

Université de Montréal

**Impact du bicarbonate de sodium sur la prévention de la
néphropathie induite par le produit de contraste en chirurgie
endovasculaire pour anévrisme de l'aorte**

Par

Véronique Brulotte, M.D., F.R.C.P.C.

Département d'anesthésiologie, Université de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Sciences
Biomédicales, option recherche clinique

Décembre 2011

© Véronique Brulotte, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Impact du bicarbonate de sodium sur la prévention de la néphropathie
induite par le produit de contraste en chirurgie endovasculaire pour
anévrisme de l'aorte

Présenté par :

Véronique Brulotte, M.D., F.R.C.P.C.

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

François Donati, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C.

Président-rapporteur

Pierre Beaulieu, M.D., Ph.D., F.R.C.A., F.R.C.P.C.

Directeur de recherche

Pierre Drolet, M.D., F.R.C.P.C.

Membre du jury

RÉSUMÉ

Introduction: L'approche endovasculaire pour la réparation d'anévrismes aortiques s'associe à une utilisation importante de produit de contraste, qui peut causer une néphropathie induite par le produit de contraste (NIC) en postopératoire. L'hydratation intraveineuse peut réduire l'incidence de NIC, mais quel produit utiliser reste incertain. Nous avons évalué le bicarbonate de sodium, comparé au NaCl 0,9%, pour réduire l'incidence de NIC.

Méthode: Nous avons mené une étude prospective, randomisée et contrôlée à double insu chez 34 patients subissant une chirurgie endovasculaire pour anévrisme aortique. Les patients des deux groupes (17 patients par groupe) ont reçu du bicarbonate de sodium ou du NaCl 0,9% à raison de 3 mL/kg/h pour une heure avant l'intervention puis 1 mL/kg/h jusqu'à 6 h après la fin de la chirurgie. Tous les patients ont reçu du N-acétylcystéine. L'objectif principal était l'incidence de NIC, définie comme une élévation de plus de 25% de la créatinine sérique 48 h suivant l'exposition au produit de contraste. Des biomarqueurs précoces de lésion rénale ont été mesurés.

Résultats: Une NIC s'est développée chez 1 patient (5,88%) appartenant au groupe bicarbonate, comparé à aucun patient (0%) dans le groupe NaCl 0,9% ($P = 0,31$). Les biomarqueurs de lésion rénale étaient significativement augmentés dans les deux groupes après l'exposition au produit de contraste.

Conclusions: Nous avons démontré un faible taux d'insuffisance rénale suivant une chirurgie endovasculaire aortique, que l'hydratation soit effectuée avec du bicarbonate ou du NaCl 0,9%, malgré une élévation des biomarqueurs de lésion rénale.

MOTS CLÉS

Anévrysme de l'aorte; créatinine; cystatine C ; interleukine 18;
KidneyInjury Molecule-1; N-acétyl- β -D-glucosaminidase; N-
acétylcystéine; *Neutrophilgelatinase-associatedlipocalin*

ABSTRACT

Background: The endovascular approach for the repair of aortic aneurysm involves the administration of large quantities of contrast media, which can cause contrast-induced nephropathy (CIN) in the postoperative period. The only proven strategy to prevent CIN is intravenous hydration, but what type of infusion to use is not clear. We evaluated the efficacy of sodium bicarbonate, compared with NaCl 0.9%, to reduce the incidence of postoperative renal failure.

Methods: We conducted a prospective, controlled, double-blind, randomized study in patients presenting for endovascular aortic aneurysm surgery. Patients in group A (n = 17) received sodium bicarbonate 3 mL/kg/h for 1 h before the procedure and then 1 mL/kg/h until 6 h after surgery, whereas patients in group B (n= 17) received the same amount of NaCl 0.9%. All patients received N-acetylcysteine. The primary end point was CIN, defined by serum creatinine greater than 25 % above baseline 48 h post operatively. Biomarkers of renal injury were measured.

Results: CIN developed in one patient in the bicarbonate group (5,88%), compared with no patient in the NaCl 0,9% group (0%) (difference 5.88%;95% CI -5.3% to 17.06%, P = 0.31). Interleukin-18, N-acetyl- β -D-glucosaminidase and Kidney Injury Molecule-1 increased significantly in both groups after exposure to contrast media.

Conclusions: We demonstrated a low rate of renal failure following endovascular aortic surgery using contrast media, regardless of whether

bicarbonate or NaCl 0.9% was used for hydration, despite significant elevation in biomarkers of renal injury.

KEY WORDS

Aortic aneurysm; creatinine; cystatin C; interleukin-18; Kidney Injury Molecule-1; N-acetyl- β -D-glucosaminidase; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

TABLE DES MATIÈRES

1. Liste des tableaux	
2. Liste des figures	
3. Liste des abréviations	
4. Revue de la littérature	
4.1	Anévrismes
4.1	de
l'aorte.....	p. 1
4.1.1 Généralités	
4.1.2 Traitements	
4.1.3 Approche endovasculaire	
4.2 Insuffisance rénale et produit de contraste : Néphropathie	
induite	par
le	produit
de	de
contraste.....	p. 7
4.2.1 Définition	
4.2.2 Physiopathologie	
4.2.3 Marqueurs précoces	
4.2.3.1 cystatine C	
4.2.3.2 NGAL	
4.2.3.3 IL-18	
4.2.3.4 KIM-1	
4.2.3.5 NAG	
4.2.4 Prévention	
4.2.4.1 Hydratation	

