

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2013

N° : 069

THESE

POUR LE

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Qualification en médecine générale

Par Julien MARLIER
Né le 12 février 1985 à Rouen (76)

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 18 Septembre 2013

EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE APRES REALISATION
D'UN SCANNER EN URGENCE : DOIT-ON ENCORE CRAINDRE LA
NEPHROTOXICITE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODES ?

Président :	POTEL Gilles
Directeur de thèse :	SEGARD Julien
Membres du jury :	HOURLMAN Maryvonne DUPAS Benoit TREWICK David

2013

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles POTEL :

Vous êtes la première personne à m'avoir accueilli en tant que nouvel interne. J'ai eu le plaisir de faire une grande partie de ma formation au sein de votre service des Urgences, et c'est grâce à ce même service que j'ai trouvé ma vocation.

Pour clore mon parcours qui fût, je trouve, heureux et intense, vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Pour tout cela, je vous remercie.

A Monsieur le Professeur Benoît DUPAS :

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.

Soyez assuré de toute ma gratitude.

A Madame le Professeur Maryvonne HOURMAN :

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.

Soyez assurée de toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur David TREWICK :

Tu m'as fait l'honneur de participer à l'élaboration de ce travail, et c'est avec plaisir que je me suis attaché à son accomplissement. Sans tes idées, nous n'en serions jamais arrivés jusque-là. Je t'en remercie.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Julien SEGARD :

Qu'il me soit permis de te remercier pour l'attention que tu m'as portée durant ces années. Tu as toujours été d'une aide précieuse et d'une très grande disponibilité. Ton esprit éclairé m'a guidé et a su trouver les remarques les plus pertinentes. Grâce à toi, ce travail qui fut parfois lourd et fastidieux m'a paru bien plus léger.

A Monsieur le Docteur Emmanuel MONTASSIER :

Pour tous ces chiffres et ton engagement, je voudrais te remercier.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
1. INTRODUCTION.....	6
2. GÉNÉRALITÉS.....	7
2.1 LA NEPHROPATHIE INDUITE PAR PRODUIT DE CONTRASTE	7
2.1.1 Définition.....	7
2.1.2 Limitation de cette définition.....	7
2.1.3 Épidémiologie.....	8
2.1.4 Physiopathologie.....	9
2.1.5 Les facteurs de risques.....	10
a) Facteur liés au patient.....	10
b) Facteurs influençables par l'opérateur	12
1. Types de produits de contraste	12
2. Le volume d'injection.....	13
2.1.6 Mesures préventives applicables.....	14
a) Traitements actifs	14
1. L'hydratation intraveineuse	14
Chlorure de sodium 9 pour 1000.....	14
Bicarbonate de sodium.....	15
2. La N-acétylcystéine	15
3. La théophylline	15
4. L'hydratation per os	15
b) Arrêt des médicaments néphrotoxiques.....	16
2.2 LA CORONAROGRAPHIE	16
2.3 REVUE DE LA LITTÉRATURE	19
2.3.1 Insuffisance rénale imputée aux de produit de contraste iodés.....	19
2.3.2 Insuffisance rénale non imputée aux produits de contraste iodés	21
3. MATERIELS & METHODES	24
3.1 BUT DE L'ETUDE	24
3.2 TYPE D'ETUDE.....	24
3.3 DEPARTEMENT DE RECHERCHE	24
3.4 DUREE D'INCLUSION	24
3.5 RECUEIL DES DONNEES.....	24

3.5 DEFINITION DES GROUPES	25
3.6 CRITERES D'INCLUSION	26
3.7 CRITERES D'EXCLUSION	26
3.8 MESURE DE LA CREATININEMIE	26
3.9 CALCUL DE LA CLAIRANCE	27
3.10 DECISION D'UTILISATION DES PDC	27
3.11 MESURE DE LA DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE	28
3.12 TECHNIQUES STATISTIQUES	28
3.13 CRITERES DE JUGEMENT	29
3.13.1 Critère de Jugement Principal.....	29
3.13.2 Critère de Jugement Secondaire.....	29
4. RESULTATS.....	30
4.1 NOMBRE DE PATIENTS INCLUS ET TYPES DE SCANNERS REALISES	30
4.2 ANALYSE COMPARATIVE DES GROUPES	32
4.3 ANALYSE COMPARATIVE DE LA DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE.....	34
4.4 IMPACT DE L'INJECTION DE PDCI SUR LA DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE	38
4.5 FACTEURS PREDICTIFS D'UNE DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES PATIENTS AYANT BENEFICIE D'UN SCANNER AVEC INJECTION DE PDCI	38
4.5.1 Avec une analyse en régression univariée.....	39
4.5.2 Avec une analyse en régression multivariée	40
4.6 NOMBRE DE PATIENTS AYANT PRESENTE UNE DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE AYANT NECESSITE LE RECOURS EN URGENCE A UNE EPURATION -EXTRARENAL	41
5. DISCUSSION	42
5.1 PERTINENCE DE LA DEFINITION DES CM-AKI	42
5.2 LIMITES DE L'ETUDE.....	42
5.2.1 Biais de recrutement	43
5.2.2 Biais de confusion.....	44
5.2.3 Biais de recueil des données	44
5.3 JUSTIFICATIONS METHODOLOGIQUE ET STATISTIQUE	45
5.4 ANALYSE DES RESULTATS	47
6. CONCLUSION.....	52
7. BIBLIOGRAPHIE.....	53

LISTE DES ABREVIATIONS

AKI : acute kidney injury

AKIN : acute kidney injury network

CIN : néphropathie induite par produit de contraste

CI-AKI: Contrast induced – acute kidney injury

CHU : Centre hospitalier universitaire

Clcréat : clairance de la créatinine

CM-AKI: Contrast medium – acute kidney injury

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

TDM : Tomodensitométrie

1. INTRODUCTION

Le scanner est un examen d'imagerie médicale indispensable en médecine d'urgence. Sans les données de l'imagerie, il est parfois difficile voire impossible de porter un diagnostic précis. L'injection de produit de contraste est souvent nécessaire pour déterminer de façon précise la pathologie en cause. Cependant, la néphrotoxicité des produits de contraste iodés constitue parfois un obstacle majeur à la réalisation de la tomodensitométrie. Dans de telles situations, la non réalisation du scanner peut être source d'une errance diagnostique et par conséquent d'un retard au traitement adéquat, compte tenu de l'impossibilité de recourir en urgence à une imagerie alternative aussi performante.

L'objectif principal de cette étude observationnelle, monocentrique, contrôlée et prospective, est d'observer dans quelle mesure l'injection de produit de contraste iodé lors d'un examen tomodensitométrique pratiqué en urgence est responsable d'une altération significative de la fonction rénale. Nous nous intéresserons également aux facteurs de risque d'une augmentation significative de la créatininémie après réalisation d'un scanner. Enfin, nous relèverons la proportion de patients pour lesquels la dégradation de la fonction rénale a eu un impact thérapeutique important, attesté par la nécessité de recourir à une épuration extra-rénale.

2. GÉNÉRALITÉS

2.1 La néphropathie induite par produit de contraste

2.1.1 Définition

Elle se définit aujourd'hui comme une dégradation de la fonction de filtration glomérulaire dans les jours suivant l'injection d'un produit de contraste iodé. Biologiquement, une augmentation d'au moins 25% du taux basal de la créatininémie (ou 0,5 mg/dl ou 44 μ mol/l) constitue le seuil de cette définition.

Le pic d'ascension de la créatininémie se situe aux alentours du troisième au cinquième jour, et un retour à la fonction rénale antérieure est attendu vers la fin de la troisième semaine (1,2).

Ces altérations de la fonction rénale sont communément nommées « néphropathies induites par les produits de contrastes iodés » ou « Contrast Induced Nephropathy » (CIN). La littérature médicale utilise également les termes de « contrast induced nephropathy acute kidney injury » (CI-AKI) ou encore de « contrast media acute kidney injury » (CM-AKI). Récemment et selon les suggestions de l'Acute Kidney Injury Network le terme de « Contrast Medium Acute kidney Injury » ou « Contrast Induced Acute kidney Injury » devrait désormais être employé et remplacer l'ancien terme désuet de « Contrast Induced Nephropathy » (3)

2.1.2 Limitation de cette définition

Il semble néanmoins que cette définition souffre de larges limites. Tout d'abord, le taux de créatininémie fluctue chaque jour de manière physiologique, avec des variations pouvant aller jusqu'à 30 μ mol/l. Cette variation quotidienne physiologique constitue un biais important pour l'identification des CM-AKI (4,5). Il serait très intéressant de trouver des marqueurs biologiques spécifiques. L'interleukine-18 (6–8), la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) et la cystatine C pourraient éventuellement nous apporter quelques réponses (9), mais ces dosages ne sont pas réalisés en routine.

Autrement dit, une augmentation de 25% de la créatininémie ne traduit par obligatoirement une situation pathologique, et encore moins une complication ayant systématiquement un

retentissement clinique. De plus, l'élévation de la créatininémie ne permet pas à elle seule l'identification du ou des facteurs en cause : une majoration de la créatininémie peut témoigner de l'influence de bien d'autres phénomènes que de celui relatif aux produits de contrastes iodés.

Pour ces raisons, on ne peut pas dire qu'il existe une définition « idéale et fiable » de la CM-AKI. Toutefois, nous retiendrons la définition consensuelle comme étant celle d'une dégradation du taux de créatininémie de plus de 25%, conformément aux directives de l'American College of Radiology, de l'European Society of Urogenital Radiology et de l'AKIN. Notons cependant que l'ESUR précise en 2012 que la lésion serait évidente à partir d'une variation du taux de créatininémie de plus de 50% (10).

2.1.3 Épidémiologie

Selon l'équipe de Nash et Hou (1,2), la CM-AKI serait actuellement la troisième cause d'insuffisance rénale aiguë en milieu hospitalier, derrière les causes médicamenteuses et la chirurgie.

Les CM-AKI sont pointées du doigt comme constituant un facteur de surmortalité et de comorbidité. L'hôpital d'Evanston (2), USA, rapporte que sur son année d'activité 2002, une insuffisance rénale a été retrouvée chez 7,2% des 4662 patients inclus prospectivement. Cette dégradation de la fonction rénale était significativement liée à une surmortalité, avec 19,4% de décès. Chez les patients dont le taux de créatininémie avait dépassé les 3 mg/dl (270 µmol/l), ce même taux de mortalité était alors de 37,8%.

Dans une étude plus récente de 2012 (11), réalisée dans le département de cardiologie et de néphrologie de l'Université de Fribourg, en Suisse, les CM-AKI pourraient être mises en cause dans 10 à 15 % des insuffisances rénales aiguës acquises lors des hospitalisations.

En 2011, le département de santé américain a déposé une revue d'articles (3) qui indiquait que les CM-AKI seraient retrouvées de façon importante chez les patients décédés lors de leur hospitalisation (OR=5,5, $p<0,001$).

En 2007, une estimation réalisée à Princeton (12), USA, a permis d'apporter quelques données économiques relatives aux coûts engendrés par ces complications rénales. Cette équipe a estimé qu'un patient présentant une CM-AKI allait engendrer un coût moyen de 10,345 à 11,812 dollars sur un an. Ce surcoût est engendré par le rallongement des durées d'hospitalisation, notamment en unités de soins intensifs, et par les séances de dialyse.

Si on examine la littérature médicale plus ancienne, les informations sont plus difficilement exploitables car la définition des CIN était différente à l'époque. On parlait de CIN devant une majoration de la créatininémie de 44 $\mu\text{mol/l}$, indépendamment de la valeur de base. La revue d'article de Rao QA (13), qui reprenait les différentes études de 1966 à 2004, ne mettait en évidence que 2 études sur 40 ayant montré l'existence des CIN avec des complications au décours.

Notons cependant que tous ces travaux ne s'intéressaient pas spécifiquement à la problématique de notre sujet d'étude (scanners injectés et contexte de l'urgence), et que toutes les techniques d'injections de produits de contraste y étaient représentées (avec principalement des coronarographies et des angiographies). De nombreux facteurs confondants interviennent sans nul doute et viennent biaiser les chiffres annoncés. Au final, peu d'études se rapportent à notre domaine de recherche, à savoir les CM-AKI secondaires aux scanners injectés dans une population de patients pris en charge aux urgences adultes.

2.1.4 Physiopathologie

La physiopathologie et les facteurs de risques de cette maladie iatrogène sont maintenant mieux connus. Il s'agit d'un phénomène multifactoriel, qui comporte des mécanismes hémorhéologiques, une perturbation de l'hémodynamique intra-rénale, une hypoxémie locorégionale et une toxicité cellulaire directe.

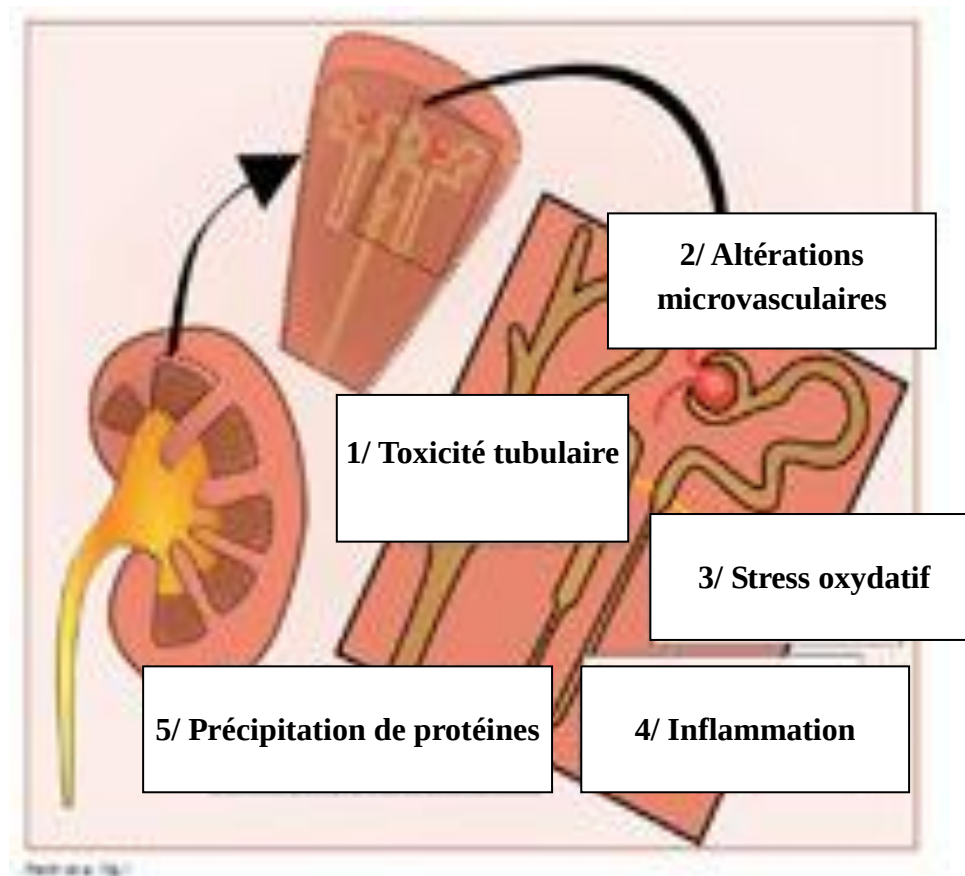
Les PCI de haute osmolarité réduisent la déformabilité des globules rouges et augmentent la viscosité sanguine, favorisant ainsi l'hypoxie de la zone médullaire du rein. Cette hypoxie de la médullaire interne est favorisée par la vasoconstriction rénale également induite par les PCI. Enfin, les PCI peuvent induire une toxicité directe sur les cellules tubulaires. In vitro ils induisent une diminution de la prolifération des cellules du tube contourné proximal et une altération des fonctions mitochondriales. Plusieurs études ont également souligné le rôle délétère des radicaux libres oxygénés dans la physiopathologie de la néphropathie aux PCI. Cela a conduit par la suite à l'utilisation d'agents antioxydants dans la prévention de la néphropathie aux PCI (14).

