

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-249

THÈSE

pour le

Diplôme d'État de docteur en médecine

en ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

par

Laureen GUILLEMIN

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2021

**EVALUATION DE L'INCIDENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË ASSOCIÉE
À L'ARTÉRIOGRAPHIE APRÈS UNE HÉMORRAGIE SOUS ARACHNOÏDIENNE**

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Docteur Karim LAKHAL

Examineurs : Pr Hubert DESAL, Pr Emmanuel CANET, Dr Jérémie LEMARIE

SOMMAIRE

Remerciements	4
Liste des abréviations	7
Introduction	8
Matériel et méthode	10
Ethique	10
Design de l'étude	10
Population	10
Gestion de l'HSA en réanimation	10
Angiographie	11
Critère principal : incidence de l'IRA associée à l'artériographie	11
Critères secondaires	12
Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë.	12
Insuffisance rénale aiguë persistante et transitoire	12
Devenir de la cohorte	13
Taille de l'échantillon	13
Statistiques	13
Résultats	15
Critère principal, incidence de l'insuffisance rénale aiguë	18
Incidence de l'insuffisance rénale persistante	18
Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë	19
Analyse multivariée des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë	22
Impact de l'insuffisance rénale aiguë sur le devenir de la cohorte	24
Discussion	30
Résultats principaux	30
Comparaison avec la littérature actuelle	32
En réanimation ou soins intensifs en dehors de l'HSA	32
Dans l'AVC	33
Dans les IDM	33
Forces de l'étude	33
Limite de l'étude	34
Implication clinique et perspective	35
Conclusion	38
Bibliographie	39
Annexes	47
Article pour soumission	49
Résumé	65

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier vivement le Professeur ROZEC d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Vous avez été un guide précieux durant cet internat, tout en me faisant bénéficier de votre rigueur intellectuelle, de votre dynamisme et de votre efficacité. Soyez assuré de mon profond respect.

Je souhaite remercier le Professeur DESAL d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de m'avoir permise d'accéder aux données de son service. Je tiens à l'assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il porte à ce travail.

Mes remerciements vont également au Professeur CANET qui, en plus d'accepter de participer à ce jury, fut une source d'inspiration durant les 6 mois où nous avons travaillé ensemble. Tu mènes de front de multiples rôles, sans jamais oublier ta gentillesse, ni ta pédagogie. Je sais la chance que j'ai eue de te côtoyer et d'apprendre à tes côtés.

Je suis très honorée de remercier le Docteur LAKHAL qui a dirigé ce travail de thèse, pour la confiance que tu m'as accordée en acceptant de m'encadrer, pour tes multiples conseils et pour toutes les heures que tu y as consacrées. Sans toi, ce travail n'aurait jamais pu aboutir. J'aimerais également te dire à quel point les heures passées à travailler ensemble ont été fondamentales pour moi.

Je suis particulièrement reconnaissante envers le Docteur LEMARIE de participer à ce jury malgré un sujet quelque peu éloigné de ses thèmes de prédilections et d'avoir contribué à la relecture de mon travail. Les mois passés à travailler ensemble m'ont permis de trouver en toi un modèle. Ton humour, associé à ta rigueur, ta patience et ta pédagogie ont fait de moi un meilleur médecin.

Je voudrais également remercier Mr GORONFLOT Thomas qui a réalisé toutes les statistiques de ce travail, restant à l'écoute de mes besoins, le tout avec une réactivité salubre.

Je souhaite remercier tous les seniors et paramédicaux des services d'anesthésie et de réanimation de Nantes et de La Roche sur Yon.

Vous m'avez accueillie avec bienveillance, me faisant évoluer à mon rythme, tout en m'initiant au travail en équipe. Petite mention spéciale pour Emilie, tu es un rayon de soleil.

Sur un plan plus personnel, je voudrais dire merci :

- A tous mes co-internes, Tara, Alexiane, Tibo, Nico, Claire, Marie, Ines, Remy, Jules, Aurelien, PACO, Cécile, Elison, Amandine, Lulu, Emma, Vincent, Antoine, Brobst, Chantier, Maitre Raymond, Juliette, Marie, Léa, MouiMoui, Alice, Hugo, Alex, Antho, Justine, Julien, Charles, Florent, Anne-So, Mathilde, Adrichou, Alex, Laure, Marjorie, Segolène.

Quelques soient les situations en réa ou au bloc, la camaraderie, l'entraide et la bonne humeur sont restées constantes et m'ont beaucoup touchée.

- A Tara et Alexiane, qui en plus de m'emmener en terres inconnues, permettent à chaque jour d'être plus drôle, à chaque confidence d'être plus intime et à chaque verre de ne pas être le dernier.

- A Marie, mon chaton, notre coup de foudre qui s'est transformé en love-friend story. Toi qui sais garder ton sourire, tout le temps, et m'écouter sans jamais oublier ta bienveillance. Merci d'être là quoi qu'il advienne. Je te souhaite tout le bonheur du monde dans l'aventure qui t'attend.

- A vous la team, Dolo, Micka, Marion, Mike, Antho, JB, Alex et Laura qui êtes toujours là malgré les années, sans jugement, avec toujours beaucoup de rire et aucune discrétion. Je sais que nous resterons soudés quels que soient nos lieux d'exercice, liés par l'esprit du Just Dance.

- Aux Pioupious, à Déborah et Vianney, à Thomas et Ines. Les kilomètres qui nous séparent n'ont pas réussi à éroder notre amitié et je sais que je peux compter sur vous pour des vacances de folies.

- Aux vieux de la vieille, Stone, Victo, Rémi, Chachou, Didine, Jeff, Tangi, toujours là pour m'entraîner dans des soirées qui n'en finissent pas, toujours sobres, toujours sages. Vous avez élevé le crédo "il faut savoir se détendre pour mieux travailler" au rang d'art.

- A Gweny et Kéké, qui m'apprennent chaque jour un peu plus sur la subtilité de l'Homme. Vos capacités d'écoute n'ont d'égal que votre gentillesse et je sais que je pourrai toujours me tourner vers vous.

- A mon ami, mon frère de coeur, le sang, le bro et j'en passe. Mon Vincent, je ne pourrais pas écrire tout ce que tu représentes en quelques lignes, toi au cœur plus grand qu'une girafe, toi qui as essuyé plus de larmes, écouter plus de rires que les autres. Jamais je ne te remercierai assez d'être toi.

- A ma sœur, la râleuse, nous avons mis du temps à nous (re)connecter mais je sais que je peux compter sur toi, à tout moment, à toute heure. Tu as toujours su trouver les mots pour rire, pour me changer les idées et m'a toujours encouragée. A Jadouille, pour toute l'énergie et l'amour que tu apportes à notre fratrie. Et à toi, Nico, qui sait les rendre heureuses.

- A mon parrain, ma marraine et mes grands-parents. Vous m'avez toujours soutenue, vous avez toujours été fiers de moi. Votre enthousiasme et votre joie de vivre éclairent notre famille.

- A mes parents, pour tout l'amour que vous avez su me donner, cette réserve inépuisable de confiance et de fierté. C'est un cliché certes, mais tout ceci n'aurait pas été mené à bien sans vous. Je vous aime, et j'espère vous le dire assez.

- A l'homme de ma vie, celui qui partage mes jours et mes nuits depuis plus de 10 ans, qui a supporté les tempêtes, subit les tourmentes de ce cursus sans s'enfuir. Nous avons évolué et level up ensemble. Tu sais me challenger, me tenir tête tout en étant tendre et attentif. Nous avons tant à vivre et à partager encore. J'ai hâte de poursuivre nos aventures et la découverte du monde à tes côtés.

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ATB : Antibiothérapie

AVC : Accident vasculaire cérébral

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DVE : Dérivation ventriculaire externe

EER : Epuration extra rénale

EI : Écart interquartile

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

HTA : Hypertension artérielle

HTIC : Hypertension intracrânienne

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGSII : Index de gravité simplifié II

IMC : Indice de masse corporelle

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney diseases, improving global outcomes

OR : Odd ratio

PAM : Pression artérielle moyenne

SVCR : Syndrome de vasoconstriction cérébrale

TDM : Tomodensitométrie

WFNS : World federation of neurosurgical surgeons

1. Introduction

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme est une pathologie peu fréquente avec une incidence variant selon les études de 6 à 9 cas par 100 000 habitants par an en Europe (1–3). La mortalité est de 30 à 45% et n'est pas uniquement due à la rupture d'anévrisme mais peut également être la conséquence d'une de ses complications (défaillance multiviscérale, choc septique ...) (4–10). Les complications neurologiques les plus sévères et les plus redoutées sont le resaignement, l'hydrocéphalie et l'ischémie cérébrale retardée (aussi appelée vasospasme) (6,11–15).

Afin de diagnostiquer la rupture d'anévrisme et d'éviter ses principales complications neurologiques, les recommandations proposent la réalisation d'une artériographie dans les 48 premières heures de prise en charge (16–20). A l'instar de la coronarographie ou d'autres procédures intra-artérielles, l'artériographie cérébrale est considérée comme à risque rénal (21–26) : toxicité du produit de contraste iodé administré en quantité conséquente par voie artérielle, embolie rénale de débris aortiques décrochés lors du cathétérisme, hypotension artérielle et/ou hypoxémie lors de l'éventuelle anesthésie générale.

L'insuffisance rénale associée au produit de contraste est la 3ème cause d'insuffisance rénale aiguë acquise à l'hôpital (27–29) et elle est associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation, de la mortalité et des coûts (30–32).

Or, bien que l'insuffisance rénale aiguë survenant chez le patient souffrant d'HSA soit associée à un pronostic défavorable, le risque rénal de l'artériographie dans le contexte d'HSA est mal connu (33–35). Les études menées chez le patient souffrant d'AVC ischémique ou hémorragique (36–38), ou d'infarctus du myocarde (22,39–42) sont peu informatives car ces pathologies touchent une population différente (plus âgée, avec plus de comorbidités) que les patients souffrant d'HSA.

De plus, les patients atteints d'HSA sont exposés à de multiples agressions rénales potentielles : l'exposition à des médicaments néphrotoxiques (comprenant l'hyperchlorémie induite par un remplissage aux cristalloïdes), la rhabdomyolyse (issue d'une station au sol prolongée ou de crises convulsives), une infection précoce, une déshydratation, des épisodes d'hypotension (liée à la vasoplégie

induite par l'anesthésie générale) ou une hypoxémie (par œdème pulmonaire neurogénique ou par inhalation initiale).

Dans ce contexte, seules deux études ont rapporté l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans les suites proches (2 à 3 jours) de l'artériographie après une HSA (43,44). Aucune de ces études n'a utilisé la définition consensuelle en vigueur KDIGO (Kidney diseases, improving global outcomes) (45–47), qui tient compte de l'élévation de la créatininémie mais également de la survenue d'une oligurie. Des études supplémentaires - utilisant la définition consensuelle - sont donc requises afin de déterminer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie après une HSA mais également afin d'en préciser les facteurs de risque et l'impact clinique.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie après une HSA, en classant l'insuffisance rénale aiguë par les stades de gravité établis par la définition internationale de l'insuffisance rénale aiguë.

Les objectifs secondaires sont :

- la détermination des facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie cérébrale
- le calcul de la proportion d'insuffisances rénales aiguës persistantes
- la recherche d'une association entre l'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie et le devenir du patient (durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, mortalité)
- la recherche d'une association entre l'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie et le devenir rénal à 30 jours (48).

2. Matériel et méthode

a. Ethique

Le protocole a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique pour la Recherche en Anesthésie - Réanimation (IRB 00010254 – 2020 – 072) en date du 24/4/2020 qui a également validé l'absence de nécessité d'un consentement écrit des patients.

b. Design de l'étude

Le recueil de données a été rétrospectif, à partir du dossier médical et de la base de données de la radiologie interventionnelle. Ces données ont alimenté le dossier médical de façon prospective.

c. Population

Nous avons inclus les patients majeurs admis en réanimation chirurgicale de l'hôpital Laennec à Nantes entre juin 2014 et mars 2020, ayant une hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique et ayant eu une artériographie dans les 48 premières heures de leur admission.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Décision de limitation des thérapeutiques de réanimation entraînant l'absence de réalisation de l'artériographie initiale
- Décès avant artériographie ou dans les 12 heures suivantes
- Absence de dosage de la créatinine dans les 72 premières heures après l'artériographie

d. Gestion de l'HSA en réanimation

Tous les patients ont été pris en charge conformément aux recommandations internationales (16–20). Pour la prévention du vasospasme, de la Nimodipine a été administrée dès l'admission et poursuivie pendant 21 jours. La prévention endovasculaire des récives hémorragiques était le traitement de première intention dans la plupart des cas sauf en cas d'hématome cérébral menaçant le pronostic vital. Dans cette situation, une craniectomie décompressive était réalisée et associée à une prévention chirurgicale des récives hémorragiques (pose d'un clip sur l'anévrisme par exemple).

e. Angiographie

L'angiographie à visée diagnostique ou thérapeutique était réalisée dans les 48 premières heures de l'admission en réanimation. Elle était effectuée sous sédation ou anesthésie générale (dès lors qu'une prévention endovasculaire des récives hémorragiques - une embolisation par coils par exemple - était tentée). Un abord artériel fémoral a été utilisé dans la plupart des cas.

Une mesure de la créatininémie a été réalisée au moins quotidiennement pendant les 72 heures suivantes l'artériographie.

Si plusieurs artériographies ont été réalisées durant le séjour en réanimation, seule la première après l'admission a été prise en compte.

f. Critère principal : incidence de l'IRA associée à l'artériographie

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë a été définie selon les recommandations internationales KDIGO en vigueur (45–47,49):

- Stade 1 de la classification KDIGO :
 - Élévation de la créatininémie de plus de 26 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,3$ mg/dL) par rapport à la créatininémie basale.
 - Et/ou élévation de la créatininémie d'au moins 1,5 fois la créatininémie basale.
 - Et/ou oligurie < 0.5 ml/kg/h pendant au moins 6 h
- Stade 2 de la classification KDIGO :
 - Doublement de la créatininémie basale
 - Et/ou oligurie < 0.5 ml/kg/h pendant au moins 12 h
- Stade 3 de la classification KDIGO :
 - Triplement de la créatininémie basale
 - Et/ou élévation de la créatininémie au-dessus de 352 $\mu\text{mol/L}$
 - Et/ou oligurie < 0.3 ml/kg/h pendant au moins 24 h
 - Et/ou une anurie pendant au moins 12h
 - Et/ou le recours à l'épuration extra-rénale dans les 7 jours suivant l'artériographie.

La créatininémie basale était définie par la première mesure de la créatinine sanguine à l'admission à l'hôpital. Toutes les mesures de créatininémie réalisées dans les 48h après l'artériographie ont été analysées et la plus péjorative a été prise en compte pour le critère principal.

Des sous-groupes ont été définis *a priori* :

- selon la gravité de l'hémorragie sous arachnoïdienne, définie selon le score de gravité clinique WFNS, permettant de définir 2 groupes : l'HSA grave (WFNS 4 et 5) et l'HSA non grave (WFNS < 3)
- selon l'étiologie initiale : rupture d'anévrisme ou non

La période d'observation a été de 72 heures.

g. Critères secondaires

i. Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë.

Les facteurs confondants pouvant être responsables d'une insuffisance rénale aiguë et que nous avons recherché sont les suivants :

- L'administration de traitement néphrotoxiques, parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le mannitol, les aminosides, la vancomycine, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les autres diurétiques, et le lithium, dans les 24h avant l'artériographie et/ou dans les 48h suivantes.
- La présence d'une comorbidité pour laquelle un traitement chronique adapté était mise en place, telle que de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète (insulino requérant ou non), ou d'une dyslipidémie.
- La présence d'une obésité définie par un indice de masse corporelle (IMC) > 30
- La présence d'une insuffisance rénale chronique (IRC) défini par un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/m²/min connu avant l'admission en réanimation

ii. Insuffisance rénale aiguë persistante et transitoire

L'insuffisance rénale aiguë transitoire ou persistante a été définie en étendant la période d'observation. Pour cette analyse, le stade KDIGO entre la 48ème heure et la 60ème heure après l'artériographie a été comparé avec le stade KDIGO à la 48ème heure. L'IRA transitoire était définie comme une amélioration du stade KDIGO entre les deux périodes d'observation. Dans le cas contraire, l'IRA était considérée comme persistante (50).

iii. Devenir de la cohorte

Le devenir rénal à 30 jours, la durée de séjour en réanimation, la durée d'hospitalisation et la mortalité à l'hôpital ont été comparés entre le groupe présentant une IRA après l'artériographie et le groupe indemne d'IRA.

