;7(1):16.
20. Hobbs BP, Thall PF, Lin SH. Bayesian group sequential clinical trial design using total toxicity burden and progression-free survival. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*. 2015 Oct 26;65(2):273–97.
21. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AHH, Nijsten MWN. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2006 Aug;32(8):1199–205.
22. Gurrin LC, Kurinczuk JJ, Burton PR. Bayesian statistics in medical research: an intuitive alternative to conventional data analysis. *J Eval Clin Pract*. 2000 May;6(2):193–204.
23. Austin PC, Brunner LJ, Hux JE. Bayeswatch: an overview of Bayesian statistics. *J Eval Clin Pract*. 2002 May;8(2):277–86.
24. Morita S, Thall PF, Müller P. Determining the effective sample size of a parametric prior. *Biometrics*. Blackwell Publishing Inc; 2008 Jun;64(2):595–602.
25. Huber W, Jeschke B, Page M, Weiß W, Salmhofer H, Schweigart U, et al. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2014 Apr 20;27(7):1200–9.

26. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
27. Tremblay LN, Tien H, Hamilton P, Brenneman FD, Rizoli SB, Sharkey PW, et al. Risk and Benefit of Intravenous Contrast in Trauma Patients with an Elevated Serum Creatinine. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2005 Nov;1162–7.
28. McGillicuddy EA, Schuster KM, Kaplan LJ, Maung AA, Lui FY, Maerz LL, et al. Contrast-induced nephropathy in elderly trauma patients. *J Trauma*. 2010 Feb;68(2):294–7.
29. Ng CS, Shaw AD, Bell CS, Samuels JA. Effect of IV Contrast Medium on Renal Function in Oncologic Patients Undergoing CT in ICU. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Aug;195(2):414–22.
30. Cely CM, Schein RM, Quartin AA. Risk of contrast induced nephropathy in the critically ill: a prospective, case matched study. *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2012 Apr 25;16(2):R67.
31. Kim DY, Kobayashi L, Costantini TW, Chang D, Fortlage D, Curry T, et al. Is contrast exposure safe among the highest risk trauma patients? *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2012 Jan;72(1):61–7.
32. Ehrmann S, Badin J, Savath L, Pajot O, Garot D, Pham T, et al. Acute Kidney Injury in the Critically Ill. *Critical Care Medicine*. 2013 Apr;41(4):1017–26.
33. Christ M, Auenmüller KI, Amirie S, Brand M, Sasko BM, Trappe H-J. [Acute kidney injury and renal replacement therapy in victims from out-of-hospital cardiac arrest with administration of contrast agent]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2016 Mar;27(1):6–14.
34. Gao J, Zhang M, Fang G, Ye L, Tang W. [Risk and harm of contrast induced nephropathy in critically ill patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015 May;27(5):366–70.
35. Rouse RL, Stewart SR, Thompson KL, Zhang J. Kidney injury biomarkers in hypertensive, diabetic, and nephropathy rat models treated with contrast media. *Toxicol Pathol*. 2013;41(4):662–80.
36. Salmon-Gandonnière C, Benz-de Bretagne I, Mercier E, Joret A, Halimi J-M, Ehrmann S, et al. Iohexol clearance in unstable critically ill patients: a tool to assess glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54(11):82.
37. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, DeMuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Apr 15;189(8):932–9.

38. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, et al. Neurons Over Nephrons: Systematic Review and Meta-Analysis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. American Heart Association, Inc; 2017 Jul;48(7):1862–8.
39. Valette X, Desmeulles I, Savary B, Masson R, Seguin A, Sauneuf B, et al. Sodium Bicarbonate Versus Sodium Chloride for Preventing Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 2017 Apr;45(4):637–44.
40. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;389(10076):1312–22.
41. Lakhal K, Ehrmann S, Robert-Edan V. Iodinated Contrast Medium Renal Toxicity: The Phantom Menace or Much Ado About Nothing? *Critical Care Medicine*. 2017 Jul;45(7):e745–6.

ANNEXES

Annexe 1 : Stratégie de recherche MEDLINE

1	contrast media/ or exp acetrizoic acid/ or exp diatrizoate/ or exp diatrizoate meglumine/ or exp iodamide/ or exp iodipamide/ or exp iodopyracet/ or exp ioglycamic acid/ or exp iohexol/ or exp iopamidol/ or exp iothalamate meglumine/ or exp iothalamic acid/ or exp ioxaglic acid/ or exp metrizamide/ or exp metrizoate/
2	((contrast* or radiocontrast or iodine* or radiopaque*) adj3 (media or medium* or agent* or material*)).ti,ab.
3	(Iodixanol* or Visipaque* or Iopromide* or Ultravist* or Ioversol* or Optiray* or Iohexol* or Omnipaque* or Iopamidol* or Isovue* or Ioxilan* or Oxilan* or Conray* or Iothalamate* or Hexabrix* or Cholografin* or Iodipamide* or Meglumine* or "MD-76 R" or diatrizoate* or Ioxaglate*).mp.
4	("Triiodobenzoic Acid*" or "Acetrizoic Acid" or Iodamide* or "Ioglycamic Acid" or "Iothalamic Acid" or "Ioxaglic Acid" or Metrizamide* or Metrizoate*).mp.
5	exp Iodobenzoates/
6	or/1-5 [Contrast media]
7	exp Kidney/ab, de, in, me, pa, pp, to [Abnormalities, Drug Effects, Injuries, Metabolism, Pathology, Physiopathology, Toxicity]
8	exp Kidney Diseases/
9	exp Renal Insufficiency/
10	Kidney Function Tests/
11	exp Renal Replacement Therapy/
12	exp Acute Kidney Injury/
13	Renal Dialysis/
14	Creatinine/an, bl, ch, du, ur [Analysis, Blood, Chemistry, Diagnostic Use, Urine]
15	Cystatin C/bl, ch, du, ur [Blood, Chemistry, Diagnostic Use, Urine]
16	(creatinine or cystatin).ti.
17	((kidney or renal) adj2 (failure* or insufficiency* or dysfunction or injury* or impairment or function or impaired)).ti,ab.
18	(nephropath* or nephrotoxic*).ti,ab.
19	(dialyses or dialysis).ti.
20	or/7-19 [renal insufficiency]
21	6 and 20 [contrast media+ renal insufficiency]
22	((contrast* or contrast-induced) adj3 (nephropath* or nephrotoxic*)).ti,ab.
23	21 or 22 [Contrast-induced nephropathy]
24	((contrast* or radiocontrast or iodine* or radiopaque*) adj5 (AKI or kidney or renal or creatinine or cystatin or nephropath* or nephrotoxic* or media or medium* or agent* or material*)).ti,ab.
25	(contrast* or radiocontrast* or iodine* or radiopaque*).ti.
26	*contrast media/ and exp *Acute Kidney Injury/

27	or/24-26
28	23 and 27
29	(AKI or creatinine or cystatin or nephropath* or nephrotoxic* or dialyses or dialysis).ti.
30	((kidney or renal) adj2 (failure* or insufficienc* or dysfunction or injur* or impairment or function or impaired)).ti.
31	exp *Acute Kidney Injury/
32	Renal Dialysis/
33	(dialyses or dialysis).ti.
34	or/29-33
35	28 and 34
36	(animals not (humans and animals)).sh.
37	35 not 36 [human study]
38	remove duplicates from 37
39	case reports.pt. or "case report*".ti.
40	38 not 39

Annexe 2 : Stratégie de recherche Embase

1	contrast medium/
2	iodinated contrast medium/
3	exp ionic contrast medium/
4	exp nonionic contrast medium/
5	((contrast* or radiocontrast* or radiopaque*) adj3 (media* or medium* or agent* or material*)).ti,ab.
6	(Iodixanol* or Visipaque* or Iopromide* or Ultravist* or Ioversol* or Optiray* or Iohexol* or Omnipaque* or Iopamidol* or Isovue* or Ioxilan* or Oxilan* or Conray* or Iothalamate* or Hexabrix* or Cholografin* or Iodipamide* or Meglumine* or "MD-76 R" or diatrizoate* or Ioxaglate*).mp.
7	exp iodobenzoic acid derivative/
8	("Triiodobenzoic Acid*" or "Acetrizoic Acid" or Iodamide* or "Ioglycamic Acid" or "Iothalamic Acid" or "Ioxaglic Acid" or Metrizamide* or Metrizoate*).mp.
9	or/1-8 [Contrast media]
10	exp kidney disease/
11	exp kidney function test/
12	((kidney or renal) adj2 (failure* or insufficienc* or dysfunction or injur* or impairment or function or impaired)).ti,ab.
13	exp kidney function/
14	exp renal replacement therapy/
15	(nephropath* or nephrotoxic*).ti,ab.

16	exp creatinine blood level/
17	exp creatinine clearance/
18	exp creatinine urine level/
19	exp cystatin C/
20	exp glomerulus filtration rate/
21	(creatinine or cystatin).ti.
22	or/10-21 [renal insufficiency]
23	9 and 22
24	((contrast* or contrast-induced) adj3 (nephropath* or nephrotoxic*)).ti,ab.
25	23 or 24 [contrast media + renal insufficiency]
26	((contrast* or radiocontrast* or iodine* or radiopaque*) adj5 (AKI or kidney or renal or creatinine or cystatin or nephropath* or nephrotoxic* or media or medium* or agent* or material*)).ti,ab.
27	(contrast* or radiocontrast* or iodine* or radiopaque*).ti.
28	26 or 27
29	25 and 28
30	(AKI or kidney or renal or creatinine or cystatin or nephropath* or nephrotoxic*).ti.
31	29 and 30
32	Human/
33	Nonhuman/ or ANIMAL/ or Animal Experiment/
34	33 not 32
35	31 not 34 [human study only]
36	exp case report/ or "case report".ti.
37	35 not 36
38	remove duplicates from 37
39	conference abstract.pt.
40	38 and 39
41	38 not 39 [exclude conference abstracts]
42	("acetrizoic acid" or iodamide* or iodopyracet* or "ioglycamic acid" or "iothalamic acid" or "ioxaglic acid" or metrizamide* or metrizoate* or Iodixanol* or Visipaque* or Iopromide* or Ultravist* or Ioversol* or Optiray* or Iohexol* or Omnipaque* or Iopamidol* or Isovue* or Ioxilan* or Oxilan* or Conray* or Iothalamate* or Hexabrix* or Cholografin* or Iodipamide* or Meglumine* or "MD-76 R" or diatrizoate* or Ioxaglate* or "Triiodobenzoic Acid*" or Iodobenzoate*).sh.
43	(contrast* or radiocontrast* or iodine* or radiopaque*).ab.
44	42 and 43
45	*contrast medium/
46	*iodinated contrast medium/
47	exp *ionic contrast medium/

