

Néphropathie induite par les produits de contraste iodés en réanimation

Contrast-induced nephropathy in the critically ill patients

S. Ehrmann · O. Pajot · K. Lakhali

Reçu le 4 octobre 2011 ; accepté le 21 novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Un nombre croissant d'exams d'imagerie avec injection d'un produit de contraste iodé (PCI) est réalisé en réanimation. La toxicité rénale du PCI, en s'ajoutant aux multiples agressions rénales subies par le patient de réanimation, est susceptible d'influencer le pronostic. L'incidence en réanimation de la néphropathie induite par les PCI (NIPC) est difficile à déterminer en raison des multiples définitions utilisées. En appliquant la définition de l'*Acute Kidney Injury Network* (AKIN), celle-ci peut être estimée à 10–20 % des patients recevant un PCI en réanimation. En dehors de la gravité générale mesurée par le score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), peu de facteurs de risque, à même d'identifier une sous-population de réanimation particulièrement exposée, ont été mis en évidence. L'effet propre d'un PCI sur la fonction rénale du patient soumis à de multiples facteurs d'agression rénale est difficile à établir à partir des rares études comparant des patients expo-

sés ou non à un PCI dans le contexte de l'urgence et de la réanimation. Néanmoins, la néphrotoxicité du PCI, même minime, est susceptible d'influencer le devenir des patients de réanimation, compte tenu du pronostic sombre de l'insuffisance rénale aiguë dans cette population. Cela justifie des stratégies de prévention reposant sur une évaluation de la balance bénéfique/risque de l'administration du PCI, la correction d'une hypovolémie éventuelle et l'administration de certains traitements médicamenteux qui seront discutées à la lumière des recommandations internationales récentes.
Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).

Mots clés Tomodensitométrie · Angiographie · Insuffisance rénale aiguë · Réanimation · Bicarbonate de sodium · N-acétylcystéine

Abstract A growing number of imaging procedures requiring intravenous administration of iodinated contrast media are performed in the intensive care unit (ICU). Renal toxicity of contrast media added to the multiple renal injuries suffered by the critically ill patients may influence the outcome. The incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) in the ICU is difficult to determine because of so many definitions used. Applying the definition of the Acute Kidney Injury Network, about 10–20% of ICU patients receiving iodinated contrast media will develop CIN. In addition to patient's severity assessed by the Sequential Organ Failure Assessment score, few other ICU-specific risk factors have been identified. The independent effect of contrast media on the kidney function of patients with multiple factors of renal injury is difficult to evaluate and, in the context of emergency imaging, the scarce comparative studies of patients who are either undergoing or not undergoing iodinated contrast-media infusion did not report any difference in the incidence of acute kidney insufficiency. Nevertheless, the independent effect of contrast media, even if minimal, is likely to influence critically ill patients' outcome, given the poor prognosis of acute kidney insufficiency in this population. Thus, strategies based on the risk/benefit ratio assessment and including hypovolemia correction and preventive

S. Ehrmann (✉)
Service de réanimation médicale,
groupe hospitalier Albert-Chenevier–Henri-Mondor,
Assistance publique des Hôpitaux de Paris,
F-94000 Créteil, France
e-mail : stephanehrmann@gmail.com

Équipe de biomécanique cellulaire et respiratoire,
Institut national de la santé et de la recherche médicale UMR 955,
institut Mondor de recherche biomédicale,
F-94000 Créteil, France

Service de réanimation médicale polyvalente, CHRU de Tours, 2,
boulevard Tonnellé, F-37044 Tours cedex 09, France

O. Pajot
Service de réanimation polyvalente,
centre hospitalier Victor-Dupouy,
69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon,
F-95100 Argenteuil, France

K. Lakhali
Service de réanimation polyvalente,
service d'anesthésie-réanimation Lapeyronie,
centre hospitalier universitaire,
F-34295 Montpellier cedex 05, France

drug administration are considered in the light of recent international guidelines. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Tomography · X-ray computed · Angiography · Acute kidney injury · Intensive care unit · Sodium bicarbonate · N-acetylcystein

Introduction

La néphropathie induite par les produits de contraste iodés (NIPC) est une des principales causes d'insuffisance rénale aiguë développée à l'hôpital [1]. La physiopathologie de la toxicité rénale des produits de contraste iodés (PCI) est complexe et fait intervenir des altérations de la microcirculation rénale (essentiellement liées à la viscosité du produit) et la génération de radicaux oxygénés et de substances vasoconstrictrices (adénosine, endothéline) à l'origine d'une hypoxie médullaire rénale. S'ajoute une toxicité plus directe (essentiellement liée à l'osmolalité du PCI) par altération de la chaîne oxydative mitochondriale, apoptose et lésion des jonctions intercellulaires ainsi qu'une possible augmentation de la consommation en oxygène de la médullaire rénale [2]. En réanimation plus qu'ailleurs, ces mécanismes d'agression rénale sont potentiellement déjà à l'œuvre avant toute injection de PCI (choc, sepsis, médicaments néphrotoxiques, insuffisance rénale ou hépatique préalable) [3]. Ainsi, chez le patient en état critique, une vulnérabilité accrue à la toxicité des PCI est attendue.

Par ailleurs, l'insuffisance rénale aiguë en réanimation est associée à une morbidité élevée [4]. Paradoxalement, alors que le patient en état critique est particulièrement exposé à la NIPC et que celle-ci est susceptible d'influencer son pronostic, peu d'études se sont intéressées à la NIPC en réanimation (Tableau 1). L'essentiel des données de la littérature concerne les patients bénéficiant d'une coronarographie [3]. En raison du nombre de plus en plus important d'examen morphologiques pratiqués en réanimation [5], il semble important de faire le point sur cette pathologie.

L'étendue du problème est imprécise

En réanimation, une incidence particulièrement variable de la NIPC a été rapportée : 2 à 20 % des patients recevant un PCI développent une NIPC [6–13]. Au-delà des différences entre les populations étudiées pouvant expliquer cette disparité d'incidence, une lecture critique de la littérature se heurte à plusieurs écueils au moment de décrire l'épidémiologie de la NIPC en réanimation.