En résumé, la néphropathie induite par produit de contraste est une nécrose tubulaire aigue liée à 5 principaux facteurs (11) :

1/ Toxicité directe sur les cellules épithéliales tubulaires, avec augmentation de l'osmolarité tubulaire

- 2/ Hyperviscosité sanguine et altérations microvasculaires
- 3/ Stress oxydatif avec production d'un excès de radicaux libres
- 4/ Réponse inflammatoire et vasoconstriction rénale
- 5/ Précipitation de protéines.

Image 1: Physiopathologie des CM-AKI



(Image tirée de l'étude de Perrin et al)

2.1.5 Les facteurs de risques

a) Facteur liés au patient

Les facteurs de risque de CM-AKI sont nombreux et bien connus. Néanmoins, l'évolution constante des connaissances permet de remettre certains facteurs en cause.

Les facteurs de risques connus sont les suivants (2,3) :

- Insuffisance rénale préexistante
- Néphropathie préexistante
- Trouble hémodynamique
- Diabète compliqué de néphropathie diabétique
- Déshydratation avec retentissement sur la fonction rénale
- Médicaments :
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine
 - Anti-inflammatoires
 - Diurétiques
 - Metformine
- Sepsis
- Insuffisance cardiaque congestive
- Hypertension artérielle
- Volume du produit de contraste
- Type de produit de contraste
- Injection de produit de contraste en intra-artériel

Certains facteurs de risque sont fortement suspects mais nécessitent un approfondissement des connaissances :

- Patients diabétiques non atteints de néphropathie diabétique
- L'âge supérieur à 75 ans (15)
- Déshydratation sans retentissement sur la fonction rénale
- Anémie (16)
- Protéinurie

Ne semblent pas être des facteurs de risque :

- Cirrhose (17)
- Sexe

De tous ces facteurs, l'existence préalable de lésions rénales semble être le plus important. Une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, et a fortiori une néphropathie diabétique, sont des facteurs de risque majeurs.

b) Facteurs influençables par l'opérateur

1. Types de produits de contraste

Il existe trois grandes catégories de produits de contraste, définis par leur osmolarité.

Les produits très hyperosmolaires (High osmolarity contrast media – HOCM), correspondent à une osmolarité supérieure à 1400mOsm/l.

Exemple : Meglumine / Sodium diatrizoate

Les produits peu hyperosmolaires (Low osmolarity contrast media – LOCM), correspondent à une osmolarité entre 500 et 700 mOsm/l.

Exemple : Iohexol (Omnipaque- 40€/100ml). Ioxaglate (Hexabrix – 48€/100ml). Iopamidol

Les produits iso-osmolaires (Iso osmolarity contrast media – IOCM), qui sont monomériques, correspondent à une osmolarité voisine de 300 mOsm/l.

Exemple : Iodixanol (Visipaque- 40€/100ml)

L'étude de Vaamonde et al (18), réalisée sur le rat diabétique, n'a pas retrouvé de néphrotoxicité induite par le diatrizoate (HOCM), hormis chez les animaux souffrant d'une insuffisance rénale préalable. Ce travail présentait toutefois de nombreuses limitations, et les rats étaient anesthésiés. Il n'avait par ailleurs pas été retrouvé de différence de fonction rénale entre les jeunes sujets hydratés et les rats âgés déshydratés.

Les LOCM ont démontré une réelle réduction des CM-AKI comparés aux HOCM (7). Dans une étude de 1995, prospective, en double aveugle et multicentrique, réalisée sur 1196 patients, il est apparu que 7% de l'effectif avait développé une CM-AKI alors qu'il était traité par Diatrizoate, contre 3% dans l'autre groupe traité par LOCM ($p < 0,002$) (19).

Une méta-analyse de 1993, basée sur 45 autres travaux, arrive aux mêmes conclusions. Elle retrouve un odds ratio à 0,61 (intervalle de confiance 95%, 0.48-0.77) entre LOCM et HOCM (20).

Il n'a pas été démontré de différence entre les différents LOCM entre eux. Une étude rétrospective américaine de 2012, basée sur 199 patients, comparant iohexol versus iopamidol, ne retrouvait pas de chiffres significatifs (95% CI, -0.045 to 0.003 mg/dL; $p = 0.08$) (21).

Les études comparant les LOCM et les IOCM n'ont par contre rien pu déterminer avec

précision. Il n'existe pas à ce jour de différence clairement prouvée (22–24). La méta-analyse de l'équipe de Heinrich et al. (6), réalisée en 2009, ne retrouvait pas de différence significative (RR, 0.95; 95% CI: 0.50, 1.78). D'autres travaux cependant ont retrouvé une inégalité entre ces produits. C'est le cas de l'étude prospective randomisée dirigée par Aspelin et al. (25), basée sur l'analyse de 129 patients et réalisée en double-aveugle, qui retrouve une différence significative ($p=0,003$), à l'avantage des IOCM. Mais cette étude de 2003 ne disposait que d'une petite cohorte, tout comme trois autres plus vieilles études (26–28), qui arrivaient aux mêmes conclusions. Par précaution, les patients à risque reçoivent généralement des IOCM.

2. Le volume d'injection

Le volume d'injection est un fort facteur de risque. Plus il est important plus il engendre de CM-AKI (29). Le volume utilisé sera donc réduit au minimum efficace (3) car la qualité d'image est dépendante de ce volume d'injection (30).

Pour les coronarographies et les angiographies intra-artérielles, le volume utilisé est extrêmement variable. Il va de 1ml/kg à 3 ml/kg en moyenne, variant selon les opérateurs et selon les protocoles de chaque service. Le volume d'injection impacte directement la qualité de l'image. Grâce aux améliorations technologiques, ce volume a pu être considérablement réduit sans pour autant engendrer de perte de qualité de l'image. Pouvant aller par le passé jusqu'à 1000 ml lors des gestes les plus difficiles à réaliser, il ne dépasse désormais que rarement les 150 à 200 ml.

Les scanners sont également devenus bien plus performants. La technique d'acquisition des images étant plus précise, les volumes d'injection ont aussi pu être réduits. Pour un scanner à visée diagnostique, le volume d'injection maximum est de 2 ml/kg. Il dépend de l'étage de perfusion :

- Crane : souvent inférieur à 1 ml/kg
- Thorax : 1-1,5 ml/kg
- Abdomen-pelvis-voies urinaires : 1-1,5 ml/kg
- Thoraco-Abdomino-Pelvien : 1-1,5 ml/kg
- Body-Scanner : 1,5-2ml/kg

Bien entendu, plus la fonction rénale est basse et plus l'opérateur tente de réduire autant que possible le volume d'injection. De plus, les médecins qui ont recours aux techniques d'imagerie utilisant les produits de contraste iodés essaient au mieux d'appliquer des mesures préventives désormais reconnues (31,32) et approuvées (33).

2.1.6 Mesures préventives applicables

a) Traitements actifs

Des essais visant à explorer l'impact d'un traitement prophylactique par N-acétylcystéine, théophylline, acide ascorbique et statines, en prévention secondaire des CM-AKI, n'ont pas montré d'effets strictement avérés. Les sociétés savantes estiment que ces thérapeutiques ne peuvent pas être recommandées en prévention des CM-AKI (33).

Cependant, le débat reste vif et l'analyse de la littérature ne permet pas de trancher de façon formelle. L'étude de Sinert et al. (34), en 2007, ainsi que son Update de 2009 (35), concluent que ces thérapeutiques restent intéressantes.

Une autre revue d'article, celle de Kwok et al. (36), Royaume Uni, 2013, estime que la N-acétyl-cystéine [odds ratio (OR) 0.65, 95% confidence interval 95% CI 0.48-0.88, I(2)=64%], la théophylline [relative risk (RR) 0.48, 95% CI 0.26-0.89, I(2)=44%], les statines [RR 0.51, 95% CI 0.34-0.77, I(2)=0%] et le bicarbonate de sodium [RR 0.62, 95% CI 0.45-0.86, I(2)=49%] ont un potentiel qui reste encore à explorer.

1. *L'hydratation intraveineuse*

Chlorure de sodium 9 pour 1000

L'hydratation saline semble être à ce jour la meilleure stratégie de prévention des CM-AKI. Il existe de nombreux protocoles, dont l'un des exemples est le suivant :

Perfusion intra-veineuse de NaCl 9‰ à débiter 6 heures avant l'angiographie, à la posologie de 1ml/kg/h, à poursuivre jusqu'à 6h après le geste. L'expansion volémique, obtenue avant l'exposition à l'agent iatrogène et assurant une bonne perfusion rénale même après l'examen, réduirait la toxicité directe sur les tubules (37,38).

L'hydratation per et post-exposition est également importante pour obtenir une bonne élimination du produit.

Bicarbonate de sodium

Un second protocole à base de bicarbonate de sodium (154mEq/l dans du G5%) pourrait également être efficace.

Un exemple pourrait être le suivant : administration IVSE 1 heure avant jusqu'à 1 heure après le geste, d'une dose de 3ml/kg/h. L'alcalinisation des urines réduirait la production de radicaux libre.

Il n'a pas été démontré de supériorité d'une méthode préventive par rapport à une autre. Une méta-analyse éditée en 2009 (39), basée sur 13 travaux, estime que cette pratique diminuerait l'incidence des CM-AKI (12 études, 1652 patients, OR=0,46 ; IC 95% 0.26 to 0.82; $I^2 = 55.9\%$), sans montrer de différence avec d'autres thérapies (9 études, 1215 patients; OR, 0.50; 95% CI, 0.16 to 1.53; $I^2 = 0\%$) ni de surmortalité (11 études, 1640 patients ; OR 0,51 ; 95% CI, 0.15 to 1.69).

2. La N-acétylcystéine

L'étude de 2002 réalisée par l'équipe de Durham et al. (40) comparant NAC versus placebo, sur 77 patients, n'a pas retrouvé de différence (26,3% groupe NAC, 22% groupe placebo).

3. La théophylline

L'équipe de Dussol (7) estime que la théophylline n'apporte pas de bénéfice, avec un taux de CM-AKI de 5.2% (95% CI 1.4–12.8) dans le bras hydratation saline versus 7.5% (95% CI 2.8–15.6) dans le bras théophylline.

4. L'hydratation per os

Les études comparant l'apport intraveineux de solutions salines versus hydratation per os sont contradictoires. Néanmoins l'apport de comprimés de chlorure de sodium per os pourrait avoir une certaine efficacité. Cette stratégie est développée dans une étude de 2006 (7), qui compare 4 groupes différents recevant soit des capsules salées, soit du sérum salé isotonique intra-veineux, soit de la théophylline, soit du furosémide. Il n'y a pas eu de différence entre capsules per os et sérum salé (groupe A (6.6%, 95% CI 2.2–14.7), groupe B (5.2%, 95% CI 1.4–12.8).

Au final, il n'y a qu'un seul agent protecteur dont l'utilisation semble faire l'unanimité :

l'expansion volémique par sérum salé isotonique. Elle réduit de façon significative l'incidence des CM-AKI. Cependant, cette technique n'arrive pas à prouver de manière écrasante sa supériorité par rapport aux autres stratégies préventives (33).

Enfin, l'intérêt d'une hydratation (intra-veineuse comme per os) avant réalisation d'un scanner injecté dans le contexte de l'urgence ne semble pas avoir été évaluée. Son application reste donc théoriquement indiquée, mais rarement pratiquée en dehors des cas déjà confirmés d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

b) Arrêt des médicaments néphrotoxiques

Conformément aux recommandations de l'American College of Radiology et de l'European Society of Urogenital Radiology, il faut entreprendre un arrêt des médicaments néphrotoxiques, tels que les biguanides, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversions, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, etc...

Il faut également éviter autant que possible l'adjonction d'autres thérapeutiques délétères, tel que les aminosides ou la ciclosporine.

2.2 La coronarographie

Les inquiétudes quant à la toxicité rénale des PDCI lors des examens tomodensitométriques sont essentiellement basées sur l'extrapolation des connaissances acquises avec les PDCI utilisés lors des coronarographies. Alors qu'il y a 30 ans certaines équipes retrouvaient une incidence de CM-AKI allant jusqu'à 50% chez leurs patients coronarographiés, les améliorations technologiques ont permis une franche réduction de ces complications rénales.

Parmi ces améliorations, on peut citer l'usage des LOCM et non plus des HOCM, la réduction importante du volume d'injection (qui n'est plus en général que de 1 à 3 ml/kg), les perfectionnements des amplificateurs de brillance et des systèmes de radio-caméras mobiles, ou encore les seringues d'injection pré-remplies de PDCI. Grâce à ces perfectionnements, l'incidence moyenne actuelle des CM-AKI est estimée à 5 – 10% [28, 42]. Par conséquent, on est en droit de supposer que la dégradation de la fonction rénale est désormais plus de reflet des comorbidités d'une population de patients polyvasculaires présentant des accidents ischémiques coronariens [29] qu'une conséquence de la seule injection de PDCI.

Les études récentes ne remettent pas en cause l'existence des CM-AKI mais partent du

principe qu'il s'agit d'une réalité. Il semble clair que des insuffisances rénales aiguës importantes sont retrouvées en post-interventionnel, et le fait que les PDCI en portent une part de responsabilité n'est pas remis en question. Ces études s'intéressent surtout à la prévention et à l'identification des facteurs prédictifs de CM-AKI.

Les travaux de l'équipe de Wi et al. (41), réalisés en 2011, retrouvent dans une analyse rétrospective une incidence de CM-AKI de 14,2% (soit 148 sur 1041 patients), dont 68 patients atteints d'insuffisance rénale persistante. Ces chiffres apparaissent étonnamment élevés et ne semblent pas en corrélation avec le reste de la littérature. Pourtant cette étude a été bien menée. Réalisée dans un centre de cardiologie à Seoul, elle n'a pas de biais majeur et respecte bien la définition admise de CM-AKI. Comment expliquer alors cette forte incidence ?