48	exp *nonionic contrast medium/
49	*exp iodobenzoic acid derivative/
50	("acetrizic acid" or iodamide* or iodopyracet* or "ioglycamic acid" or "iothalamic acid" or "ioxaglic acid" or metrizamide* or metrizoate* or Iodixanol* or Visipaque* or Iopromide* or Ultravist* or Ioversol* or Optiray* or Iohexol* or Omnipaque* or Iopamidol* or Isovue* or Ioxilan* or Oxilan* or Conray* or Iothalamate* or Hexabrix* or Cholografin* or Iodipamide* or Meglumine* or "MD-76 R" or diatrizoate* or Ioxaglate* or "Triiodobenzoic Acid*" or Iodobenzoate*).ti.
51	27 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50
52	25 and 51
53	30 and 52
54	53 not 34
55	54 not 36

Annexe 3 : Stratégie de recherche Scopus

```
(( ( TITLE ( contrast* OR radiocontrast* OR iodin* OR radiopaque* ) ) OR ( TITLE ( "acetrizoic acid" OR iodamide* OR iodopyracet* OR "ioglycamic acid" OR "iothalamic acid" OR "ioxaglic acid" OR metrizamide* OR metrizoate* OR iodixanol* OR visipaque* OR iopromide* OR ultravist* OR ioversol* OR optiray* OR iohexol* OR omnipaque* OR iopamidol* OR isovue* OR ioxilan* OR oxilan* OR conray* OR iothalamate* OR hexabrix* OR cholografin* OR iodipamide* OR meglumine* OR "MD-76 R" OR diatrizoate* OR ioxaglate* OR "Triiodobenzoic Acid*" OR iodobenzoate* ) ) ) AND ( ( ( ( TITLE-ABS-KEY ( ( contrast OR radiocontrast OR iodin* OR radiopaque* ) W/4 ( aki OR kidney OR renal OR creatinine OR cystatin OR nephropath* OR nephrotoxic* OR media OR medium* OR agent* OR material* ) ) ) OR ( TITLE ( contrast* OR radiocontrast* OR iodin* OR radiopaque* ) ) ) AND ( ( ( ( TITLE-ABS-KEY ( ( contrast OR radiocontrast OR iodin* OR radiopaque* ) PRE/3 ( media OR medium* OR agent* OR material* ) ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( "acetrizoic acid" OR iodamide* OR iodopyracet* OR "ioglycamic acid" OR "iothalamic acid" OR "ioxaglic acid" OR metrizamide* OR metrizoate* OR iodixanol* OR visipaque* OR iopromide* OR ultravist* OR ioversol* OR optiray* OR iohexol* OR omnipaque* OR iopamidol* OR isovue* OR ioxilan* OR oxilan* OR conray* OR iothalamate* OR hexabrix* OR cholografin* OR iodipamide* OR meglumine* OR "MD-76 R" OR diatrizoate* OR ioxaglate* OR "Triiodobenzoic Acid*" OR iodobenzoate* ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( nephropath* OR nephrotoxic* ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( kidney OR renal ) W/3 ( failure* OR insufficienc* OR dysfunction OR injur* OR impairment OR function OR impaired ) ) ) OR ( TITLE ( ( creatinine OR cystatin ) ) ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( contrast OR contrast-induced ) PRE/3 ( nephropath* OR nephrotoxic* ) ) ) ) AND ( TITLE ( aki OR kidney OR renal OR creatinine OR cystatin OR nephropath* OR nephrotoxic* ) ) ) AND NOT ( TITLE ( rat* OR rabbit* OR mice OR mouse OR cat* OR dog* ) ) )
```

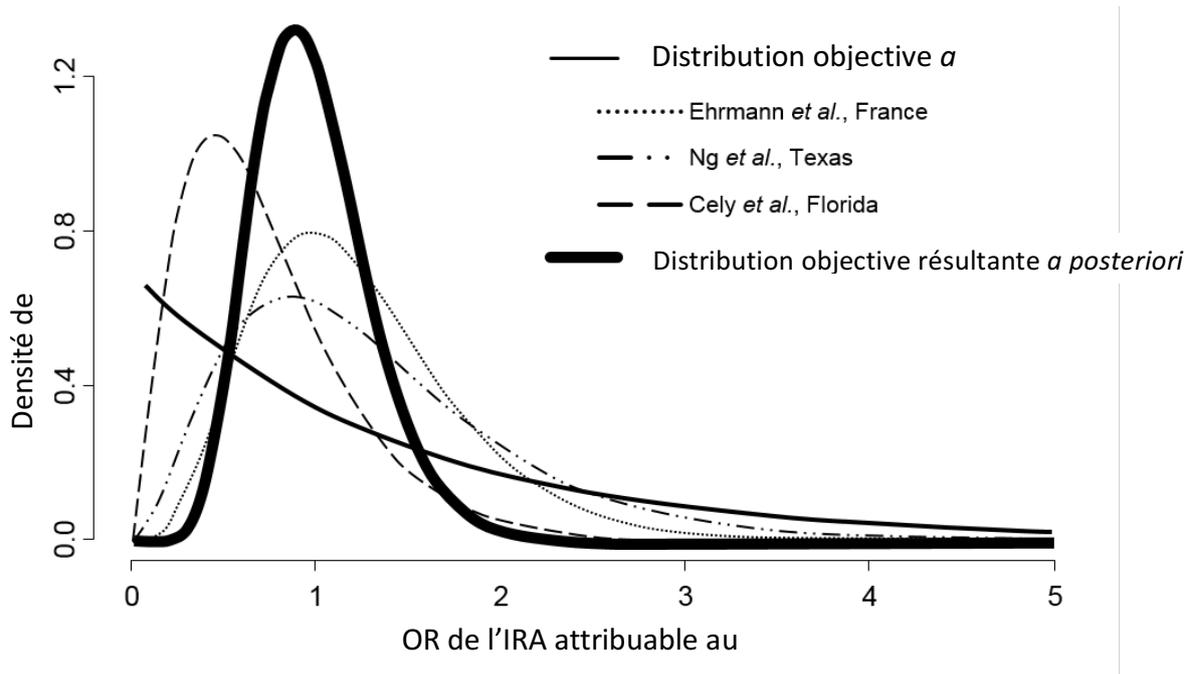
Annexe 4 : Stratégie de recherche Web of science

25	#22 NOT #24
24	#21 Refined by: DOCUMENT TYPES: (MEETING ABSTRACT)
21	#19 NOT #20
20	TI=(rat* OR rabbit* OR mice OR mouse OR cat* or dog*)
19	#18 AND #17
18	TI=(AKI or kidney OR renal OR creatinine OR cystatin OR nephropath* OR nephrotoxic*)
17	#16 AND #14
16	#15 OR #12
15	TI=("acetrizic acid" or iodamide* or iodopyracet* or "ioglycamic acid" or "iothalamic acid" or "ioxaglic acid" or metrizamide* or metrizoate* or Iodixanol* or Visipaque* or Iopromide* or Ultravist* or Ioversol* or Optiray* or Iohexol* or Omnipaque* or Iopamidol* or Isovue* or Ioxilan* or Oxilan* or Conray* or Iothalamate* or Hexabrix* or Cholografin* or Iodipamide* or Meglumine* or "MD-76 R" or diatrizoate* or Ioxaglate* or "Triiodobenzoic Acid*" or Iodobenzoate*)
14	#13 AND #10
13	#12 OR #11
12	TI=(contrast* OR radiocontrast* OR iodine* OR radiopaque*)
11	TS=((contrast or radiocontrast or iodine* or radiopaque*) SAME (AKI or kidney or renal or creatinine or cystatin or nephropath* or nephrotoxic* or media or medium* or agent* or material*))
10	#9 OR #8
9	TS=((contrast or contrast-induced) SAME (nephropath* or nephrotoxic*))
8	#7 AND #3
7	#6 OR #5 OR #4
6	TI=((creatinine or cystatin))
5	TS=((kidney or renal) SAME (failure* or insufficienc* or dysfunction or injur* or impairment or function or impaired))
4	TS=(nephropath* or nephrotoxic*)
3	#2 OR #1
2	TS=("acetrizic acid" or iodamide* or iodopyracet* or "ioglycamic acid" or "iothalamic acid" or "ioxaglic acid" or metrizamide* or metrizoate* or Iodixanol* or Visipaque* or Iopromide* or Ultravist* or Ioversol* or Optiray* or Iohexol* or Omnipaque* or Iopamidol* or Isovue* or Ioxilan* or Oxilan* or Conray* or Iothalamate* or Hexabrix* or Cholografin* or Iodipamide* or Meglumine* or "MD-76 R" or diatrizoate* or Ioxaglate* or "Triiodobenzoic Acid*" or Iodobenzoate*)
1	TS=((contrast or radiocontrast or iodine* or radiopaque*) SAME (media or medium* or agent* or material*))

Annexe 5 : Caractéristiques des Patients des études incluses dans la Méta Analyse