Des définitions trop nombreuses

De nombreuses définitions de la NIPC ont été utilisées dans les études décrivant l'incidence de la NIPC : élévation de la créatininémie d'au moins 25 % ou de 44 $\mu\text{mol/l}$ (soit 0,5 mg/dl) au cours des 48 ou des 72 heures [6–8,11,12], parfois même jusqu'à une semaine [10] suivant l'injection de PCI. Or, le choix de la définition de la NIPC n'est pas sans impact sur l'incidence (Fig. 1). D'une façon générale, les études rapportant une incidence très basse ont utilisé la variation absolue ($\geq 44 \mu\text{mol/l}$) de créatininémie sur 48 heures pour définir la NIPC [6–8]. A contrario, les études rapportant des incidences plus importantes ont défini la NIPC comme une augmentation relative ($\geq 25 \%$) de la créatininémie sur un temps d'observation plus long (72 heures) [9–12] (Tableau 1).

Une imputabilité du PCI difficile à établir

Comme déjà évoqué, l'agression rénale en réanimation est multifactorielle [4]. Deux méthodologies ont été employées afin de s'affranchir de ce biais et d'évaluer le rôle propre du PCI :

- exclusion des patients avec insuffisance rénale antérieure à l'injection de PCI et/ou avec une autre cause identifiée [6–8,14,15] ;
- ou analyse d'un groupe témoin, c'est-à-dire de patients n'ayant pas reçu de PCI [10,11,15].

La limite majeure de la première méthode est la non-prise en compte de la complexité même de l'agression rénale en réanimation et la très probable sous-estimation de l'incidence de la NIPC. Dans les études avec groupe témoin, il est surprenant de noter qu'il n'y aurait pas de différence d'incidence de l'insuffisance rénale après un scanner avec ou sans injection de PCI ! En l'absence, certes compréhensible, de randomisation, on ne peut toutefois pas exclure que les patients n'ayant pas reçu de PCI présentaient un risque plus élevé d'insuffisance rénale. Ng et al., après appariement « un-pour-un » chez 2 \times 81 patients de réanimation oncohématologique (sur l'âge, la créatininémie à l'injection, son évolution dans les sept jours précédents et le score SOFA [*Sequential Organ Failure Assessment*] le jour de l'injection), rapportaient une augmentation moyenne de créatininémie de 22,1 et 9,7 $\mu\text{mol/l}$ respectivement, chez les patients ayant reçu et ceux n'ayant pas reçu de PCI. Cette différence n'était pas statistiquement significative, tout comme la différence d'incidence d'insuffisance rénale aiguë (17 % dans les deux groupes) [10]. À l'inverse, dans une étude ancienne, sans appariement, Polena et al. retrouvaient une très nette différence d'incidence brute d'insuffisance rénale aiguë entre les patients ayant reçu et ceux n'ayant pas reçu de PCI (18,6 vs 2 % ; $p = 0,01$), alors même que les patients

Tableau 1 Principales études sur la néphropathie induite aux produits de contraste en réanimation ou dans un contexte urgent hors angiographie coronaire

Référence	Année	Population	Dessin	n ^a	Définition de la NIPC	Durée observation	Incidence de la NIPC (%)	Groupe témoin
Lakhal et al. [9]	2011	Réanimation médicale	Rétrospectif	398	26 µmol/l ou 50 %	48 h	14	Non
Kulvatunyou et al. [64]	2011	Trauma	Rétrospectif	543	44 µmol/l ou 25 %	48–72 h	3,5	Non
Matsushima et al. [14]	2011	Trauma	Rétrospectif	1 184	44 µmol/l ou 25 %	72 h	6,6	Non
Kim et al. [23]	2011	Urgences	Rétrospectif	750	44 µmol/l ou 25 %	72 h	4,5	Non
Burns et al. [13]	2010	Réanimation	Randomisé (NAC vs placebo)	42	50 µmol/l	5 j	9,5	Non
Ng et al. [10]	2010	Réanimation oncohémato.	Rétrospectif	185	26 µmol/l ou 50 %	7 j	16	n = 192, NIPC 20 %
McGillicuddy et al. [15]	2010	Trauma, âge > 55 ans	Rétrospectif	822	44 µmol/l ou 25 %	72 h	2,2	n = 249, NIPC 2,4 %
Rashid et al. [12]	2009	Réanimation mixte	Rétrospectif	139	44 µmol/l ou 25 %	48–72 h	11,5	Non
Hipp et al. [65]	2008	Trauma	Rétrospectif	235	44 µmol/l ou 25 %	48 h	5,1	Non
Haveman et al. [6]	2006	Réanimation chirurgicale	Rétrospectif	486	44 µmol/l	48 h	1,4	Non
Huber et al. [7]	2006	Réanimation	Randomisé (NAC vs théophylline)	150	44 µmol/l ou 25 %	48 h	6	Non
Polena et al. [11]	2005	Réanimation médicale	Rétrospectif	75	25 %	48 h	18,6	n = 75, NIPC 2 %
Huber et al. [8]	2001	Réanimation gastroentéro.	Prospectif	150	44 µmol/l	48 h	2	Non

NIPC : néphropathie induite par les produits de contraste iodés. PCI : produit de contraste iodé, NAC : N-acétylcystéine.
^a Nombre d'administrations de PCI analysées. Le groupe témoin s'entend comme un groupe de patient non exposé au PCI.

ayant reçu du PCI avaient une créatininémie normale lors du scanner [11].

En résumé, sur la foi de données expérimentales, les PCI contribuent très probablement à l'agression rénale mais, dans une étude clinique, les réductions d'effectif qu'impose l'appariement statistique, alors même que l'événement (la NIPC) est relativement rare si on choisit une définition restrictive, rendent difficile la mise en évidence d'un impact franc de l'injection de PCI sur la fonction rénale.