Le PDCI utilisé était du Visipaque (iso-osmolaire) mais le volume moyen injecté était bien plus important que celui utilisé en tomodensitométrie, avec une moyenne à 220 ml. Les facteurs de risque de CM-AKI de la population étudiée étaient assez standards, en termes d'âge, de traitements et de comorbidités. Cette étude pertinente nous rappelle que les patients atteints de syndrome coronariens constituent une population particulièrement à risque et probablement plus fragile sur le plan rénal.

En 2013, l'équipe de Zhang et al. (42), a montré qu'il existe une forte corrélation entre nécrose myocardique et CM-AKI chez les patients ayant bénéficié d'une coronarographie. Sur un échantillon de 327 patients atteints de syndrome coronarien non ST plus, un dosage de la créatininémie a été réalisé avant puis à 48-72h après la coronarographie. 27 patients ont développé une AKI (8,26%). Dans ce sous-groupe, 20.8% des 27 patients présentaient un infarctus (nécrose myocardique) et seulement 5.8% étaient des angors instables (pas de nécrose myocardique). Il y avait une corrélation fiable entre nécrose myocardique et CM-AKI ($P=0.001$).

Cette étude montre que la dégradation de la fonction rénale, habituellement imputée aux PDCI, est ici intimement liée au degré d'atteinte de la pompe cardiaque. Cet exemple appuie l'idée selon laquelle la toxicité des PDCI n'est peut-être pas un facteur significatif face aux comorbidités et aux situations pathologiques des patients. Néanmoins dans le cas présent, il n'est pas possible d'affirmer que les PDCI n'ont pas leur part de responsabilité dans cette dégradation de la fonction rénale.

Une autre étude de 2013, dirigée par l'équipe de Koc et al. (43), en Turquie, a cherché à démontrer la supériorité de l'hyperhydratation par sérum salé isotonique versus bicarbonate de sodium dans la prévention des CM-AKI après coronarographie. Ce travail concluait à une

diminution des CM-AKI avec l'utilisation de sérum salé isotonique (5.9% vs 16%, $P = 0.024$). Cependant, on est encore une fois frappé par l'incidence importante de dégradations de la fonction rénale dans le groupe des 94 patients traités par bicarbonate de sodium : elle est nettement plus élevée que celle habituellement observée dans la littérature. Pourquoi autant de CM-AKI ? Les patients ayant tous été exposés à des PDCI, la question soulevée n'est plus tellement l'éventuelle supériorité du sérum physiologique par rapport au bicarbonate de sodium (d'autant que la littérature sur les traitements préventifs est contrastée, comme nous l'avons vu précédemment), mais l'existence possible d'autres facteurs pouvant expliquer cette différence. En effet, on peut supposer que le groupe de patients sous bicarbonate de sodium présentait des comorbidités plus nombreuses ou des situations pathologiques plus graves (par exemple des zones de nécrose myocardique plus étendues). Une fois encore, l'existence de facteurs de confusion peut être fortement suspectée.

En 2012, dans le service de cardiologie d'Arezzo, en Italie, l'équipe du docteur Bolognese et al. (44) a cherché à démontrer la non infériorité de l'iopromide versus iodixanol chez des patients atteints d'un syndrome coronarien ST plus, dans une étude randomisée, en simple aveugle. 239 patients ont reçu de l'iopromide (LOCM) et 236 de l'iodixanol (ICOM). Il n'y a pas eu de différence significative de dégradation de la fonction rénale entre les deux groupes, mais l'incidence reste assez élevée à 10% dans le premier groupe et 13% dans le second. Mais le point que nous désirons soulever est l'incidence très élevée de CM-AKI constatée dans les deux groupes, à savoir respectivement 10% et 13%. Encore une fois, on peut supposer que ces incidences, plus élevées que celles rapportées dans la plupart des études récentes, sont en relation avec la gravité de la pathologie présentée par la population étudiée. En effet, il s'agissait de syndromes coronariens avec élévation du segment ST, c'est-à-dire d'infarctus transmuraux liés à une obstruction coronarienne complète. La souffrance myocardique et ses conséquences physiopathologiques étaient ici des circonstances pathologiques rencontrées chez tous les patients inclus. Il n'est donc pas surprenant d'observer des taux plus importants de dégradations de la fonction rénale, et l'injection de PDCI ne peut logiquement pas être seule incriminée.

Prenons un autre exemple, celui du score de Mehran. Ce score sert à évaluer la probabilité de survenue de CM-AKI chez les patients bénéficiant d'un geste de revascularisation coronarienne. Il prend en compte 11 facteurs différents, qui sont les suivants : âge, sexe, sujet d'origine Africaine, hypotension, ballon de contre-pulsion, insuffisance cardiaque congestive, hématokrite, diabète, volume de produit de contraste, valeur de créatininémie et sa clairance. Ce score a été construit en 2004, et la probabilité minimale de CM-AKI est d'emblée fixée à 7,5%. L'équipe de Wi (45),

considérant ce score comme étant d'une grande fiabilité clinique, s'est attaché son évaluation. Il est très intéressant de noter qu'avec ce score, le paramètre « volume d'injection » ne modifie que peu le résultat final. Si on applique ce score à un sujet ne présentant aucune altération des paramètres recherchés, le volume d'injection ne modifie le score prédictif de CM-AKI qu'à partir d'un volume de 500 ml de PDCI. Enfin, on observe à quel point les comorbidités (âge, diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale) et la gravité clinique (hypotension, recours au ballon de contre-pulsion, hémocrite basse) tiennent une place importante dans ce score. La seule injection de produit de contraste intervient-elle de façon importante dans la dégradation de la fonction rénale face à tous ces facteurs ? Le score de Mehran, de part sa construction, répond à cette question par l'affirmative, mais pour des volumes d'injection qui sont considérables et rarement employés en pratique courante.

2.3 Revue de la littérature

L'existence des CM-AKI ne fait plus autant l'unanimité qu'autrefois. Toutes les équipes s'accordent sur le fait que les produits de contrastes iodés de forte osmolarité, injectés en grand volume et sans mesures préventives, induisent une néphrotoxicité importante. En revanche, compte tenu des améliorations des produits comme des techniques d'imagerie actuelles, doit-on toujours autant craindre l'apparition d'une dégradation de la fonction rénale si on réalise une injection de PDCI chez des patients à risque ?

2.3.1 Insuffisance rénale imputée aux de produit de contraste iodés

Plusieurs études abondent dans le sens selon lequel il existerait bel et bien une relation forte entre injection de PDCI et dégradation de la fonction rénale.

La plus récente défendant ce point de vue est la revue d'article de Davenport et al (46). Publié en avril 2013, ce travail portant sur 20242 patients a déterminé après analyse multivariée que le principal facteur de risque de développer une CM-AKI était d'avoir un taux de créatininémie pré-exposition aux PCI supérieur ou égal à 1,5mg/dl (soit 144µmol/l). Plus le taux de créatininémie pré-injection de PDCI était élevé, plus le risque de CM-AKI et les complications post-injection étaient importants. Il faut cependant noter que ce travail portait essentiellement sur des patients en dehors du contexte de l'urgence, car les études sources concernaient tous les types d'expositions rapportés

dans la littérature médicale, que ce soit en radiologie ambulatoire, comme en pratique hospitalière programmée ou encore chez des patients en réanimation. Ce travail concluait que l'utilisation des LOCM augmentait de façon significative le taux de CM-AKI ($p=0,04$). Le risque de CM-AKI était moins important pour les patients avec une clairance de la créatinine > 60 ml / min (odds ratio, 1.00; 95% confidence interval: 0.86, 1.16).

Concernant le cas spécifique de la réanimation, une étude dirigée par l'équipe de Hoste et al. (47) a montré que chez des patients admis en soins intensifs l'injection de PDCI était très péjorative. Ce travail, réalisé sur une cohorte de 787 patients exposés à une injection de produits de contrastes en intraveineux ou en intra-artériel, pour des scanners ou des angiographies non coronariennes, a retrouvé une incidence d'AKI entre 16 et 22%. 14 patients, soit moins de 2%, ont nécessité un recours à des techniques d'épuration extra-rénale. Cette étude a suscité beaucoup de réactions dans la communauté médicale, exprimées par le biais de nombreux éditoriaux. La première équipe à réagir, celle de Joannidis et al (48), soulignait le fait qu'utiliser les critères de définition classiques des CIN était sûrement une erreur. La population de patients étant radicalement différente des autres populations étudiées, il est possible qu'une définition plus spécifique au domaine de la réanimation soit utile. Une autre réaction, exprimée par Valette et al (49), mettait en évidence l'absence de groupe contrôle. Les patients requérant une imagerie avec injection de PDCI étaient plus graves que les autres. Malheureusement, cette limitation est difficilement évitable compte tenu des grandes difficultés à constituer un groupe contrôle qui serait comparable, c'est-à-dire avec le même niveau de gravité, tout en interdisant les examens avec injection de PDCI sans faire perdre de chances aux malades. Enfin, la correspondance de Strachan (50) expliquait quant à elle que l'incidence des néphropathies n'était pas généralisable. Sur une analyse faite sur l'ensemble des centres d'unité de soin intensif du Royaume-Uni, il a été constaté que les pratiques de préventions des néphropathies n'étaient pas généralisées mais dépendaient des cliniciens. Malgré des consignes éditées dans les recommandations nationales et des contacts pris avec chacun des 329 centres, les différentes unités de soins n'utilisaient pas les mêmes protocoles de prévention.

Une étude publiée en 2009 portait sur les scanners abdominaux injectés en urgence (51). Partant du principe que les CM-AKI sont un fait avéré et potentiellement dangereux pour les patients, les investigateurs ont cherché à établir un nomogramme permettant de stratifier ce risque. Sur 750 patients inclus, 34 (4,5%) ont développé une néphropathie. Certaines questions n'étaient néanmoins pas détaillées dans cette analyse. Par exemple, 10 patients sont décédés aux décours de leur scanner, mais l'étiologie de leur mort n'était pas précisée. Un dernier patient a eu besoin de

dialyse au long cours. Encore une fois, il n'y avait aucune explication quant aux facteurs réellement imputables à cette complication.

Une autre étude, publiée en 2013 (15), s'est intéressée aux patients de plus de 65 ans admis aux urgences et ayant tous bénéficié d'un scanner abdominal injecté. Sur 594 patients inclus rétrospectivement, elle a mis en évidence une incidence de CM-AKI de 8,6%. L'analyse multivariée a identifié comme facteur de risque de CM-AKI le diabète (OR=1,93), l'hypotension artérielle (OR=3,56) et l'insuffisance rénale aiguë préalable (OR=2,72).

Enfin, si l'on admet l'existence des CM-AKI, qu'en est-il des conséquences cliniques ? Aucune étude n'a formellement démontré que l'injection de PDCI majorait significativement le risque de devoir recourir à des techniques d'épuration extra-rénale. Cette constatation a également été faite dans les situations de scanners répétés, comme c'est le cas dans l'étude de Langner et al. (52).

Quelques exceptions existent cependant, comme dans l'étude de Hoste et al (47), qui a été réalisée dans le domaine bien spécifique de la réanimation. Ce travail retrouve une surmortalité et une augmentation de la nécessité de recourir à l'épuration extra-rénale (odds ratio = 2.742, 95% confidence interval 1.374-5.471). Ce résultat reste donc anecdotique et ne permet aucune extrapolation en ce qui concerne les patients des urgences.

2.3.2 Insuffisance rénale non imputée aux produits de contraste iodés

Très récemment, une étude du CHRU de Tours, réalisée en réanimation, tend à soutenir la thèse que les PCI sont peu impliqués dans la survenue de CM-AKI (53). Dans ce travail prospectif portant sur 380 scanners injectés contre 107 scanners non injectés, et respectant la définition la plus récente de l'AKIN, il n'a pas été retrouvé de dégradation significative de la fonction rénale plus importante dans un groupe plutôt que dans l'autre (incidence=5,2% dans les deux groupes, différence d'incidence=0%, IC 95%). Selon les auteurs, ce sont des facteurs confondants qui provoquaient l'élévation de la créatininémie, et non pas l'exposition au PDCI. Ils soutiennent que les LOCM utilisés pour les scanners n'étaient qu'un facteur de risque minime. Par contre, les auteurs mettent en avant d'autres facteurs de risque qui apparaissaient significatifs. Le « Sequential Organ Failure Assessment », score qui prédit la mortalité quand réalisé dans les 24 premières heures (comportant la PaO₂, FiO₂, Pression de plateau, Glasgow, Bilirubine, Hypotension, Créatininémie)

semblait être un bon marqueur de l'apparition d'AKI (odds ratio, 1.18; 95% confidence interval, 1.07-1.31). L'emploi d'autres agents néphrotoxiques (non PDCI) apparaissait également comme facteur de risque significatif (odds ratio, 1.38; 95% confidence interval, 1.03-1.85).

Il est intéressant de noter que cette même équipe avait réalisé un travail similaire deux années auparavant (54). Parmi les 398 patients admis en unité de soins intensifs et inclus de manière rétrospective, un taux de 14% de CM-AKI avait été retrouvé. Il y avait eu plus de recours à des techniques d'épuration extra rénale dans cette étude par rapport à celle de 2013. Néanmoins, les CM-AKI n'avaient pas été associées à un taux de mortalité plus élevé (odds ratio, 3.85; 95% confidence interval, 1.85-8.00). Nous soulevons par cet exemple le fait qu'une même équipe annonce des résultats très différents à l'issue de deux études pourtant conduites dans le même service et par les mêmes investigateurs. Si les deux études ne sont pas comparables, ne serait-ce que par leur méthodologie, nous voyons bien que les patients de réanimation sont très disparates, et qu'encore une fois les caractéristiques cliniques des patients interviennent de façon importante.

Une méta-analyse publiée en avril 2013 (55), portant sur 1489 études et un total de 25 950 patients, n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes de patients ayant bénéficié d'un scanner avec ou sans injection de PDCI. Les incidences des AKI (RR=0,79, IC 95%, p=0,07), de la dialyse (RR=0,88, IC 95%, p=0,85) et des décès (RR=0,95, IC95%, p=0,87) étaient identiques dans les deux groupes.

En 2008, une étude de l'université de Columbia (56), portant sur 32161 patients, n'a pas montré de différence quant à l'évolution de la créatininémie entre les patients exposés ou non à une injection de PDCI. Dans les deux groupes, on constatait un taux de dégradation de la fonction rénale non significativement différent. Chez les patients déjà atteints d'une insuffisance rénale, cette étude ne mettait pas non plus en évidence de dégradation plus importante dans un groupe que dans l'autre. Chez les patients dont le taux de créatininémie initial était compris entre 35 et 53 $\mu\text{mol/l}$, une dégradation de la fonction rénale de 25%, 33% et 50% avait été observée dans respectivement 27%, 19% et 11% des cas. Parmi les patients dont la créatininémie était supérieure à 177 $\mu\text{mol/l}$, une dégradation de la fonction rénale de 25%, 33% et 50% avait été retrouvée dans respectivement 16%, 12% et 7% des cas : ces pourcentages étaient étonnamment inférieurs à ceux des patients ayant une créatininémie de base normale.