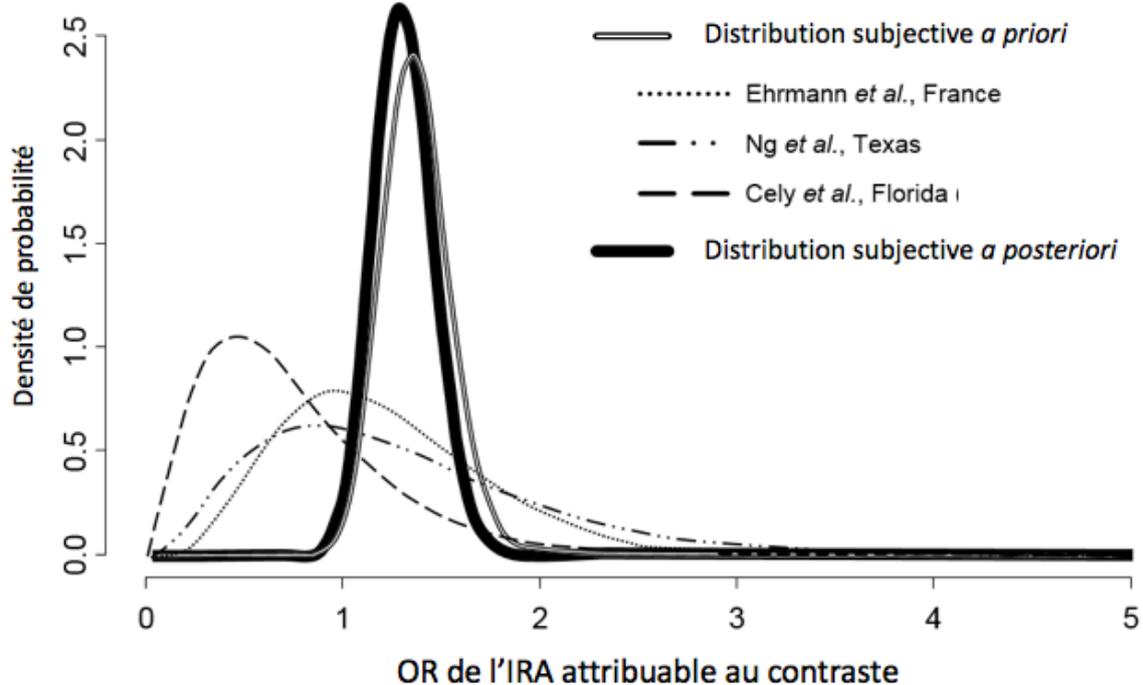
	Ehrmann et al., France	Cely et al., Florida	Ng et al., Texas
	N=292	N=106	N=162
Age (années)	61 (14-87)	68 (47-91)	58 (18-82)
Sexe féminin	104 (37%)	1 (1%)	72 (44%)
Diabète	39 (13%)	30 (28%)	
SOFA à l'inclusion	5 (0-17)	4 (0-10)	2 (0-8)
Créatininémie (µmol/L)	80 (31-587)	76 (38-206)	71 (35-123)
Volume de contraste iodé			
Volume (mL)	100 (47-210)	150 (98-180)	150 (100-150)
DCI produit de contraste			
Iohexol 510 mosm/kg	2 (1%)		
Iohexol 640 mosm/kg	45 (31%)		
Iohexol 780 mosm/kg	25 (17%)		
Iomeprol 521 mosm/kg	1 (1%)		
Iomeprol 618 mosm/kg	51 (35%)		
Iomeprol 726 mosm/kg	3 (2%)		
Iopamidol 630 mosm/kg	1 (1%)		
Iopamidol 790 mosm/kg	7 (5%)		
Iopamidol 835 mosm/kg	2 (1%)		
Ioversol 645 mosm/kg	9 (6%)		
Ioversol 702 mosm/kg			165 (100%)
Iodixanol 290 mosm/kg		22 (42%)	
Iopromide 610 mosm/kg		31 (59%)	
Créatininémie la plus élevée après inclusion(µmol/L)	80 (34-572)	76 (38- 450)	71 (35-477)
IRA selon définition retenue pour chaque étude	16 (6%) IRA* à 48h	33 (31%) Baisse de 33% du GFR à 72h	28 (17%) IRA* à 7 jours
IRA selon définition retenue pour la meta-analyse*	21 (7%)	44 (42%)	13 (8%)
Epuration extra rénale	13 (5%)	2 (2%)	3 (2%)
Mortalité hospitalière	69 (24%)	27 (26%)	31 (19%)
SOFA : sequential organ failure assessment score; DCI : Dénomination Commune Internationale; IRA : insuffisance rénale aigüe; GFR: glomerular filtration rate.			
Variables quantitatives exprimées en médianes (25e percentile – 75e percentile) et les variables qualitatives en valeur absolues (%).			
* : augmentation de la créatininémie supérieure ou égale à 26.4 µmol/L, augmentation de la valeur de base supérieure ou égale à 50%			

Annexe 6 : Méta-analyse objective : distributions des odds ratios (OR) a priori et a posteriori



La distribution a priori est basée sur un OR de 1.0 avec un intervalle à 95% des densités de probabilités a posteriori de 0-4.33. Cette distribution modélise une hypothèse neutre a priori, sans opinion préalable sur l'accroissement ou la baisse du risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) après administration de contraste. L'aire sous la courbe, représentant le cumul des densités de probabilités, est partagée de façon égale au dessus et en dessous de 1 (ligne pleine grisée). La distribution a posteriori résultante est donc uniquement supportée par les données des études incluses dans la méta-analyse, sans influence d'une préalable conviction a priori. Les données apportées par les 3 études incluses ne modifient pas de façon significative l'hypothèse objective a priori puisque la distribution a posteriori des OR de la méta-analyse reste non significative puisque centrée sur 1 (épaisse ligne noire).

Annexe 7 : Méta-analyse subjective : distributions des odds ratios (OR) a priori et a posteriori



La distribution subjective a priori est basée sur un OR de 1.37 avec un intervalle à 95% des densités de probabilités a posteriori strictement supérieur à 1 (ligne pleine grisée). Cette distribution modélise l'opinion répandue dans la communauté médicale que le risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) est augmenté après administration de contraste. L'accroissement du degré de conviction a priori est permis par l'utilisation d'une distribution a priori des OR avec une augmentation de la taille relative de l'échantillon (Relative Effective Sample Size = RESS). La distribution a priori correspondante à la valeur minimale de RESS nécessaire à l'obtention d'une distribution des OR a posteriori significative est représentée par la ligne pleine grisée (distribution des OR centrée sur 1.37 avec un intervalle de densité à 95% (HPD) a posteriori de 1.06-1.72). Cette valeur du RESS est 4.8 fois plus élevée que celle de la méta-analyse objective. La distribution a posteriori des OR, résultant de cette distribution subjective a priori et des données observées dans les 3 études incluses, est centrée sur une médiane de 1.31 avec un HPD de 1.00-1.61 (ligne noire épaisse).

Annexe 8 : Analyse de sensibilité

	Hypothèse a priori				Résultats a posteriori		
	Type	OR	95% HPD	RESS	OR	95% HPD	RESS
Méta-analyse Objective	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	0.95	(0.45, 1.62)	14.6 ^a
Risque attribuable faible	Subjective	1.20	(1.01, 1.40)	176.5 ^b	1.18	(1.00, 1.37)	187.9
Méta-analyse subjective principale	Subjective	1.37*	(1.06, 1.72)	70.0	1.31	(1.00, 1.61)	79.1
Risque attribuable élevé	Subjective	1.50	(1.08, 1.95)	42.9 ^c	1.37	(1.00, 1.78)	51.3

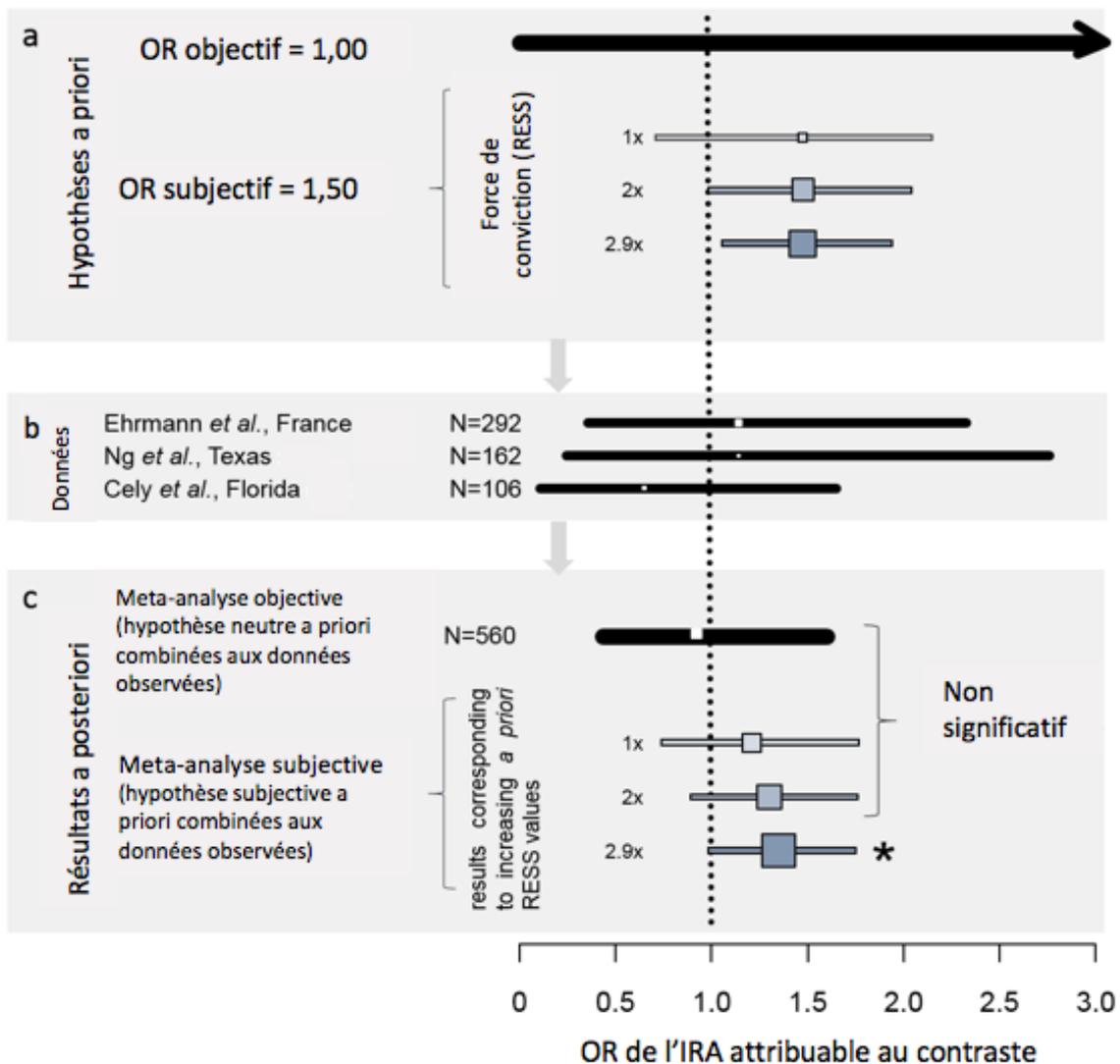
Résultats de la méta-analyse objective présentés dans le haut du tableau. Le RESS (Relative effective sample size)^a représente la quantité d'information amenée par cette analyse sans opinion a priori sur le lien de causalité entre contraste et insuffisance rénale aiguë (IRA) (Odd Ratio (OR) a priori = 1).