Le devenir rénal à 30 jours est un critère composite défini par l'apparition d'un ou plusieurs événements indésirables rénaux dans les 30 jours après l'artériographie (MAKE30 : Major adverse kidney events). Un mauvais devenir rénal était déterminé par l'émergence d'un des événements suivants : le décès, la nécessité d'une épuration extra rénale ou le doublement de la créatininémie basale. La mesure de la créatinine la plus proche du 30ème jour après l'artériographie a été utilisée pour ce critère. En cas d'absence de dosage à 30 jours, une marge de plus ou moins 10 jours était tolérée. Les patients pour lesquels aucune donnée n'était disponible pour ce critère n'ont pas été analysés.

h. Taille de l'échantillon

Pour cette étude épidémiologique, nous avons opté pour un échantillon prédéfini de 500 patients. Le recueil a débuté en mars 2020 et une période d'étude rétrospective de 5-6 ans était prévue. En effet, selon la base de données des diagnostics, près d'une centaine de patients remplissaient les critères d'inclusion chaque année et quelques patients devaient être exclus.

i. Statistiques

Les caractéristiques des patients ont été décrites dans un tableau, selon leur statut vis-à-vis de l'IRA. Les variables catégorielles ont été décrites en précisant l'effectif et le pourcentage associé à chaque modalité. Les variables quantitatives ont été décrites selon leur moyenne et leur écart-type, ou selon leur médiane et les premiers et troisièmes quartiles si la variable ne suivait pas une distribution normale.

En se basant sur la littérature et les résultats de l'analyse univariée, nous avons sélectionné les facteurs de confusion connus ou potentiels devant être inclus dans le modèle multivarié pour limiter les biais. Étant donné le caractère binaire de la variable à expliquer, nous avons choisi d'utiliser un modèle de régression logistique multivarié pour répondre à la question. Tout patient présentant une seule donnée manquante dans le modèle initial a été retiré de l'analyse .

A partir du modèle initial, le modèle final a été obtenu en utilisant la méthode de sélection descendante ("backward selection") qui consiste, de manière itérative, à retirer successivement les variables explicatives (généralement les moins significativement associées à la variable à expliquer) de sorte à minimiser le critère AIC (pour "Akaike Information Criterion"). On obtient ainsi le modèle qui semble le plus "vraisemblable" au regard des données observées.

Le seuil alpha a été fixé à 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.0.4, en particulier les packages *tidyverse* pour la manipulation des données, *tableone* pour la construction du tableau descriptif de l'échantillon, *stats* pour l'estimation des paramètres du modèle de régression logistique et *epiDisplay* pour le calcul des odds ratios et de leur intervalle de confiance.

3. Résultats

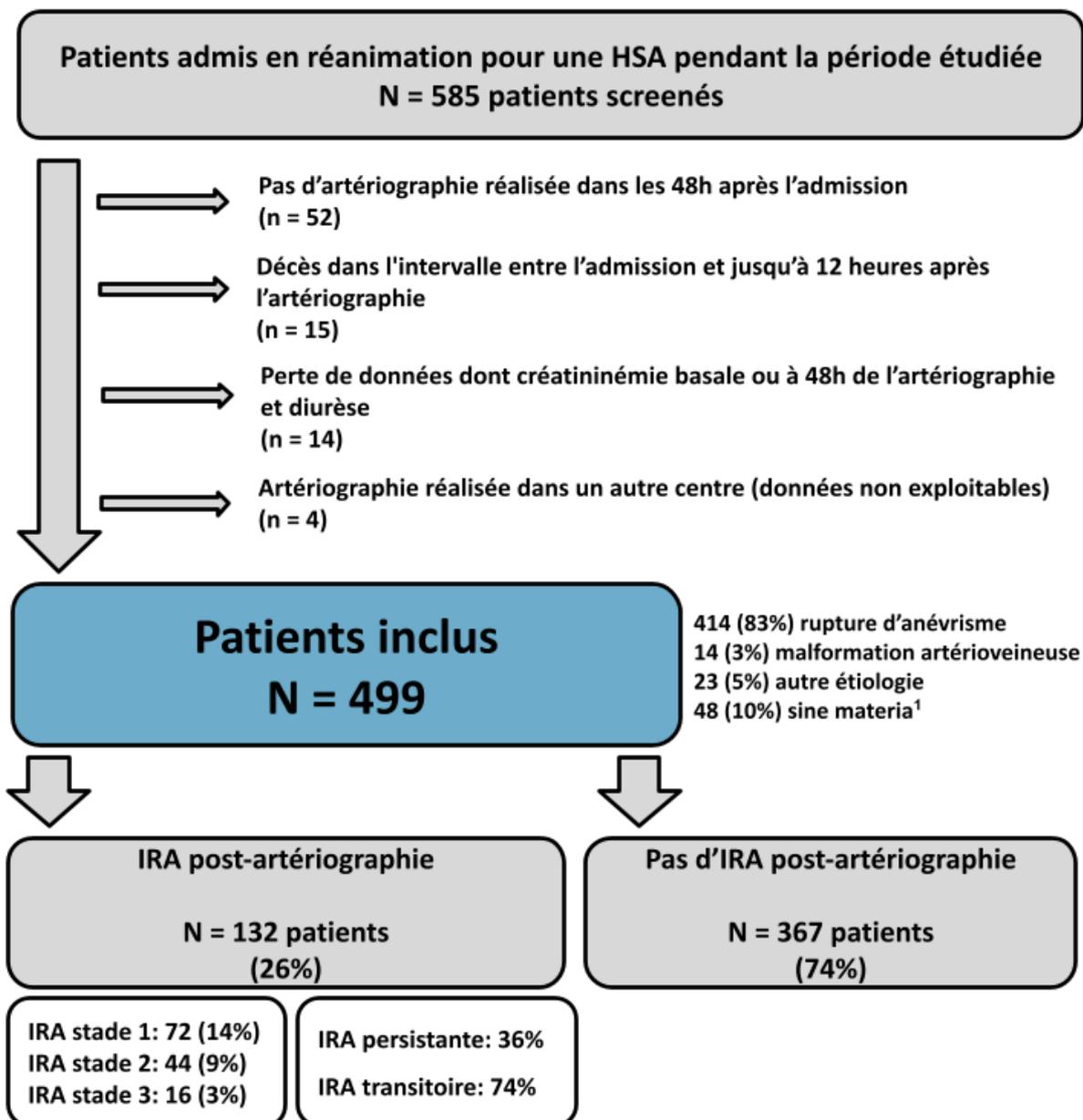
De Mai 2014 à Avril 2020, nous avons identifié 585 patients hospitalisés en réanimation chirurgicale à l'hôpital Laennec et dont le motif d'admission était une HSA.

Parmi cette population, 82 patients ont présenté un critère d'exclusion : 52 n'ont pas eu d'artériographie dans les 48 premières heures et 15 patients sont décédés dans les 12 premières heures de prise en charge. Quinze patients ont été exclus pour une perte de données essentielles : 8 n'ont pas eu de dosage de la créatininémie avant l'artériographie ou de relevé de diurèse et 7 n'ont pas eu de dosage de la créatininémie après l'artériographie. Enfin, nous n'avons pas pu analyser les données de 4 autres patients dont les artériographies ont été réalisées dans d'autres centres (Angers, Montpellier et APHP) avant un rapprochement à Nantes.

Finalement, nous avons inclus et analysé les données de 499 patients.

Ces données sont résumées dans la figure 1.

Figure 1 - Flow Chart



HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne, IRA : Insuffisance rénale aiguë.

¹ : Sans étiologie mise en évidence

L'IRA a été définie conformément aux directives KDIGO (Rein Disease Improving Global Outcome).

L'IRA persistante fait référence à l'IRA qui a persisté au-delà de la 48e heure après l'artériographie

L'âge moyen dans notre cohorte était de 55 ans et 59,6% des patients étaient des femmes. Seuls 14% étaient hypertendus, 2,2% diabétiques et 21% tabagiques. Neuf patients souffraient d'une insuffisance rénale chronique connue (soit 1,7%). Le score IGSII moyen était de 28 et la durée moyenne du séjour en réanimation était de 18 jours. Ces caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Population totale (n = 499)	Insuffisance rénale aiguë		p
		non (n = 367)	oui (n = 132)	
Sexe homme (%)	203 (40,7)	138 (37,6)	65 (49,2)	0,026
Age (médian [EI])	58 [51 - 69]	57 [50 - 68]	59 [50 - 70]	0,262
IMC (médian)	24,6 ± 3,1	24,40 ± 4,47	26,36 ± 5,08	<0,001
HTA¹ (%)	141 (28,3)	95 (26,1)	46 (35,1)	0,065
Dyslipidémie¹ (%)	65 (13)	41 (11,2)	24 (18,2)	0,057
Diabète (type I)¹ (%)	1 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Diabète (type II)¹ (%)	16 (2,6)	10 (2,7)	6 (4,5)	0,465
Tabac actif (%)	203 (40,7)	155 (42,2)	48 (36,4)	0,283
AOMI connue (%)	17 (3,4)	12 (3,3)	5 (3,8)	0,999
IRC connue² (%)	9 (1,8)	4 (1,1)	5 (3,8)	0,107
Cirrhose connue (%)	6 (1,2)	2 (0,5)	4 (3,0)	0,075
Score Glasgow² (médian [EI])	14 [10 - 15]	15 [12 - 15]	13 [7 - 15]	<0,001
Score WFNS (médian [EI])	3 [2 - 5]	1 [1 - 3]	3 [1 - 4]	<0,001
	1-2-3	278 (76 %)	74 (56 %)	
	4-5	89 (24 %)	58 (44 %)	
Score de Fisher (médian [EI])	4 [3 - 4]	4 [3 - 4]	4 [4 - 4]	<0,001
IGSII à 24h (médian [EI])	25 [15 - 39]	23,0 [15,0 - 35,5]	30,0 [20,7 - 44,2]	<0,001

EI : écart interquartile, IMC : Index de masse corporel, HTA : Hypertension artérielle, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IRC : Insuffisance rénale chronique, WFNS : World Federation of Neurosurgical Surgeons, IGSII : Index de Gravité Simplifié II

¹ : Avec un traitement adapté

² : Définie par un DFG < 60ml/min/m² lors de l'admission en réanimation

³ : Valeur la plus grave des 24 premières heures, cotée avant sédation (si celle-ci est présente)

Chez la grande majorité des patients, l'artériographie initiale a été réalisée dans les 48h suivant l'admission en réanimation (99%), sous anesthésie générale (90%) et associée à une procédure endovasculaire pour la prévention des récives hémorragiques (87%). Une deuxième artériographie a été nécessaire dans les 48h chez 16 patients (3 %).

1) Critère principal, incidence de l'insuffisance rénale aiguë

Dans notre population, 132 patients (soit 26%) ont présenté une IRA selon les critères de KDIGO (tous stades confondus) et 16 patients (soit 3,2% de la population totale) ont présenté une IRA de stade 3 selon KDIGO.

Figure 2. Critère principal

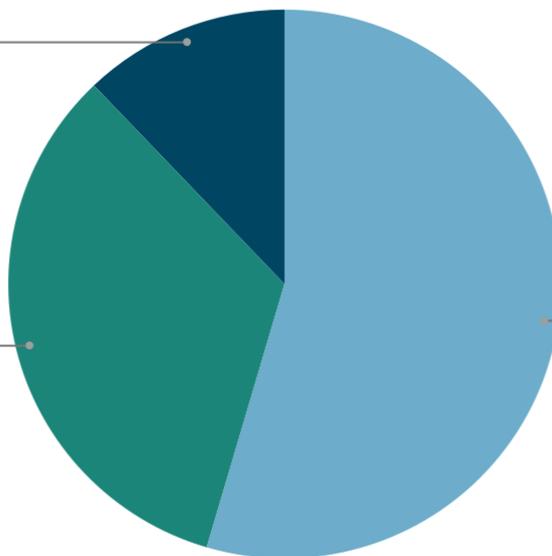
Répartition de la gravité des IRA

n = 132

KDIGO 3
12,1%

KDIGO 2
33,3%

KDIGO 1
54,5%



IRA : Insuffisance rénale aiguë, KDIGO : Kidney diseases, improving global outcomes

2) Incidence de l'insuffisance rénale persistante

Parmi ces 132 patients, 45 ont présenté une altération de leur fonction rénale au-delà de la 48ème heure après l'artériographie (36% avec une perte de donnée pour 6 patients) soit 9% de la population totale.

3) Facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë

L'analyse univariée a identifié comme facteur de risque non modifiable, le sexe masculin (49,2% versus 37,6%, $p = 0,026$), le surpoids (IMC médian 26,4 versus 24,4, $p < 0,001$) ainsi que la gravité initiale avec un score d'Index de gravité simplifié (IGSSII) médian à 30 versus 23 ($p < 0,001$) et un score WFNS médian à 3 versus 1, $p < 0,0001$ (tableau 1). Les résultats liés aux autres indicateurs de sévérité initiale de l'HSA (score de Glasgow, score de Fisher) sont également corrélés.

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative concernant la dose de produit de contraste (128,00 ml [107,75 - 160,00] versus 136,00 ml [111,00 - 165,00], $p = 0,219$), ou le type de produit utilisé durant l'artériographie. (tableau 2)

Tableau 2. Critère principal, analyse univariée

	Insuffisance rénale aiguë		p
	non (n = 367)	oui (n = 132)	
Délai entre l'admission et l'artério < 48h (n [%])	365 (99)	131 (99)	0,787
Type de produit de contraste			0,851
Iomeron (n [%])	1 (0,3)	0 (0,0)	
Omnipaque (n [%])	1 (0,3)	0 (0,0)	
Visipaque (n [%])	50 (13,7)	17 (12,9)	
Xenetix (n [%])	313 (85,8)	115 (87,1)	
Volume de produit de contraste (ml [EI])	128 [108 - 160]	136 [111 - 165]	0,219
Durée de scopie (minutes [EI])	25 [17 - 35]	25 [15 - 34]	0,901
Geste endovasculaire per-procédure (n [%])	322 (88)	110 (83)	0,261
Complications de l'artériographie¹ (n)	70	27	0,623
Durée totale de l'artériographie (minutes [EI])	140 [115 - 170]	140 [110 - 177]	0,779

EI : écart interquartile, artério : artériographie

¹ : Parmi les complications suivantes : embolies distales, thromboses (occlusives ou non), resaignement par rupture anévrysmale, dissection carotidienne, migration d'une spire ou positionnement intra-luminal.

L'administration de drogues néphrotoxiques avant l'artériographie n'était pas un facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë dans notre population.

Les éléments significatifs dans l'analyse univariée étaient essentiellement liés à la gravité : la nécessité d'une dérivation ventriculaire externe (DVE), la présence d'une hypertension intracrânienne (HTIC), la réalisation d'une craniectomie décompressive, l'initiation d'un traitement antibiotique pour une infection et la présence d'une ischémie retardée. La réalisation d'une artériographie supplémentaire afin de réaliser un traitement endocrânien de cette ischémie retardée (dilatation mécanique ou chimique) n'était pas associée à une augmentation de l'IRA (tableau 3).

Sur le plan anesthésique, l'hypotension définie par une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg pendant plus de 15 min pendant la procédure d'artériographie était plus fréquente dans le groupe ne développant pas d'IRA (46,2% vs 34,4%, $p = 0,028$). Une augmentation de l'hydratation avant et pendant la procédure semblait avoir un effet protecteur, bien que la différence de volume injecté ait été peu significative cliniquement (650 ml per-procédure pour les 2 groupes mais des écarts type de [602 - 1 150] à [350 - 1 125], $p = 0,005$).