Une incidence variable selon les facteurs de risque, eux-mêmes mal connus en réanimation

Chez les patients en dehors de la réanimation et sans dysfonction rénale avant l'exposition au PCI, la NIPC est rare (0,6–2,3 %) [16]. Mais des sous-populations particuliè-

rement exposées ont été identifiées dans des cohortes de cardiologie (Tableau 2). L'insuffisance rénale préalable à l'exposition au PCI est un facteur de risque reconnu, tout comme le diabète [17], même s'il n'y a pas de preuve formelle que le diabétique sans diminution du débit de filtration glomérulaire soit plus exposé à la NIPC que le non-diabétique. Néanmoins, l'hyperglycémie aiguë pouvant engendrer des dommages rénaux [18], il est possible qu'une hyperglycémie lors de l'injection de PCI soit néfaste.

L'hypovolémie et la déshydratation, facteurs de risque aisément modifiables en réanimation, ont été évaluées par le biais d'études cardiologiques ayant démontré l'effet bénéfique des protocoles d'hydratation [19,20] ou l'effet délétère des diurétiques [21]. La prévalence très variable, d'une étude à l'autre, des différents facteurs de risque, pourrait contribuer à expliquer les disparités d'incidence observées.

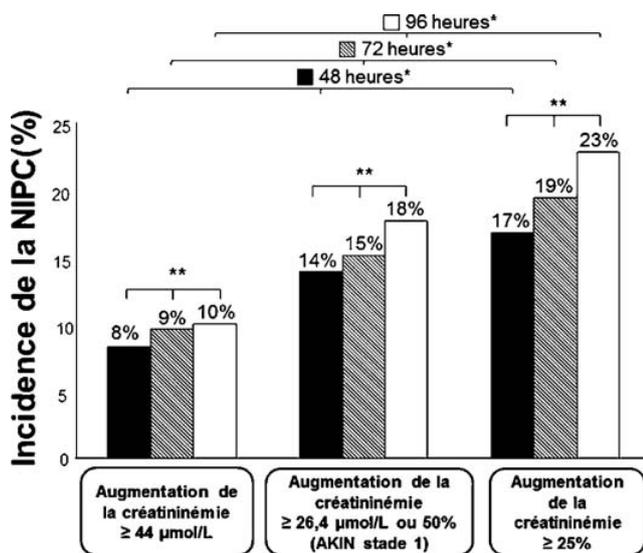


Fig. 1 Incidence de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés selon différentes définitions.

Le triple histogramme central représente l'incidence de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés (NIPC) définie par un stade ≥ 1 de la classification AKIN (*Acute Kidney Injury Network* : augmentation de la créatininémie d'au moins $26,4 \mu\text{mol/l}$ [soit $0,3 \text{ mg/dl}$] ou 50% [25]) sur une période d'observation de 48 heures après injection du produit de contraste (barre noire) ou sur des périodes plus longues (barre grise et blanche). Les autres définitions sont représentées de façon similaire.

* : $p < 0,05$ lors de la comparaison d'incidences entre les définitions, à durée d'observation identique.

** : $p < 0,05$ lors de la comparaison d'incidence entre différentes durées d'observations pour une définition identique.

Le choix de la définition de la NIPC a donc un impact majeur sur l'incidence de celle-ci.

Reproduit de *Journal of critical care*, 26, Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, et al. Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: Incidence and outcome, 593–599, Copyright (2011), avec l'autorisation d'Elsevier.

En réanimation, plusieurs des facteurs de risque mis en évidence en cardiologie sont souvent associés chez un même patient (Tableau 2). C'est probablement pour cette raison qu'à définition de NIPC identique, il semble que l'incidence soit plus élevée en réanimation médicale [9,11] qu'au sein d'une population chirurgicale ou mixte [6–8]. Hélas, il n'existe que très peu de données sur les facteurs de risque de NIPC propres au patient de réanimation. La gravité générale des patients, évaluée par le score de défaillances d'organes, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA, en excluant sa composante « rénale ») était associé à une élévation plus importante de la créatininémie après injection de PCI (de même que le sexe masculin et l'âge), alors que, de

Tableau 2 Facteurs de risque, identifiés « hors réanimation », de néphropathie induite par les produits de contraste iodés

Insuffisance rénale chronique, en particulier DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
Diabète, en particulier avec altération du DFG
Procédure en urgence
Ballon de contre-pulsion intra-aortique
Insuffisance cardiaque congestive (NYHA 3 ou 4)
Âge $> 70\text{--}75$ ans
Hypertension artérielle
Hypovolémie, déshydratation
Anémie
Hypotension artérielle périprocédure
$F_{E\text{VG}} < 40\%$
Administration concomitante de néphrotoxique(s)
<i>Myélome</i> ^a
<i>Cirrhose</i> ^a
<i>Sepsis</i> ^a
<i>Syndrome néphrotique</i> ^a

Données issues de l'étude de Pannu et al. [17].

DFG : débit de filtration glomérulaire ; NYHA : classification de la New York Heart Association ; $F_{E\text{VG}}$: fraction d'éjection du ventricule gauche.

^a Niveau de preuve faible.

façon plutôt surprenante, ce n'était pas le cas de l'altération préalable de la filtration glomérulaire dans deux études en réanimation [10,12]. Une évaluation plus exhaustive des facteurs de risque spécifiques à la réanimation permettrait une meilleure comparaison des études d'incidence de la NIPC mais aussi la construction de scores prédictifs du risque de NIPC, comme cela a été fait pour d'autres catégories de patients [22,23].