Ces différents résultats viennent appuyer les conclusions de l'équipe de Bansal et al (57), qui ne retrouvait pas de différence significative dans son étude contrôlée portant sur 106 patients atteints de diverses néphropathies (d'étiologies et de sévérité différentes) et ayant bénéficié de

scanners avec injection de PDCI. Dans ce même travail, un groupe contrôle de 52 patients, également atteints d'insuffisance rénale, avait été constitué. La clairance des 106 patients injectés était passée de 44 à 43 ml/min/1,73m² (p=0,825) contre 40 à 38 ml/min/1,73m² dans le groupe des 52 patients non injectés (p=0,641).

D'autres équipes arrivent à la même conclusion, indiquant que les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ne développeraient pas plus de plus CM-AKI, et qu'en aucun cas ils ne seraient exposés à un risque supérieur de devoir recourir à la dialyse en raison de complications rénales imputables aux PDCI (58).

Nous voyons donc que les études portant uniquement sur les scanners injectés dans la population générale n'arrivent pas démontrer formellement l'existence des CM-AKI. Parmi les plus grandes études, on peut encore citer à titre d'exemple les travaux de Bruce et al (22), qui sur un large effectif de plus de 11000 patients inclus de façon rétrospective, a montré que le taux de créatininémie augmente aussi bien dans les groupes avec et sans injection de PDCI, sans aucune différence significative. Par ailleurs, les études qui s'intéressent aux patients dans le contexte de l'urgence sont peu nombreuses.

Quelques travaux concernent toutefois les patients admis en urgence. L'étude prospective monocentrique de Mitchel et Kline (58), réalisée dans le service des urgences médicales du Carolinas Medical Center, USA, s'est intéressée à la question des CM-AKI, en ayant recours à des produits de contraste LOCM. Sur une période de deux ans et demi, 1224 patients ayant bénéficié de scanners thoraciques injectés à la recherche d'embolie pulmonaire ont été inclus. 354 patients (29%) avaient des taux de créatininémie documentés avant et après injection de PDCI. Aucun patient de l'étude n'a développé d'insuffisance rénale aiguë. Néanmoins 4% des 1224 patients ont présenté une augmentation de plus de 25% de leur taux de créatininémie (44/1224) et 12% (44/354) des patients avec une documentation avant et après des valeurs de la créatininémie. Chez les patients ayant par définition présenté une CM-AKI, il n'a pas été retrouvé de dégradation de la fonction rénale suffisamment importante pour engendrer une insuffisance rénale impliquant des conséquences cliniques voire un recours à la dialyse.

Certaines équipes vont plus loin et annoncent qu'en l'absence de facteur de risque, il n'y a aucune raison de redouter une CM-AKI. C'est le cas du service de radiologie de l'hôpital de Bethesda, qui considère qu'en l'absence de diabète, de goutte, d'insuffisance rénale chronique, de protéinurie connue et de chirurgie rénale, il n'y a pas lieu de demander un taux de créatininémie préalablement à la réalisation d'un scanner injecté (59).

3. MATERIELS & METHODES

3.1 But de l'étude

Notre étude a pour but d'apporter des données qui pourraient éclairer le médecin urgentiste et le radiologue dans leur décision de pratiquer ou non une injection de PDCI lorsqu'un scanner est nécessaire dans le contexte de l'urgence. Ces résultats pourraient aider à mieux apprécier la balance entre le risque d'induire une altération significative de la fonction rénale et le bénéfice de concourir rapidement au diagnostic et de permettre ainsi un traitement adapté précoce.

Nous tenterons dans notre travail de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'injection de produit de contraste iodé n'est pas responsable d'une dégradation significative de la fonction rénale.

Nous chercherons également à identifier les facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale dans une population de patients adultes pris en charge aux urgences.

3.2 Type d'étude

Étude observationnelle, monocentrique, contrôlée et prospective.

3.3 Département de recherche

Structure d'Urgence adulte du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes, France.

3.4 Durée d'inclusion

Du 30 avril 2012 au 4 février 2013.

3.5 Recueil des données

Chaque patient bénéficiant d'un scanner demandé par la Structure d'Urgence adulte du CHU de Nantes était aussitôt inclus par le service de radiologie (environ 150 patients par semaine) et

l'inclusion était rapidement portée à la connaissance des investigateurs principaux. Pendant la durée d'hospitalisation du patient, les données étudiées étaient recueillies et les critères d'inclusion et d'exclusion étaient appliqués. Les informations collectées étaient celles portées à la connaissance du médecin urgentiste et du radiologue prenant en charge le patient, puisqu'elles étaient relevées à partir du dossier médical informatique rempli par le médecin urgentiste ainsi qu'à partir du logiciel CLINICOM où les données biologiques étaient transmises par le laboratoire.

Les données recueillies étaient aussitôt anonymisées et intégrées dans le logiciel EXCEL d'un unique ordinateur protégé par mot de passe. La base de données a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

Pour chaque patient, les données recueillies étaient les suivantes :

- ses caractéristiques : âge, sexe, hypertension artérielle, diabète, néphropathies, insuffisance rénale chronique, traitement par metformine / inhibiteur de l'enzyme de conversion / antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II / diurétiques (toutes classes confondues), présence de troubles hémodynamiques, état de déshydratation et présence d'un sepsis
- le type de scanner : thoracique, abdominal, crâne, thoraco-abdomino-pelvien, corps entier, autres (os, membres, rachis, etc.)
- la réalisation ou non d'une injection de PDCI
- La créatininémie avant injection de PDCI
- La créatininémie après injection de PDCI dans un délai de 24h à 7 jours. Quand plusieurs mesures de la créatininémie étaient effectuées, c'est la valeur la plus altérée qui était retenue
- La clairance de la créatinine avant et après injection (la clairance post-injection était calculée sur la base de la plus mauvaise valeur de créatininémie mesurée)
- La nécessité de recourir pendant l'hospitalisation à une épuration extra-rénale chez les patients non dialysés chroniques et chez les individus ne présentant pas un état de choc

3.5 Définition des groupes

Deux groupes ont été créés :

- Le **groupe n°1** correspondait au groupe de patients ayant bénéficié d'un **scanner avec injection de PDCI**
- Le **groupe n°2** correspondait au groupe de patients ayant bénéficié d'un **scanner sans injection** (groupe contrôle)

3.6 Critères d'inclusion

- Patients admis dans la Structure d'Urgence adulte du CHU de Nantes
- Patients âgés de plus de 15 ans et 3 mois
- Réalisation d'un scanner en urgence avec ou sans injection de produits de contraste iodés
- Deux mesures du taux de créatininémie :
 - o La première datant de moins de 7 jours avant le scanner
 - o La seconde réalisée entre 24h et 7 jours après le scanner
- Hospitalisation de plus de 24h

3.7 Critères d'exclusion

- Age inférieur à 15 ans et 3 mois.
- Scanner répétés dans les 28 jours avant l'examen
- Scanner répétés dans les 3 jours suivant l'examen
- Pathologie engageant le pronostic vital survenue pendant l'hospitalisation mais absente lors de l'admission (pneumopathie d'inhalation, insuffisance cardiaque congestive, embolie pulmonaire, etc.)
- Décès survenu dans les 7 jours suivant l'admission, en raison d'une décision collégiale d'arrêt des soins ou d'une défaillance multi-viscérale majeure résistante aux thérapeutiques entreprises
- Absence de documentation du taux de créatininémie dans les délais impartis
- Dialyse chronique

3.8 Mesure de la créatininémie

Échantillon sanguin recueilli sur un prélèvement standard par ponction veineuse. Transmission dans l'heure au centre de tri puis analyse par un automate de laboratoire avec application de la technique de Jaffey, qui constitue la méthode de mesure la plus courante de la créatininémie.

3.9 Calcul de la clairance

Le calcul de la clairance était effectué par la méthode MDRD.

MDRD est l'acronyme de "Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation".

Sa formule est la suivante :

Version simplifiée (chez l'homme) = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

Les index modificateurs sont :

X 1,21 pour les sujets d'origine africaine

X 0,742 pour les femmes

X 0,95 si le dosage de la créatinine est calibré ID-MDS (isotop dilution mass spectrometry)

Dans sa version complète, les facteurs « Urée » et « Albuminémie » sont inclus dans l'équation.

La formule MDRD a été largement validée chez les patients entre 18 et 70 ans. Elle est considérée comme valable pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire au-delà de 70 ans.

L'équation ne requiert pas le poids. Elle est normalisée pour $1,73 \text{ m}^2$ (surface corporelle moyenne chez l'adulte). Comparée à d'autres formules (comme celle de Cockcroft-Gault), la MDRD a montré sa supériorité (60).

3.10 Décision d'utilisation des PDC

L'indication du scanner était posée par le médecin urgentiste, en discussion avec le radiologue. Ce dernier vérifiait l'intérêt d'avoir recours à une injection de PDCI puis en recherchait les contre-indications classiques. Les causes de refus d'injection de PDCI par le radiologue étaient principalement :

- Allergie connue aux produits de contraste iodé
- Performance diagnostique du scanner non améliorée par l'injection de PDCI compte tenu de la pathologie suspectée
- Insuffisance rénale avec clairance < 30ml/min
- Insuffisance rénale avec clairance < 60 ml/min associée à d'autres facteurs de risques (diabète, traitements néphrotoxiques, etc.)

Si l'injection de PDCI était jugée possible, le type de produit de contraste et le volume à injecter étaient déterminés par le radiologue et le manipulateur en électroradiologie médicale. En

l'absence de situation à risque élevé de CM-AKI, un produit faiblement osmolaire était utilisé (Omnipaque). A l'inverse, si le risque de CM-AKI était jugé significatif, un produit iso-osmolaire était employé (Visipaque). Le volume d'injection dépendait du type d'examen. Le maximum utilisé était de 2ml/kg pour les scanners corps entier, mais il n'était généralement pas nécessaire de dépasser un volume de 1ml/kg.

3.11 Mesure de la dégradation de la fonction rénale

La dégradation de la fonction rénale a été mesurée de deux façons différentes :

- 1) Détermination du nombre de variations de la créatininémie > 25% par comparaison entre la valeur de créatininémie mesurée avant réalisation du scanner et la plus mauvaise valeur de créatininémie mesurée entre H24 et J7 après le scanner. Le seuil de 25% est celui qui est fixé par la définition actuelle des CM-AKI
- 2) Comparaison des valeurs de clairance de la créatininémie avant et après réalisation du scanner, en appliquant la méthode MDRD à la valeur de créatininémie de référence (avant scanner) ainsi qu'à la plus mauvaise valeur de créatininémie mesurée après le scanner.

3.12 Techniques statistiques

Cette étude observationnelle se caractérise par l'absence de plan expérimental : les patients inclus sont soumis aux pratiques médicales en conditions réelles, et il n'y a pas eu de randomisation. On s'attend donc à observer des biais, comme le biais de recrutement. Dans le cas de notre étude, certains patients ont pu ne pas être exposés à l'injection de produit de contraste iodés parce qu'ils avaient été préalablement jugés à risque de CM-AKI par le radiologue.

Afin de pouvoir comparer les 2 groupes de patients, ayant eu ou non une injection de PDCI, nous avons utilisé un score de propension. Pour mesurer l'effet de l'injection de PDCI, et pour que cette mesure soit valable, il faut qu'elle soit non biaisée, c'est-à-dire que l'on ne puisse pas confondre l'effet global apparent avec l'effet réel de l'injection de PDCI. En l'absence de randomisation, c'est-à-dire de répartition aléatoire des sujets, il est utile d'appliquer un modèle multivarié et un score de propension. Le but est alors de réduire les biais de confusion et donc de dégager l'influence imputable en propre à l'injection de PDCI (61). Ainsi, le score de propension résume à lui seul tout un ensemble de paramètres. Nous avons alors utilisé ce score de propension comme cofacteur, c'est-à-dire comme facteur d'ajustement en lieu et place des cofacteurs qui ont servi à son

élaboration, dans notre modèle multivarié. Grâce à cette analyse, nous cherchons à évaluer avec un risque de confusion réduit l'impact de l'injection de PDCI sur le critère de jugement principal.

Une analyse par régression logistique multivariée a été réalisée afin de déterminer les facteurs prédictifs de la survenue d'une dégradation de la fonction rénale au sein de la population de patients ayant bénéficié d'une tomodensitométrie avec injection de PDCI. Une analyse univariée a d'abord été faite. Il s'agissait de tester une par une les différentes variables (nommées ici les variables testées) et de voir si elles étaient significativement associées à la présence d'une dégradation de la fonction rénale. Ensuite, afin de construire notre modèle de régression logistique multivariée, nous avons introduit les variables dont p était inférieur à 0,20 dans l'analyse univariée. Nous avons appliqué la méthode de backward pour la réalisation du modèle multivarié.

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel R, version 2.15.3. Les odds ratio sont rapportés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les analyses statistiques ont été réalisées en bilatéral et une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

3.13 Critères de jugement

3.13.1 Critère de Jugement Principal

Comparaison du nombre de dégradations de la fonction rénale entre les deux groupes de patients ayant bénéficié d'un scanner sans et avec injection de produits de contraste iodés.

3.13.2 Critère de Jugement Secondaire

Critère de jugement secondaire n°1 : identifier les facteurs prédictifs d'une dégradation de la fonction rénale chez les patients ayant bénéficié d'un scanner avec injection de produits de contraste iodés

Critère de jugement secondaire n°2 : identifier le nombre de patient dont la dégradation de la fonction rénale potentiellement imputable aux PDCI (exclusion des patients présentant un état de choc nécessitant le recours aux amines vaso-actives) a nécessité le recours à une technique d'épuration extra-rénale en urgence

4. RESULTATS

4.1 Nombre de patients inclus et types de scanners réalisés

977 patients ont été inclus dans notre étude. La majorité des patients (730) ont bénéficié d'un scanner injecté.

Le principal motif d'exclusion a été le manque de documentation biologique de la créatininémie après réalisation du scanner. Le second motif d'exclusion a été la réalisation répétée de scanners chez un même patient.

Le détail des types de scanners réalisés sont détaillés dans les figures ci-dessous.