Tableau 3. Facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë indépendants de l'artériographie

	Insuffisance rénale aiguë		p
	non (n = 367)	oui (n = 132)	
Hypotension per-artério ¹ (n [%])	166 (46,2)	43 (34,4)	0,028
Pose DVE (n [%])	128 (35,2)	75 (57,3)	<0,001
Craniotomie (n [%])	9 (2,5)	10 (7,6)	0,018
TDM IV dans les 48h (n)	0 [0, 1]	0 [0, 1]	0,973
Apport IV pré-artério (ml [EI])	1 000 [437 - 1 650]	1 100 [500 - 2 010]	0,064
Apport IV per-artério (ml [EI])	650 [602 - 1 150]	650 [350 - 1 125]	0,005
Apport IV post-artério (ml [EI])	2 340 [1 795 - 3 040]	2 340 [1 885 - 3 080]	0,488
Néphrotoxique post-artério ² (n [%])	61 (17)	25 (19)	0,344
TDM IV nombre total (n [EI])	2 [1 - 4]	3 [2 - 5]	0,005
EER dans les 7 jours (n [%])	0 (0,0)	2 (1,5)	0,117
EER hospitalisation (n [%])	2 (0,5)	4 (3,0)	0,075
Infection 48h post artério ³ (n [%])	59 (16,2)	33 (25,2)	0,032
Infection durant séjour ⁴ (n [%])	130 (35,4)	76 (57,6)	<0,001
Vasospasme proximal ⁵ (n [%])	22 (6,0)	7 (5,3)	0,941
Vasospasme en réa (n [%])	132 (36,1)	60 (45,5)	0,073
Tako-tsubo ⁶ (n [%])	10 (2,7)	5 (3,8)	0,752
HTIC traitée (n [%])	47 (12,8)	41 (31,1)	<0,001
Natrémie max < 48h ⁷ (mmol/l [EI])	141 [139 - 144]	142 [140 - 146]	0,034
Natrémie max séjour (mmol/l [EI])	142 [140 - 146]	145 [141 - 152]	<0,001
Chlorémie max < 48h ⁷ (mmol/l [EI])	105 [102 - 109]	106 [103 - 111]	0,114
Chlorémie max séjour (mmol/l [EI])	106 [103 - 110]	109 [104 - 115]	0,002

Artério : artériographie, DVE : dérivation ventriculaire externe, TDM : Tomodensitométrie, IV : intraveineux, EI : écart interquartile, EER : épuration extra-rénale, Réa : Réanimation, HTIC : hypertension intra-crânienne, Max : Maximale

1 : Pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg pendant au moins 15 minutes

2 : Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le mannitol, les aminosides, la vancomycine, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les autres diurétiques, et le lithium

3 : Traitée par une antibiothérapie débutée dans les 24h avant l'artériographie ou dans les 48h suivantes.

4 : Traitée par une antibiothérapie débutée plus de 48h après l'artériographie

5 : Traité par une nouvelle artériographie

6 : Traité par inotrope initié avant l'artériographie ou dans les 48h suivantes.

7 : Valeur la plus élevée entre l'admission et les 48h suivant l'artériographie

4) Analyse multivariée des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë

L'analyse multivariée (tableau 4) a été menée chez 433 patients (tout patient présentant une seule donnée manquante dans le modèle initial a été retiré de l'analyse). Cette analyse a inclus les variables suivantes : un volume de produit de contraste intra-artériel supérieur au 75^e percentile du volume moyen perfusé sur l'ensemble de la population, l'exposition à plus de 1 médicament néphrotoxique (dans les 24 h avant ou après l'artériographie initiale), l'administration d'une antibiothérapie systémique dans les 48 premières heures (comme indicateur d'une infection), un score WFNS supérieur ou égal à 4 et taux de filtration glomérulaire estimé (DFG) à l'admission à l'hôpital inférieur à 60 ml/min/1,73 m²

Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs de risque d'IRA

	MODÈLE INITIAL	MODÈLE FINAL	P
	OR brut [95%CI]	OR ajusté [95%CI]	
Volume PdC > 75 ^{ème} pct ¹	1,33 [0,81 - 2,18]	1,53 [0,93 - 2,52]	0,099
Néphrotoxiques ²	1,31 [0,49 - 3,49]		NS
Infection précoce ³	1,93 [1,16 - 3,22]		NS
Score WFNS > 3	2,57 [1,64 - 4,03]	2,76 [1,77 - 4,30]	< 0,001
DFG < 60 ml/min/m ² ⁴	2,52 [1,11 - 5,73]	3,32 [1,17 - 9,46]	0,025
PAM < 65 mmHg, > 15min ⁵	0,56 [0,36 - 0,89]		NS

IRA : Insuffisance rénale aiguë, PdC : Produit de contraste, Pct : Percentile, WFNS : World federation of neurosurgical surgeons, DFG : Débit de filtration glomérulaire, PAM : pression artérielle moyenne, OR : Odd ratio, NS : Non significatif

¹ : Volume de produit de contraste injecté supérieur au 75^{ème} percentile du volume médian injecté à toute notre population

² : Exposition à 1 ou plus médicaments néphrotoxiques (parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le mannitol, les aminosides, la vancomycine, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les autres diurétiques, et le lithium) dans les 24h avant et après l'artériographie

³ : Administration d'une antibiothérapie systémique dans les 24h avant ou les 48h après l'artériographie (considérée comme un marqueur d'infection)

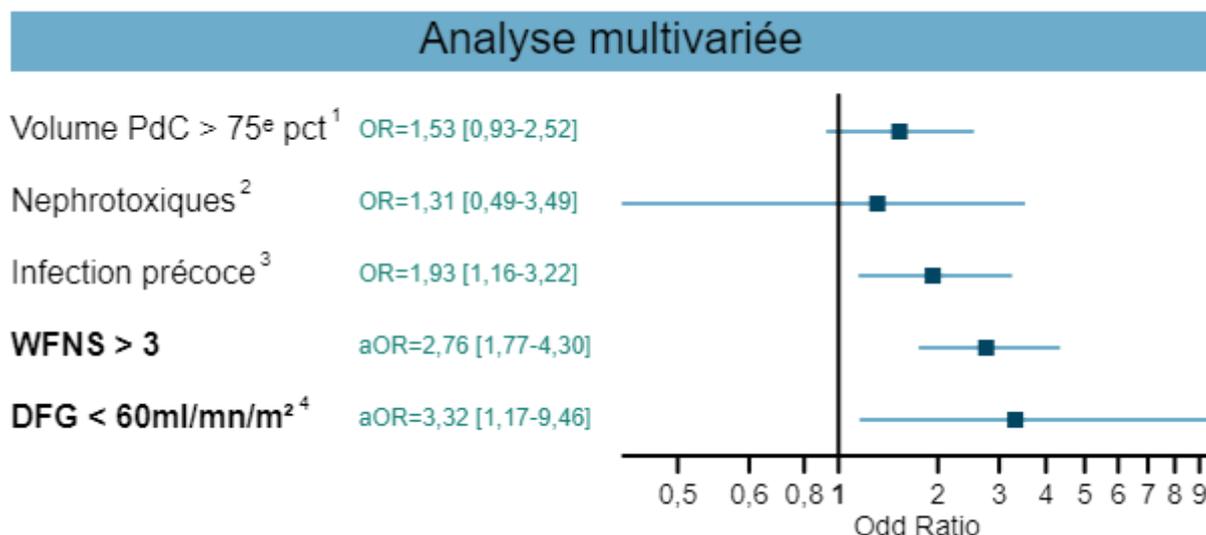
⁴ : Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/m² à l'admission en réanimation

⁵ : Hypotension artérielle pendant la procédure d'artériographie avec PAM > 65 mmHg pendant plus de 15 min.

Après l'exclusion de patient pour cause de valeurs manquantes, ce modèle a été construit à partir des données de 433 patients. La valeur p a été déterminée avec le test du rapport de vraisemblance.

Elle a mis en évidence 2 facteurs de risque d'IRA dans notre population : la présence d'une fonction rénale altérée à l'admission avec un DFG inférieur à 60 ml/min/m² avec un odd ratio ajusté à 3,32 [1,17 - 9,46], p = 0,025 et la gravité initiale de l'HSA avec un score WFNS au moins à 3 pour un odd ratio ajusté à 2,76 [1,77 - 4,30], p < 0,001 (figure 3).

Figure 3. Analyse multivariée des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë



DFG : Débit de filtration glomérulaire, WFNS : World federation of neurosurgical surgeons, PdC : Produit de contraste, Pct : Percentile, OR : Odd ratio, aOR : Odd ratio ajusté

¹ : Volume de produit de contraste injecté supérieur au 75ème percentile du volume médian injecté à toute notre population.

² : Exposition à 1 ou plus médicaments néphrotoxiques (parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le mannitol, les aminosides, la vancomycine, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les autres diurétiques, et le lithium) dans les 24h avant et après l'artériographie.

³ : Administration d'une antibiothérapie systémique dans les 24h avant ou les 48h après l'artériographie (considérée comme un marqueur d'infection).

⁴ : Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/m² à l'admission en réanimation.

Après l'exclusion de patient pour cause de valeurs manquantes, ce modèle a été construit à partir des données de 433 patients. La valeur p a été déterminée avec le test du rapport de vraisemblance.

5) Impact de l'insuffisance rénale aiguë sur le devenir de la cohorte

Dans notre cohorte, la présence d'une IRA était corrélée à une durée d'hospitalisation plus longue, 21 jours [14 - 43] versus 16 jours [11 - 32] (p = 0,007). On a constaté par ailleurs un effet statistique sur la durée de ventilation mécanique. De plus, l'IRA était associée dans notre population à une mortalité plus importante à 30 jours (14,4% versus 5,2%, p = 0,001). (tableau 6)

Tableau 6. Devenir de la cohorte

	Insuffisance rénale aiguë		P
	non (n = 367)	oui (n = 132)	
Jours de ventilation mécanique (n [EI])	0 [0 - 2]	1 [0 - 18]	<0,001
Sorti vivant de réanimation (n [%])	345 (94,0)	111 (84,1)	0,001
Sorti vivant de l'hôpital (n [%])	341 (92,9)	109 (83,2)	0,002
Vivant à 1 mois (n [%])	347 (94,8)	113 (85,6)	0,001
Dépendance à l'EER à 1 mois (n [%])	0 (0,0)	1 (0,8)	0,590

EI : écart interquartile, EER : épuration extra-rénale

En analysant les autres facteurs de risques associés à une mortalité plus élevée dans notre cohorte, en dehors des critères de gravité attendus (Score de WFNS, score de Fisher, présence d'une HTIC, nécessité de poser une DVE ou de réaliser une craniectomie, présence d'une infection) et des comorbidités (âge élevé, HTA, AOMI, insuffisance rénale chronique) nous avons constaté un impact des troubles ioniques (Tableau 7).

Tableau 7. Facteurs de risque associés à la mortalité

Caractéristiques	Séjour à l'hôpital		p
	Mort (n=48)	Vivant (n=458)	
sexe (%)	22 (45,8)	182 (39,7)	0,506
age (médian [EI])	64 [52 - 74]	57 [50 - 68]	0,018
HTA ¹ (%)	22 (45,8)	124 (27,3)	0,012
AOMI connue (%)	5 (10,4)	12 (2,6)	0,015
IRC connue (%)	4 (8,3)	5 (1,1)	0,002
WFNS $\geq 3^2$ (%)	36 (83,7)	121 (28,8)	<0,001
Score de Fisher (médian [EI])	4 [4 - 4]	4 [3 - 4]	<0,001
IGSII à 24h ² (médian [EI])	50,0 [41.2 - 58.5]	23,0 [15,0 - 33,0]	<0,001
Pose DVE (%)	37 (78,7)	166 (36,6)	<0,001
Craniotomie (n [%])	8 (16,7)	11 (2,4)	<0,001
TDM IV dans les 48h (médian [EI])	3 [2 - 4]	2,00 [1 - 4]	0,009
EER (%)	2 (4,2)	3 (0,7)	0,116
Infection durant séjour ³ (%)	37 (77,1)	170 (37,2)	<0,001
Vasospasme en réa (%)	19 (39,6)	176 (38,5)	1,000
Tako-tsubo ⁴ (%)	5 (10,4)	10 (2,2)	0,006
HTIC traitée (%)	31 (64,6)	56 (12,3)	<0,001
Natrémie max ⁵ (médiane [EI])	154,5 [146,7 - 160,0]	142,0 [140,0 - 146,7]	<0,001
Chlorémie max ⁵ (médiane [EI])	118,0 [112,7 - 122,2]	106,0 [103,0 - 110,0]	<0,001
Durée de VM (médian [EI])	10,0 [4,7, 25,2]	0 [0 - 2]	<0,001
DFG < 60ml/min/m ² ⁶ (%)	5 (10,4)	12 (2,7)	0,017
Stade KDIGO ⁷ (%)			0,012
	0 26 (54,2)	341 (75,8)	
	1 12 (25,0)	60 (13,3)	
	2 8 (16,7)	35 (7,8)	
	3 2 (4,2)	14 (3,1)	
IRA persistante vs transitoire (%)			0,005
	Pas d'IRA 26 (56,5)	341 (76,5)	
	Persistante 5 (10,9)	40 (9,0)	
	Transitoire 15 (32,6)	65 (14,6)	

El : écart interquartile, HTA : Hypertension artérielle, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IRC : Insuffisance rénale chronique, WFNS : World Federation of Neurosurgical Surgeons, IGSII : Index de Gravité Simplifié II, DVE : Dérivation ventriculaire externe, TDM : Tomodensitométrie, IV : Intraveineux, EER : Epuration extra-rénale, HTIC : Hypertension intra-crânienne, Réa : Réanimation, Max : Maximale, VM : Ventilation mécanique, DFG : Débit de filtration glomérulaire, KDIGO : World federation of neurosurgical surgeons, IRA : Insuffisance rénale aiguë

¹ : Avec un traitement adapté.

² : Valeur la plus grave des 24 premières heures, cotée avant sédation (si celle-ci est présente).

³ : Traitée par une antibiothérapie en réanimation, avant ou après l'artériographie.

⁴ : Traité par inotrope initié avant l'artériographie ou dans les 48h suivantes.

⁵ : Valeur la plus élevée, en mmol/l, durant l'hospitalisation en réanimation.

⁶ : Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/m² à l'admission en réanimation

⁷ : Calculé à 48h de l'artériographie (critère principal)

En effet, une augmentation de la natrémie à 154,5 mmol/l [146,7 - 160,0] versus 142 mmol/l [140,0 - 146,7], $p < 0,001$ et de la chlorémie à 118 mmol/l [112,7 - 122,2] versus 106 mmol/l [103 - 110], $p < 0,001$ était présente parmi nos patients décédés.

Le critère MAKE30 a été rempli chez 41 (13 %) des 308 patients analysés pour ce critère de jugement : décès avant le 30^{ème} jour pour 38 patients, EER pour 6 patients, créatininémie à 30 jours à 200 % de son niveau de base pour 2 patients.

Les critères MAKE30 étaient plus fréquemment présents chez les patients qui ont développé une IRA après l'artériographie que chez ceux qui n'en ont pas développé : 21 (51 %) versus 73 (27 %), $p = 0,008$ (Tableau 8).

L'analyse multivariée du critère MAKE 30 (tableau 9 et figure 4) a mis en avant 2 facteurs de risque corrélés à un mauvais devenir rénal : le score WFNS > 3 avec un odd ratio à 0,20 [0,06 - 0,62], $p = 0,002$ et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie avec un odd ratio à 0,38 [0,16 - 0,89], $p = 0,024$.

De plus, on a retrouvé un effet significatif d'une augmentation de la chlorémie avec un odd ratio à 0,18 [0,05 - 0,62], $p = 0,003$.

A l'inverse, la notion de vasospasme traitée lors du séjour en réanimation était associée à un meilleur devenir rénal dans notre cohorte (OR = 4,55 [1,82 - 11,40], $p < 0,001$).