Dans la partie inférieure, l'analyse de sensibilité avec un OR a priori de 1.20 représentant un risque d'IRA lié au contraste plus faible que dans la méta-analyse principale (où OR a priori = 1.37), puis un OR de 1.50 représentant un risque attribuable plus élevé.

Ces valeurs représentent l'incertitude de la communauté médicale entourant le degré d'imputabilité au contraste de l'IRA.

Comme dans la principale méta-analyse subjective une valeur de RESS minimale de 176.5^b et 42.9^c étaient nécessaire pour observer une distribution a posteriori des OR statistiquement en faveur d'un risque attribuable au contraste (intervalle de densité à 95% (HPD Highest Posterior Density interval) excluant 1.0); Valeur de RESS respectivement, 12 fois^b et 3 fois^c plus élevée que dans le RESS de la méta-analyse objective^a

Annexe 9 : Analyse de sensibilité



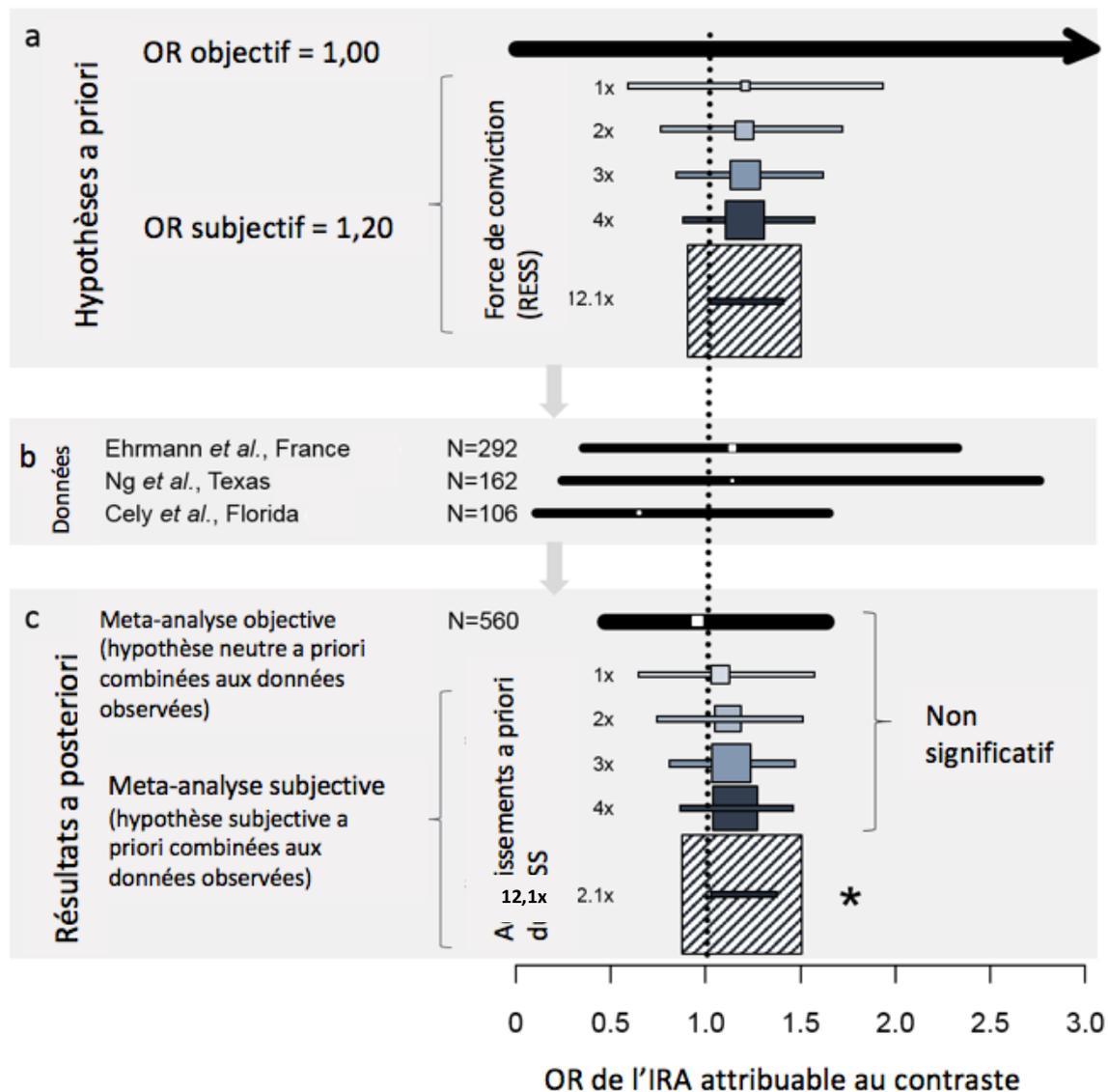
Annexe 9- 1 : Forest plot analyse de sensibilité., risque faible attribuable au contraste

a : Hypothèses *a priori* comprenant à la fois l'imputabilité du contraste dans l'insuffisance rénale aigüe (IRA) (modélisée par l'Odd Ratio (OR) *a priori*) et le degré de conviction dans cette association (modélisé par le RESS (Relative Effective Sample Size)). Dans l'analyse objective (barre noire), OR et RESS =1 (hypothèse et opinion neutre). Dans l'analyse subjective, OR=1.50 (reposant sur la littérature sans groupe contrôle) et valeurs croissantes de RESS testées.

b : Données des 3 études incluses dans la méta-analyse.

c : Distribution *a posteriori* des OR, combinant hypothèses a priori (a) et données observées (b). Pour la méta-analyse objective, la distribution a priori (OR = 1, barre noire), associée aux données observées dans les études incluses (b), n'était pas statistiquement en faveur d'une augmentation de l'incidence d'IRA associée au contraste (intervalles à 95% de distribution des probabilités a posteriori des OR incluent 1). De la même façon, la méta-analyse subjective, partant d'une hypothèse *a priori* en faveur d'un risque significatif d'IRA liée au contraste, lorsque associée aux données objectives (b), n'est pas statistiquement significative (intervalle à 95% des probabilités de distribution *a posteriori* des OR inclue 1). Pour atteindre la significativité un RESS a priori très élevé est nécessaire (*2,9 fois le RESS de la méta-analyse objective).

Boîtes de taille proportionnelle au RESS sont utilisées pour décrire les médianes des OR. Intervalles de distribution *a posteriori* des probabilités représentés par des barres horizontales.



Annexe 9- 2 : Forest plot analyse de sensibilité, risque élevé attribuable au contraste

a : Hypothèses *a priori* comprenant à la fois l'imputabilité du contraste dans l'insuffisance rénale aiguë (IRA) (modélisée par l'Odd Ratio (OR) *a priori*) et le degré de conviction dans cette association (modélisé par le RESS (Relative Effective Sample Size)). Dans l'analyse objective (barre noire), OR et RESS =1 (hypothèse et opinion neutre). Dans l'analyse subjective, OR=1.20 (reposant sur la littérature sans groupe contrôle) et valeurs croissantes de RESS testées.

b : Données des 3 études incluses dans la méta-analyse.

c : Distribution *a posteriori* des OR, combinant hypothèses *a priori* (a) et données observées (b). Pour la méta-analyse objective, la distribution *a priori* (OR = 1, barre noire), associée aux données observées dans les études incluses (b), n'était pas statistiquement en faveur d'une augmentation de l'incidence d'IRA associée au contraste (intervalles à 95% de distribution des probabilités *a posteriori* des OR incluent 1). De la même façon, la méta-analyse subjective, partant d'une hypothèse *a priori* en faveur d'un risque significatif d'IRA liée au contraste, lorsque associée aux données objectives (b), n'est pas statistiquement significative (intervalle à 95% des probabilités de distribution *a posteriori* des OR inclu 1). Pour atteindre la significativité un RESS *a priori* très élevé est nécessaire (*12,1 fois le RESS de la méta-analyse objective).

Boîtes de taille proportionnelle au RESS sont utilisées pour décrire les médianes des OR. Intervalles de distribution *a posteriori* des probabilités représentés par des barres horizontales.

ORIGINAL



Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis

Stephan Ehrmann^{1,2*}, Andrew Quartin^{3,4}, Brian P Hobbs⁵, Vincent Robert-Edan⁶, Cynthia Cely^{3,4}, Cynthia Bell⁷, Genevieve Lyons⁵, Tai Pham^{8,9,10}, Roland Schein^{3,4}, Yimin Geng¹¹, Karim Lakhali⁶ and Chuan S. Ng¹²

© 2017 Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM

Abstract

Purpose: Critically ill patients, among whom acute kidney injury is common, are often considered particularly vulnerable to iodinated contrast medium nephrotoxicity. However, the attributable incidence remains uncertain given the paucity of observational studies including a control group. This study assessed acute kidney injury incidence attributable to iodinated contrast media in critically ill patients based on new data accounting for sample and effect size and including a control group.

Methods: Systematic review of studies measuring incidence of acute kidney injury in critically ill patients following contrast medium exposure compared to matched unexposed patients. Patient-level meta-analysis implementing a Bayesian nested mixed effects multiple logistic regression model.

Results: Ten studies were identified; only four took into account the baseline acute kidney injury risk, three by patient matching (560 patients). Objective meta-analysis of these three studies (vague and impartial a priori hypothesis concerning attributable acute kidney injury risk) did not find that iodinated contrast media increased the incidence of acute kidney injury (odds ratio 0.95, 95% highest posterior density interval 0.45–1.62). Bayesian analysis demonstrated that, to conclude in favor of a statistically significant incidence of acute kidney injury attributable to contrast media despite this observed lack of association, one's a priori belief would have to be very strongly biased, assigning to previous uncontrolled reports 3–12 times the weight of evidence strength provided by the matched studies including a control group.

Conclusions: Meta-analysis of matched cohort studies of iodinated contrast medium exposure does not support a significant incidence of acute kidney injury attributable to iodinated contrast media in critically ill patients.