Diagramme 1. Répartition des patients et types de scanners

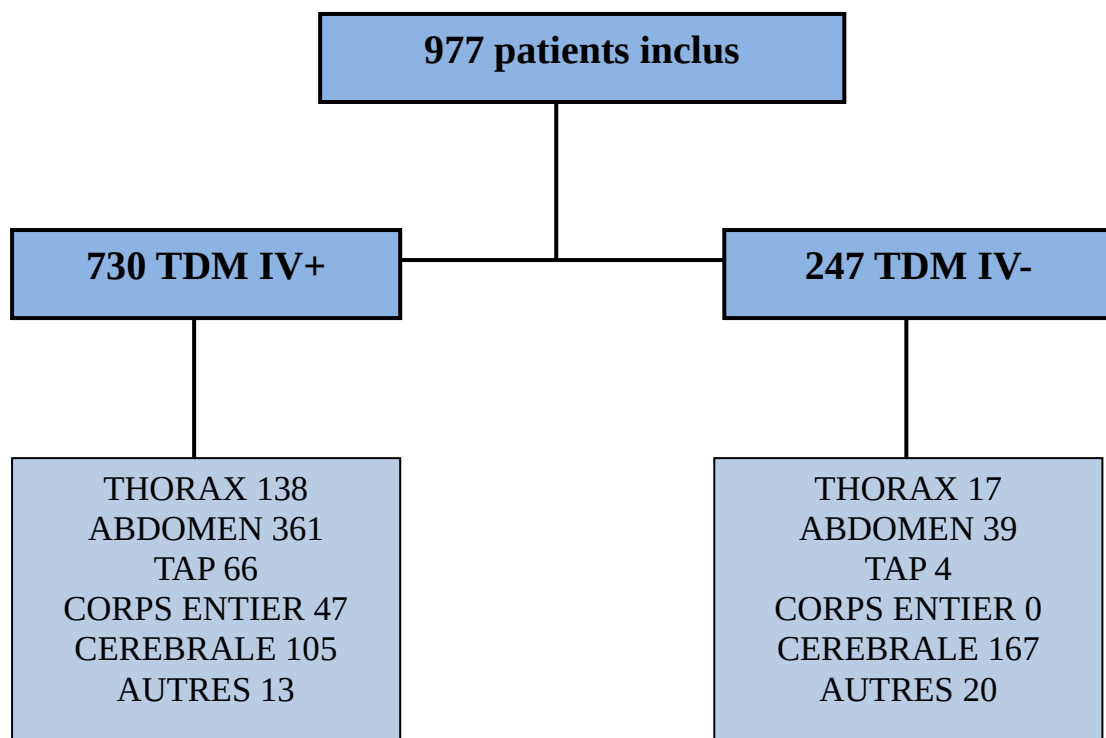


Diagramme 2. Tomodensitométries injectées selon leurs types

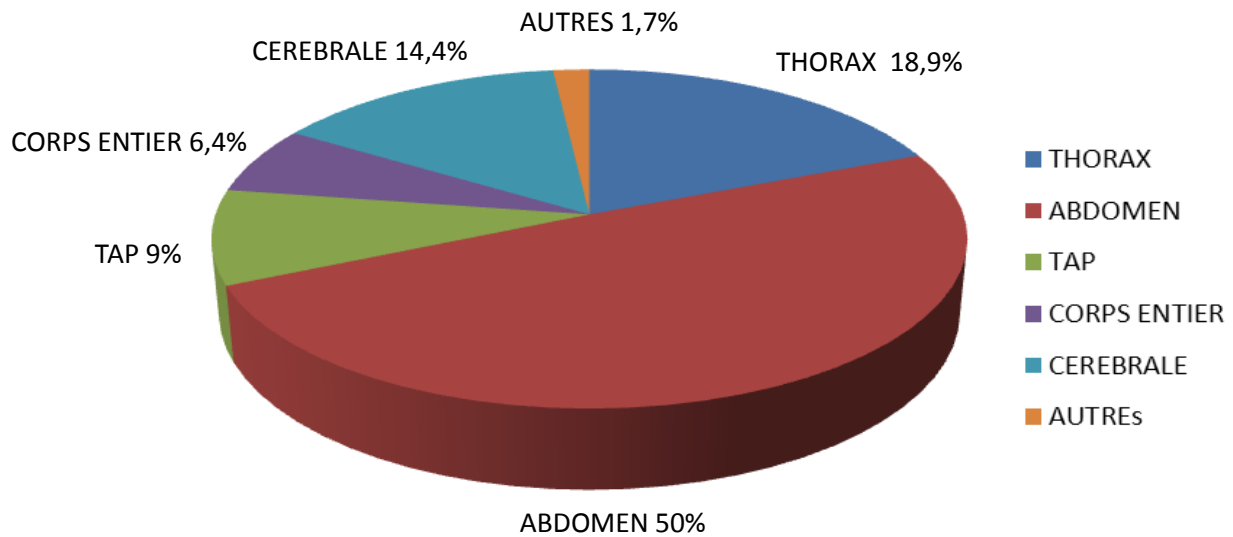
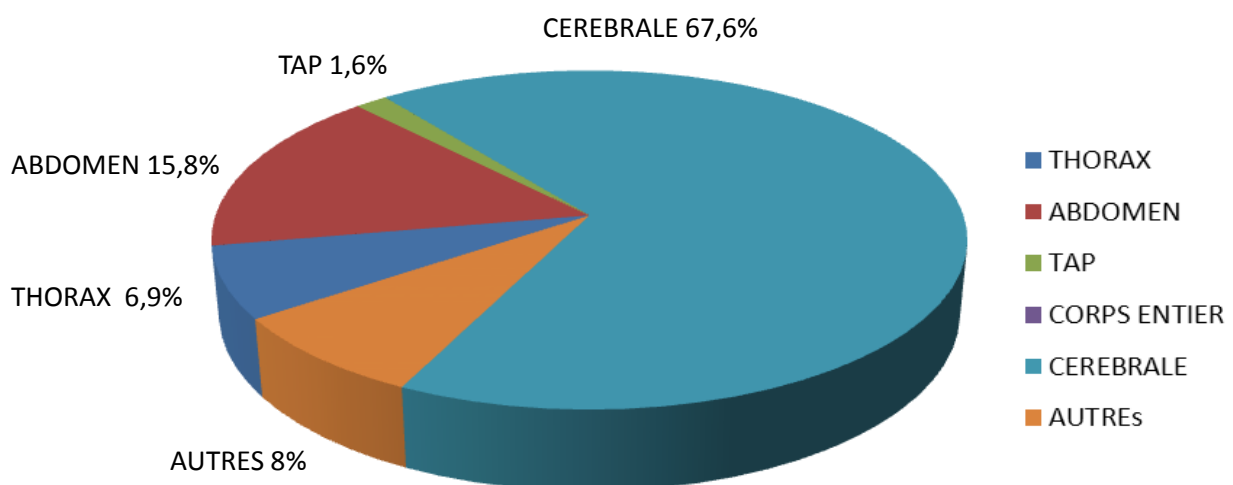


Diagramme 3. Tomodensitométries non injectées selon leurs types



4.2 Analyse comparative des groupes

Le groupe n°1 (scanner avec injection) était le plus important en nombre, comptant 730 patients, contre 247 dans le groupe n°2.

Les patients du groupe n°1 étaient plus jeunes et leur fonction rénale de base était globalement meilleure de celle du groupe n°2.

Le tableau 1 détaille les caractéristiques de chaque groupe.

Tableau 1: Comparaison des caractéristiques des patients selon leur groupe

CARACTERISTIQUES	TDM IV+	TDM IV-
Nombre	730	247
AGE <60 ans	386 (52,9%)	59 (2,4%)
AGE 60-75 ans	145 (19,9%)	46 (18,6%)
AGE > 75 ans	200 (27,4%)	142 (57,5%)
HOMME	455 (62,3%)	135 (54,6%)
HTA	264 (36%)	140 (56,6%)
DIABETE	173 (23,7 %)	36 (14,6%)
NEPHROPATHIE	7 (0,9%)	6 (2,4%)
INSUFFISANCE RENALE	23 (3,1%)	13 (5,26%)
METFORMINE	31 (4,2%)	21 (8,5%)
IEC	75 (10,2%)	39 (15,8%)
ARAI	63 (8,6%)	23 (9,3%)
DIURETIQUES	122 (16,7%)	72 (29%)
AINS	6 (0,82%)	5 (2%)
TROUBLE HD	89 (12,1%)	12 (4,8%)
DESHYDRATATION	9 (1,23%)	8 (3,2%)
SEPSIS	167 (22,8%)	25 (10,1%)

TDM THORACIQUES	138 (18,9%)	17 (6,9%)
TDM ABDOMINAUX	361 (49,6%)	39 (15,8%)
TDM CERVEBRALE	105 (14,4%)	167 (67,6%)
TDM TAP	66 (9%)	4 (1,6%)
TDM CORPS ENTIER	47 (6,4%)	0
TDM AUTRES (os, membres,...)	13 (1,7%)	20 (8%)
Clairance * <30ml/min	29 (4%)	27 (10,9%)
Clairance *[30-60]ml/min	146 (20%)	67 (27,1%)
Clairance * >60ml/min	555 (76%)	154 (62,3%)
Créatininémie à J2	182 (24,9%)	60 (24,3%)
Créatininémie à J3	182 (24,9%)	60 (24,3%)
Créatininémie à J4	138 (18,9%)	47 (19%)
Créatininémie à J5	98 (13,4%)	44 (17,8%)
Créatininémie à J6	85 (11,6%)	22 (8,9%)
Créatininémie à J7	54 (7,4%)	15 (6%)
Clairance ** <30ml/min	26 (3,5%)	20 (8%)
Clairance **[30-60]ml/min	113 (15,4%)	59 (23,8%)
Clairance ** >60ml/min	592 (81%)	167 (67,4%)
Dégradation > 25%	40 (5,5%)	19 (7,7%)
Dégradation > 50%	13 (1,8%)	4 (1,6%)
Épuration extra-rénale	0	0

* Clairance préalable à l'injection

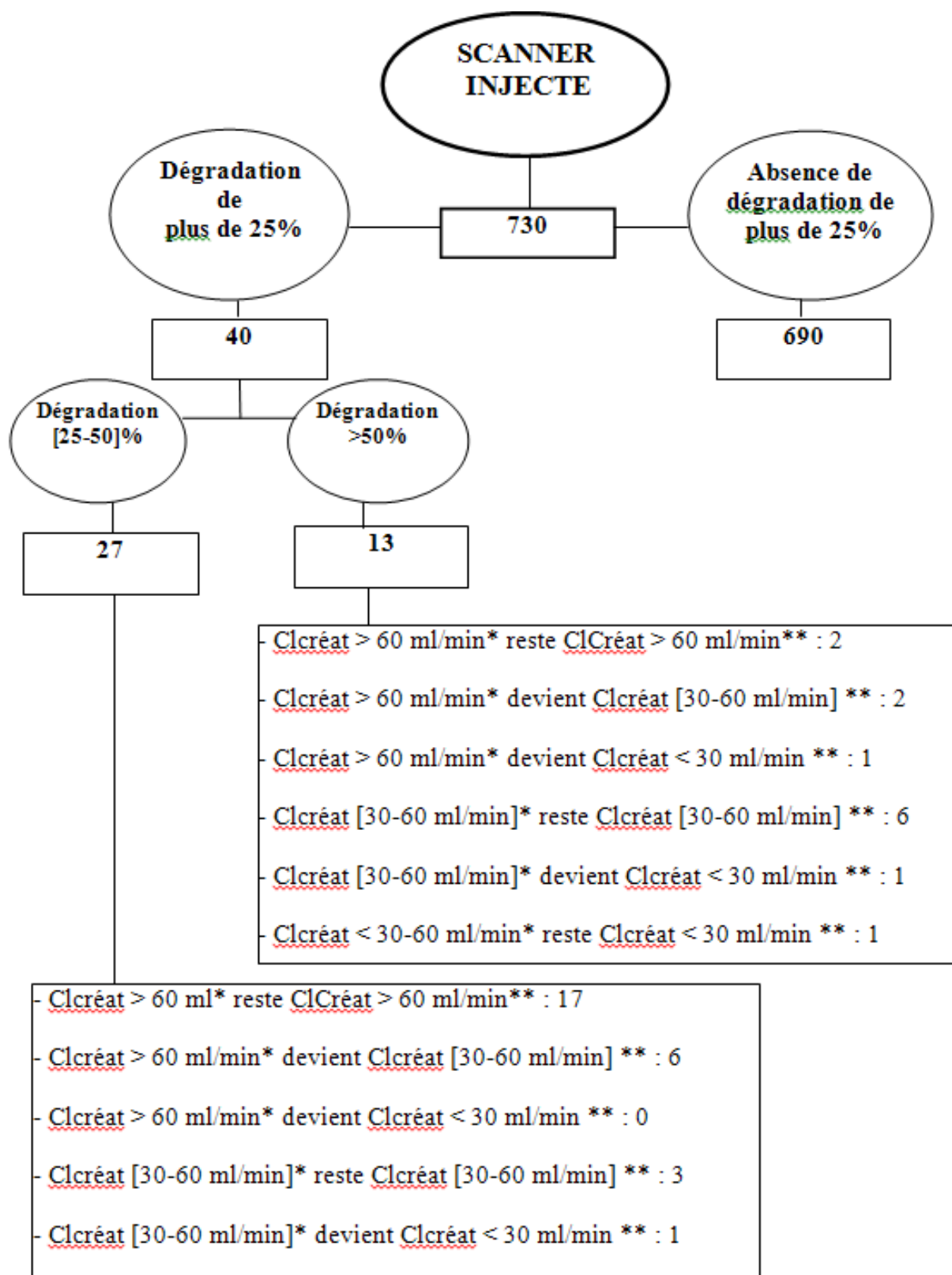
** Clairance post-injection

4.3 Analyse comparative de la dégradation de la fonction rénale

Une dégradation de la fonction rénale a été plus fréquemment observée dans le groupe n°2 (7,6%) que dans le groupe n°1 (5,4%). Autrement dit, les patients exposés à l'injection de produits de contraste iodés ont moins souvent présenté de dégradation de leur fonction rénale que les patients non exposés. Cf tableau n°1

Les deux diagrammes suivants représentent l'évolution de la fonction rénale dans chaque groupe. Les variations de Clairance de la créatinine y sont également indiquées. Nous avons distingué les variations de créatininémie > 25% et celles > 50%. Une insuffisance rénale est définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min. Une insuffisance rénale sévère est définie par une clairance de la créatinine < 30 ml/min. Nous nous sommes intéressés à la question de savoir si une dégradation de la fonction rénale correspondait à l'apparition d'une insuffisance rénale ou au changement éventuel de sévérité d'une insuffisance rénale préalable au scanner.