Si l'insuffisance rénale préalable à l'injection de PCI est un facteur de risque de NIPC bien établi dans la population générale, il faut noter qu'il existe une interaction forte entre créatininémie à l'injection de PCI, définition de NIPC retenue et incidence de la NIPC (Fig. 2). Ainsi, en cas de créatininémie élevée avant l'injection de PCI, la probabilité d'une élévation de la créatininémie dépassant $44 \mu\text{mol/l}$ est plus élevée que la probabilité d'une élévation dépassant 25% . Inversement, en cas de faible masse musculaire et de créatininémie basale basse, la probabilité d'une augmentation de 25% de la créatininémie est élevée alors qu'une augmentation de $44 \mu\text{mol/l}$ en 48–72 heures est très improbable. Par exemple, l'élévation de la créatininémie de 30 à $38 \mu\text{mol/l}$ après exposition au PCI est souvent considérée comme cliniquement négligeable, potentiellement due à la variabilité de la technique de dosage et/ou du volume de distribution. Or, selon la définition « augmentation de plus

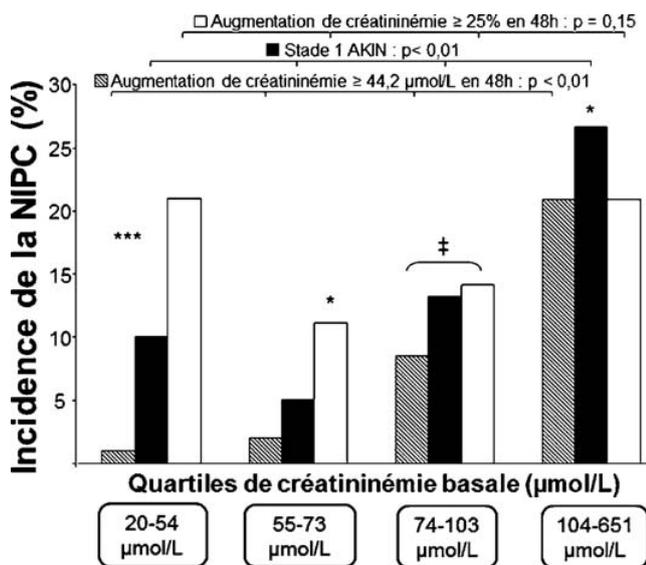


Fig. 2 Incidence de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés selon la créatininémie à l'injection du produit de contraste iodé.

Le diagnostic de néphropathie induite par les produits de contraste iodés (NIPC) était établi selon 3 définitions différentes (barres de différentes couleurs). AKIN : définition Acute Kidney Injury Network (stade 1 : augmentation de la créatininémie d'au moins 26,4 µmol/l [soit 0,3 mg/dl] ou 50 % [24]). Les quartiles de créatininémie à l'injection du produit de contraste iodé sont indiqués en abscisse.

Les comparaisons interquartiles sont indiquées dans la figure. Les comparaisons d'incidence entre les définitions au sein d'un même quartile sont représentées de la façon suivante :

*** : $p < 0,01$ pour toutes les comparaisons.

* : $p < 0,05$ pour les comparaisons avec les deux autres définitions.

‡ : $p = 0,04$.

Ainsi, la créatininémie à l'injection de produit de contraste iodé : 1) influence directement l'incidence de la NIPC ; et 2) renforce l'impact, sur l'incidence, de la définition choisie.

Reproduit de *Journal of critical care*, 26, Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, et al. Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome, 593–599, Copyright (2011), avec l'autorisation d'Elsevier.

de 25 % de la créatininémie », le patient a développé une NIPC. Cela n'aurait pas été le cas avec la définition « augmentation de plus de 44 µmol/l ».

Enfin, le protocole local adopté par le département de radiologie peut également faire varier l'incidence de la NIPC d'un service de réanimation à un autre puisque le type de PCI (notamment son osmolarité) et le volume injecté (qui dépend lui-même aussi de la nature de l'examen morphologique) sont également des facteurs de risque de NIPC (voir paragraphe : *Moyens de prévention de la NIPC*) [24].

Comment mieux cerner l'épidémiologie de la NIPC ?

Le premier impératif serait de généraliser l'emploi d'une définition unique. La difficulté pour décrire l'incidence mais aussi le pronostic des patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë, due au PCI ou pas, est en grande partie due à la disparité des définitions utilisées. Depuis peu, un effort international vise à imposer des critères consensuels. Ainsi, la classification de l'*Acute Kidney Injury Network* (AKIN) a récemment été proposée pour définir l'insuffisance rénale aiguë [25,26]. Le premier stade d'insuffisance rénale aiguë, selon cette classification, est atteint pour une variation absolue plutôt faible ($\geq 26,4$ µmol/l, soit 0,3 mg/dl) et/ou relative plutôt élevée (≥ 50 %) de créatininémie par comparaison à la définition classique de NIPC (≥ 44 µmol/l et/ou ≥ 25 %). Cette définition semble assez sensible tout en restant spécifique chez les patients avec faible créatininémie à l'état de base. Deux études récentes utilisant cette définition (stade ≥ 1), menées en réanimation, rapportent une incidence de la NIPC de 14–16 % [9,10].

Au-delà du choix de la définition, afin d'évaluer le rôle propre de l'injection de PCI au sein de l'agression rénale complexe du patient de réanimation, une étude épidémiologique de grande envergure, incluant un groupe témoin, est nécessaire afin de disposer d'une puissance suffisante pour procéder aux ajustements statistiques. Une telle étude pourrait également mettre en évidence des facteurs de risque de NIPC spécifiques aux patients de réanimation, ce que n'ont pu faire les études disponibles, faute de puissance [12] ou d'analyse d'un nombre suffisant de facteurs de risque [10].