Keywords: Contrast media (MeSH: D003287), Intensive care units (MeSH D007362), Drug-related side effects and adverse reactions (MeSH D064420), Tomography scanners, X-ray computed (MeSH: D015898), Percutaneous coronary interventions (MeSH: D062645)

*Correspondence: stephanehrmann@gmail.com

¹ Médecine Intensive Réanimation, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours, 37044 Tours, France
Full author information is available at the end of the article

Take-home message: This Bayesian meta-analysis of matched cohort studies of iodinated contrast medium exposure does not support a significant association with acute kidney injury incidence in critically ill patients. The continued belief that critically ill patients are particularly vulnerable to iodinated contrast medium nephrotoxicity rests on heavily weighting evidence from studies without a control group.

Introduction

Cases of acute kidney injury (AKI) following exposure to iodinated contrast media (contrast) have long been noted. This potential toxicity stresses the need to weight the risks and benefits of exposing patients to contrast [1, 2].

Much of the evidence for contrast media nephrotoxicity has been derived from invasive cardiology procedures [3–5]. This setting does not allow for a control group against which to quantitatively assess the risk of contrast itself; this would require control patients to be exposed to all of the aspects of coronary angiography and/or intervention, except contrast. Indeed, the spectrum of mechanisms which are known to have a causative role in AKI are wide-ranging and include atheroembolism, low cardiac output, shock, and other nephrotoxic medications.

Despite the lack of controlled studies in the coronary angiography setting, there is a widespread assumption that a causal relationship exists between contrast infusion and AKI (often termed “contrast-induced nephropathy”) rather than an association (contrast-associated AKI). Furthermore, by extrapolation, it is commonly inferred that administration of contrast for other purposes (e.g., intravenous infusion for computed tomographic scan) exposes patients to the same risks. This concept has been recently challenged in ward and outpatients, with observational studies comparing patients undergoing computed tomographic imaging with and without contrast infusion, questioning whether contrast itself is nephrotoxic [6–8].

Populations at increased risk of AKI after contrast administration include patients with already impaired kidney function, diabetes mellitus, dehydration and hypovolemia, heart failure, hypotension, and advanced age [3–5]. Critically ill patients have also been considered to be particularly prone to renal injury from contrast exposure [2, 9–11]. Indeed, in critically ill patients, the multi-organ insult is in many ways analogous to the multi-hit experimental models of renal toxicity of contrast [12–16]. On the other hand, AKI from critical illness itself renders rigorous analysis with controls even more

important to delineate any attributable risk from contrast [2, 16]. This is not simply an academic issue: potentially exaggerated concerns about *contrast-induced nephropathy* may discourage crucial imaging studies necessary to accurately diagnose patients with acute life-threatening conditions [17].

We performed a systematic review and meta-analysis of studies which matched patients exposed to contrast with unexposed control patients to quantify the incidence of AKI attributable to iodinated contrast media in critically ill patients. We further examined how these studies, given their effective sample size and results, should influence rational evidence based physicians conducting analyses under different a priori assumptions, potentially reflecting prior beliefs of the clinical community.

Methods

The study was registered (PROSPERO-CRD42015025067) and reporting follows the PRISMA statement [18]. The clinical question was expressed according to the Patient, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) system [19] (Table 1).

We searched Ovid MEDLINE and Embase, PubMed, Cochrane Library, Scopus, and Web of Science databases until 31 December 2015. Methodology is detailed in the electronic supplementary material (ESM). Briefly, studies, of any design type, evaluating intravascular administration of contrast were independently screened by two researchers. Studies comprising a control group and evaluating intensive care unit (ICU) patients were included in the qualitative synthesis and matched studies were included in the meta-analysis.

AKI was defined as a serum creatinine increase ≥ 0.3 mg/dL or $\geq 50\%$ within 48 h of contrast administration in all datasets [1]. Meta-analysis was performed

Table 1 PICO formulation of the clinical question

PICO criteria	Studies to be included in the final sample	Studies not to be included in the final sample
Patient	Critically ill patients ICU patients	Ward patients Patients undergoing coronary angiography but not admitted to an ICU Patients admitted to coronary care units Isolated myocardial infarction patients
Intervention	Intravascular iodinated contrast administration (intra-arterial or intravenous)	Non-iodinated contrast, e.g., gadolinium Extravascular contrast, e.g., oral, rectal
Comparison	Matched contemporary patients not receiving intravascular iodinated contrast	Historical controls Unmatched studies
Outcome	AKI defined by Acute (within few days) increase of a renal function biomarker AND/OR acute need for renal replacement therapy	

The PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) formulation enables one to translate the primary objective of the study which consisted in “Assessing the attributable risk of acute kidney injury (AKI) related to intravascular iodinated contrast media (contrast) administration in critically ill patients admitted to an intensive care unit (ICU) based on studies matching patients exposed to contrast to unexposed patients” into operational criteria

on patient-level data using a hierarchical Bayesian nested mixed effects multiple logistic regression model, accounting for inter-study and within-study, inter-pair heterogeneity [20, 21]; see ESM.

According to Bayesian principles, the AKI risk attributable to contrast is measured by the a posteriori distribution of the odds ratio (OR). It represents the synthesis of data gathered in clinical studies and of a priori assumptions regarding the belief that contrast causes AKI (a priori distributions of the OR). Bayesian methodology enables evaluation of how evidence-based observers would assess the AKI risk attributable to contrast according to both their a priori belief and the presentation of the studies identified in the systematic review. According to Spiegelhalter et al., two types of meta-analyses were undertaken to model such a priori hypotheses [22].

Objective meta-analysis

To model a neutral state of a priori belief, i.e., having no hypothesis concerning an increased or decreased AKI incidence attributable to contrast, we used an a priori OR of 1 with an uninformative distribution. Given this neutral hypothesis, the resultant a posteriori OR distribution is predominantly representative of the data observed in the clinical studies. This a posteriori distribution would support the conclusion of a significant AKI incidence attributable to contrast, in case of an a posteriori OR above 1 with a 95% highest posterior density interval (HPD) not including 1.0. The amount of information the included studies convey was measured by their relative effective sample size (RESS) compared to the neutral a priori hypothesis (RESS = 1) [23].

Subjective meta-analysis

To model the commonly held belief that contrast increases the incidence of AKI, we used an a priori OR of 1.37 based on studies not comprising a control group, representative of the clinical community putative consensus [10, 11, 24, 25]. Whereas the a priori OR represents the magnitude of the AKI risk increase that the community attributes to contrast, its distribution and resulting RESS model the strength of belief in such an increased risk. Thus, the a priori RESS represents how confident physicians are in their prior belief.

As the a priori RESS is increased in the Bayesian model, the relative impact of newly added objective data on the a posteriori OR decreases. One may ultimately conclude in favor of a significant AKI incidence attributable to contrast owing to a predominant weight of this a priori hypothesis in regard to the data observed in the clinical studies. We determined the minimum a priori RESS value needed to attain such a significant a posteriori conclusion (a posteriori OR 95% HPD not including 1.0) in

favor of a significant AKI incidence attributable to contrast [21].

Sensitivity to the above OR value of 1.37 was evaluated with analyses that assumed a 1.20 and 1.50 a priori OR value [22].

Results

Systematic review

The primary literature search yielded 5696 references, of which 1522 remained after removal of out-of-topic references (Fig. 1). Of these, 817 records were removed as they were exclusively coronary angiography studies. Of the remainder, 90 studies potentially comprised a control group, and of these, 10 assessed ICU patients for contrast-associated AKI and included an unexposed control group. These 10 studies provided the basis for the qualitative analysis (Table 2). The conclusions from these ten studies were variable: some reported increased rates of AKI in patients receiving contrast, while others reported higher rates of AKI in their unexposed controls [26–35]. Only four of these ten studies performed statistical risk adjustments for baseline prognostic risk factors of AKI (thus, the remaining six were considered at high risk of bias). Of these four studies, one used logistic regression to perform statistical risk adjustment [35] and three used patient matching [30, 31, 33]. None of these four studies, taken individually, identified a statistically significant incidence of AKI attributable to contrast.

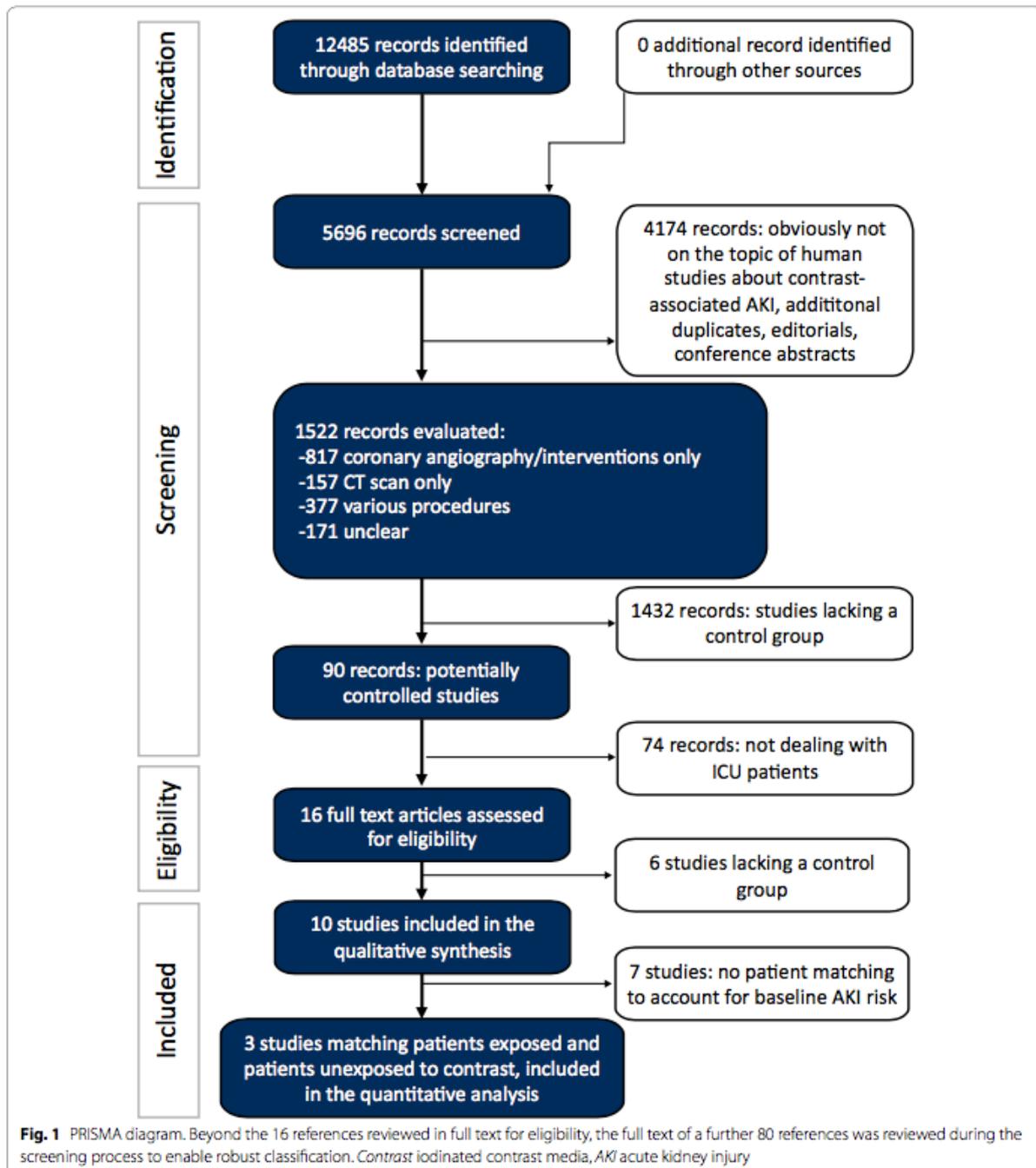
The three studies with matched exposed and unexposed patients provided the basis for our quantitative Bayesian meta-analysis. The three studies, undertaken in France [33], Texas [30], and Florida [31], comprised a total of 1153 ICU patients; of these, 280 patients who received contrast were matched with 280 control patients. Detailed patient-level data are provided in the ESM. Overall, 47 patients (8%) developed AKI and 18 (3%) required renal replacement therapy. The overall hospital mortality rate was 23%.