Tableau 8. Facteurs de risque d'un mauvais devenir rénal [MAKE 30]

Caractéristiques	Devenir rénal		P
	Mauvais (n = 41)	Bon (n = 267)	
HTA ¹ (%)	16 (39,0)	77 (29,3)	0,281
Dyslipidémie ¹ (%)	9 (22,0)	34 (12,7)	0,179
Diabète (type II) ¹ (%)	0 (0,0)	10 (3,7)	0,432
Tabac actif (%)	15 (36,6)	112 (41,9)	0,632
IRC connue ² (%)	3 (7,3)	6 (2,2)	0,195
WFNS > 3 ³ (%)	31 (86,1)	106 (44,5)	<0,001
Score de Fisher (médian [EI])	4 [4 - 4]	4 [3 - 4]	0,009
IGSII à 24h ³ (médian [EI])	50 [42 - 60]	30 [19 - 41]	<0,001
Pose DVE (%)	31 (77,5)	140 (52,8)	0,006
Craniotomie (n [%])	6 (14,6)	9 (3,4)	0,006
TDM IV dans les 48h (médian [EI])	3 [2 - 4]	3 [2 - 5]	0,059
EER (%)	6 (14,6)	0 (0,0)	<0,001
Infection durant séjour ⁴ (%)	30 (73,2)	154 (57,7)	0,087
Vasospasme en réa (%)	12 (29,3)	147 (55,1)	0,004
Tako-tsubo ⁵ (%)	6 (14,6)	8 (3,0)	0,003
HTIC traitée (%)	30 (73,2)	52 (19,5)	<0,001
Natrémie max ⁶ (médiane [EI])	154 [149 - 160]	145 [141 - 150]	<0,001
Chlorémie max ⁶ (médiane [EI])	119 [113 - 123]	109 [104 - 113]	<0,001
Durée de VM (médian [EI])	8 [4 - 17]	1 [0 - 17]	<0,001
DFG < 60ml/min/m ² ⁷ (%)	5 (12,2)	11 (4,1)	0,073
Stade KDIGO ⁸ (n [%])			0,008
	0 20 (48,8)	194 (72,7)	
	1 10 (24,4)	41 (15,4)	
	2 7 (17,1)	25 (9,4)	
	3 4 (9,8)	7 (2,6)	
IRA persistante vs transitoire ⁸			0,006
Pas d'IRA (n [%])	20 (51,3)	194 (72,7)	
Persistante (n [%])	4 (10,3)	28 (10,5)	
Transitoire (n [%])	15 (38,5)	45 (16,9)	

EI : écart interquartile, HTA : Hypertension artérielle, IRC : Insuffisance rénale chronique, WFNS : World Federation of Neurosurgical Surgeons, IGSII : Index de Gravité Simplifié II, DVE : Dérivation ventriculaire externe, IV : Intraveineux, TDM : Tomodensitométrie, Réa : Réanimation, HTIC : Hypertension intra-crânienne, Max : Maximale, VM : Ventilation mécanique, DFG : Débit de filtration glomérulaire, KDIGO : Kidney diseases, improving global outcomes, IRA : Insuffisance rénale aiguë

¹ : Avec un traitement adapté.

² : Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/m² connu avant l'admission en réanimation.

³ : Valeur la plus grave des 24 premières heures, cotée avant sédation (si celle-ci est présente).

⁴ : Traitée par une antibiothérapie en réanimation, avant ou après l'artériographie.

⁵ : Traité par inotrope initié avant l'artériographie ou dans les 48h suivantes.

⁶ : Valeur la plus élevée, en mmol/l, durant l'hospitalisation en réanimation.

⁷ : Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/m² à l'admission en réanimation

⁸ : Calculé à 48h de l'artériographie (critère principal)

Tableau 9. Analyse multivariée des facteurs de risque de mauvais devenir rénal

	Modèle initial (OR brut [95%CI])	Modèle final (OR ajusté [95%CI])	P
DFG < 60 ml/min/m ² ¹	0,32 [0,12 - 0,83]		NS
WFNS > 3	0,13 [0,05 - 0,34]	0,20 [0,06 - 0,62]	0,002
Stade KDIGO ²	0,36 [0,18 - 0,74]	0,38 [0,16 - 0,89]	0,024
Infection durant séjour ³	0,52 [0,23 - 1,15]		NS
Vasospasme en réa ⁴	2,93 [1,38 - 6,22]	4,55 [1,82 - 11,40]	< 0,001
Natrémie max > médiane ⁵	0,25 [0,09 - 0,66]		NS
Chlorémie max > médiane ⁵	0,17 [0,06 - 0,50]	0,18 [0,05 - 0,62]	0,003

OR : Odd ratio, DFG : Débit de filtration glomérulaire, WFNS : World Federation of Neurosurgical Surgeons, KDIGO : Kidney diseases, improving global outcomes, Max : Maximale, NS : Non significatif

¹ : Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/m² à l'admission en réanimation

² : Calculé à 48h de l'artériographie (critère principal)

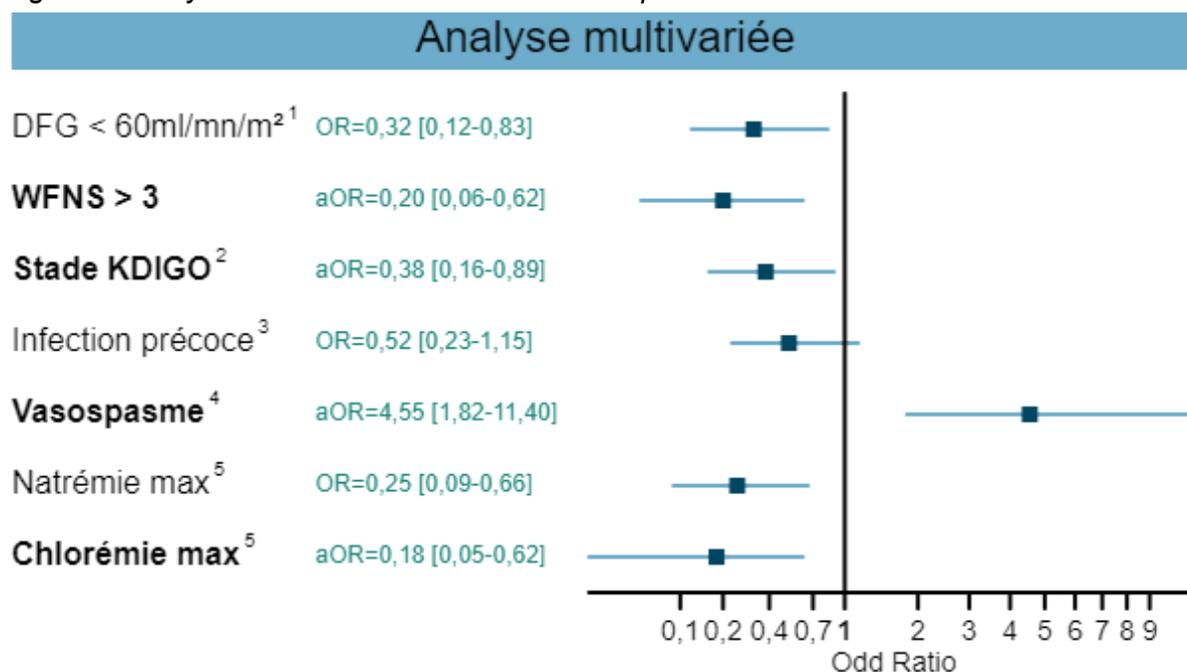
³ : Administration d'une antibiothérapie systémique dans les 24h avant ou les 48h après l'artériographie (considérée comme un marqueur d'infection)

⁴ : Traité par une HTA thérapie ou milrinone ou par une angioplastie chimique ou mécanique.

⁵ : Valeur la plus élevée, en mmol/l, durant l'hospitalisation en réanimation, comparée à la médiane la plus élevée de notre population.

Après l'exclusion de patient pour cause de valeurs manquantes, ce modèle a été construit à partir des données de 308 patients. La valeur p a été déterminée avec le test du rapport de vraisemblance.

Figure 4. Analyse multivariée des facteurs de risque de mauvais devenir rénal



Réa : Réanimation, max : maximale, WFNS : World federation of neurosurgical surgeons

¹ : Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/m² à l'admission en réanimation

² : Calculé à 48h de l'artériographie (critère principal)

³ : Administration d'une antibiothérapie systémique dans les 24h avant ou les 48h après l'artériographie (considérée comme un marqueur d'infection)

⁴ : Traité par une HTA thérapie ou milrinone ou par une angioplastie chimique ou mécanique.

⁵ : Valeur la plus élevée, en mmol/l, durant l'hospitalisation en réanimation, comparée à la médiane la plus élevée de notre population

Après l'exclusion de patient pour cause de valeurs manquantes, ce modèle a été construit à partir des données de 433 patients. La valeur p a été déterminée avec le test du rapport de vraisemblance.

4. Discussion

a. Résultats principaux

Dans notre population, nous avons mis en évidence une incidence de 26% d'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie et celle-ci persistait au-delà de la 48ème heure l'examen dans un tiers des cas. Un score WFNS > 3 ainsi qu'une altération préalable du DFG (< 60 ml/min/m²) étaient indépendamment associés à une augmentation du risque d'IRA. Enfin la survenue d'une IRA après l'artériographie était associée à un moins bon devenir rénal ainsi qu'à une augmentation de la mortalité à l'hôpital et à 30 jours.

Notre taux d'incidence est moins important que celui de la récente cohorte CONSCIOUS-1 mais plus important que les taux rapportés dans les études similaires (respectivement 2.9% et 7.3%) (43,44). Il s'agissait de deux études monocentriques, rétrospectives et d'effectif relativement limité (104 et 192 patients, respectivement). Dans l'une d'entre elles, la grande majorité des anévrysmes cérébraux (82%) était traitée par voie chirurgicale et l'artériographie préalable ne servait qu'au diagnostic et non pas au traitement associé (44). Cela impliquait une procédure intra-artérielle moins longue, bien que le volume de produit de contraste iodé administré soit proche de celui utilisé dans un centre comme le nôtre (en moyenne 130 ml), où la cause du saignement est, dans la plupart des cas, traitée lors de l'artériographie. Enfin, la définition de l'IRA différait d'une étude à l'autre, et aucune n'a relevé la diurèse ni utilisé la classification KDIGO.

Une étude supplémentaire a évalué l'IRA après administration de produit de contraste chez 75 patients atteints d'HSA en utilisant la classification KDIGO. Cependant, dans l'incidence globale rapportée par ses auteurs (4 %), il n'y avait ni distinction de la voie d'administration du produit de contraste (intraveineuse ou intra-artérielle) ni du temps écoulé depuis le saignement, rendant les comparaisons avec nos résultats hasardeuses (51).

Ni l'analyse univariée, ni multivariée n'ont mis en évidence de corrélation entre l'artériographie et la survenue de l'insuffisance rénale aiguë, notamment quel que soit le produit de contraste utilisé, ce qui est en accord avec d'autres études (52–59).

En effet, les seuls facteurs de risques identifiés dans notre cohorte sont la gravité initiale avec un score de WFNS supérieur à 3, ainsi que la présence d'une altération de la fonction rénale préexistante.

Contrairement à d'autres études, nous n'avons pas identifié la présence de diabète comme un facteur de risque (60–62). Le nombre de patients en surpoids est significativement plus important dans le groupe développant une insuffisance rénale. Les doses utilisées de produits de contraste (en moyenne 130 ml) sont similaires aux doses habituellement utilisées pour une artériographie thérapeutique lors d'une HSA. Cette dose est 2 à 3 fois supérieure à celle injectée lors d'un angioscanner cérébral (63–67).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de volume de remplissage entre nos patients présentant une insuffisance rénale aiguë et ceux indemnes (en moyenne 1650 ml avant et pendant la procédure, et plus de 2 L après). Plusieurs études mettent en avant l'efficacité de l'hydratation dans la prévention de la néphrotoxicité du produit de contraste (68–76). Les volumes utilisés dans notre cohorte sont importants et peuvent, peut-être, expliquer en partie l'absence d'insuffisance rénale aiguë associée à l'injection de produit de contraste.

Sans que le design de l'étude permette une véritable analyse du risque que représente l'hydratation par du sérum salé isotonique comme l'ont montré certaines études (77,78), nous constatons une augmentation de la natrémie mesurée dans le groupe présentant une insuffisance rénale aiguë (145 mmol/l [141 - 152] versus 142 mmol/l [140 - 146,5], $p < 0,001$) ainsi qu'une augmentation de la chlorémie (109 mmol/l [104 - 115] versus 106 mmol/l [103 - 110], $p = 0,002$).

Un résultat contraste parmi les autres, la survenue d'une hypotension (PAM < 65 mmHg) de plus de 15 min est plus fréquente parmi les patients indemnes d'insuffisance rénale aiguë après l'artériographie. Ce qui est contraire aux résultats de nombreuses autres études (79–81). Une des explications possible étant liée à la gravité. En effet, en cas de déficit neurologique et d'argument pour une HTIC, les cibles de pression artérielle moyenne (PAM) dans notre centre sont plus strictement surveillées et les amines vasopressives déjà mises en place avant la procédure de l'artériographie. Par ailleurs ce résultat n'est pas significatif dans l'analyse multivariée (et donc peut être lié à la multiplicité des variables analysées).

Dans notre population, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë est associée à un moins bon devenir : augmentation de la durée de ventilation mécanique, de la mortalité à 30 jours, et mauvais devenir rénal.

Ces résultats peuvent être expliqués par un taux de patients initialement plus graves, intubés dès la phase initiale et nécessitant une réanimation lourde.

Seuls 2 patients ont nécessité la mise sous épuration extra-rénale dans les 7 jours après l'artériographie. Et parmi eux 1 a présenté une dépendance à l'hémodilution à 30 jours.

De manière contradictoire, la présence d'une ischémie cérébrale retardée (vasospasme), normalement combinée à une réanimation plus longue avec un risque de séquelle neurologique, est associée dans notre cohorte à un meilleur devenir rénal sans impacter la mortalité. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce résultat. Premièrement, ce vasospasme cérébral survient fréquemment quelques jours après le saignement, ce qui indique que le patient a survécu à la phase critique précoce. Deuxièmement, les traitements mis en œuvre lors du diagnostic de vasospasme (hyperhydratation, augmentation des objectifs de pression artérielle moyenne voire adjonction de Milrinone) peuvent être responsable d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire et d'une diminution artificielle de la créatininémie durant l'hospitalisation en réanimation.

b. Comparaison avec la littérature actuelle

i. En réanimation ou soins intensifs en dehors de l'HSA

La récente méta-analyse menée par Erhmann (82) met en évidence la très faible incidence d'IRA pouvant être attribuée au produit de contraste chez les patients admis en réanimation et en soins intensifs. L'exposition au produit du contraste était, dans les études en question, majoritairement due à un scanner et non provoquée par une procédure intra-artérielle. Néanmoins, sur les quelques études rapportant la dose de produit de contraste injectée, le volume moyen est similaire à celui injecté à notre population.

Sans remettre en question son existence, les auteurs questionnent son implication clinique.

ii. Dans l'AVC

Les études dans l'AVC portant sur l'évaluation de l'insuffisance rénale aiguë associée au produit de contraste ne montrent pas, non plus, des incidences cliniquement significatives malgré des populations plus âgées et comorbides (36–38,67,83,84).

Les principaux facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë dans ces populations sont essentiellement la présence d'une insuffisance rénale chronique (DFG < 60 ml/min/m² ou de diabète, l'âge élevé et un traitement de fond par AINS ou antihypertenseurs (IEC et sartans).

iii. Dans les IDM

Chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique aiguë, les taux d'insuffisance rénale après la coronarographie sont extrêmement variables, de 3% (85–88) à 50% (39,40).

Ces études sont très hétérogènes, et celles mettant en avant les incidences les plus élevées sont les plus anciennes (1990 et 1996), avec des effectifs réduits et ciblant des populations à risque (diabétiques et insuffisants rénaux chroniques).

Les études les plus récentes, utilisant les produits de contraste iso ou hypo-osmolaire, et présentant des effectifs considérables (jusqu'à 2 millions de patients) montrent des incidences d'IRA plus faibles (3 à 7%).

Comme dans notre étude, on ne retrouve pas de différence de dose de produit de contraste injectée entre les patients présentant une IRA et ceux indemnes (22,88).

Les facteurs de risques principalement identifiés sont comme dans notre population, liés à la gravité (infarctus avec élévation du segment ST ou choc cardiogénique au décours) et à la présence d'une insuffisance rénale chronique connue avec un DFG < 60 ml/min/m².

c. Forces de l'étude

A notre connaissance, notre étude possède la plus grande cohorte étudiant spécifiquement l'altération de la fonction rénale des patients admis en réanimation pour une hémorragie sous arachnoïdienne. De plus, nous avons non seulement déterminé l'incidence de l'IRA, mais nous avons également distingué sa nature

persistante de sa nature transitoire. Nous avons par ailleurs évalué les facteurs de risque d'IRA associée à l'artériographie et son impact sur le devenir des patients.