Enfin, le biomarqueur à utiliser pour de futures études pourrait ne pas être la créatininémie. En effet, ce marqueur présente de nombreuses limites, en particulier dans le contexte de la réanimation : une inertie de plusieurs jours par rapport à une variation aiguë de la filtration glomérulaire et des variations indépendantes de cette dernière (masse musculaire, volume de distribution, fonction rénale tubulaire) [27]. De nouveaux biomarqueurs de fonction et/ou d'agression rénale ont été développés ces dernières années. Leur pertinence dans le cadre de l'agression rénale ponctuelle et aiguë que constitue l'injection de PCI a été évaluée en dehors de la réanimation [28]. La cystatine C, en tant que reflet de fonction rénale, et la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), en tant que reflet d'agression rénale, ont été particulièrement étudiés [29–32]. Ces marqueurs, dans le sang et/ou les urines, s'élèvent plus précocement que la créatininémie (dès la deuxième–quatrième heure après injection du PCI pour la NGAL [29,31]), ce qui pourrait permettre de diagnostiquer la NIPC deux–trois jours plus tôt qu'en utilisant la créatininémie. La NGAL urinaire [32] et la cystatine C sérique [30], dosées 24 heures après l'injection de PCI, présentent une performance diagnostique satisfaisante. Toutefois, les études futures, parmi des patients de

réanimation plus complexes, devront prendre en compte l'influence de l'inflammation et du sepsis sur ces marqueurs [33,34].

En résumé, la NIPC concerne 10 à 20 % des patients recevant un PCI en réanimation, si on considère une définition moderne. La gravité au moment de l'injection constitue le principal facteur de risque spécifique à la réanimation. Le rôle propre du PCI dans l'agression rénale multifactorielle du patient de réanimation semble faible. De nouveaux biomarqueurs permettront peut-être de porter le diagnostic de façon plus précoce et précise.

Un impact non négligeable sur le pronostic

Mortalité

L'insuffisance rénale aiguë grave en réanimation, quelle qu'en soit la cause, en particulier lorsqu'elle motive une épuration extrarénale (EER), est un facteur de risque indépendant de mortalité bien établi [4]. Sans surprise, la NIPC grave (créatininémie augmentant de 25 % et dépassant 177 $\mu\text{mol/l}$) l'est aussi dans la population hospitalière générale : après ajustement sur les comorbidités, la survenue d'une NIPC (ainsi définie) multiplie par 5,5 le risque de décès hospitalier [35]. Plus récemment, plusieurs études ont retrouvé un impact significatif sur la mortalité d'augmentations minimales de la créatininémie [36]. Ces données se retrouvent chez des patients de réanimation ou après chirurgie cardiaque avec une augmentation de mortalité associée à une augmentation de la créatininémie de l'ordre de 26 $\mu\text{mol/l}$, voire moins [37,38]. Ainsi, les faibles variations de créatininémie observées après injection de PCI sont susceptibles d'influencer la mortalité du patient de réanimation. Nous avons mis en évidence un tel lien entre la survenue d'une NIPC définie selon la classification AKIN (stade ≥ 1 : augmentation de créatininémie $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 50 \%$ en 48 heures) et la mortalité en réanimation après ajustement sur la gravité initiale des patients (risque relatif ajusté de 3,8) (Fig. 3) [9]. Une tendance similaire a été rapportée par d'autres [12]. À nouveau, l'imputabilité du PCI dans cette surmortalité ne peut être formellement affirmée en l'absence de groupe témoin dans ces études.

Incidence de l'EER après NIPC

En dehors de la réanimation, le recours à l'EER dans les suites d'une administration de PCI est très rare, y compris quand survient une NIPC [1]. En réanimation, le recours à l'EER était trois fois plus élevé chez les patients développant une NIPC que chez les autres patients dans l'étude de Rashid et al. [12]. De même, nous avons constaté que l'EER était significativement plus fréquemment initiée quand survenait

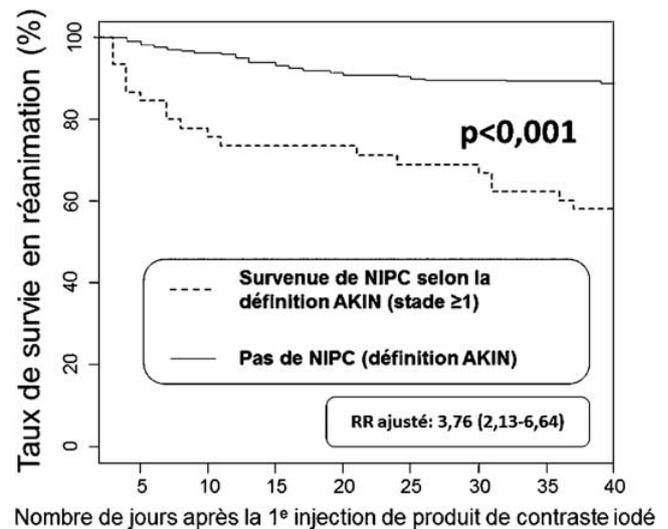


Fig. 3 Survie en réanimation après la première injection de produit de contraste iodé.

Représentation, selon Kaplan-Meier, des courbes de survie en réanimation chez les patients subissant au moins un épisode de néphropathie induite par produit de contraste (NIPC) définie selon la classification AKIN (stade ≥ 1) et chez les patients n'ayant jamais subi de NIPC durant leur séjour en réanimation. Risque relatif (RR) ajusté selon l'indice de gravité simplifié (IGS II) à l'admission et le nombre total d'injections de produit de contraste.

Reproduit de *Journal of critical care*, 26, Lakhali K, Ehrmann S, Chaari A, et al. Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome, 593–599, Copyright (2011), avec l'autorisation d'Elsevier.

une NIPC (21 vs 1 % de recours à l'EER chez les patients développant ou pas une NIPC respectivement, $p < 0,01$) [9]. Nous avons prospectivement confirmé ces données (données personnelles non publiées).

En résumé, si le rôle propre du PCI sur la fonction rénale du patient de réanimation est relativement faible, cette donnée est à mettre en balance avec l'effet important, sur le pronostic des patients, d'une faible dégradation de la filtration glomérulaire. Ainsi, une stratégie de prévention de la NIPC en réanimation garde toute sa place.

Moyens de prévention de la NIPC

L'administration de PCI doit amener le réanimateur à se poser les questions suivantes :

- quel est le risque a priori de NIPC chez le patient ?
- L'injection de PCI améliore-t-elle la performance diagnostique de l'examen morphologique ?