Meta-analysis

Objective analysis

The a posteriori RESS, reflecting the amount of information contained in the individual patient-level datasets of the studies performed in France [33], Texas [30], and Florida [31] was, respectively, 5.84, 3.37, and 5.05 (Table 3). Synthesis of the three datasets in the objective meta-analysis yielded an a posteriori RESS of 14.6. All of the resulting HPD intervals of a posteriori distributions of OR included the null value of 1.0 (Fig. 2; Table 3).

Therefore, each individual study as well as the objective meta-analysis lacked evidence to support the conclusion that administration of contrast increased the incidence of AKI. Of note, beyond matching those



results were adjusted on age, volume of contrast (mL) for exposed patients, and creatinine at inclusion ($\mu\text{mol/L}$) which yielded 95% HPD intervals for the odds ratio of 0.976–1.02, 0.985–1.007, and 0.997–1.017, respectively.

Subjective analysis

Using an a priori OR of 1.37 (representing the putative consensus of the clinical community in favor of an AKI risk attributable to contrast) and modeling strength of belief within this hypothesis using an a priori RESS in

Table 2 Qualitative synthesis

References	Setting/design	Contrast group	Control group	Adjusted risk for contrast-associated AKI	Comments
Polena et al. 2005 [26]	ICU, retrospective cohort	N = 75 18.6% AKI	N = 75 2.0% AKI	No statistical risk adjustment	
Tremblay et al. 2005 [27]	Trauma center, retrospective cohort	N = 56 9% AKI	N = 39 4% AKI	No statistical risk adjustment	Proportion of ICU patients unclear
Oleinik et al. 2009 [28]	Intracerebral hemorrhage, prospective cohort	N = 368 6% AKI	N = 130 1.4% AKI	No statistical risk adjustment	Main focus of study: computed tomographic angiography. Some control patients received contrast
McGillivuddy et al. 2010 [29]	Trauma center, retrospective cohort	N = 822 1.9% AKI	N = 249 2.4% AKI	No statistical risk adjustment	Proportion of ICU patients unclear
Ng et al. 2010 [30] ^a	ICU, retrospective cohort	N = 81 17% AKI	N = 81 17% AKI	1-to-1 matching on baseline serum creatinine, SOFA score, and age	
Cely et al. 2012 [31] ^a	ICU, prospective cohort	N = 53 9.4% AKI	N = 53 15% AKI	1-to-1 matching on baseline creatinine clearance, diabetes, mechanical ventilation, vasopressor use	
Kim et al. 2012 [32]	Trauma and surgical ICU, case-control	N = 389 30% AKI	N = 182 29% AKI	No statistical risk adjustment	Proportion of ICU patients unclear
Ehrmann et al. 2013 [33] ^a	ICU, prospective cohort	N = 146 5.5% AKI	N = 146 5.5% AKI	1-to-1 propensity score-based matching	
Christ et al. 2015 [34]	Post-cardiac arrest, retrospective cohort	N = 89 15.7% AKI	N = 53 37.7% AKI	No statistical risk adjustment	
Gao et al. 2015 [35]	ICU, retrospective cohort	N = 474 14.8% AKI	N = 1896 12.4% AKI	Logistic regression OR 1.66 (0.72–3.90)	

ICU intensive care unit, AKI acute kidney injury, Contrast iodinated contrast media, OR odds ratio, SOFA sequential organ failure assessment

^a Studies included in the quantitative meta-analysis

Table 3 Quantitative meta-analyses

Data source	Type	A priori hypotheses			A posteriori results		
		OR	95% HPD	RESS	OR	95% HPD	RESS
Individual studies							
Ehrmann et al., France [33]	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	1.13	(0.36, 2.32)	5.8
Ng et al., Texas [30]	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	1.13	(0.24, 2.76)	3.4
Cely et al., Florida [31]	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	0.64	(0.11, 1.65)	5.1
Objective meta-analysis	Objective	1.0	(0.00, 4.33)	1.0	0.95	(0.45, 1.62)	14.6 ^a
Subjective meta-analysis	Subjective	1.37	(1.06, 1.72)	70.0 ^b	1.31	(1.00, 1.61)	79.1

A priori and a posteriori odds ratio (OR) and their distributions [evaluated by the 95% highest posterior density interval (HPD) of acute kidney injury (AKI) attributable to iodinated contrast media (contrast)]. Results of individual studies using the objective a priori hypothesis (no a priori opinion about AKI risk attributable to contrast, a priori OR = 1) are presented in the upper panel. Resulting a posteriori OR distributions did not reach statistical significance (1 included in the HPD interval). The a posteriori relative effective sample size (RESS) reflects the amount of information contained in the studies

Meta-analysis results are presented in the lower panel. Combining the objective a priori hypothesis (no a priori opinion about AKI risk attributable to contrast, a priori OR = 1) with the patient-level data observed in the three included studies in the objective meta-analysis, the a posteriori OR distribution did not reach statistical significance

^a Significant information gain compared to the a priori objective hypothesis and the studies taken individually

^b In the subjective meta-analysis, taking as an a priori hypothesis an OR value of 1.37 to reflect the commonly held belief of a significantly increase AKI risk attributable to contrast, a minimum a priori RESS value of 70 needed to be introduced in the model to observe an a posteriori OR distribution statistically supporting such an attributable risk (HPD interval not comprising 1); this RESS value was 4.8-fold higher than the one resulting of the objective meta-analysis

the range of the amount of information provided by the objective meta-analysis (RESS = 14.6 see above), the a posteriori distribution of the OR for AKI did not reach statistical significance (Fig. 2). In fact, the minimum a priori RESS value needed in the Bayesian model to observe an a posteriori OR distribution supporting the conclusion of a significant AKI incidence attributable to contrast was 70, i.e., an effective sample size 4.8 times higher than that of the objective meta-analysis (i.e., 14.6) and 70 times higher than the objective neutral reference a priori hypothesis (Table 3). Forest plots describing a posteriori OR estimations for increasing strengths of belief are depicted in Fig. 2.

Despite the presentation of the data gathered in the three included studies, observers still convinced that contrast causes AKI would need to start with an a priori strength of belief at least 4.8-fold greater than the information provided by those case-matched studies. Results were similar when performing the sensitivity analyses with a priori OR of 1.20 and 1.50. The minimum a priori RESS values needed to support the conclusion of a significant AKI incidence attributable to contrast were 3- to 12-fold the RESS of the objective meta-analysis (ESM).

Discussion

Our very sensitive systematic review showed that few studies used controls when evaluating the impact of iodinated contrast media on AKI occurrence. Actually, 95% of studies of contrast-associated AKI identified across all settings lacked a control group (Fig. 1). Six among ten studies performed in the ICU and comprising a control group did not adjust for baseline AKI risk. This is a

major limitation as exposure to contrast is potentially linked to overall severity of disease, an important confounder for AKI risk. In fact, studies which observed the greatest increase in AKI incidence after contrast administration compared to the control group [26, 27] did not implement statistical risk adjustment (Table 2). The three studies identified that used case matching to account for baseline AKI risk, comprising a total of 560 ICU patients, did not identify a significant incidence of AKI attributable to iodinated contrast media. Bayesian meta-analysis, which explicitly accounts for sample size, results, and a priori beliefs, revealed that a rational evaluation of these matched studies could only coexist with a maintained confidence that contrast media causes AKI if one assigned a very high weight of evidence to the a priori belief supported by data lacking a control group.