Diagramme 4. Évolution de la fonction rénale après injection de PDCI



* Clairance préalable à l'injection

** Clairance post-injection

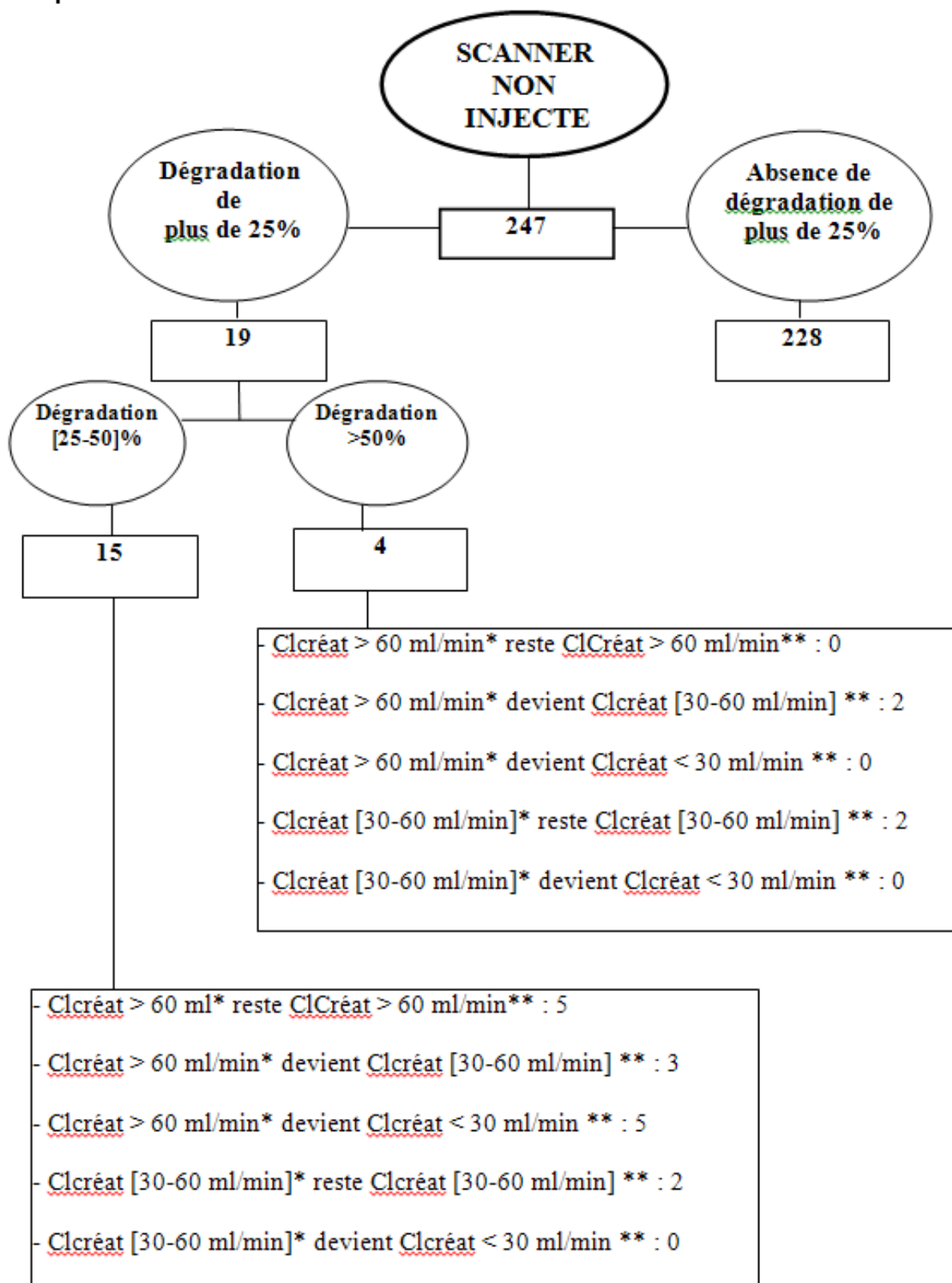
Dans le groupe n°1, nous observons que 21 patients ayant dégradé leur fonction rénale de plus de 25% n'ont pas présenté pour autant d'insuffisance rénale. La dégradation de la créatininémie correspondait donc chez ces patients à une variation purement biologique, sans traduction pathologique.

Dans le groupe n°2, 14 patients ayant dégradé leur fonction rénale n'ont pas développé d'insuffisance rénale.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale préalable, on peut considérer qu'une dégradation > 25% de leur fonction rénale est toujours préoccupante, même s'il n'y a pas de modification de la sévérité de leur insuffisance rénale.

Par conséquent, on peut considérer que 21 patients du groupe n°1 (2,9%) ont dégradé leur fonction rénale de manière préoccupante, contre 14 patients dans le groupe n°2 (5,7%).

Diagramme 5. Évolution de la fonction rénale après scanner sans injection de PDCI



* Clairance préalable à l'injection

** Clairance post-injection

4.4 Impact de l'injection de PDCI sur la dégradation de la fonction rénale

En utilisant un modèle statistique multivarié et un score de propension, l'injection de produits de contrastes iodés lors d'un examen tomodensitométrique n'apparaît pas significativement liée à la survenue d'une dégradation > 25% de la fonction rénale (Odds Ratio (OR) = 0.98 [IC 95% : 0.94- 1.01]).

Afin de construire le score de propension, nous effectuons d'abord une analyse en univariée : il en ressort que quatre variables devront être utilisées pour construire ce score de propension : l'âge ($p=1,46 \times 10^{-6}$), le traitement par ARA II ($p=0,03$) et AINS ($p=0,009$), ainsi que le sepsis ($p=0,001$).

Le score de propension, résumant l'ensemble de ces paramètres est introduit comme cofacteur dans un modèle multivarié. Nous obtenons alors le résultat suivant :

Tableau 2: Calcul de l'Odd Ratio ajusté

	Estimate	Std. Error	T value	Pr(> t)
(intercept)	7.724e-02	1.544e-02	5	6.71e-07
Tr	-1.970e-02	1.785e-02	-1.104	0.27
r	-9.193e-14	2.888e-13	-0.318	0.75

OR ajusté = 0.98 [IC 95% : 0.94-1.01]

4.5 Facteurs prédictifs d'une dégradation de la fonction rénale chez les patients ayant bénéficié d'un scanner avec injection de PDCI

Existe-t-il des facteurs prédictifs de CM-AKI ?

Pour répondre à cette question, nous avons recherché ces facteurs en mettant en place une régression logistique uni puis multivariée.

4.5.1 Avec une analyse en régression univariée

Il s'agit de tester une par une les différentes variables et de voir si elles sont significativement associées à la présence d'une dégradation de plus de 25% de la fonction rénale.

Le tableau 3 regroupe les résultats de cette régression logistique pour chaque variable testée.

Tableau 3: Analyse en régression univariée

	Estimate	Std.Eroor	Z value	Pr(> z)
AGE	0,01	0,01	1,39	0,17
SEXE	0,44	0,35	1,25	0,21
HTA	0,3	0,32	0,93	0,35
DIABETE	0,83	0,74	1,13	0,26
NEPHROPATHIE	1	1,09	0,93	0,35
INSUFFISANCE RENALE *	0,3	1,03	0,29	0,77
METFORMINE	0,63	1,03	0,61	0,54
IEC	0,09	0,54	0,17	0,87
ARAI	0,38	0,5	0,77	0,44
DIURETIQUES	0,74	0,36	2,08	0,04
AINS	13,78	979	0,01	0,99
TROUBLE HD	0,88	0,38	2,3	0,02
DESHYDRATATION	13,78	799	0,02	0,99
SEPSIS	0,19	0,36	0,53	0,6
CLAIRANCE *	0	0	0,28	0,78
CLAIRANCE < 30ml/min*	0,2	0,75	0,27	0,79
CLAIRANCE 30-60ml/min*	0,37	0,36	1,03	0,3
CLAIRANCE >60ml/min*	0,37	0,34	1,09	0,28

* Clairance préalable à l'injection

Ainsi, dans le cadre de notre régression logistique univariée, plusieurs variables ressortent et sont statistiquement significatives :

- Pour l'**AGE** (**p=0,17**)
- Pour les traitements **DIURETIQUES** (**p=0,04**)
- Pour les **TROUBLES HEMODYNAMIQUES** (**p=0,02**)

Maintenant, afin de construire notre modèle de régression logistique multivariée, nous allons analyser les données de la régression logistique univariée en ne conservant que les variables dont $p < 0,20$. Plusieurs modèles sont réalisés (la méthode de backward est utilisée) pour sélectionner les variables à analyser.

4.5.2 Avec une analyse en régression multivariée

Le tableau 4 regroupe les résultats de cette régression logistique pour chaque variable testée. Néanmoins, la variable AGE a été volontairement sortie de l'analyse en régression logistique multivariée puisqu'elle a été testée en valeur continue et non pas par sous-catégories d'âges. Son résultat n'aurait donc pas apporté d'information intéressante.

Tableau 3: Analyse en régression multivariée

	<i>Estimate</i>	<i>Std. Error</i>	<i>T value</i>	<i>Pr(> t)</i>
(intercept)	0,04	0	4,28	0
DIURETIQUES	0,04	0,02	2,05	0,04
TROUBLE HD	0,06	0,03	2,31	0,02

Par conséquent, notre régression logistique multivariée fait apparaître les facteurs suivants comme prédictifs de développer une CM-AKI :

- avoir un traitement préalable par **DIURETIQUES** (**p=0,04**)
- présenter des **TROUBLES HEMODYNAMIQUES** (**p=0,02**)

4.6 Nombre de patients ayant présenté une dégradation de la fonction rénale ayant nécessité le recours en urgence à une épuration - extrarénale

Aucun patient exposé aux PDCI n'a présenté de dégradation isolée de la fonction rénale ayant nécessité de recourir en urgence à une épuration extra-rénale.

Précisons que la dégradation de la fonction rénale n'était pas jugée isolée si elle s'intégrait dans un tableau d'état de choc nécessitant de recourir aux amines vaso-actives. En effet, une insuffisance rénale nécessitant une épuration extra-rénale en urgence n'aurait pas été imputable aux seuls PDCI dans une telle situation.

Par ailleurs, rappelons que les patients décédés dans les 7 jours suivant l'admission (en raison d'une décision collégiale d'arrêt des soins ou d'une défaillance multi-viscérale majeure résistante aux thérapeutiques entreprises) étaient exclus de l'étude, tout comme les dialysés chroniques.

5. DISCUSSION

5.1 Pertinence de la définition des CM-AKI

La définition des néphropathies induites par les produits de contraste iodés est au cœur du sujet de cette étude. Comme nous l'avons exposé lors de la revue de la littérature, les CM-AKI sont définies comme une dégradation d'au moins 25% de la créatininémie après exposition aux PDCI. Cette définition, certes critiquée mais communément admise dans la communauté médicale, souffre d'importantes limites. En effet, la créatininémie est un marqueur de la fonction rénale, mais son élévation n'est en rien spécifique d'une étiologie en particulier. Une augmentation de la créatininémie survenue après réalisation d'un scanner injecté n'est en rien spécifique d'une dégradation qui serait imputable aux PDCI. D'autres marqueurs, dont nous avons déjà parlé, pourraient présenter un intérêt, mais ils ne sont pas disponibles en urgence (6-9).

Il nous a donc fallu composer avec cette définition, par souci de comparabilité avec les autres travaux réalisés sur le sujet. Sachant que la créatininémie peut varier physiologiquement de 30 $\mu\text{mol/l}$ sur une journée, et que sa seule majoration ne laisse en rien présumer de son origine, deux questions demeurent : cette variation de 25% de la créatininémie correspond-elle à un processus pathologique ou est-elle une simple variation physiologique ? Si elle correspond bien à un processus pathologique, les PDCI en sont-ils la cause ou alors les incrimine-t-on par erreur ?

5.2 Limites de l'étude

Cette étude observationnelle se caractérisait par l'absence de plan expérimental : les patients inclus étaient soumis aux pratiques médicales en conditions réelles et il n'existait pas de randomisation quant à la réalisation de tel ou tel type de scanner, avec ou sans injection de PDCI. En effet, la décision de pratiquer un scanner abdominal plutôt que thoracique ou encore cérébral dépendait évidemment des symptômes présentés par le patient. De la même façon, l'injection de produit de contraste était réalisée selon les étiologies recherchées, mais également sous réserve de l'accord du radiologue qui pouvait identifier le patient comme étant à risque de CM-AKI. Par conséquent, nous nous attendions à rencontrer deux types de biais, un biais de recrutement et un

biais de confusion. De plus, toujours compte tenu du caractère observationnel de cette étude, l'exactitude du recueil des données pouvait être discutée.

5.2.1 Biais de recrutement

Le biais de recrutement était principalement lié au fait que le médecin radiologue pouvait refuser de pratiquer un scanner avec injection de produit de contraste s'il identifiait le patient comme étant à risque de développer une CM-AKI. On s'attendait donc à ce que la population du groupe n°1, celui des scanners injectés, soit à plus faible risque de dégrader sa fonction rénale. Le groupe n°2 risquait quant à lui d'être constitué de patients ayant une créatininémie de base plus souvent élevée que celle du groupe n°1. C'est effectivement ce que nous avons observé dans notre étude : la clairance de la créatinine avant réalisation du scanner était plus souvent abaissée dans le groupe n°2. De plus, puisque la fonction rénale de base était plus souvent altérée dans ce dernier groupe, il n'est pas étonnant de constater que ces patients étaient plus âgés, plus souvent hypertendus, et consommaient davantage de médicaments néphrotoxiques.

D'un autre côté, on pouvait s'attendre à ce que les patients du groupe n°1 présentent des pathologies souvent plus graves que ceux du groupe n°2. En effet, certains scanners présentent peu d'intérêt s'ils sont réalisés sans injection de produit de contraste. En exemple, on peut citer le scanner abdominal demandé pour bilan d'une douleur abdominale fébrile sans étiologie retrouvée à l'échographie, ou encore le scanner thoracique pour suspicion d'embolie pulmonaire. Ces scanners ne peuvent pas se passer d'une injection de PDCI pour déterminer avec précision la pathologie en cause. Or il est aisé de comprendre que des patients pour lesquels on demande de tels scanners constituent une population à risque. Si ces scanners sont pratiqués, alors il existe probablement un sepsis qui peut mal évoluer, une pathologie viscérale qui risque de nécessiter une intervention chirurgicale, ou encore une pathologie cardio-respiratoire pouvant se compliquer d'un état de choc ou d'une détresse respiratoire. Toutes ces complications représentent une menace de dégradation de la fonction rénale, indépendamment d'une éventuelle injection de PDCI.

Un autre exemple peut être pris avec le scanner corps entier. Une injection de produit de contraste y est systématiquement pratiquée. Tout patient polytraumatisé ayant bénéficié d'un scanner corps entier ne pouvait donc être inclus que dans le groupe n°1 de notre étude. Ce patient à haut risque de complications, notamment rénale, n'avait pas son homologue dans le groupe n°2.

Il n'est donc pas étonnant d'observer que les types de scanners réalisés étaient très différents dans les deux groupes, comme cela est détaillé dans les diagrammes 1 et 2. En effet, il existait une

majorité de scanners abdominaux et thoraciques dans le groupe n°1, et les scanners corps entiers figuraient exclusivement dans ce même groupe. Dans le groupe n°2, on observe une majorité de scanners cérébraux, scanners qui par ailleurs ne nécessitaient pas obligatoirement une injection de PDCI pour répondre à la question posée par le clinicien.

Encore une fois, nous constatons que ce biais induit une forte disparité entre les patients des deux groupes que l'on cherche à comparer.

5.2.2 Biais de confusion

Le biais de confusion est une conséquence directe du biais de recrutement. En voulant comparer deux populations qui n'ont pas les mêmes caractéristiques, on risque d'attribuer au paramètre étudié des conséquences qui en réalité découlent d'autres variables qui ne sont pas représentées dans les mêmes proportions au sein de chaque groupe. Ce biais est particulièrement gênant dans la mesure où l'idée qui animait ce travail était qu'on accuse trop souvent les PDCI d'être responsables d'une dégradation significative de la fonction rénale, alors que ce sont sans doute les pathologies aiguës des patients, aggravées par leurs comorbidités, qui sont les vrais responsables. Nous avons donc, avant lancement de cette étude, réfléchi à la méthodologie de recherche ainsi qu'aux tests statistiques à employer.