Notre population est semblable à celle décrite dans les grandes études de cohorte dans l'HSA avec une proportion de femme majoritaire (59,6%), un âge moyen de 55 ans et peu de comorbidité (28% d'hypertendus et seulement 3,4% de diabétiques) (1–3). Notre durée moyenne de séjour (18 jours) est également similaire mais notre mortalité (9,7%) est plus basse que celle observée dans les grandes cohortes (5,6). Cette différence peut être en partie expliquée par nos critères d'exclusion. Sur les 32 patients ayant eu une craniectomie à la phase initiale, 16 sont décédés (50%).

Nous avons recueilli la diurèse dans les 72h suivant l'artériographie, donnée rarement retrouvée dans les études similaires, ce qui nous a permis d'utiliser la classification KDIGO pour déterminer de manière rigoureuse la présence et le stade d'insuffisance rénale.

Nous avons également recueilli les volumes de remplissage autour de l'artériographie, s'affranchissant ainsi d'un facteur de confusion.

d. Limite de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Le recueil de données est rétrospectif et issu d'un seul centre. Cependant, nous avons utilisé les dossiers médicaux des patients qui sont, notamment en réanimation, riches en données collectées prospectivement. Par ailleurs, la réanimation chirurgicale de l'Hôpital Laennec à Nantes possède un recrutement large, intéressant tout le département de la Loire-Atlantique et de Vendée. Malgré tout, une validation externe de nos résultats par d'autres centres est souhaitable.

Deuxièmement, cette étude n'a pas été conçue pour délimiter la néphrotoxicité appropriée du produit de contraste administré par voie intra-artérielle. En effet, l'artériographie étant l'examen de référence, nous n'avons pas pu contrôler l'incidence de l'insuffisance rénale par un groupe "sans artériographie".

Nous avons plutôt évalué le risque rénal associé aux agressions rénales qui accompagnent souvent l'artériographie. Nous avons choisi l'artériographie initiale comme indice pour évaluer l'incidence de l'IRA précoce après l'HSA car c'est une procédure qui peut précipiter la défaillance rénale mais aussi parce que c'est un marqueur temporel facilement reconnaissable. Dans la même lignée, nous avons

préféré le terme “IRA associé à l’artériographie” à “IRA induite par l’artériographie”. Fait intéressant, comme Lee et al. (43), nous n’avons trouvé aucun impact de la quantité et du type de produit de contraste sur l’incidence de l’IRA associée à l’artériographie. De plus, la réalisation de plusieurs artériographies n’est pas un facteur de risque d’insuffisance rénale aiguë dans notre population. Ce qui peut être interprété comme des indicateurs indirects d’une toxicité minimale du produit de contraste.

Troisièmement, nous n’avons pas utilisé strictement la définition KDIGO, puisque nous avons arbitrairement réduit, de 7 jours à 48 heures, la fenêtre de temps pour l’évolution relative de la créatininémie, soit l’un des trois critères de la définition KDIGO (45–47). Cette décision a facilité la détermination de l’IRA persistante, c’est-à-dire l’IRA qui persistait au-delà de la 48ème heure postopératoire (50). L’élargissement de la fenêtre temporelle, c’est-à-dire l’utilisation d’une définition plus sensible, aurait pu entraîner une incidence plus élevée de l’insuffisance rénale associée à l’artériographie.

Quatrièmement, nous avons dû exclure 51 patients de l’analyse multivariée des facteurs de risque d’insuffisance rénale aiguë par l’absence de données complètes. Il s’agit essentiellement de perte de données sur la diurèse dans les 48h après l’artériographie, notamment chez les patients les moins graves (WFNS 1, Fisher 1), restant moins de 24h en réanimation.

Enfin, cette étude est incapable de fournir des explications claires pour le lien que nous avons trouvé entre l’IRA et la sévérité initiale de l’état neurologique. Nous ne pouvons qu’émettre l’hypothèse que plus l’HSA est sévère, plus la survenue d’événements potentiellement néphrotoxiques tels que des convulsions et/ou une immobilisation prolongée (provoquant une rhabdomyolyse), une déshydratation, une septicémie, une cardiomyopathie et/ou une hypotension artérielle, et une hypoxémie (causée par une pneumonie et/ou un œdème pulmonaire neurogène) est fréquente.

e. Implication clinique et perspective

La relation de cause à effet entre l’exposition au produit de contraste et la survenue d’une insuffisance rénale aiguë est considérée par beaucoup comme une question non résolue et nécessitant davantage d’étude (22,89,90).

De plus, on ne peut pas nier l’existence d’un substratum physiopathologique à la préoccupation médicale. En effet, les études sur le rongeur ont montré un potentiel

néphrotoxique par différents mécanismes : la vasoconstriction, la formation de radicaux libres et une toxicité tubulaire directe (91,92). Mais ces modèles sont basés sur des produits de contraste hyperosmolaire et à des doses bien supérieures à celles utilisées chez l'homme.

Par ailleurs, il existe beaucoup de facteurs confondants dans la littérature sur la néphropathie induite par le produit de contraste. La majorité des études sont rétrospectives, entraînant en cas d'identification de patients à risque par les praticiens, une modification des pratiques (hydratation majorée, refus d'injection, etc) et de ce fait un biais de sélection potentiellement important. Ce biais pourrait masquer un réel effet du produit de contraste iodé notamment chez les populations les plus à risque. Dans notre étude, ce biais est probablement minime car le protocole de centre actuel n'exclut pas les patients à risque rénal élevé de la réalisation d'une artériographie.

Il semble que les altérations de fonction rénale attribuées au produit de contraste aient été surestimées dans plusieurs études. Ainsi, il a été démontré l'existence de mouvements de créatininémie importants durant une hospitalisation même sans injection de produits iodés (93–95).

Notre étude ne possède pas de groupe contrôle. Mais une étude de cohorte américaine multicentrique, contrôlée, rassemblant plus de 5 millions de patients suggère un effet négligeable du produit du contraste (21).

Dans une série de travaux, l'équipe de Mc Donald (35,96,97) et celle de Davenport (98,99) étudient, via des études rétrospectives contrôlées, dans des populations où la fonction rénale de base et les comorbidités étaient soigneusement recueillies, le taux d'incidence d'insuffisance rénale aiguë dans les 24 à 72h après l'imagerie. Après stratification sur la fonction rénale initiale, l'ajustement par un score de propension et l'utilisation de contrôle croisé en cas de répétition d'imagerie, aucune différence d'incidence n'a été montrée entre les 2 groupes.

Le cumul de ces études (35,93,96–101), issus de grands centres, suggère que le risque de néphropathie induite par le produit de contraste iodé, pour les patients à fonction rénale normale et ceux avec une atteinte modérée ($\text{DFG} > 30 \text{ ml/min/m}^2$), est extrêmement faible.

Face à nos résultats mettant en évidence uniquement des facteurs de risques non modifiables d'IRA, il serait intéressant d'évaluer - dans une population semblable à la nôtre - des stratégies thérapeutiques afin de réduire cette incidence. L'utilisation de solutés balancés ou le contrôle ionique plus strict semble être une piste possible afin d'améliorer le devenir rénal.

L'utilisation de N-acétylcystéine a montré des résultats contradictoires dans différentes études (102–105) mais aucune n'a été réalisée dans le cadre de l'artériographie après une HSA.

De même, l'administration de statines dans les heures précédant une coronarographie a été étudiée dans plusieurs études avec des résultats encourageants (106–108). Dans le cadre de l'HSA, son utilisation est en cours d'investigation pour la prévention du vasospasme (109–111) mais aucun travail n'a analysé son impact sur l'incidence de l'IRA associée à l'artériographie.

Enfin, d'autres pistes peuvent être évoquées (73), telle que l'utilisation de la théophylline (112).

5. Conclusion

Un quart de notre population a développé une insuffisance rénale aiguë, qui a persisté au-delà de la 48ème heure dans un tiers des cas. Dans les HSA les plus sévères (WFNS 4 et 5), l'incidence atteignait 40 %.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'administration de produit de contraste et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans notre population. Nous ne pouvons donc pas parler d'insuffisance rénale induite par l'artériographie dans notre cohorte mais uniquement d'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie. La survenue d'une IRA apparaît liée à la gravité de la présentation initiale.

Cette étude va dans le sens d'autres récentes études remettant en question la présence d'un effet cliniquement significatif du produit de contraste sur la fonction rénale (21,33,35,82,113).

Étant donné que les facteurs de risque de l'IRA que nous avons identifiés n'étaient pas modifiables, nos résultats encouragent la réalisation d'études évaluant les interventions (ou un ensemble d'interventions) visant à en atténuer son incidence.

Bibliographie

1. Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 1 mai 2019;76(5):588.
2. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 déc 2007;78(12):1365-72.
3. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* avr 2010;21(2):221-33.
4. Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet.* oct 2002;360(9342):1267-74.
5. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* avr 2011;10(4):349-56.
6. Langham J, Reeves BC, Lindsay KW, van der Meulen JH, Kirkpatrick PJ, Gholkar AR, et al. Variation in Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: A Study of Neurosurgical Units in UK and Ireland. *Stroke.* janv 2009;40(1):111-8.
7. Yarlagadda S, Rajendran P, Miss JC, Banki NM, Kopelnik A, Wu AHB, et al. Cardiovascular Predictors of In-Patient Mortality After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;5(2):102-7.
8. Zhao B, Yang H, Zheng K, Li Z, Xiong Y, Tan X, et al. Preoperative and postoperative predictors of long-term outcome after endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* juill 2016;126(6):1764-71.
9. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. 2005;366:9.
10. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ.* 18 janv 2018;j5745.
11. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical Complications After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* avr 2010;21(2):325-38.
12. Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res.* janv 2009;87(1):1-11.
13. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac Troponin Elevation, Cardiovascular Morbidity, and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Circulation.* nov 2005;112(18):2851-6.

14. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijndicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies: Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke*. oct 2010;41(10):2391-5.
15. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, et al. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. févr 2000;92(2):284-90.
16. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. *Neurología*. juill 2014;29(6):353-70.
17. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. juin 2012;43(6):1711-37.
18. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
19. Maher M, Schweizer TA, Macdonald RL. Treatment of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage.
20. Raya AK, Diringner MN. Treatment of Subarachnoid Hemorrhage. *Crit Care Clin*. oct 2014;30(4):719-33.
21. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016;7.
22. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. sept 2016;68(13):1465-73.
23. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast: *Crit Care Med*. avr 2008;36(Suppl):S204-11.
24. Prasad V, Gandhi D, Stokum C, Miller T, Jindal G. Incidence of Contrast Material-induced Nephropathy after Neuroendovascular Procedures. *Radiology*. déc 2014;273(3):853-8.
25. Mason RA, Arbeit LA, Giron F. Renal Dysfunction After Arteriography.
26. Nikonoff T, Skau T, Berglund J, Nyberg P, Spångberg-Viklund B, Larsson R. Effects of Femoral Arteriography and Low Osmolar Contrast Agents on Renal Function. *Acta Radiol*. janv 1993;34(1):88-91.
27. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. mai 2002;39(5):930-6.
28. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy after Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Outpatient Setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;6.
29. 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. *J Crit Care.* déc 2011;26(6):593-9.
30. Eagles ME, Powell MF, Ayling OGS, Tso MK, Macdonald RL. Acute kidney injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its effect on patient outcome: an exploratory analysis. *J Neurosurg.* sept 2020;133(3):765-72.
 31. Tujjar O, Belloni I, Hougardy J-M, Scolletta S, Vincent J-L, Creteur J, et al. Acute Kidney Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* avr 2017;29(2):140-9.
 32. Rumalla K, Mittal MK. Acute Renal Failure in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Nationwide Analysis of Hospitalizations in the United States. *World Neurosurg.* juill 2016;91:542-547.e6.
 33. Lakhal K, Ehrmann S, Robert-Edan V. Iodinated contrast medium: Is there a re(n)al problem? A clinical vignette-based review. *Crit Care.* déc 2020;24(1):641.
 34. Tao Y, Dong W, Li Z, Chen Y, Liang H, Li R, et al. Proteinuria as an independent risk factor for contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with stroke undergoing cerebral angiography. *J NeuroInterventional Surg.* mai 2017;9(5):445-8.
 35. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH, Davenport MS. Controversies in Contrast Material–induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? 2015;277(3)
 36. Myung JW, Kim JH, Cho J, Park I, Kim HY, Beom JH. Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Radiologic Management of Acute Ischemic Stroke in the Emergency Setting. *Am J Neuroradiol.* avr 2020;41(4):632-6.
 37. Sharma J, Nanda A, Jung RS, Mehta S, Pooria J, Hsu DP. Risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing endovascular treatment of acute ischemic stroke. *J NeuroInterventional Surg.* nov 2013;5(6):543-5.
 38. Loh Y, McArthur DL, Vespa P, Shi Z-S, Liebeskind DS, Jahan R, et al. The Risk of Acute Radiocontrast-Mediated Kidney Injury Following Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke Is Low. *Am J Neuroradiol.* oct 2010;31(9):1584-7.
 39. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J.* nov 1996;132(5):1049-50.
 40. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* nov 1990;89(5):615-20.
 41. Taliercio CP. Risks for Renal Dysfunction with Cardiac Angiography. *Ann Intern Med.* 1 avr 1986;104(4):501.
 42. Medalion B, Cohen H, Assali A, Vaknin Assa H, Farkash A, Snir E, et al. The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2010;139(6):1539-44.
 43. Lee HG, Kim W ki, Yeon JY, Kim JS, Kim KH, Jeon P, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Coil Embolization for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Yonsei Med J.* 2018;59(1):107.

44. Chavakula V, Gross BA, Frerichs KU, Du R. Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. oct 2013;19(2):157-60.
45. The ad-hoc working group of ERBP: Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1 déc 2012;27(12):4263-72.
46. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. juin 2020;97(6):1117-29.
47. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012; 2 (Suppl. 1): 141
48. Kellum JA, Zarbock A, Nadim MK. What endpoints should be used for clinical studies in acute kidney injury? *Intensive Care Med*. juin 2017;43(6):901-3.
49. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
50. on behalf of the Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16., Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. avr 2017;13(4):241-57.
51. Ray B, Rickert KL, Welch BG, White JA, Klinger DR, Boudreaux BP, et al. Development of Contrast-Induced Nephropathy in Subarachnoid Hemorrhage: a Single Center Perspective. *Neurocrit Care*. oct 2013;19(2):150-6.
52. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media. *J Am Coll Cardiol*. août 2006;48(4):692-9.
53. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) Study: A Randomized Double-Blind Trial of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 26 juin 2007;115(25):3189-96.
54. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol*. juill 1999;72(859):701-3.
55. Solomon R. Contrast Media: Are There Differences in Nephrotoxicity among Contrast Media? *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-8.
56. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, Bartholmai BJ, Cha SS, Rihal CS. Iodixanol Versus Low-Osmolar Contrast Media for Prevention of Contrast Induced Nephropathy: Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. août 2010;3(4):351-8.
57. Hsieh Y-C, Liu T-J, Liang K-W, Her H-Y, Lin W-W, Wang K-Y, et al. Iso-osmolar contrast medium better preserves short- and long-term renal function after cardiovascular catheterizations in patients with severe baseline renal insufficiency. *Int J Cardiol*. juill 2006;111(1):182-4.

58. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The Relative Renal Safety of Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media. *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2009;2(7):645-54.
59. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int.* nov 2005;68(5):2256-63.
60. Søvik S, Isachsen MS, Nordhuus KM, Tveiten CK, Eken T, Sunde K, et al. Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* avr 2019;45(4):407-19.
61. Robba C, Banzato E, Rebora P, Iaquaniello C, Huang C-Y, Wieggers EJA, et al. Acute Kidney Injury in Traumatic Brain Injury Patients: Results From the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury Study. *Crit Care Med.* janv 2021;49(1):112-26.
62. Prasad A, Hughston H, Michalek J, Trevino A, Gupta K, Martinez JP, et al. Acute kidney injury in patients undergoing endovascular therapy for critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* oct 2019;94(4):636-41.
63. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology.* 24 mai 2005;64(10):1805-6.
64. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, et al. Renal Safety of CT Angiography and Perfusion Imaging in the Emergency Evaluation of Acute Stroke. *Am J Neuroradiol.* nov 2008;29(10):1826-30.
65. Jia ZY, Wang SX, Zhao LB, Cao YZ, Shi HB, Liu S. Risk of Acute Kidney Injury with Consecutive, Multidose Use of Iodinated Contrast in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol.* 24 janv 2019;ajnr;ajnr.A5959v1.
66. Hall SL, Munich SA, Cress MC, Rangel-Castilla L, Levy EI, Snyder KV, et al. Risk of acute kidney injury associated with neuroimaging obtained during triage and treatment of patients with acute ischemic stroke symptoms. *J NeuroInterventional Surg.* déc 2016;8(12):1231-4.
67. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, Puetz V, Subramaniam S, Coutts SB, et al. Incidence of Radiocontrast Nephropathy in Patients Undergoing Acute Stroke Computed Tomography Angiography. *Stroke.* août 2007;38(8):2364-6.
68. Michel P, Amione-Guerra J, Sheikh O, Jameson LC, Bansal S, Prasad A. Meta-analysis of intravascular volume expansion strategies to prevent CONTRAST-ASSOCIATED acute kidney injury following invasive angiography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 13 nov 2020;ccd.29387.
69. Peter A, Pierre A, Sven-Göran F, Ruth S, Roland W, Joachim BK. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med.* 2003;9.
70. Pattharanitima P, Tasanarong A. Pharmacological Strategies to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-21.
71. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of Hydration in Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: A Randomized, Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* oct 2011;4(5):456-62.

72. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Musilli N, Grippo G, Ronco C, et al. Bioimpedance-Guided Hydration for the Prevention of Contrast-Induced Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* juin 2018;71(25):2880-9.
73. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-21.
74. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY-J, Jorgensen M, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *The Lancet.* mai 2014;383(9931):1814-23.
75. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of Contrast Media–Associated Nephropathy. *ARCH INTERN MED.* 2002;162:8.
76. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et al. Strategies to Reduce the Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol.* sept 2006;98(6):59-77.
77. Sadan O, Singbartl K, Kandiah PA, Martin KS, Samuels OB. Hyperchloremia Is Associated With Acute Kidney Injury in Patients With Subarachnoid Hemorrhage: *Crit Care Med.* août 2017;45(8):1382-8.
78. Kumar AB, Shi Y, Shotwell MS, Richards J, Ehrenfeld JM. Hyponatremia is a Significant Risk Factor for Acute Kidney Injury After Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Neurocrit Care.* avr 2015;22(2):184-91.
79. Mathis MR, Naik BI, Freundlich RE, Shanks AM, Heung M, Kim M, et al. Preoperative Risk and the Association between Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology.* mars 2020;132(3):461-75.
80. Maheshwari K, Turan A, Mao G, Yang D, Niazi AK, Agarwal D, et al. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia.* oct 2018;73(10):1223-8.
81. Sun LY, Beattie WS. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. *Perioper Med.*
82. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, Robert-Edan V, Cely C, Bell C, et al. Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med.* juin 2017;43(6):785-94.
83. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, et al. Neurons Over Nephrons.
84. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ, Wintermark M, Worrall BB, Southerland AM. Safety of Computed Tomographic Angiography in the Evaluation of Patients With Acute Stroke.
85. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 14 mai 2002;105(19):2259-64.

86. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute Renal Failure after Coronary Intervention: Incidence, Risk Factors, and Relationship to Mortality.
87. Prasad A, Rosenthal NA, Kartashov A, Knish K, Dreyfus J. Contemporary trend of acute kidney injury incidence and incremental costs among US patients undergoing percutaneous coronary procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* nov 2020;96(6):1184-97.
88. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al. Contemporary Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* janv 2014;7(1):1-9.
89. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *Ingelfinger JR, éditeur. N Engl J Med.* 30 mai 2019;380(22):2146-55.
90. Chandiramani R, Cao D, Nicolas J, Mehran R. Contrast-induced acute kidney injury. *Cardiovasc Interv Ther.* juill 2020;35(3):209-17.
91. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J.* 2 août 2012;33(16):2007-15.
92. Wong PCY, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* juill 2012;158(2):186-92.
93. Heller CA, Knapp J, Halliday J, O'Connell D, Heller RF, Heller CA, et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust.* sept 1991;155(5):329-32.
94. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background Fluctuation of Kidney Function Versus Contrast-Induced Nephrotoxicity. *Am J Roentgenol.* mars 2009;192(3):711-8.
95. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of Serum Creatinine Changes in the Absence of Iodinated Contrast Material: Implications for Studies of Contrast Nephrotoxicity. *Am J Roentgenol.* août 2008;191(2):376-82.
96. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous Contrast Material–induced Nephropathy: CONTRAST MEDIA. 2013;267(1):13.
97. 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.* avr 2014;271(1):65-73.
98. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast Material–induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate. *Radiology.* sept 2013;268(3):719-28.
99. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, Ellis JH. The Challenges in Assessing Contrast-Induced Nephropathy: Where Are We Now? *Am J Roentgenol.* avr 2014;202(4):784-9.
100. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous Contrast Medium–induced Nephrotoxicity: Is

- the Medical Risk Really as Great as We Have Come to Believe? *Radiology*. juill 2010;256(1):21-8.
101. Newhouse JH, RoyChoudhury A. Quantitating Contrast Medium–induced Nephropathy: Controlling the Controls. *Radiology*. avr 2013;267(1):4-8.
 102. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LRI, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol*. juin 2003;41(12):2114-8.
 103. Ferrario F, Barone MT, Landoni G, Genderini A, Heidemperger M, Trezzi M, et al. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy--a randomized controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 1 oct 2009;24(10):3103-7.
 104. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent–Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 20 juill 2000;343(3):180-4.
 105. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int*. avr 2004;65(4):1366-74.
 106. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetovec GW, et al. Usefulness of Statin Pretreatment to Prevent Contrast-Induced Nephropathy and to Improve Long-Term Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*.
 107. Patti G, Ricottini E, Nusca A, Colonna G, Pasceri V, D'Ambrosio A, et al. Short-Term, High-Dose Atorvastatin Pretreatment to Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Trial. *Am J Cardiol*. juill 2011;108(1):1-7.
 108. Zhang B-C, Li W-M, Xu Y-W. High-Dose Statin Pretreatment for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*. nov 2011;27(6):851-8.
 109. He J, Zhang L, Yu Y, Luo X, Wei M, Chen G, et al. Effects of clazosentan, cilostazol, and statins on aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. avr 2020;99(17):e19902.
 110. Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Effect of Statin Treatment on Vasospasm, Delayed Cerebral Ischemia, and Functional Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis Update. *Stroke [Internet]*. janv 2010
 111. Kramer AH, Fletcher JJ. Statins in the Management of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*. avr 2010;12(2):285-96.
 112. Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, et al. Effect of Theophylline on Contrast Material–induced Nephropathy in Patients with Chronic Renal Insufficiency: Controlled, Randomized, Double-blinded Study. *Radiology*. juin 2002;223(3):772-9.
 113. Ang TE, Bivard A, Levi C, Ma H, Hsu CY, Campbell B, et al. Multi-Modal CT in Acute Stroke: Wait for a Serum Creatinine before Giving Intravenous Contrast? No! *Int J Stroke*. oct 2015;10(7):1014-7.

Annexes

Score WFNS et Fisher

Grade	Echelle WFNS (Clinique)	Echelle Modifiée de Fisher (Tomodensitométrie)
I	Score de Glasgow 15	Pas de sang
II	Score de Glasgow 13 ou 14 sans déficit moteur	HSA minime, pas de sang dans les 2 ventricules latéraux
III	Score de Glasgow 13 ou 14 avec déficit moteur	HSA minime, présence de sang dans les 2 ventricules latéraux
IV	Score de Glasgow entre 7 et 12	HSA importante, pas de sang dans les 2 ventricules latéraux
V	Score de Glasgow < 7	

Acute kidney injury associated with initial invasive cerebral angiography after subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors and impact on patients' outcomes. A single-center retrospective observational study.

Abbreviated title (running head): Angiography-associated acute kidney injury after subarachnoid hemorrhage.

Dr Laureen GUILLEMIN, MD (1)

guilleminlaureen@gmail.com

Mr Thomas GORONFLOT, biostatistician (2)

thomas.goronflot@chu-nantes.fr

Prof. Hubert DESAL, MD, PhD (3)

hubert.desal@chu-nantes.fr

Prof. Bertrand ROZEC, MD, PhD (1, 4)

bertrand.rozec@chu-nantes.fr

Dr Karim LAKHAL, MD (1)

lakhal_karim@yahoo.fr

Affiliations:

¹: Service d'Anesthésie-Réanimation, hôpital Laënnec, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, F-44093, France

²: CHU de Nantes, INSERM CIC 1413, Pôle Hospitalo-Universitaire 11 : Santé Publique, Clinique des données, Nantes, France.

³: Department of Diagnostic and Therapeutic Neuroradiology, University Hospital of Nantes, Nantes, F-44093, France.

⁴: Institut du Thorax, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université de Nantes, Nantes, F-44093, France.

Corresponding author: Karim LAKHAL

lakhal_karim@yahoo.fr

Fax: +33 (0) 2 40 16 52 94

Tel: +33 (0) 6 43 43 72 77

Service d'Anesthésie-Réanimation ; Hôpital Laënnec ;

Centre hospitalier universitaire ; NANTES cedex 1 F-44093 ; FRANCE

Institution where the work was performed: University Hospital of Nantes, France (Department of Anesthesia and Critical Care and Biochemistry laboratory, Laënnec Hospital, University Hospital of Nantes).

ABSTRACT

BACKGROUND

After non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH), both digital subtraction angiography (DSA) and the patient's condition entail potential renal risks. However, the epidemiology of DSA-associated AKI (DSA-AKI) is poorly known in this setting. We aimed at determining the incidence of initial DSA-AKI in a large population of patients admitted to the ICU for SAH. As secondary objectives, we assessed 1) the risk factors for DSA-AKI, 2) the incidence of DSA-AKI that persists beyond the 48th hour, and 3) the impact of DSA-AKI on patients' outcomes.

METHODS

In this single-center retrospective study, patients were included if they underwent DSA within 48 hours after their admission to the ICU for SAH. Kidney Disease Improving Global Outcome definition for AKI was used. Persistent AKI was defined as a lack of decrease in the KDIGO stage from the 48th to the 60th hour after DSA. Risk factors for DSA-AKI, for hospital mortality and for poor renal outcome were determined using multivariate logistic regression. Renal outcome was assessed via the major adverse kidney events composite criterion at day 30.

RESULTS

Among 499 patients, all stage DSA-AKI occurred in 132 (26%): stage 1, 2 and 3 in 72 (14%), 44 (9%), and 16 (3%) patients, respectively. Renal replacement therapy was initiated within 7 days after DSA in 2 (0.4%) patients. DSA-AKI persisted after the 48th hour in 36% of DSA-AKI patients. WFNS >3 and eGFR at hospital admission <60 ml/min/1.73 m² were independently associated with the occurrence of DSA-AKI: aOR of 2.76 [95% 1.77-4.30] and 3.32 [1.17-9.46], respectively. ICU and hospital length of stay were longer in patients who developed DSA-AKI than in patients who did not: 16 [9-29] versus 12 [4-24] days (p=0.0003) and 21 [14-43] versus 16 [11-32] days (p=0.007), respectively.

There was an independent link between initial DSA-AKI and renal outcome as assessed by MAKE30 criteria (n=274 in the model).

CONCLUSIONS

One quarter of our population developed DSA-AKI and it persisted beyond the 48th hour in one third of cases. In most severe SAHs (WFNS 4-5), the incidence reached 40%. Since the risk factors we identified for DSA-AKI were non-modifiable, our findings encourage the conduction of studies assessing interventions (or a bundle of interventions) aiming at mitigating the incidence of DSA-AKI.

INTRODUCTION

After a non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH), digital subtraction angiography (DSA) allows the visualization of the cause of bleeding (e.g., aneurysm or arteriovenous malformation) and is often combined with a procedure - endovascular coiling and/or stenting - aiming at the prevention of the dreaded rebleeding ^{1,2}. Like other intra-arterial procedures (coronary, for instance), DSA is often deemed to be a risk for acute kidney injury (AKI) owing to high volume intra-arterial administration of contrast medium, catheter-related scraping of debris from the aorta that may cause emboli-related ischemia of the kidneys, and anesthesia-related arterial hypotension or hypoxemia ^{3,4}. It is noteworthy that, in the aftermath of SAH and along with the DSA, the patient is often exposed to several other potential renal insults: prior computed tomographic angiography (although the nephrotoxicity of intravenous modern contrast media is probably minimal ⁴⁻⁶), co-exposure to nephrotoxic medications (crystalloid-induced hyperchloremia for instance ⁷), rhabdomyolysis (related to recurrent seizure episodes and/or prolonged immobilization on a hard surface), dehydration-, sepsis-, cardiomyopathy- and/or sedation-related arterial hypotension, aspiration pneumonia- and/or neurogenic pulmonary edema-related hypoxemia. Owing to these potential confounders, we opted for the term “DSA-associated acute kidney injury (DSA-AKI)” rather than “DSA-induced AKI”.

Although AKI developing in patients with SAH during their hospital stay has been reported to be associated with negative outcomes ⁷⁻⁹, the incidence of DSA-AKI and its impact are poorly known in the specific setting of SAH. Studies conducted in patients admitted for stroke are poorly informative since they involve older patients with more comorbidities ^{10,11}. Among the few studies evaluating the incidence of AKI during the hospital stay of patients with SAH ^{7-9,12}, only two – to the best of our knowledge – reported the incidence of AKI occurring within the 2-3 days after DSA, i.e., attempted to delineate the incidence of DSA-AKI ^{13,14}. These previous studies suffer from several limitations: single-center retrospective design, limited size, lack of combination of the DSA with an endovascular intervention for the prevention of rebleeding, lack of analysis of the hydric balance and lack of use of the current consensual definition for AKI) ^{13,14}. Additional research efforts are therefore needed to fully depict the epidemiology of DSA-AKI after SAH.

The aim of this observational study was to determine the incidence of initial DSA-AKI in a large population of patients admitted to the ICU for SAH. The full currently recommended definition for AKI and a comprehensive collection of relevant data were used. As secondary objectives, we assessed 1) the risk factors for DSA-AKI, 2) the incidence of DSA-AKI that persisted beyond the 48th hour after the DSA, and 3) the impact of DSA-AKI on patients' outcomes: renal outcome at day 30, length of ICU and hospital stay, hospital mortality.

MATERIALS AND METHODS

Ethical considerations

The Ethics Committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care (Comité d’Ethique pour la Recherche en Anesthésie- Réanimation, reference 00010254–2020–072, April 24th 2020) approved the protocol of this retrospective study and waived the need for patient consent.

Patients

Consecutive adult patients admitted, from May 2014 to February 2020 to the ICU of Laënnec university hospital (Nantes, France) for non-traumatic SAH were included if they underwent a DSA within 48 hours after their admission. Patients were not included in the event of death 12 hours after the DSA, limitation of life-sustaining therapies, renal replacement therapy within 7 days before the DSA or missing/lack of plasma creatinine (pCr) measurement at hospital admission (baseline pCr) or within the timeframe “12 hours to 48 hours” after the DSA.

Management of SAH

All patients were managed in accordance with international guidelines ^{1,2}. For vasospasm prevention, nimodipine was administered during 21 days after admission to hospital.

At our institution, a reference center for SAH, DSA was routinely performed in all patients within 48 hours after the admission for non-traumatic SAH. It was undertaken under local (if the procedure was only a diagnostic one) or general anesthesia (if an endovascular prevention of rebleeding – coil embolization for instance - was attempted which was the case whenever feasible). The femoral artery route was preferred. Endovascular rather than surgical (aneurysm clipping for instance) prevention of rebleeding was the preferred first-line therapy unless a life-threatening cerebral hematoma prompted a craniotomy.

Collection of data

This is a retrospective study with data prospectively collected for routine care. Data (please see Table 1 and 2) were extracted from patients’ charts and from the radiology database. To limit inter-observer variability, a single investigator (LG) performed data extraction.