Our results do not necessarily contradict experimental evidence for renal toxicity of iodinated contrast media, but rather question the clinical relevance of such findings. Numerous experimental studies documented renal toxicity of iodinated contrast media. Multi-hit animal models were frequently implemented to demonstrate consistent toxicity [12, 14, 15] and multiple patient aggressions during critical illness may constitute similar predisposing factors [16]. Conversely, contrast toxicity may be clinically negligible given the numerous already ongoing kidney aggression processes in the ICU. These laboratory results, along with widely held but less well founded preconceptions regarding risk in the clinical setting, led to our choosing a Bayesian approach, enabling integration of a priori knowledge and belief into the analysis. This point is important as, because of the paucity of

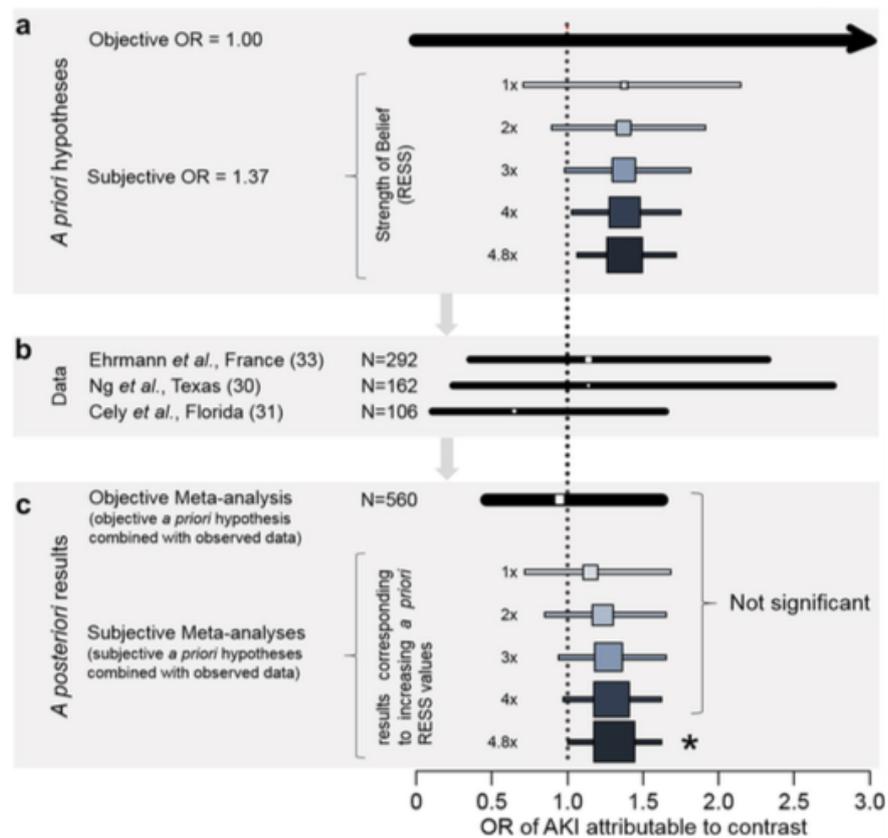


Fig. 2 Forest plot of the meta-analyses. **a** Depicts a priori hypotheses regarding both the magnitude of acute kidney injury (AKI) risk potentially attributable to iodinated contrast media (contrast), i.e., a priori odds ratio (OR) value and the strength of belief in this potential association, i.e., a priori relative effective sample size (RESS). For the objective analysis, those a priori hypotheses consisted in an OR = 1 with a reference RESS = 1 (thick black bar), thus making no hypothesis concerning an increased or decreased AKI incidence attributable to contrast. For the subjective meta-analysis, an OR = 1.37 was used to model the commonly held belief of a significant AKI risk attributable to contrast and five increasing RESS values were tested (gray scale bars). **b** Depicts actual data observed in the three studies included in the meta-analysis. **c** Depicts the a posteriori distributions of OR, resulting from the combination of the a priori hypotheses (**a**) with the observed data (**b**). For the objective meta-analysis, the a priori distribution (OR = 1, a thick black bar), when combined with the patient-level study data (**b**), did not yield statistically significant evidence for an AKI incidence attributable to contrast infusion as the a posteriori 95% highest posterior density (HPD) interval overlapped the null value of 1 (c thick black bar). Similarly, the subjective meta-analyses modeling an a priori belief in favor of a significant AKI risk attributable to contrast, when combined with the patient-level study data (**b**), did not yield statistically significant evidence for an AKI incidence attributable to contrast as a posteriori HPD intervals overlapped 1 (c gray scale bars), except when introducing a very high a priori RESS value* (i.e., 4.8 times the RESS of the objective meta-analysis). Thus, despite the presentation of the included studies, an evidence-based observer would need to hold an a priori strength of belief in an OR = 1.37 that is ≥ 4.8 -fold the amount of information provided by the data of the matched clinical studies to remain convinced of a significant AKI incidence attributable to contrast. Boxes of a size proportional to the distribution's RESS were used to depict estimates of median OR, corresponding HPD intervals were represented by horizontal bars

studies comprising a control group, the a priori subjective belief plays an important role in the overall evidence assessment by the clinical community. Our results show that the value clinicians convinced of contrast toxicity place in studies not comprising a control group is exaggerated in terms of quantitative evidence. Spotlighting this imbalance of evidence prior and posterior to the

studies comprising a control group requires Bayesian methodology. Taking into account the potential a priori belief of practitioners may thus possibly facilitate knowledge transfer and application of study findings to patient care.

However, Bayesian methodology may be less familiar than other meta-analysis methods to researchers and

clinicians. In summary, we first performed an objective (unbiased) analysis, modelling a naïve or neutral state in which no a priori information was introduced in the Bayesian model regarding the incidence of AKI attributable to contrast. This impartial meta-analysis, overcoming the potential low power limits of individual studies, showed no evidence of increased incidence of AKI attributable to contrast infusion.

We then undertook a subjective meta-analysis (referred to as a biased analysis in Bayesian terminology), modelling practitioners who have the commonly held belief that contrast increases the incidence of AKI. This belief was introduced in the analysis using an a priori OR for AKI attributable to contrast exposure of 1.37, a reasonable estimate from reports not comprising a control group [10, 11, 24, 25].

The subjective meta-analysis revealed that the incidence of AKI attributable to contrast was significant only if one assigned a very high strength to the a priori belief in such a risk (a priori RESS of 70), a weight of evidence some 4.8 times higher than that of all matched studies. This, in essence, reflects a state of a priori near certainty, to the extent that the observed data fail to inform one's opinion. In other words, the strength of belief an evidence-guided physician would have to have prior to being exposed to the information given by the case-matched studies identified by the systematic review needs to be extremely high to maintain a belief in an increased incidence of AKI attributable to contrast. To address variability when attempting to characterize the a priori belief of physicians, we undertook a sensitivity analysis of the subjective meta-analysis, expanding the range of a priori OR to 1.20 and 1.50. This additional sensitivity analysis demonstrated similar results, illustrating the robustness of our findings (ESM).

Our results are consistent with studies from outside the ICU setting which have already raised questions as to whether contrast, as used clinically for computed tomographic scanning, is nephrotoxic. McDonald et al. performed a single-center retrospective propensity score-matched study of patients undergoing computed tomography and observed a similar incidence of AKI, 4.8 and 5.1%, in 10,673 patients receiving and 10,673 not receiving contrast, respectively [7]. Those results were confirmed in another subset of 12,508 patients matched on baseline estimated glomerular filtration rate [8]. Stratified multiple regression analysis of a sample of about 6 million hospitalized patients showed similar results, i.e., lack of significant association between iodinated contrast media administration and AKI incidence [36]. The Bayesian methodology used in the present meta-analysis enables one to evaluate the potential impact of those large-scale studies performed outside the ICU.

Indeed, while perhaps not directly germane to critically ill patients with a much higher baseline risk of AKI, such results would probably lower the a priori estimate of risk by physicians aware of them, correspondingly making it even more difficult to remain confident that contrast is nephrotoxic for ICU patients. For example, according to our sensitivity analysis, if the a priori OR fell to 1.20, after rational incorporation of the meta-analysis results, physicians should only be confident that contrast is nephrotoxic if they weighted their previous knowledge sources more than 10-fold as heavily as the evidence from the presently included studies (ESM).

In clinical research, it is difficult to attribute observation of a lack of statistically significant association to low power or true absence of association. In this regard the present meta-analysis adds significant information compared to the individual studies taken independently, the gain in information being quantified by the RESS of the objective meta-analysis (Table 3). It is unlikely that future studies will meaningfully challenge our results by identifying a high AKI incidence attributable to contrast. Indeed, such studies would have to be very large (to yield a RESS value at least 3- to 12-fold the RESS of the present objective meta-analysis) and/or find an effect of unprecedented magnitude (OR higher than the 1.50 value tested in the high attributable incidence hypothesis of our sensitivity analysis: ESM) to negate the present findings. Indeed, in small studies, lacking a control group, factors other than contrast exposure seem more likely to underlie AKI when it is observed [26, 27]. Similarly, preventive studies aiming at reducing the incidence of contrast-associated AKI are likely investigating other causes of renal injury. Despite two recent meta-analyses showing only low strengths of evidence in favor of such preventive strategies supporting this hypothesis, some currently ongoing trials may give a definite answer [37, 38].

Our study has limitations. Meta-analyses combine studies with some degree of heterogeneity. The three observational studies contributing to our meta-analyses used different matching strategies and were performed in different settings, prospectively and retrospectively, including patients of varying degrees of severity with various comorbidities. One study included exclusively patients with malignancies [30]. Inhomogeneity may, however, support the generalizability of the results. Our quantitative analysis excluded one study with a control group which did not use patient matching methodology to account for baseline AKI risk [35]. However, as this observational study similarly concluded towards the absence of an AKI incidence attributable to contrast in univariate and multivariate analysis, one may speculate with a high probability that overall results would

remain unaltered. The methodology used here to combine matched epidemiological studies (which constitute three out of four identified studies on the subject) is less common than techniques used for randomized clinical trials. However, randomized clinical trials are generally considered unethical when primarily testing for toxicity rather than efficacy. Furthermore, the Bayesian approach used enabled us to put results into the perspective of prior belief of the clinical community. This may potentially facilitate uptake of the results by clinicians at the bedside. Last, the definition of AKI used in our meta-analysis may be subject to some debate. We used a definition in common between the three matched studies and supported by current guidelines [1]. Previous definitions of contrast-associated AKI, relying on a 44 $\mu\text{mol/L}$ absolute or 25% relative increase in serum creatinine concentration would yield, respectively, lower and higher incidences [11]. More sensitive or precise kidney monitoring based on functional and injury biomarkers may allow detection of an effect of iodinated contrast media on the kidney in the future [39, 40]. If such sensitive markers are required to detect an effect, however, it is likely of minimal clinical importance.

Our analysis may have important implications for critical care practitioners: when an ICU patient requires an imaging procedure, one should probably not refrain from using iodinated contrast if needed for diagnosis and management. The incidence of AKI attributable to contrast is, at most, very small. This low risk is likely outweighed by the benefits of more sensitive and specific imaging when undertaken with contrast [17]. Indeed, refraining from administering contrast may have serious consequences. However, the benefits in terms of imaging diagnostic performance have not been extensively studied in critically ill patients. The safety of contrast as observed in the present meta-analysis may enable development of such investigations in the future.