5.2.3 Biais de recueil des données

Pour décider du type de scanner à réaliser et de l'injection ou non de produits de contrastes iodés, médecins urgentistes et radiologues se sont basés sur les informations dont ils disposaient dans le contexte de l'urgence. Il est évident que dans les circonstances de l'urgence, certaines informations peuvent être manquantes voire erronées. La mesure de la créatininémie avant comme après réalisation du scanner ne pouvait souffrir d'aucune erreur de recueil, car il s'agissait de dosages pratiqués uniquement à l'hôpital et communiqués par informatique. En revanche, l'évolution de la créatininémie était déterminée par comparaison entre la valeur mesurée avant scanner et la plus mauvaise valeur mesurée entre H24 et J7. Il est possible que chez certains patients hospitalisés moins de 7 jours, la plus mauvaise valeur de créatininémie retenue après scanner ait été inférieure à celle que l'on aurait obtenue si un dosage plus tardif avait été effectué.

Concernant le relevé des comorbidités des patients (comme l'hypertension artérielle, le diabète, une néphropathie pré-existante, la prise de médicaments néphrotoxiques, etc.), ce dernier

était effectué par le médecin urgentiste qui interrogeait le patient. Les données de cet interrogatoire étaient portées à la connaissance des investigateurs de l'étude par le biais de l'observation médicale des urgences. Les informations obtenues présentaient donc le risque d'être parfois incomplètes voire inexactes. Il ne nous a pas semblé opportun de remettre un questionnaire écrit au patient, pour de multiples motifs. En effet, nous ne souhaitons pas interférer avec la prise en charge médicale urgente du patient, et ce dernier aurait d'ailleurs pu être dans l'incapacité de répondre (par méconnaissance ou compte tenu de son état clinique).

Cependant, les informations manquantes ou erronées pouvaient être corrigées par les médecins prenant en charge le patient pendant le reste de son hospitalisation. Ces informations étaient portées à la connaissance des investigateurs. Par conséquent, ce travail peut se prévaloir d'une bonne fiabilité des données récupérées.

5.3 Justifications méthodologique et statistique

Compte tenu des biais attendus, la réalisation d'une étude contrôlée doit être argumentée.

Pour commencer, une étude randomisée n'était pas envisageable. En effet, un examen diagnostique ne pouvait pas être attribué aléatoirement aux patients. Il aurait fallu pour cela que les patients aient tous présentés les mêmes pathologies (ce qui n'était pas possible à déterminer avant examen complémentaire), et que les rendements diagnostiques des scanners (avec comme sans injection) aient été équivalents afin de ne pas constituer une perte de chances pour les patients bénéficiant de scanners non injectés.

Une étude contrôlée nous semblait la méthode la plus adaptée pour tenter de remplir les buts de ce travail. La revue de la littérature nous avait d'ailleurs indiqué que de telles études manquaient et qu'elles étaient attendues. Nous avons identifié que le groupe des scanners non injectés comporterait davantage de patients pour lesquels le radiologue aurait identifié un risque de CM-AKI. Toutefois, ce biais de recrutement ne nous a pas semblé évitable dans la mesure où cette conviction est fortement ancrée dans les esprits des médecins, urgentistes comme radiologues. Cette étude n'aurait d'ailleurs pas lieu d'être s'il en était autrement. En revanche, il aurait été possible de réaliser des groupes bénéficiant du même type de scanner, avec injection dans le 1^{er} groupe et sans injection dans le 2^{ème} groupe. Cela n'aurait pas été réalisable avec les scanners abdominaux, ni les scanners thoraciques, ni les scanners thoraco-abdomino-pelviens ni les scanners corps entiers, car ces types de tomodensitométries ne bénéficient pas la plupart du temps d'un rendement

diagnostique important s'ils sont réalisés sans injection de PDCI. Nous aurions alors eu des groupes très disproportionnés en nombre de patients, avec beaucoup de scanners injectés et très peu de scanners non injectés. En revanche, les scanners cérébraux auraient pu constituer un type de scanner intéressant, car beaucoup sont pratiqués avec comme sans injection de PDCI. Mais un scanner cérébral injecté ne nécessite qu'une faible quantité de produit de contraste la plupart du temps. Or nous savons que le risque de CM-AKI est dépendant du volume injecté. Nous aurions alors couru le risque de ne pas mettre en évidence de différence entre les deux groupes, non pas parce que les PDCI ne sont pas néphrotoxiques, mais parce que le volume injecté aurait été trop faible. En conséquence, les résultats n'auraient pas été extrapolables aux autres types de scanners qui nécessitent des volumes plus importants de PDCI.

Enfin, une autre problématique concerne le nombre de patients à inclure. La littérature indique qu'avec les nouveaux PDCI, l'incidence des CM-AKI est de l'ordre de 5 à 10%. Pour arriver à mettre en évidence ces dégradations de la fonction rénale, il nous fallait donc un nombre important de patients. Obtenir un nombre important de patients n'aurait pas été chose aisée s'il avait fallu limiter les types de scanners dans les critères d'inclusion. Nous avons inclus 977 patients dans notre étude. C'est à ce jour l'étude prospective contrôlée comportant le plus grand nombre de patients. En effet, la littérature médicale comporte de nombreux travaux sur le thème des CM-AKI, mais la majorité des études sont rétrospectives, non contrôlées, et possèdent de petites cohortes. Toutefois, notre nombre de patients inclus demeure sans aucun doute trop faible pour fournir une puissance statistique extrêmement robuste.

Pour ces raisons, nous avons décidé que le type de scanner ne serait pas un critère d'inclusion ni d'exclusion. Cela nous permettait d'enregistrer davantage de patients, en espérant que sur le nombre total d'inclusions les disparités entre les deux groupes seraient lissées. Malheureusement, la comparaison des groupes nous montre que ces disparités existent bel et bien, aussi bien en termes de nombre de patients que de comorbidités ou encore de prises de médicaments néphrotoxiques.

Beaucoup de patients ayant bénéficié d'un scanner en urgence n'ont pas été hospitalisés. Pour ces raisons, il n'était pas possible de suivre l'évolution de leur créatininémie. Ces patients n'ont donc pas été inclus. Pour des raisons pratiques comme économiques, nous n'avons pas tenu à mettre en place une prescription systématique de dosage de la créatininémie en externe pour suivre l'évolution de la fonction rénale de ces patients. Tout d'abord, l'immense majorité des personnes sortantes ne bénéficie pas d'un contrôle de la fonction rénale en externe, car elles sont jugées à très faible risque de CM-AKI. Ensuite, les dosages n'auraient pas été réalisés dans les mêmes

laboratoires, et leur coût aurait été uniquement engendré par notre recherche qui se voulait par ailleurs observationnelle, c'est-à-dire non interventionnelle. Enfin, une population de patients ambulatoires n'aurait en rien été comparable à celle des malades hospitalisés (plus graves ou plus fragiles). De plus, rien ne permettait de prédire qu'un suivi des patients ambulatoires aurait permis un rééquilibrage des deux groupes en terme de nombre de patients.

Pour toutes ces raisons, nous avons opté pour une étude observationnelle contrôlée. Le seul moyen de limiter l'impact des biais clairement identifiés résidait dans l'outil statistique. C'est pourquoi nous avons utilisé un score de propension. Cet outil est un indicateur de la propension à utiliser une modalité thérapeutique parmi deux, en l'occurrence une injection ou non de PDCI, qui s'applique dans les études non randomisées, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives. Pour mesurer l'effet de l'injection de PDCI, et pour que cette mesure soit valable, il fallait qu'elle soit non biaisée, c'est-à-dire que l'on ne puisse pas confondre l'effet global apparent avec l'effet réel de l'injection de PDCI. Puisque nous ne pouvions pas réaliser de randomisation, il était alors utile d'appliquer un modèle multivarié et un score de propension. Le but était de réduire les biais de confusion et donc de dégager l'influence imputable en propre à l'injection de PDCI. Ainsi, le score de propension résumait à lui seul tout un ensemble de paramètres. Nous avons alors utilisé ce score comme cofacteur, c'est-à-dire comme facteur d'ajustement en lieu et place des cofacteurs qui ont servi à son élaboration, dans notre modèle multivarié. Cette méthode d'analyse nous permettait de réduire le risque de confusion qui aurait biaisé nos résultats. L'équipe de Davenport et al. (46) a eu recours à la même méthode statistique dans sa méta-analyse publiée en 2013 et portant sur plus de 20 000 patients.

5.4 Analyse des résultats

Nous avons retrouvé que le nombre de dégradations de la fonction rénale étaient respectivement de 5,4% dans le groupe n°1 et 7,6% dans le groupe n°2. Ces pourcentages sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature médicale (2,15,46,51,53,58).

Dans une même population de patients adultes pris en charge en urgence et bénéficiant d'un scanner, une altération de la fonction rénale était plus souvent observée dans le groupe des patients non exposés aux PDCI. Cette simple constatation, livrée de manière brute, n'est pas en faveur d'une responsabilité des PDCI dans la survenue d'une dégradation de la fonction rénale constatée après réalisation d'un scanner. Mais comme nous l'avons déjà vu, les patients du groupe n°2 étaient plus à risque d'élever leur créatininémie, indépendamment de l'injection ou non de PDCI. En effet, ces

patients étaient plus âgés, présentaient plus de comorbidités et consommaient davantage de médicaments néphrotoxiques. Mais de fait, les PDCI ne peuvent pas être jugés responsables puisqu'ils n'étaient pas administrés aux patients. Toutefois, la seule présence de comorbidités et la prise de médicaments néphrotoxiques ne pouvaient pas à elles seules expliquer cette dégradation de la fonction rénale : il fallait que survienne un évènement déclencheur potentialisé par ces facteurs de risque. Ces évènements déclencheurs pouvaient être innombrables. Par exemple, des personnes âgées ou des patients cérébro-lésés (les scanners cérébraux étant particulièrement nombreux dans le groupe n°2) se retrouvant alités durant leur hospitalisation étaient davantage exposés à une mauvaise hydratation, pourvoyeuse d'insuffisance rénale fonctionnelle. Ces patients pouvaient également souffrir d'une pathologie qui induisait secondairement une hypoperfusion rénale et donc une élévation de la créatininémie au moment où elle était enregistrée dans notre étude. Cependant, moins de sepsis et de troubles hémodynamiques ont été relevés dans le groupe n°2. Mais les données cliniques des patients étaient enregistrées aux urgences, et les situations avaient pu évoluer durant l'hospitalisation.

Enfin, on peut émettre l'hypothèse que cette dégradation de la fonction rénale ne correspondait dans certains cas qu'à une simple variation physiologique de la créatininémie, que l'on rencontrait plus fréquemment chez les patients à risque (plus nombreux dans le groupe n°2). En effet, plusieurs patients ont élevé leur créatininémie de plus de 25% sans pour autant avoir développé d'insuffisance rénale. Il est donc probable que cette variation n'ait pas inquiété le clinicien et qu'elle n'ait été suivie d'aucune mesure thérapeutique particulière.

Si on ne s'intéresse aux variations de créatininémie > 25% que chez les patients ayant une clairance de la créatinine de base < 60 ml/min ou que chez les patients pour lesquels cette dégradation de la fonction rénale a engendré une insuffisance rénale, les taux de dégradation « significatifs » de la fonction rénale étaient de 2,9% dans le groupe n°1 et de 5,7% dans le groupe n°2. En adoptant ce type de calcul, le nombre de patients dont l'évolution de la créatininémie était préoccupante pour le clinicien devenait alors encore plus faible.

En effet, on peut se poser la question des conséquences cliniques de ces dégradations de la fonction rénale après scanner. Nous avons décidé d'étudier le critère « recours à une épuration extra-rénale », car il s'agit d'un critère dur. Mais ce critère n'était valable qu'en cas de mono-défaillance rénale. En effet, plusieurs patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale après leur scanner, mais il s'agissait de patients en défaillance multi-viscérale. Chez ces patients dialysés ou hémodiafiltrés présentant un état de choc, l'imputabilité des PDCI dans la défaillance rénale aurait été, à juste titre, très contestable. Aucun patient inclus dans notre étude n'a nécessité de recourir à

une épuration extra-rénale après avoir dégradé sa fonction rénale de manière isolée. Si cela avait été le cas, nous aurions pu discuter de la part de responsabilité des PDCI face à la pathologie présentée par le patient, mais la question ne se pose pas dans la mesure où aucun patient n'est concerné. Cette donnée, d'intérêt certes limité, apporte encore une information rassurante supplémentaire quant à la faible néphrotoxicité des PDCI actuels.

En somme, nous voyons que la comparaison brute des 2 groupes peut prêter à de multiples réflexions. Mais comme nous l'avons répété, les groupes n'étaient pas comparables. C'est donc vers les résultats du score de propension qu'il faut se tourner. Avec un odds ratio ajusté de 0,98 et un intervalle de confiance englobant la valeur 1, nous disposons d'un outil statistique de qualité qui nous indiquait que l'injection de PDCI n'était pas un facteur de risque significatif de dégradation > 25% de la créatininémie dans notre population. Ce score était issu des résultats d'une analyse multivariée appliquée à tous les paramètres figurant dans le tableau n°1. On peut cependant regretter qu'un appariement des patients selon le type de scanners et selon la pathologie présentée n'ait pas été réalisé, mais on comprend aisément que cela n'aurait pas été possible compte tenu de la disparité importante dans les types de scanners et de la multiplicité des pathologies présentées par les patients. Cet odds ratio ajusté représente donc à nos yeux le meilleur résultat que l'on pouvait tirer de cette étude.

Notre résultat, indiquant que les PDCI n'étaient pas facteur de risque significatif de survenue d'une dégradation de la fonction rénale, conforte l'idée selon laquelle ce sont bien des facteurs confondants qui sont responsables de l'incrimination par excès des PDCI. Cette thèse est soutenue par d'autres études dans la littérature médicale (53,55–58). La question qui persiste concerne donc la nature de ces facteurs confondants. Quels sont les véritables facteurs responsables d'une dégradation de la fonction rénale chez les patients exposés aux PDCI lors d'un scanner ? C'est pour répondre à cette question que nous avons réalisé une régression logistique, avec la méthode de backward, chez tous les patients ayant dégradé leur fonction rénale de plus de 25% et ayant été exposé aux PDCI. La méthode backward, en utilisant plusieurs modèles de régression logistique multivariée appliqués aux résultats eux-mêmes issus d'une régression univariée préalable, permet d'identifier les facteurs les plus hautement associés à la survenue d'une dégradation de la fonction rénale après scanner.