- L'examen morphologique peut-il être reporté ? Existe-t-il une technique alternative ?
- Une stratégie de prévention de la NIPC peut-elle être mise en œuvre ? (par modification de la procédure en elle-même [type et volume de PCI] ou action sur les autres facteurs de risque modifiables).

Évaluation du rapport bénéfice/risque de l'injection de PCI

Comme nous l'avons vu, l'essentiel de la littérature sur les facteurs de risque de NIPC repose sur les données après coronarographie, et ces facteurs de risque, souvent non modifiables, sont fréquents chez le patient de réanimation (Tableau 2). Ainsi, avant même d'envisager une stratégie de prévention, l'évaluation du bénéfice de l'examen morphologique avec injection de PCI semble essentielle. Hélas, les données disponibles sont relativement pauvres en réanimation. Si pour de nombreux examens il n'existe pas d'alternative à l'injection de PCI, il faut rappeler que le rapport bénéfice/risque de l'administration de PCI peut être fortement modifié par la réalisation première du même examen sans administration de PCI, s'il est suffisamment informatif : par exemple, un scanner sans injection de PCI montrant une pneumonie peut rendre défavorable la balance bénéfice/risque de l'administration secondaire de PCI pour rechercher une embolie pulmonaire.

De même, il faut savoir différer l'examen morphologique si cela est possible (éventuellement dans l'attente d'une intervention sur les facteurs de risque modifiables). Le cas échéant, des techniques alternatives d'imagerie doivent être envisagées. Les problèmes alors rencontrés peuvent être une performance moindre de la technique alternative, des obstacles d'ordre logistique ou même une néphrotoxicité non

négligeable, comme cela a été rapporté pour le gadolinium lors de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [39].

Le PCI, un facteur de risque modifiable

Administrer le PCI par voie artérielle expose plus à la NIPC que l'injection intraveineuse [40]. Au-delà de ce facteur non modifiable, le radiologue peut, dans sa gestion du PCI, limiter le risque de NIPC.

Choix du PCI

Les PCI, dimères ou monomères, ioniques ou non ioniques, sont classés sur la base de trois caractéristiques physicochimiques : leur teneur en iode (qui conditionne directement leur radio-opacité), leur osmolalité haute, basse, ou iso-osmolaire et leur viscosité (Tableau 3). Le lien entre l'osmolalité du PCI et sa néphrotoxicité semble établi, la tolérance rénale des PCI de basse osmolalité étant meilleure [24]. En revanche, il n'existe pas de preuve formelle de la meilleure tolérance rénale des dimères iso-osmolaires en comparaison aux monomères non ioniques de basse osmolalité, deux méta-analyses ayant des conclusions divergentes [41,42], et les recommandations récentes laissent libre choix entre ces deux formes de PCI [3].

Volume de PCI

La relation entre le volume de PCI administré et la survenue de la NIPC semble acquise, mais aucune dose-seuil ne peut être établie pour les patients de réanimation. Pour une tomographie, un volume minimum est nécessaire à l'examen (environ 100 ml), mais le volume de PCI est souvent beaucoup plus important lors de procédures

Tableau 3 Propriétés des produits de contraste iodés couramment utilisés lors de tomographies

DCI (nom commercial)	Iode (mg/ml)	Osmolalité (mOsm/kg)	Viscosité à 37 °C (mPa.s)
Haute osmolalité : monomère ionique			
Ioxitalamate de méglumine (Telebrix®)	300 ; 350	1 710	5,3
Basse osmolalité : monomère non ionique			
Iopamidol (Iopamiron®)	200 ; 300 ; 370	413 ; 616 ; 796	2,2 ; 4,7 ; 9,4
Iohecol (Omnipaque®)	180 ; 240 ; 300 ; 350	360 ; 510 ; 640 ; 780	2 ; 3,3 ; 6,1 ; 10,6
Ioméprol (Ioméron®)	150 ; 200 ; 250 ; 300 ; 350 ; 400	301 ; 362 ; 435 ; 521 ; 618 ; 726	1,4 ; 2 ; 2,9 ; 4,5 ; 7,5 ; 12,6
Iobitridol (Xenetix®)	250 ; 300 ; 350	585 ; 695 ; 915	4 ; 6 ; 10
Iopromide (Ultravist®)	300 ; 370	607 ; 774	4,6 ; 9,5
Iso-osmolaire : dimère non ionique			
Iodixanol (Visipaque®)	270 ; 320	290	5,8 ; 11,4

Liste non exhaustive. Données issues du dictionnaire Vidal : <http://www.vidal.fr/les-produits-professionnels/vidalpro> (consulté le 30/09/2011). DCI : dénomination commune internationale.

interventionnelles. Dans le cadre de la coronarographie, un rapport volume de PCI (en ml)/clairance de créatinine (en ml/min) supérieur ou égal à 3,7 est associé à la survenue de NIPC [43], alors qu'un volume de PCI (en ml) ne dépassant pas $7,5 \times$ poids (en kg de masse corporelle)/créatininémie (en mg/dl) mettrait à l'abri d'une NIPC [44].

Administrations répétées

Dans la mesure où l'administration répétée de PCI est susceptible d'augmenter le risque de NIPC, la prudence recommande d'espacer de quelques jours, si possible, deux expositions au PCI [45].

Stratégies de prévention

Lorsque le bénéfice attendu de l'administration de PCI semble acquis, une stratégie de prévention peut être mise en œuvre pour agir sur les facteurs de risque modifiables, ou spécifiquement sur la physiopathologie de la NIPC.

Hydratation et expansion volémique

Dès 1983, Katzberg et al. ont démontré que l'injection de PCI chez le chien engendrait une baisse de filtration glomérulaire plus élevée en condition d'hypovolémie [46]. Il n'existe cependant pas d'étude clinique évaluant une procédure d'hydratation contre placebo lors d'une injection de PCI.