Endpoint Definition

DSA-AKI (primary endpoint)

If multiple DSAs were performed during the hospital stay, only the first DSA after admission was considered. DSA-AKI was defined according to the stage ≥ 1 of the Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) guidelines: within 48 hours after the initial DSA, increase in pCr of ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 0.3 mg/dL) and/or ≥ 1.5 x baseline pCr and/or urine volume < 0.5 mL/kg/h for 6 hours. Stage 2 DSA-associated AKI was defined as a doubling of baseline pCr and/or urine output < 0.5 mL/kg/h for ≥ 12 hours. Stage 3 was defined as a tripling of baseline pCr and/or an increase to 352 $\mu\text{mol/L}$ and/or urine output below 0.3 mL/kg/h for ≥ 24 hours or anuria for ≥ 12 hours and/or the need for renal replacement therapy within 7 days after DSA ¹⁵. Baseline pCr was the first measurement of pCr at hospital admission. All pCr measurements available within the 48 hours after the DSA were

analyzed for the main outcome and the worst change in pCr was considered. For the primary endpoint, relevant subgroups were determined *a priori*: aneurysmal/non-aneurysmal SAH, severe (WFNS grade 4-5)/non-severe SAH (WFNS grade 1-3).

Secondary endpoint

Transient/persistent DSA-AKI. Only for this very specific analysis, the KDIGO stage of DSA-associated AKI determined from H48 to H60 was compared, among patients who developed DSA-AKI, to that determined before H48. Transient AKI was defined as a decrease in the KDIGO stage over time. Otherwise, DSA-AKI was considered persistent¹⁶.

Renal outcome, hospital mortality, and length of ICU and hospital stay were respectively compared between patients developing DSA-AKI and those who did not. Renal outcome was assessed via the major adverse kidney events composite criterion at day 30 (MAKE30). Poor renal outcome was retained if ≥ 1 of the following components were met in the 30 days after initial DSA: death, need for renal replacement therapy and pCr at day 30 $\geq 200\%$ its level at hospital admission^{17,18}. The closest measurement of pCr to day 30 after the initial DSA was retained (if needed, a 10 days margin was tolerated). Only patients for whom MAKE30 could be fully determined were analyzed for this specific outcome.

Statistical tests

Categorical variables were expressed as effective and percentage for each modalities and compared using either the Chi-Square test or Fisher Exact test when the former was inapplicable. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation if normally distributed or median plus interquartile range (IQR) otherwise. Comparisons were made using Student t test and the Mann-Whitney-Wilcoxon test, respectively. Missing data were systematically presented and no imputation of missing data was realized, mainly due to the lack of information on their structure and typology.

In multivariate analysis, as each studied outcome was binary i.e. the occurrence of DSA-AKI, poor renal outcome at day 30 or hospital mortality, we use logistic regression to assess the association between covariates and outcome. To limit confusion in results interpretation, covariates (listed in Table 2) were selected by physicians based on their clinical knowledge coupled with a look at the univariate analysis by selecting suspected confusion factors associated with groups ($p < 0.20$). Final models were obtained by using backward selection minimizing Akaike Information Criterion (AIC).

A $p < 0.05$ was considered significant. Analyses were performed with R software version 4.0.4 (using the following non-exhaustive list of packages: *tidyverse* for data manipulation, *tableone* for tables generation, *stats* for backward selection algorithm and *epiDisplay* for computation of Odds ratios). This manuscript is in accordance with the STROBE statement for the reporting of observational studies in epidemiology.

Study size

For this epidemiological study, we opted for a convenience sample of nearly 500 patients. Patients were included backward from February 2020 and a study period of 5 years was anticipated.

Indeed, according to the institutional database, nearly one hundred patients fulfilled the inclusion criteria each year and a few patients were expected to be excluded.

RESULTS

Among 585 patients admitted for non-traumatic SAH at our ICU over the study period, 499 were analyzed. Reasons for exclusion are depicted in Figure 1.

Patients' characteristics are displayed in Tables 1 and 2. In the vast majority of patients, initial DSA was performed within the 48 h after admission to the ICU (n = 496 [99%]), under general anesthesia (n = 448 [90%]) and combined with an endovascular procedure for the prevention of rebleeding (n = 432 [87%]). Craniotomy was performed in 19 (4%) patients within the timeframe 24 h before/48 h after the DSA. A second DSA was performed within 48 h after the initial DSA in 16 (3%) patients.

Incidence of DSA-AKI

All stage DSA-AKI occurred in 132 (26%): stage 1, 2 and 3 in 72 (14%), 44 (9%), and 16 (3%) patients, respectively. Renal replacement therapy was initiated within 7 days after DSA in 2 (0.4%) patients.

Incidence of persistent DSA-AKI

Among the 132 patients who developed DSA-AKI, the latter persisted beyond the 48th hour in 45 patients (36%, 6 patients with missing data), i.e., in 9% of the whole population.

Risk factors for DSA-AKI

All patients had a CT-angiography with IV contrast medium administration within the 48 hours before the DSA. Univariate analysis revealed that the incidence of DSA-AKI was similar with respect to the cause of SAH : 105/414 (26%) and 27/85 (32%) in aneurysmal and non-aneurysmal SAH, respectively (p = 0.22). The incidence was higher in more severe (World Federation of Neurosurgeons Scale [WFNS] grade IV-V) than in less severe SAH (I-II-III) : 66/168 (39%) versus 66/331 (20%), p < 0.0001. Consistent results were found for other indicators of SAH initial severity: Glasgow score, Fisher grade, Simplified Acute Physiology Score II, need for craniotomy, lack of need for tracheal intubation before the DSA procedure (Tables 1 and 2). Multivariate analysis (Table 3) revealed that only WFNS > 3 and eGFR at hospital admission < 60 ml/min/1.73 m² were independently associated with the occurrence of DSA-AKI: aOR of 2.76 [95% 1.77 - 4.30] and 3.32 [1.17 - 9.46], respectively.

Impact of DSA-AKI on patients' outcomes

ICU and hospital stay were longer in patients who developed DSA-AKI than in patients who did not: 16 [9 - 29] versus 12 [4 - 24] days (p = 0.0003) and 21 [14 - 43] versus 16 [11 - 32] days (p = 0.007), respectively.

Hospital mortality was higher in patients who developed DSA-AKI : 22 (17%) versus 26 (7%) patients, p = 0.001. Multivariate analysis is detailed in Supplemental Table 1. The occurrence of DSA-AKI was not independently associated with survival. Indeed, in the final model (453 patients), the covariates associated with the outcome "being discharged alive" were WFNS > 3 (aOR=0.14 [0.06 -

0.37], $p < 0.001$), craniotomy (24h before to 48h after the initial DSA, aOR = 0.23 [0.07 - 0.70], $p = 0.009$), peak of natremia during the ICU stay $>$ median (aOR = 0.30 [0.11 - 0.84], $p = 0.022$), and treated vasospasm (aOR = 2.13 [1.02 - 4.44], $p = 0.043$).

MAKE30 criteria were met in 41 (13%) out of the 308 patients analyzed for this poor renal outcome: death before day 30 in 38 patients, RRT in 6 patients, pCr at day 30 \geq 200% its baseline level in 2 patients. MAKE30 criteria were more frequently met in patients who developed DSA-AKI than in those who did not : 21 (22%) versus 20 (9%), $p = 0.002$. In multivariate analysis (Supplemental Table 2, 274 patients in the final model), initial DSA-AKI (aOR = 0.38 [0.16 - 0.89], $p = 0.025$), WFNS grade $>$ 3 (aOR = 0.20 [0.06 - 0.62], $p = 0.005$), and chloremia (peak during the ICU stay) $>$ median (aOR = 0.18 [0.05 - 0.62], $p = 0.007$) were independently associated with a bad renal outcome whereas treated vasospasm (aOR = 4.55 [1.82 - 11.40], $p < 0.001$) was associated with good renal outcome.

DISCUSSION

The main findings of this study are that initial DSA-AKI was frequent (one quarter of our population) and it persisted beyond the 48th hour in one third of cases. WFNS $>$ 3 and eGFR $<$ 60 ml/min/1.73 m² at hospital admission were independently associated with the occurrence of DSA-AKI. Last, DSA-AKI was associated with poor renal outcome.

Among the few studies evaluating the incidence of AKI during the hospital stay of patients with SAH ⁷⁻⁹, we are aware of only two studies reporting the incidence of AKI that occurred within the 2-3 days after DSA. The reported incidence, 3% ¹⁴ and 7% ¹³ was markedly lower than the incidence we herein report (26%), probably because these previous studies used a definition of AKI that lacked sensitivity since they disregarded the urine output. Along with change in creatinine, urine output is part of the current consensual definition for AKI ¹⁵, the one we used. In addition, in one of these 2 retrospective single center previous studies, DSA was combined with coiling in only 18% of patients ¹⁴. An additional study assessed AKI following contrast administration in 75 patients with SAH. However, in the overall incidence reported by its authors (4%), there was neither distinction of the route of contrast medium administration (intravenous or intra arterial) nor distinction of the time elapsed since bleeding, making comparisons with our findings unreasonable ¹².

Our finding that poor initial neurological status is a risk factor for DSA-AKI is in line with Lee et al.'s results ¹³. In addition, we found that low initial eGFR was also a risk factor for DSA-AKI. Of note, both are non-modifiable risk factors.

Treated vasospasm was associated with a higher likelihood of being discharged alive and of having a good renal outcome at day 30. The advanced hypothesis for this somewhat counterintuitive finding is that, as cerebral vasospasm frequently occurs a few days after the bleeding, the fact that vasospasm was treated indicates that the patient survived the early critical phase. Of note, good renal outcome was assessed via the MAKE30 criteria which include a survival criterion. In addition, we cannot exclude that correct hydration and induced hypertension, as pivotal treatments for vasospasm, were beneficial to the kidney.

Study strengths

Major strengths of the present study are its size (499 patients whereas the 2 above mentioned studies included 104 and 192 patients), the use of the full currently recommended definition for AKI (including the urine output criterion), and a comprehensive collection of relevant data. Furthermore, we not only determined the incidence of DSA-AKI but also distinguished its persistence from its transient nature. We also assessed the risk factors for DSA and its impact on patients' outcomes.

Study limitations

First, this is a retrospective study conducted in a single center. However, we used patients' medical charts which are, especially in the ICU, rich of data collected prospectively. External validation of our findings is desirable.

Second, this study was not designed to delineate the proper nephrotoxicity of the contrast medium administered intra-arterially. We rather assessed the renal risk associated with all the renal insults that often come along with DSA. We chose initial DSA as an index to assess the incidence of early AKI after SAH because it is a procedure which may precipitate AKI⁴ but also because it is an easily recognizable time point. In the same line, we preferred the term "DSA-associated AKI" to "DSA-induced AKI". Interestingly, as Lee et al.¹³, we did not find any impact of the amount and the type of contrast media on the incidence of DSA-AKI. This could be perceived as an indirect indicator of minimal toxicity of the contrast medium.

Third, we did not strictly use the KDIGO definition, since we arbitrarily reduced, from 7 days to 48 hours, the time window for the relative change in pCr, i.e., for one of the three criteria of the KDIGO definition¹⁵. The 48 hours time window eased the delineation of persistent DSA-AKI, i.e., DSA-that persisted beyond the 48th postprocedural hour¹⁶. Enlarging the time window, i.e., using a more sensitive definition, could have yielded higher incidence of DSA-AKI. This would have reinforced our conclusion that DSA-AKI after SAH is a frequent issue.

Last, this study is unable to provide clear explanations for the link we found between DSA-AKI and the initial severity of the neurological status. We can only hypothesize that the more severe the SAH the more frequent the occurrence of potentially nephrotoxic events such as seizures and/or prolonged immobilization (causing rhabdomyolysis), dehydration-, sepsis-, cardiomyopathy- and/or sedation-related arterial hypotension, and aspiration pneumonia- and/or neurogenic pulmonary edema-related hypoxemia.

CONCLUSION

One quarter of our population developed DSA-AKI and it persisted beyond the 48th hour in one third of cases. In most severe SAHs (WFNS 4-5), the incidence reached 40%. Since the risk factors we identified for DSA-AKI were non-modifiable, our findings encourage the conduction of studies assessing interventions (or a bundle of interventions) aiming at mitigating the incidence of DSA-AKI.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* Sep; 15: 211–40.
2. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1711–1737.
3. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018; 28: 2845–2855.
4. Lakhal K, Ehrmann S, Robert-Edan V. Iodinated contrast medium: Is there a re(n)al problem? A clinical vignette-based review. *Crit Care Lond Engl* 2020; 24: 641.
5. Lakhal K, Robert-Edan V, Ehrmann S. In the Name of Contrast-Induced Acute Kidney Injury.... *Chest* 2020; 157: 751–752.
6. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, et al. Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 785–794.
7. Sadan O, Singbartl K, Kandiah PA, et al. Hyperchloremia Is Associated With Acute Kidney Injury in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *Crit Care Med* 2017; 45: 1382–1388.
8. Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study. *Stroke* 2009; 40: 2375–2381.
9. Kumar AB, Shi Y, Shotwell MS, et al. Hypernatremia is a significant risk factor for acute kidney injury after subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis. *Neurocrit Care* 2015; 22: 184–191.
10. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1365–1372.
11. Myung JW, Kim JH, Cho J, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Radiologic Management of Acute Ischemic Stroke in the Emergency Setting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 632–636.
12. Ray B, Rickert KL, Welch BG, et al. Development of contrast-induced nephropathy in subarachnoid hemorrhage: a single center perspective. *Neurocrit Care* 2013; 19: 150–156.
13. Lee HG, Kim WK, Yeon JY, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Coil Embolization for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Yonsei Med J* 2018; 59: 107–112.
14. Chavakula V, Gross BA, Frerichs KU, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013; 19: 157–160.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012; 2 (Suppl. 1): 141.
16. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 241–257.
17. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 829–839.
18. Kellum JA, Zarbock A, Nadim MK. What endpoints should be used for clinical studies in acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2017; 43: 901–903.

Table 1. Patients' characteristics at hospital admission.

	No DSA-AKI N=367	DSA-AKI N=132	p	Missing values (%)
Age (years)	57 [50-68]	59 [50-70]	0.262	0.0
Female	229 (46%)	67 (51%)	0.026	0.0
Body mass index (kg/m ²)	24±4	26±5	<0.001	2.0
Comorbidities				
Arterial hypertension ¹	95 (26 %)	46 (35 %)	0.065	0.8
Dyslipidemia ¹	41 (11 %)	24 (18 %)	0.057	0.0
Diabetes mellitus (type I) ¹	1 (0.3 %)	0 (0 %)	1.000	0.2
Diabetes mellitus (type II) ¹	10 (3 %)	6 (5 %)	0.465	0.2
Ongoing smoking	155 (42 %)	48 (36 %)	0.283	0.0
Peripheral vascular disease	12 (3 %)	5 (4 %)	0.999	0.2
Chronic kidney disease	4 (1 %)	5 (4 %)	0.107	0.4
Cirrhosis	2 (0.5 %)	4 (3 %)	0.075	0.2
Plasma creatinine at hospital admission (µmol/L)	60 [51-74]	63 [51-79]	0.145	1.4
eGFR at hospital admission	98 [87-107]	95 [85-107]	0.27	0.0
<60 ml/min/1,73 m ²	15 (54 %)	13 (46 %)	0.014	0.0
Cause of the non-traumatic SAH			0.587	0.0
Aneurysm	309 (84 %)	105 (80 %)		
SAH of unknown etiology	32 (9 %)	16 (12 %)		
Arteriovenous malformation	9 (3 %)	5 (4 %)		
Other	17 (5 %)	6 (5 %)		
Glasgow score ²	15 [12-15]	13 [7-15]	<0.001	0.0
WFNS grade			<0.0001	0.0
WFNS I-II-III	278 (76 %)	74 (56 %)		
WFNS IV-V	89 (24 %)	58 (44 %)		
Fisher grade			0.0001	0.0
I-II	89 (24 %)	11 (8 %)		
III-IV	278 (76 %)	121 (92 %)		
SAPS II	23 [15-36]	30 [21-44]	<0.001	0.0
Hemoglobinemia at hospital admission (g/dL)	13.6 [12.5-14.6]	13.6 [12.5-14.7]	0.734	1.2

Legend: CT, computed tomography ; DSA, digital subtraction angiography; DSA-AKI, DSA-associated acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-epi equation); IV, intravenous. SAH, subarachnoid hemorrhage; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II ; WFNS, World Federation of Neurosurgeons Scale.

¹: treated with specific medication.

²: worst value within the 24 hours after hospital admission (before sedation, if any).