Despite animal experimental evidence and the common impression to the contrary, this systematic review of the literature and meta-analysis, with inherent methodological limitations, did not find evidence for an AKI incidence attributable to iodinated contrast media in critically ill patients. Physicians would have to give far more weight to the value of reports lacking a control group and subjective belief than from matched studies comparing exposed and unexposed patients to maintain confidence that iodinated contrast media are nephrotoxic in this patient population.

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-017-4700-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Author details

¹ Médecine Intensive Réanimation, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours, 37044 Tours, France. ² Faculté de Médecine, Université François Rabelais, Tours, France. ³ Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA. ⁴ Department of Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA. ⁵ Department of Biostatistics, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ⁶ Réanimation Chirurgicale Polyvalente, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Laënnec, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France. ⁷ Division of Pediatric Nephrology and Hypertension, University of Texas Health Science Center-Houston, Houston, TX, USA. ⁸ Réanimation et USC Médico-chirurgicale, Hôpital Tenon, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, 75970 Paris, France. ⁹ INSERM UMR 1153, ECSTRA Team, Paris, France. ¹⁰ Saint Michael's Hospital, Interdepartmental Division of Critical Care, University of Toronto, Toronto, Canada. ¹¹ Research Medical Library, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ¹² Department of Radiology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA.

Acknowledgements

The authors acknowledge the following grant support: Cancer Center Support Grant and National Institute for Health/National Cancer Institute grant P30CA016672.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Received: 9 November 2016 Accepted: 27 January 2017

Published online: 14 February 2017

References

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2:S1–S138. doi:10.1038/kisup.2012.1
- Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P, Polderman KH, ATS, ERS, ESICM, SCCM, SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure (2010) An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 181:1128–1155. doi:10.1164/rccm.200711-1664ST
- Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S (1991) Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 157:49–58. doi:10.2214/ajr.157.1.2048539
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44:1393–1399. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.068
- Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM, Kellet MA, Watkins MW, Ryan TJ, Silver MT, Ross CS, MacKenzie TA, O'Connor GT, Malenka DJ, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group (2008) Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 155:260–266. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.007
- McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, Kallmes DF (2013) Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 267:119–128. doi:10.1148/radiol.12121460
- McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE (2014) Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by

- baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 271:65–73. doi:10.1148/radiol.13130775
8. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE (2014) Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology* 273:714–725. doi:10.1148/radiol.14132418
 9. Rashid AH, Brieve JL, Stokes B (2009) Incidence of contrast-induced nephropathy in intensive care patients undergoing computerized tomography and prevalence of risk factors. *Anaesth Intensive Care* 37:968–975
 10. Hoste EA, Doorn S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, Decruyenaere J (2011) Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 37:1921–1931. doi:10.1007/s00134-011-2389-8
 11. Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, Laissy JP, Régnier B, Wolff M, Pajot O (2011) Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome. *J Crit Care* 26:593–599. doi:10.1016/j.jccr.2011.05.010
 12. Persson PB, Hansell P, Liss P (2005) Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 68:14–22. doi:10.1038/sj.ki.5001887
 13. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A (2014) Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int* 214:741018. doi:10.1155/2014/741018
 14. Fernandes SM, Martins DM, da Fonseca CD, Watanabe M, de Vattimo MF (2016) Impact of iodinated contrast on renal function and hemodynamics in rats with chronic hyperglycemia and chronic kidney disease. *Biomed Res Int* 2016:3019410. doi:10.1155/2016/3019410
 15. Rouse RL, Stewart SR, Thompson KL, Zhang J (2013) Kidney injury biomarkers in hypertensive, diabetic, and nephropathy rat models treated with contrast media. *Toxicol Pathol* 41:662–680. doi:10.1177/0192623312464122
 16. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C (2008) Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:288–296. doi:10.2215/CJN.02600607
 17. Vandenberghe W, De Corte W, Hoste EA (2014) Contrast-associated AKI in the critically ill: relevant or irrelevant? *Curr Opin Crit Care* 20:596–605. doi:10.1097/MCC.0000000000000156
 18. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, Tierney JF, PRISMA-IPD Development Group (2015) Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of individual participant data. The PRISMA-IPD statement. *JAMA* 313:1657–1665. doi:10.1001/jama.2015.3656
 19. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P (2007) Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 7:16. doi:10.1186/1472-6947-7-16
 20. Ruppert D, Wand MP, Carroll RJ (2003) *Semiparametric regression*. Cambridge University Press, New York
 21. Hobbs BP, Thall PF, Lin SH (2016) Bayesian Group sequential clinical trial design using total toxicity burden and progression-free survival. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 65:273–297. doi:10.1111/rssc.12117
 22. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP (2003) Evidence synthesis. In: Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP (eds) *Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation*. Wiley, Chichester, pp 267–299
 23. Morita S, Thall PF, Müller P (2008) Determining the effective sample size of a parametric prior. *Biometrics* 64:595–602. doi:10.1111/j.1541-0420.2007.00888.x
 24. Huber W, Jeschke B, Page M, Weiss W, Salmhofer H, Schweigart U, Ilgmann K, Reichenberger J, Neu B, Classen M (2001) Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 27:1200–1209
 25. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, Nijsten MW (2006) Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med* 32:1199–1205. doi:10.1007/s00134-006-0198-2
 26. Polena S, Yang S, Alam R, Gricius J, Gupta JR, Badalova N, Chuang P, Gintautas J, Conetta R (2005) Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 48:134–135
 27. Tremblay LN, Tien H, Hamilton P, Brenneman FD, Rizoli SB, Sharkey PW, Chu P, Rozycki GS (2005) Risk and benefit of intravenous contrast in trauma patients with an elevated serum creatinine. *J Trauma* 59:1162–1166
 28. Oleinik A, Romero JM, Schwab K, Lev MH, Jhawar N, Delgado Almandoz JE, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J, Goldstein JN (2009) CT angiography for intracerebral hemorrhage does not increase risk of acute nephropathy. *Stroke* 40:2393–2397. doi:10.1161/STROKEAHA.108.546127
 29. McGillicuddy EA, Schuster KM, Kaplan LJ, Maung AA, Lui FY, Maerz LL, Johnson DC, Davis KA (2010) Contrast-induced nephropathy in elderly trauma patients. *J Trauma* 68:294–297. doi:10.1097/TA.0b013e3181c7e40
 30. Ng CS, Shaw AD, Bell CS, Samuels JA (2010) Effect of IV contrast medium on renal function in oncologic patients undergoing CT in ICU. *AJR Am J Roentgenol* 195:414–422. doi:10.2214/AJR.09.4150
 31. Cely CM, Schein RM, Quartin AA (2012) Risk of contrast induced nephropathy in the critically ill: a prospective, case matched study. *Crit Care* 16:R67. doi:10.1186/cc11317
 32. Kim DY, Kobayashi L, Costantini TW, Chang D, Fortlage D, Curry T, Wynn S, Doucet J, Bansal V, Coimbra R (2012) Is contrast exposure safe among the highest risk trauma patients? *J Trauma Acute Care Surg* 72:61–66. doi:10.1097/TA.0b013e31823f36e0
 33. Ehrmann S, Badin J, Savath L, Pajot O, Garot D, Pham T, Capdevila X, Perrotin D, Lakhal K (2013) Acute kidney injury in the critically ill: is iodinated contrast medium really harmful? *Crit Care Med* 41:1017–1026. doi:10.1097/CCM.0b013e318275871a
 34. Christ M, Auenmüller K, Amirie S, Brand M, Sasko BM, Trappe HJ (2016) Acute kidney injury and renal replacement therapy in victims from out-of-hospital cardiac arrest with administration of contrast agent. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 27:6–14. doi:10.1007/s00399-015-0410-6
 35. Gao J, Zhang M, Fang G, Ye L, Tang W (2005) Risk and harm of contrast induced nephropathy in critically ill patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 27:366–370. doi:10.3760/cma.jissn.2095-4352.2015.05.009
 36. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G (2016) Estimating the risk of radiocontrast-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 28. doi:10.1681/ASN.2016010021
 37. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, Aboagye J, Eng J, Choi MJ, Hutfless S, Bass EB (2016) Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 164:406–416. doi:10.7326/M15-1456
 38. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, Choi MJ, Sherrod C, Hutfless S, Lyoha EE, Bass EB (2016) Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 164:417–424. doi:10.7326/M15-1402
 39. Salmon-Gandonnière C, Benz-de-Bretagne I, Mercier E, Joret A, Halimi JM, Ehrmann S, Barin-Le Guellec C (2016) Iohexol clearance in unstable critically ill patients: a tool to assess glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 54:1777–1786. doi:10.1515/cclm-2015-1202
 40. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, Gitzgerald R, Gong MN, Graham DD, Gunnerson K, Heung M, Jortani S, Kleerup E, Koyner JL, Krell K, Letourneau J, Lissauer M, Miner J, Nguyen HB, Ortega LM, Self WH, Sellman R, Shi J, Straseski J, Szalados JE, Wilber ST, Walker MG, Wilson J, Wunderink R, Zimmerman J, Kellum JA (2014) Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med* 189:932–999. doi:10.1164/rccm.201401-0077OC

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Néphropathies aux Produits de Contraste Iodés en Réanimation : Revue Systématique de la Littérature et Méta-Analyse

RESUME

L'administration de produits de contraste iodés est considérée comme responsable d'insuffisance rénale aiguë (IRA) d'après des études non contrôlées. Les patients de réanimation sont particulièrement à risque d'IRA

Objectif : Déterminer l'incidence de l'IRA imputable aux produits de contraste iodés en réanimation.

Matériels et Méthodes : Nous avons sélectionné les études réalisées en réanimation avec un groupe contrôle ne recevant pas de produit de contraste iodé. Les données individuelles des patients des études retenues ont été intégrées dans une méta-analyse Bayésienne.

Résultats : trois études furent incluses dans la méta-analyse, permettant d'apparier 280 patients exposés aux produits de contraste à 280 patients non exposés. La méta-analyse selon Bayes montre que, pour établir un lien entre IRA et produits de contraste dans cette population, la conviction de départ de l'observateur (reposant sur des études non contrôlées) doit être 3 à 12 fois plus importante que les données objectives apportées par les études retenues.

MOTS-CLES

Insuffisance Rénale Aigüe, Produits de Contraste Iodés, Réanimation, Effets secondaires, Imagerie