Il est admis qu'une hydratation adéquate peut limiter la survenue de NIPC, et dans la plupart des études concernant la coronarographie, l'hydratation est réalisée avec une solution de chlorure de sodium (à 0,45 % [21] ou plutôt 0,9 % [19,20] à raison de 1 ml/kg par heure) au cours des 24 heures encadrant l'injection de PCI. Par ailleurs, le bicarbonate de sodium semble conférer un avantage supplémentaire par rapport aux solutions de chlorure de sodium [47–49]. Ainsi, selon Merten et al., une perfusion de bicarbonate de sodium (154 mEq/l) débutée une heure avant l'injection de PCI (3 ml/kg par heure) et poursuivie six heures (1 ml/kg par heure) évite plus fréquemment la NIPC qu'une solution de chlorure de sodium [47]. Cet effet semble persister en association avec la N-acétylcystéine (NAC) [48–50]. En pratique, la plupart des protocoles d'hydratation sont établis pour des procédures cardiologiques planifiées et sont inadaptés au contexte de l'urgence et de la réanimation. Pour ces patients, il faut au minimum corriger une hypovolémie préexistante avant l'injection de PCI [3], éventuellement à l'aide de bicarbonate de sodium tout en tenant compte des effets indésirables potentiels (œdème pulmonaire, hypercarnie). Néanmoins, on peut supposer que la volémie du patient de réanimation est souvent déjà optimisée avant d'envisager l'injection de PCI, situation souvent différente du

patient de cardiologie, souvent traité par diurétiques, à jeun avant une coronarographie.

N-acétylcystéine

Parmi les diverses thérapeutiques évaluées afin de prévenir la NIPC, l'administration de NAC chez l'insuffisant rénal a permis une réduction des taux de créatinine plasmatique en comparaison au placebo [51]. Il existe une dose-dépendance des effets de la NAC [52–54]. Cet effet préventif de la NAC, dont le mécanisme supposé est l'action antioxydante de la molécule, a fait couler beaucoup d'encre. En particulier, il a été constaté que les patients recevant de la NAC voyaient souvent leur créatininémie diminuer malgré l'administration du PCI [51,53,55]. En fait, il existe un effet direct de la NAC sur le métabolisme de la créatinine, indépendamment de la filtration glomérulaire : chez le volontaire sain recevant de la NAC, la créatininémie diminue, alors que le débit de filtration glomérulaire (évalué par le dosage de la cystatine C) reste inchangé [56]. Le rôle de la NAC reste donc controversé, avec des études positives [51–55,57] mais d'autres négatives [58], et une incertitude quant au mécanisme d'action.

Les effets secondaires de la NAC sont rares et les effets secondaires graves sont exceptionnels. Différentes études ont rapporté parfois des troubles digestifs et de rares malaises pendant la perfusion. Au cours d'une utilisation à forte dose comme antidote des intoxications au paracétamol, des effets secondaires parfois graves (hypotension artérielle, angio-œdème, bronchospasme, hyponatrémie, épilepsie, surcharge vasculaire) ont été décrits et pouvaient concerner jusqu'à 10 % des patients. Ainsi, l'administration de NAC en prévention de la NIPC peut être considérée mais l'innocuité et l'efficacité restent à démontrer (Tableau 4) [3].

Autres prophylaxies pharmacologiques

Un grand nombre d'essais cliniques étudiant différents médicaments ont été publiés (liste non exhaustive : fenoldopam, dopamine, inhibiteurs calciques, furosémide, mannitol, prostaglandines, peptide natriurétique auriculaire, adénosine triphosphate, L-arginine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et nébivolol). Pour la plupart de ces molécules, les études sont limitées, contradictoires, voire négatives. Certaines molécules qui apparaissent potentiellement bénéfiques, telles que la théophylline/aminophylline, les statines [59], ou l'acide ascorbique [60], exigent une évaluation plus poussée. Seule la théophylline a fait l'objet d'une étude clinique en réanimation qui montrait une supériorité de la théophylline sur la NAC (2 % de NIPC vs 12 %, $p = 0,047$) [7]. Toutefois, devant des données souvent divergentes concernant ces molécules, non dénuées d'effets indésirables, leur usage pour prévenir la NIPC n'est pas recommandé [3].

Tableau 4 Recommandations internationales concernant la prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés [3]

Évaluer le risque de NIPC avant chaque injection de produit de contraste iodé

Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë pour lesquels le risque est supérieur au bénéfice, ne pas proposer d'injection de produit de contraste iodé

Utilisation de produits de contraste iodés iso-osmolaire ou de basse osmolarité

Administration du plus petit volume possible

Optimisation de la volémie avant injection de produit de contraste iodé

Chez les patients à risque de NIPC, l'administration de bicarbonate de sodium isotonique (154 mEq/l) peut être considérée, mais le niveau de preuve n'est pas assez élevé pour en faire une recommandation

Chez les patients à haut risque de NIPC, une prévention pharmacologique par NAC associée à une perfusion de chlorure de sodium isotonique ou de préférence de bicarbonate de sodium peut être considérée, mais l'innocuité et l'efficacité de cette stratégie dans cette population n'ont pas été démontrées

Pas de recommandation spécifique sur l'ajustement des protocoles de perfusion de solutés

NIPC : néphropathie induite par les produits de contraste iodés ;
NAC : N-acétylcystéine.

Élimination extracorporelle de produit de contraste

L'hémodialyse ou l'hémofiltration après administration de PCI, pour épurer le PCI et prévenir la NIPC, ont été proposées, notamment chez les patients à haut risque [61,62]. L'application de cette technique n'est pas recommandée, en raison d'une mise en œuvre difficile mais aussi d'une innocuité non démontrée chez des patients n'ayant pas d'autre indication à l'EER, et d'un biais majeur puisque la fonction rénale était évaluée, dans ces études, par le dosage de la créatininémie, elle-même modifiée par l'EER [3].