Results are expressed as effective (%), mean ± sd or median [1st – 3rd quartiles]

TABLE 2. Initial digital subtraction angiography (DSA): periprocedural characteristics.

	No DSA-AKI N=367	DSA-AKI N=132	p	Missing values (%)
Time from ICU admission to initial DSA <48 h	365 (99 %)	131 (99 %)	0.787	0.0
Combination of initial DSA with an endovascular intervention for the prevention of rebleeding	322 (88 %)	110 (83 %)	0.261	0.0
Type of intra-arterial contrast medium			0.851	0.4
Xenetix	313 (86 %)	115 (87 %)		
Visipaque	50 (14 %)	17 (13 %)		
Other	2 (0.6 %)	0 (0 %)		
Volume of intra-arterial contrast medium (mL)	128 [108-160]	136 [111-165]	0.219	0.8
CT-scan with IV contrast medium				
within 48 h <i>before</i> the initial DSA	1 [1-1]	1 [1-1]	0.354	0.0
within 48 h <i>after</i> the initial DSA	0 [0-1]	0 [0-1]	0.973	0.0
Additional DSA within 48 h after the initial DSA	12 (3 %)	4 (3 %)	0.893	0.0
Nephrotoxic medication within 24 h before/24 h after the initial DSA ¹ (n [%])	61 (17 %)	25 (19 %)	0.55	0.0
General anesthesia during the initial DSA	325 (88.6)	123 (93.2)	0.181	0.0
Tracheal intubation specifically for the initial DSA, i.e., tracheal intubation being not necessary beforehand	219 (60 %)	66 (50 %)	0.068	0.0
Duration of the initial DSA procedure (minutes)	140 [115-170]	140 [110-178]	0.779	3.9
Arterial hypotension during the initial DSA ²	166 (46.2)	43 (34.4)	0.028	3.0
IV fluids during the initial DSA (mL)	650 [602-1150]	650 [350-1125]	0.005	0.6
IV fluids				
Within 24 h <i>before</i> the initial DSA (mL)	1 000 [438-1650]	1 100 [500-2010]	0.064	0.6
Within 24 h <i>after</i> the initial DSA (mL)	2 340 [1795-3040]	2 340 [1885-3080]	0.488	1.0
Urine output				
The day of initial DSA (mL)	2 250 [1750-3 000]	1 500 [1081-2 238]	<0.001	1.4
Day 1 after initial DSA (mL)	2 200 [1700-2 900]	1 400 [1100-1 885]	<0.001	5.3
Day 2 after initial DSA (mL)	2 493 [1800-3200]	1 750 [1240-2460]	<0.001	22.1
Sepsis ³	59 (16 %)	33 (25 %)	0.032	0.8
Tako-Tsubo Syndrom ⁴	10 (3 %)	5 (4 %)	0.752	0.2
Cerebral vasospasm early in the ICU stay ⁵	22 (6 %)	7 (5 %)	0.941	0.0
External ventricular drain inserted within 24 h before/48 h after the initial DSA	128 (35 %)	75 (57 %)	<0.001	1.0
Craniotomy within 24 h before/48 h after the initial DSA	9 (3 %)	10 (8 %)	0.018	0.4
Serum sodium (highest level within 24 h before/48 h after the initial DSA)	141 [139-144]	142 [140-146]	0.034	0.0
Serum chloride (highest level within 24 h before/48 h after the initial DSA)	105 [102-109]	106 [103-111]	0.114	0.0

Legend: DSA, digital subtraction angiography; DSA-AKI, DSA-associated acute kidney injury; SAH, subarachnoid hemorrhage ; WFNS, World Federation of Neurosurgeons Scale; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II ; CT, computed tomography ; IV, intravenous.

1: among non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosids, renin angiotensin inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, mannitol, other diuretics, vancomycin, lithium.

2: mean arterial pressure <65 mmHg during ≥15 minutes.

3: ongoing antimicrobial therapy at the time of initial DSA.

4: treated with inotropic drug at the time of DSA or within the 48 hours after.

5: specifically treated at the time of DSA or within the 48 hours after.

Results are expressed as effective (%), mean ± sd or median [1st – 3rd quartiles]

Table 3. Risk factors for DSA-AKI.

Variables	INITIAL MODEL Crude OR [95%CI]	FINAL MODEL Adjusted OR [95%CI]	P value (LR test)
volume of contrast medium >75 th percentile ¹	1.33 [0.81 – 2.18]	1.53 [0.93 - 2.52]	0.099
≥1 nephrotoxic drug ²	1.31 [0.49 – 3.49]		
Infection ³	1.93 [1.16 – 3.22]		
WFNS > 3	2.67 [1.64 – 4.03]	2.76 [1.77 - 4.30]	< 0.001
eGFR at hospital admission <60 ml/min/1.73 m ²	2.52 [1.11 – 5.73]	3.32 [1.17 - 9.46]	0.025
Arterial hypotension during the initial DSA ⁴	0.56 [0.36 – 0.89]		
IV fluids infused within 24 h before & during the DSA	1.00 [0.99 – 1.00]		
Serum chloride (highest level within 24 h before/48 h after the initial DSA)	1.04 [1.00-1.08]		

Legend. DSA, digital subtraction angiography; DSA-AKI, DSA-associated acute kidney injury; ICU, intensive care medicine; OR, odds ratio; WFNS, World Federation of Neurosurgeons Scale; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-epi equation).

¹: volume of intra-arterial contrast medium above the 75th percentile of the volume infused over the whole population.

²: exposure to ≥1 nephrotoxic medication (within 24 h before/24 h after the initial DSA)

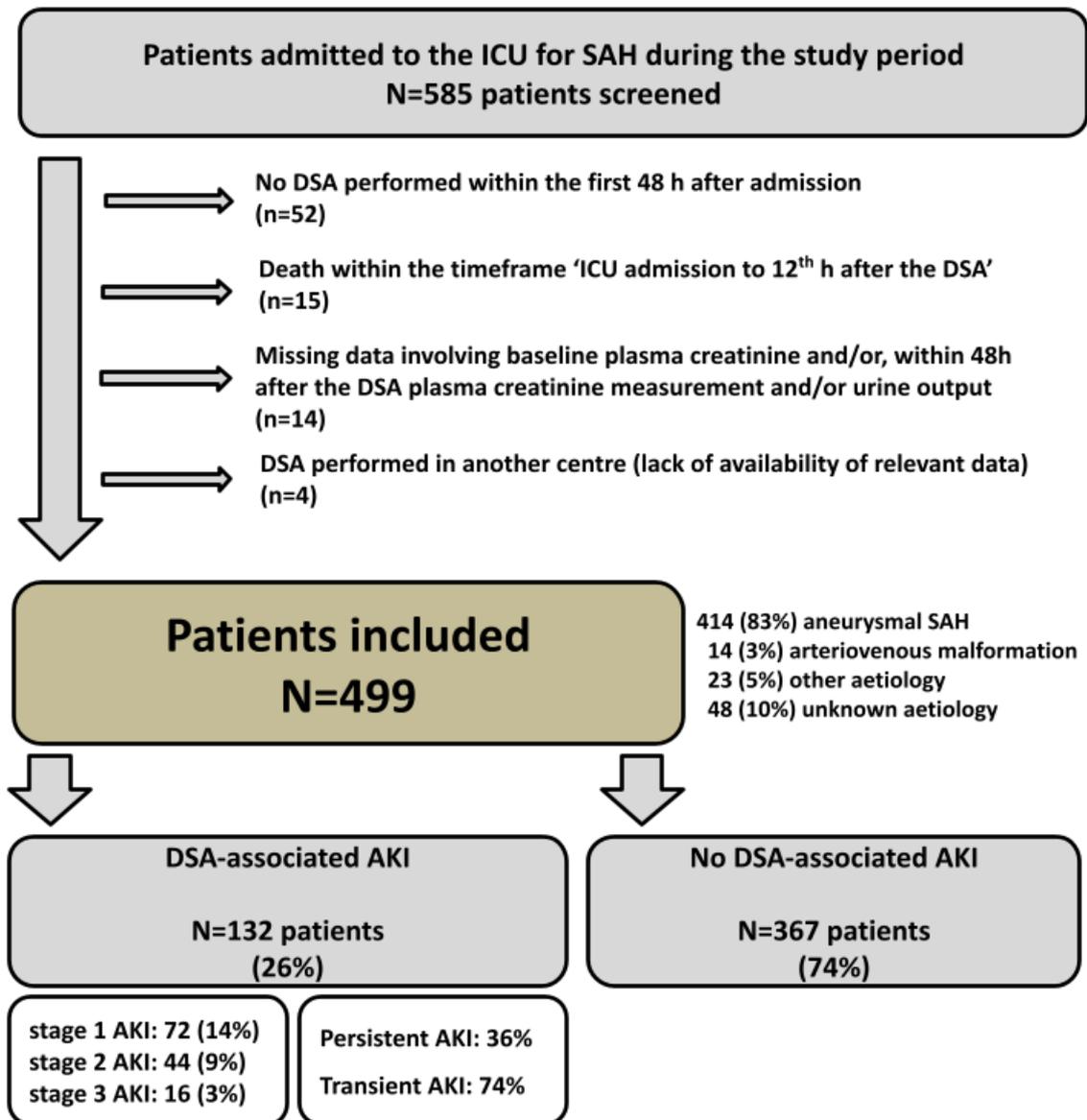
³: administration of systemic antimicrobial therapy from initial DSA to 48 h after (as an indicator of infection).

⁴: mean arterial pressure <65 mmHg during ≥15 minutes.

After exclusion due to missing values, this model was built using data from 433 patients.

P value was determined with the Log-likelihood ratio test (L-R) test.

Figure 1. Study flow chart.



Legend: AKI, acute kidney injury; DSA, digital subtraction angiography; ICU, intensive care medicine; SAH, subarachnoid hemorrhage.

AKI was staged according to Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) guidelines.

Persistent AKI refers to AKI that persisted beyond the 48th hour after the DSA.

ONLINE SUPPLEMENT

Supplemental Table 1. Covariates associated with the outcome “discharged alive from the hospital”.

Variables	INITIAL MODEL	FINAL MODEL	P value (LR test)
	Crude OR [95%CI]	Adjusted OR [95%CI]	
Age >60 years old	0.57 [0.30 – 1.08]	0.55 [0.27 – 1.12]	0.098
WFNS ≥ 3	0.08 [0.03 – 0.19]	0.14 [0.06 – 0.37]	< 0.001
Aneurysmal SAH	1.62 [0.62 – 4.26]		
Periprocedural craniotomy ¹	0.11 [0.04 – 0.29]	0.23 [0.07 – 0.70]	0.009
DSA-AKI ²	0.39 [0,21 - 0,75]		
Infection during the ICU stay ³	0.17 [0.08 – 0.36]		
Vasospasm ⁴	0.87 [0.46 – 1.65]	2.13 [1.02 – 4.44]	0.043
Natremia (peak during the ICU stay) > median	0.12 [0.05 – 0.29]	0.30 [0.11 – 0.84]	0.022

Legend. DSA, digital subtraction angiography; DSA-AKI, DSA-associated acute kidney injury; ICU, intensive care medicine; OR, odds ratio; SAH, subarachnoid hemorrhage; WFNS, World Federation of Neurosurgeons Scale.

¹: “periprocedural” refers to 24 h before/ 48 h after the DSA.

²: initial DSA

³: administration of systemic antimicrobial therapy during the ICU stay (as an indicator of infection).

⁴: treated with at least induced arterial hypertension.

After exclusion due to missing values, this model was built using data from 453 patients. P value was determined with the Log-likelihood ratio test (L-R) test.

Supplemental Table 2. Covariates associated with “good renal outcome”.

Variables	INITIAL MODEL	FINAL MODEL	P value (LR test)
	Crude OR [95%CI]	Adjusted OR [95%CI]	
eGFR at hospital admission <60 ml/min/1.73 m ²	0.32 [0.12 - 0.83]		
WFNS > 3	0.13 [0.05 - 0.34]	0.20 [0.06 - 0.62]	0.005
DSA-AKI ¹	0.36 [0.18 - 0.74]	0.38 [0.16 - 0.89]	0.025
Infection during the ICU stay ²	0.52 [0.23 - 1.15]		
Vasospasm ³	2.93 [1.38 - 6.22]	4.55 [1.82 - 11.40]	< 0.001
Chloremia (peak during the ICU stay) > median	0.17 [0.06 - 0.50]	0.18 [0.05 - 0.62]	0.007
Natremia (peak during the ICU stay) > median	0.25 [0.09 - 0.66]		
Total number of DSAs and CT-angiographies during the ICU stay > median.	1.41 [0.68 - 2.91]	2.30 [0.85 - 6.22]	0.098

Legend. DSA. digital subtraction angiography; DSA-AKI. DSA-associated acute kidney injury; eGFR. estimated glomerular filtration rate (CKD-epi equation); ICU. intensive care medicine; OR. odds ratio; SAH. subarachnoid hemorrhage; WFNS. World Federation of Neurosurgeons Scale.

¹: initial DSA.

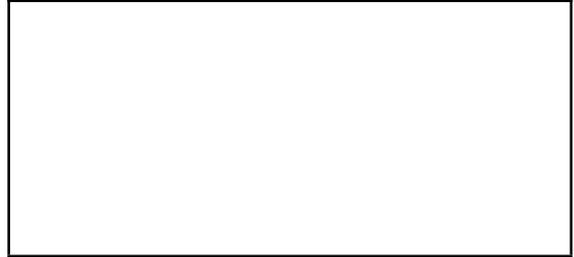
²: administration of systemic antimicrobial therapy during the ICU stay (as an indicator of infection).

³: treated with at least induced arterial hypertension.

After exclusion due to missing values, this model was built using data from 308 patients.

P value was determined with the Log-likelihood ratio test (L-R) test.

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



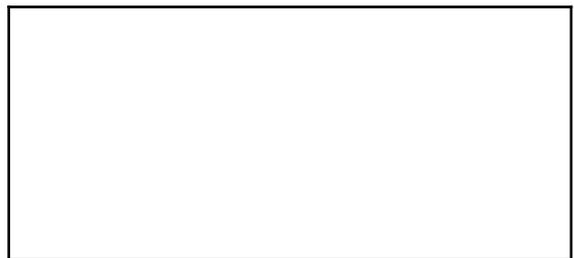
Professeur Bertrand Rozec

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



Docteur Karim LAKHAL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Évaluation de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë associée à l'artériographie après une hémorragie sous arachnoïdienne

RÉSUMÉ

Après une hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique, les patients sont à risque de multiples agressions rénales dont l'artériographie initiale. Cependant l'épidémiologie de l'IRA associée à l'artériographie est mal connue dans ce contexte. Dans cette étude de cohorte rétrospective, l'incidence et les facteurs de risque de l'insuffisance rénale aiguë ainsi que l'impact à 30 jours, ont été étudiés dans une population de 499 patients hospitalisés en réanimation au CHU de Nantes pour une hémorragie sous arachnoïdienne et ayant eu une artériographie diagnostique ou thérapeutique. Parmi nos patients, 26% ont déclaré une insuffisance rénale aiguë sans que l'on puisse mettre en évidence d'association avec l'injection de produit de contraste. Les principaux facteurs de risque identifiés sont la gravité initiale ainsi qu'une altération de la fonction rénale pré-existante. Cette insuffisance rénale aiguë était associée à un moins bon devenir rénal ainsi qu'à une durée de séjour en réanimation et à une mortalité plus élevée.

ABSTRACT

After a nontraumatic subarachnoid hemorrhage, patients are at risk of multiple kidney injury including the initial arteriography. However, the epidemiology of AKI associated with arteriography is poorly understood in this context. In this retrospective cohort study, the incidence and risk factors of acute renal injury, as well as the impact at 30 days, were studied in a population of 499 patients hospitalized in intensive care at the Nantes University Hospital for a subarachnoid hemorrhage and who had a diagnostic or therapeutic arteriography. Among our patients, 26% declared an acute renal injury without any evidence of association with the injection of contrast product. The main risk factors identified are initial severity as well as pre-existing renal impairment. This acute renal injury was associated with poorer renal outcome as well as increased ICU stay and mortality.

MOTS-CLÉS

Hémorragie sous arachnoïdienne, artériographie, insuffisance rénale aiguë, facteur de risque, produits de contrast iodés, devenir rénal, mortalité.