Les résultats de ce test statistique ont identifié les facteurs « prise de diurétiques » et « troubles hémodynamiques ». Ces résultats sont tout à fait logiques. En effet, les diurétiques induisent une baisse de la volémie qui elle-même peut être responsable, si excessive, d'une baisse

de la perfusion rénale. Un trouble hémodynamique, qu'il soit lié à une hypovolémie, une vasoplégie, un défaut de contractilité myocardique ou encore une combinaison de ces trois mécanismes, est également responsable d'une diminution de la perfusion rénale. Cette hypoperfusion rénale est sans aucun doute le point clé qu'il faut tenter de maîtriser si l'on veut éviter d'observer une élévation de la créatininémie chez un patient bénéficiant d'un scanner injecté. Le facteur « déshydratation » obéit au même principe. Le test statistique n'a pourtant pas identifié ce paramètre, mais il est possible qu'une déshydratation ait été souvent mal identifiée par le médecin urgentiste et donc non renseignée dans les observations médicales.

Au final, notre étude a retrouvé que l'injection de PDCI lors d'un scanner réalisé en urgence n'est pas un facteur significativement responsable d'une dégradation de la fonction rénale. Mais la néphrotoxicité des PDCI n'est toutefois pas remise en cause. L'évolution des produits tout comme la réduction des volumes injectés lors des examens tomodensitométriques permettent une réduction importante de cette néphrotoxicité. L'injection de PDCI n'est pas responsable à elle seule d'une dégradation de la fonction rénale. En revanche, son association à des facteurs altérant significativement la perfusion rénale représente très probablement une situation à plus haut risque. Nous pouvons donc arriver à la conclusion suivante : si un patient nécessite au cours de sa prise en charge en urgence la réalisation d'un scanner injecté mais qu'ils présente des risques de dégrader sa fonction rénale, il est sans doute plus pertinent de réaliser l'examen tomodensitométrique en veillant à maintenir une bonne perfusion rénale (par correction d'une hypovolémie ou éventuellement par recours aux amines vaso-actives en cas d'état de choc) plutôt que de ne pas réaliser l'examen par crainte d'altérer la fonction rénale. En effet, si l'on parvient à corriger l'hypoperfusion rénale, alors l'injection de PDCI n'est pas censée à elle seule majorer significativement la créatininémie. D'autre part, la réalisation de l'imagerie en urgence permet de concourir rapidement au diagnostic de la pathologie, et un traitement adéquat peut alors être débuté. D'innombrables études ont démontré avec force que la précocité du diagnostic, et donc du traitement, est directement corrélée au pronostic du patient. Plus la maladie est traitée tôt, plus il est possible de limiter voire de prévenir ses complications, complications qui représentent d'ailleurs un risque potentiel majeur pour la fonction rénale. Au total, en cas d'indication formelle d'un scanner avec injection de PDCI chez un patient à la fonction rénale fragile, il est préférable de réaliser l'imagerie sous couvert de moyens thérapeutiques luttant contre l'hypoperfusion rénale, afin de concourir rapidement au diagnostic et au traitement de la pathologie présentée par le patient, plutôt que de contre-indiquer l'imagerie et laisser le clinicien dans une situation d'errance diagnostique préjudiciable pour le patient. Bien

évidemment, si une imagerie alternative au scanner peut permettre de poser le diagnostic sans exposer le patient à un surrisque de dégradation de sa fonction rénale, cette imagerie doit logiquement être préférée. Rappelons au passage que le scanner est un examen d'imagerie irradiant. Les préoccupations des médecins ne devraient-elles pas finalement se concentrer davantage sur la problématique de l'irradiation plutôt que sur la créatininémie des patients ?

6. CONCLUSION

Parmi les 977 patients inclus dans cette étude observationnelle prospective et contrôlée, une dégradation de la fonction rénale après réalisation d'un scanner en urgence a été observée dans 6% des cas. Une majoration de plus de 25% de la créatininémie a été observée chez 5,5% des patients bénéficiant d'un scanner avec injection de PDCI contre 7,7% chez des malades bénéficiant d'un scanner non injecté. Après analyse statistique utilisant un score de propension, l'injection de produits de contraste iodés n'est pas apparue comme un facteur significativement responsable d'une altération de la fonction rénale après scanner (OR=0,98 ; IC 95% : 0,94-1,01), à la différence de la prise de diurétiques ($p=0,04$) et de l'existence de troubles hémodynamiques ($p=0,02$) qui étaient quant à eux significatifs. Enfin, les patients ayant dégradé leur fonction rénale de manière isolée (hors situations d'états de choc avec défaillance multi-viscérale) après scanner injecté n'ont pas nécessité de recours à une épuration extrarénale.

L'évolution des PDCI actuels ainsi que la diminution des volumes injectés permettent une nette diminution de la néphrotoxicité de ces produits. Notre étude retrouve que les PDCI n'étaient pas responsables à eux seuls d'une dégradation de la fonction rénale, mais en revanche qu'il faut être attentif à leur utilisation en situation d'hypoperfusion rénale. Chez les patients à fonction rénale fragilisée nécessitant la réalisation d'un scanner injecté en urgence, l'injection de PDCI ne doit pas représenter une contre-indication formelle. En effet, les résultats de notre étude indiquent que les PDCI ne présentent pas une néphrotoxicité suffisamment importante pour induire à eux seuls une altération de la fonction rénale dans notre population de patients des urgences. Sous couvert de mesures de correction d'une éventuelle hypoperfusion rénale, nos résultats suggèrent que ces produits pourraient être utilisés sans risque significatif. Une étude prospective contrôlée portant exclusivement sur des patients à risque sur le plan rénal serait toutefois nécessaire pour confirmer cette hypothèse. L'évaluation de la balance entre le bénéfice de concourir rapidement au diagnostic au moyen d'un scanner injecté et le risque d'induire une altération de la fonction rénale doit certainement rester au centre des préoccupations des cliniciens et des radiologues.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* févr 1983;74(2):243-248.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 2002;39(5):930-936.
3. Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-induced acute kidney injury: short- and long-term implications. *Semin Nephrol.* mai 2011;31(3):300-309.
4. 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):21-28.
5. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology.* avr 2013;267(1):106-118.
6. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* janv 2009;250(1):68-86.
7. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2006;21(8):2120-2126.
8. Melnikov VY, Molitoris BA. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* juill 2008;19(4):537-544.
9. Du Cheyron D, Terzi N, Charbonneau P. Les nouveaux marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë. *Réanimation.* déc 2008;17(8):775-782.
10. Ronco C, Stacul F, McCullough PA. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *Eur Radiol.* févr 2013;23(2):319-323.
11. Perrin T, Descombes E, Cook S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13608.
12. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, Zyczynski T. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ.* 2007;10(2):119-134.
13. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology.* mai 2006;239(2):392-397.
14. Urofrance: Article [Internet]. [cité 6 août 2013]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/nephropathie-aux-produits-de-contraste-iodes.html>
15. Huang M-K, Hsu T-F, Chiu Y-H, Chiang S-C, Kao W-F, Yen DH-T, et al. Risk factors for acute kidney injury in the elderly undergoing contrast-enhanced computed tomography in the emergency department. *J Chin Med Assoc JCMA.* mai 2013;76(5):271-276.

16. Murakami R, Kumita S-I, Hayashi H, Sugizaki K-I, Okazaki E, Kiriyaama T, et al. Anemia and the risk of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol.* 1 juill 2013;
17. Lodhia N, Kader M, Mayes T, Mantry P, Maliakkal B. Risk of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG.* 28 mars 2009;15(12):1459-1464.
18. Vaamonde CA, Bier RT, Papendick R, Alpert H, Gouvea W, Owens B, et al. Acute and chronic renal effects of radiocontrast in diabetic rats. Role of anesthesia and risk factors. *Invest Radiol.* mars 1989;24(3):206-218.
19. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* janv 1995;47(1):254-261.
20. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* juill 1993;188(1):171-178.
21. Dillman JR, al-Hawary M, Ellis JH, Cohan RH, Kaza R, Myles JD, et al. Comparative investigation of i.v. iohexol and iopamidol: effect on renal function in low-risk outpatients undergoing CT. *AJR Am J Roentgenol.* févr 2012;198(2):392-397.
22. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2009;192(3):711-718.
23. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2009;2(7):645-654.
24. Jo S-H, Youn T-J, Koo B-K, Park J-S, Kang H-J, Cho Y-S, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 5 sept 2006;48(5):924-930.
25. Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 6 févr 2003;348(6):491-499.
26. Jakobsen JA, Berg KJ, Kjaersgaard P, Kolmannskog F, Nordal KP, Nossen JO, et al. Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention. *Nephron.* 1996;73(4):549-556.
27. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol.* 1998;8(1):144-147.
28. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol.* juill 1999;72(859):701-703.

29. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, Pasoli P, Pighi M, Pesarini G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med.* août 2010;123(8):755-763.
30. Racadio JM, Kashinkunti SR, Nachabe RA, Racadio JM, Johnson ND, Kukreja KU, et al. Clinically useful dilution factors for iodine and gadolinium contrast material: an animal model of pediatric digital subtraction angiography using state-of-the-art flat-panel detectors. *Pediatr Radiol.* 5 juin 2013;
31. Li J-H, He N-S. Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy. *Chin Med J (Engl).* déc 2011;124(23):4079-4082.
32. Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. *Crit Care Nurse.* févr 2013;33(1):37-46.
33. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* déc 2011;21(12):2527-2541.
34. Sinert R, Doty CI. Evidence-based emergency medicine review. Prevention of contrast-induced nephropathy in the emergency department. *Ann Emerg Med.* sept 2007;50(3):335-345, 345.e1-2.
35. Sinert R, Doty CI. Update: Prevention of contrast-induced nephropathy in the emergency department. *Ann Emerg Med.* juill 2009;54(1):e1-5.
36. Kwok CS, Pang CL, Yeong JK, Loke YK. Measures used to treat contrast-induced nephropathy: overview of reviews. *Br J Radiol.* janv 2013;86(1021):20120272.
37. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract.* janv 2003;93(1):C29-34.
38. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol.* oct 2010;74(4):288-296.
39. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium Bicarbonate Therapy for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* avr 2009;53(4):617-627.
40. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* déc 2002;62(6):2202-2207.
41. Wi J, Ko Y-G, Kim J-S, Kim B-K, Choi D, Ha J-W, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Br Card Soc.* nov 2011;97(21):1753-1757.

42. Zhang M, Meng H-Y, Zhao Y-M, Tao Z-W, Gong X-X, Wang Z-M, et al. A correlation between acute kidney injury and myonecrosis after scheduled percutaneous coronary intervention. *J Zhejiang Univ Sci B*. août 2013;14(8):713-720.
43. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, Celik A, Dogdu O, Karayakali M, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. juin 2013;61(5):872-877.
44. Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, Grotti S, Limbruno U, Liistro F, et al. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). *Am J Cardiol*. 1 janv 2012;109(1):67-74.
45. Wi J, Ko Y-G, Shin D-H, Kim J-S, Kim B-K, Choi D, et al. Prediction of Contrast-Induced Nephropathy With Persistent Renal Dysfunction and Adverse Long-term Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Using the Mehran Risk Score. *Clin Cardiol*. janv 2013;36(1):46-53.
46. 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*. 11 avr 2013;
47. Hoste EAJ, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, et al. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Med*. déc 2011;37(12):1921-1931.
48. Joannidis M, Wiedermann CJ. Radiocontrast-induced acute kidney injury in the ICU: worse than presumed? *Intensive Care Med*. déc 2011;37(12):1904-1906.
49. Valette X, du Cheyron D. Contrast « induced » versus « associated » acute kidney injury: take care with the definition. *Intensive Care Med*. mars 2012;38(3):527; author reply 528.
50. Strachan JM, DeVile MPJ. Contrast-induced acute kidney injury: what is the prevalence of prevention protocols? *Intensive Care Med*. mai 2012;38(5):915.
51. Kim KS, Kim K, Hwang SS, Jo YH, Lee CC, Kim TY, et al. Risk stratification nomogram for nephropathy after abdominal contrast-enhanced computed tomography. *Am J Emerg Med*. mai 2011;29(4):412-417.
52. Langner S, Stumpe S, Kirsch M, Petrik M, Hosten N. No increased risk for contrast-induced nephropathy after multiple CT perfusion studies of the brain with a nonionic, dimeric, iso-osmolal contrast medium. *AJNR Am J Neuroradiol*. sept 2008;29(8):1525-1529.
53. Ehrmann S, Badin J, Savath L, Pajot O, Garot D, Pham T, et al. Acute kidney injury in the critically ill: is iodinated contrast medium really harmful? *Crit Care Med*. avr 2013;41(4):1017-1026.

54. 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):593-599.
55. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. avr 2013;267(1):119-128.
56. 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. *AJR Am J Roentgenol*. août 2008;191(2):376-382.
57. Bansal GJ, Darby M. Measurement of change in estimated glomerular filtration rate in patients with renal insufficiency after contrast-enhanced computed tomography: a case-control study. *J Comput Assist Tomogr*. juin 2009;33(3):455-459.
58. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost JTH*. janv 2007;5(1):50-54.
59. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol*. juin 1998;4(2):65-69.
60. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2005;16(3):763-773.
61. Winkelmayer WC, Kurth T. Propensity scores: help or hype? *Nephrol Dial Transplant*. 6 avr 2004;19(7):1671-1673.

EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE APRES REALISATION D'UN SCANNER EN URGENCE : DOIT-ON ENCORE CRAINDRE LA NEPHROTOXICITE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODES ?

Introduction : Le scanner est un examen d'imagerie médicale indispensable en médecine d'urgence. Il requiert souvent une injection de produits de contraste iodés (PDCI). Cependant, la néphrotoxicité de ces produits constitue parfois un obstacle à la réalisation de la tomodensitométrie. Dans quelle mesure les PDCI peuvent-ils réellement être incriminés dans la survenue d'une altération de la fonction rénale après réalisation d'un scanner en urgence ?

Matériels et méthodes : Nous avons conduit une étude prospective monocentrique, observationnelle et contrôlée, réalisée sur une période de 10 mois au sein d'une population de patients admis aux Urgences du CHU de Nantes. Deux groupes ont été constitués : un groupe de patients bénéficiant d'un scanner injecté (groupe n°1), et un groupe de patient bénéficiant d'un scanner non injecté (groupe n°2). Une régression logistique avec score de propension ont été employés pour évaluer la responsabilité des PDCI dans la survenue d'une dégradation de la fonction rénale.

Résultats : 977 patients ont été inclus. 40 patients sur les 730 (5,5%) du groupe n°1, et 19 patients sur les 247 (7,7%) du groupe n°2 ont dégradé de plus de 25% leur fonction rénale. L'injection de PDCI n'était pas significativement liée à la dégradation de la fonction rénale (OR ajusté = 0,98 [IC 95% : 0.94-1.01]), à la différence des troubles hémodynamiques ($p=0,04$) et de la prise de diurétiques ($p=0,02$).

Conclusion : Dans notre population de patients admis en urgence, nos résultats indiquent que l'injection de PDCI ne constitue pas un risque significatif de dégradation de la fonction rénale, sous couvert de lutter contre une éventuelle instabilité hémodynamique ou une hypovolémie induite par les diurétiques.

MOTS-CLES

Produits de contraste iodés (PDCI) ; scanner ; néphrotoxicité ; néphropathie induite par les produits de contraste iodés ; créatininémie ; clairance de la créatinine ; urgence