Néphrotoxiques associés

De nombreux médicaments néphrotoxiques sont utilisés en réanimation [63], et même si seuls les diurétiques ont été clairement incriminés dans la survenue de NIPC hors réanimation, le bon sens impose de limiter, si possible, la prescription de tels médicaments autour de l'injection du PCI.

La prévention de la NIPC repose donc essentiellement sur une prescription raisonnée des examens d'imagerie, la correction d'une hypovolémie éventuelle et, par principe, la

limitation des prescriptions de médicaments néphrotoxiques associés.

Conclusion

On peut raisonnablement espérer que, dans un avenir proche, la définition de la NIPC en réanimation soit uniformisée afin d'en définir précisément l'épidémiologie. Le rôle propre du PCI au sein de l'agression rénale multifactorielle du patient de réanimation semble faible, mais probablement suffisant pour peser sur le pronostic des patients. Des études futures devront s'attacher à évaluer, chez les patients à risque élevé, des moyens de prévention de la NIPC au sein de stratégies globales de prévention de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. McCullough PA (2008) Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 36:S204–S11
2. Persson PB, Hansell P, Liss P (2005) Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 68:14–22
3. Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al (2010) An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 181:1128–55
4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–8
5. Hall EJ, Brenner DJ (2008) Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 81:362–78
6. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, Nijsten MW (2006) Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med* 32:1199–205
7. Huber W, Eckel F, Hennig M, et al (2006) Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 239:793–804
8. Huber W, Jeschke B, Page M, et al (2001) Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 27:1200–9
9. Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A et al (2011) Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: Incidence and outcome. *J Crit Care* 26:593–9
10. Ng CS, Shaw AD, Bell CS, Samuels JA (2010) Effect of IV contrast medium on renal function in oncologic patients undergoing CT in ICU. *AJR Am J Roentgenol* 195:414–22
11. Polena S, Yang S, Alam R, et al (2005) Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 48:134–5
12. Rashid AH, Brieva JL, Stokes B (2009) Incidence of contrast-induced nephropathy in intensive care patients undergoing

- computerised tomography and prevalence of risk factors. *Anaesth Intensive Care* 37:968–75
13. Burns KE, Priestap F, Martin C (2010) N-acetylcysteine in critically ill patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a randomized trial. *Clin Nephrol* 74:323–6
 14. Matsushima K, Peng M, Schaefer EW, et al (2011) Posttraumatic contrast-induced acute kidney injury: minimal consequences or significant threat? *J Trauma* 70:415–9; discussion 9–20
 15. McGillicuddy EA, Schuster KM, Kaplan LJ, et al (2011) Contrast-induced nephropathy in elderly trauma patients. *J Trauma* 68:294–7
 16. Mehran R, Nikolsky E (2006) Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* S11–S5
 17. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network (2006) Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 295:2765–79
 18. Rosca MG, Mustata TG, Kinter MT, et al (2005) Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F420–F30
 19. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al (2003) A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Practice* 93:C29–C34
 20. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al (2002) Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 162:329–36
 21. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331:1416–20
 22. Kim KS, Kim K, Hwang SS, et al (2011) Risk stratification nomogram for nephropathy after abdominal contrast-enhanced computed tomography. *Am J Emerg Med* 29:412–7
 23. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44:1393–9
 24. Barrett BJ, Carlisle EJ (1993) Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188:171–8
 25. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31
 26. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C (2009) Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal. *Crit Care* 13:211
 27. Tillyard A, Keays R, Soni N (2005) The diagnosis of acute renal failure in intensive care: mongrel or pedigree? *Anaesthesia* 60:903–14
 28. Malyszko J (2010) Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res* 33:368–82
 29. Shaker OG, El-Shehaby A, El-Khatib M (2010) Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology* 61:731–6
 30. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al (2011) Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 121:2117–22
 31. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, et al (2009) Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail* 31:910–9
 32. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al (2008) Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 108:c176–c81
 33. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al (2010) Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 36:452–61
 34. Martensson J, Bell M, Oldner A, et al (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 36:1333–40
 35. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI (1996) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275:1489–94
 36. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3365–70
 37. Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, et al (2010) Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock* 34:109–16
 38. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15:1597–605
 39. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al (2011) Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 21:2527–41
 40. Meschi M, Detrenis S, Musini S, et al (2006) Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med* 34:2060–8
 41. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F (2006) A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 48:692–9
 42. Solomon R (2005) The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 68:2256–63
 43. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al (2007) Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 50:584–90
 44. Morcos SK (2004) Prevention of contrast media nephrotoxicity—the story so far. *Clin Radiol* 59:381–9
 45. Abujudeh HH, Gee MS, Kaewlai R (2009) In emergency situations, should serum creatinine be checked in all patients before performing second contrast CT examinations within 24 hours? *J Am Coll Radiol* 6:268–73
 46. Katzberg RW, Morris TW, Schulman G, et al (1983) Reactions to intravenous contrast media. Part II: acute renal response in euvoletic and dehydrated dogs. *Radiology* 147:331–4
 47. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al (2004) Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:2328–34
 48. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al (2008) Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 52:599–604
 49. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al (2007) Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 115:1211–7
 50. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al (2007) The renoprotective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 49:1283–8
 51. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343:180–4
 52. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al (2006) N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 354:2773–82

53. Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al (2003) A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 41:2114–8
54. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al (2004) Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 25:206–11
55. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al (2003) Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:553–8
56. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, et al (2004) The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 15:407–10
57. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al (2002) Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 40:298–303
58. ACTinvestigators (2011) Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 124:1250–9
59. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B (2011) Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 33:344–51
60. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al (2004) Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 110:2837–42
61. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al (2006) Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 119:155–62
62. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al (2003) The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 349:1333–40
63. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J (2010) Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 38:S169–S74
64. Kulvatunyou N, Rhee PM, Carter SN, et al (2011) Defining incidence and outcome of contrast-induced nephropathy among trauma: is it overhyped? *Am Surg* 77:686–9
65. Hipp A, Desai S, Lopez C, Sinert R (2008) The incidence of contrast-induced nephropathy in trauma patients. *Eur J Emerg Med* 15:134–9