4.2.4.2	Hydratation avec le bicarbonate de sodium	
4.2.4.3	N-acétylcystéine	
4.2.4.4	Combinaison bicarbonate et N-acétylcystéine	
4.3	NIC et chirurgie endovasculaire aortique.....p.	29
4.4	Conclusion.....p.	30
5.	Hypothèses.....p.	31
6.	Pertinence de l'étude.....p.	32
7.	Objectifs du mémoire.....p.	33
7.2	Objectif principal	
7.2	Objectifs secondaires	
8.	Corps de l'ouvrage : Impact of N-acetylcysteine and sodium bicarbonate administration on the prevention of contrast media-induced nephropathy in endovascular aortic aneurysm repair	
9.	Discussion.....p.	72
10.	Conclusionp.	89
	Sources documentaires	

1. LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Prédicteurs multivariés de la néphropathie induite par le produit de contraste après une intervention coronaire percutanée (Mehran et al.³⁴).....p. 14

Tableau II. Schéma pour prédire le risque de néphropathie induite par le produit de contraste (NIC) et de dialyse selon le score de risque.....p. 14

Tableau III. Essais cliniques ayant comparé une hydratation avec du bicarbonate vs.avec du chlorure de sodium isotonique (NaCl) salin pour

la prévention de la néphropathie induite par le produit de contraste
(NIC).....p.

2. LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anévrisme de l'aorte infra
rénal.....p. 1

Figure 2 :Réparations ouverte et endovasculaire d'un anévrisme de
l'aorte
infrarénal.....p.
3

Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques présumés de la néphropathie induite par le produit de contraste (NIC).....p.

10

3. LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS.....	Anti-inflammatoires	non
	stéroïdiens	
ASC.....	Aire	sous la
	courbe	

cysC.....	cystatin
e C	
IL-	
18.....	Interleukine-18
KIM-1.....	<i>Kidney Injury</i>
<i>Molecule 1</i>	
NAC.....	N-
acétylcystéine	
NAG.....	N-acétyl- β -D-
glucosaminidase	
NGAL.....	<i>Neutrophilgelatinase-</i>
<i>associatedlipocalin</i>	
NIC.....	Néphropathie induite par le produit de
contraste	
ROC.....	<i>Receiver operating</i>
<i>characteristic</i>	

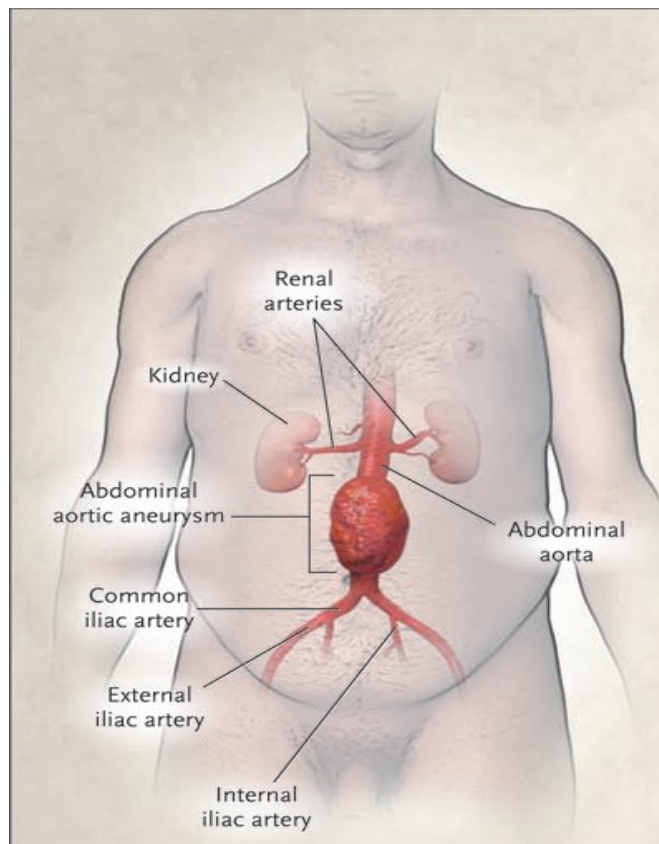
4. REVUE DE LA LITTÉRATURE

4.1 Anévrysmes de l'aorte

4.1.1 Généralités

L'incidence d'anévrysme de l'aorte abdominale est respectivement de 1,7% et 5% chez les femmes et les hommes de plus de 65 ans¹. On les retrouve plus fréquemment chez les patients avec athérosclérose, et donc la maladie coronarienne, les maladies cardiovasculaires et le tabagisme sont souvent associés à cette pathologie. Les anévrysmes aortiques peuvent se retrouver partout sur le trajet de l'aorte, mais ils sont le plus fréquemment retrouvés au niveau de l'aorte abdominale, sous le niveau des artères rénales (Figure 1).

Figure 1: Anévrysme de l'aorte infrarénal



Source: Greenhalgh et al²

Le plus souvent, les anévrysmes sont asymptomatiques, et leur découverte est habituellement fortuite. Malgré le fait qu'ils puissent parfois créer une douleur abdominale, la rupture est souvent leur première manifestation clinique².

4.1.2 Traitements

La décision de traiter un anévrysme dépend surtout de sa taille, puisque le risque de rupture est faible pour un anévrysme inférieur à 5,5 cm, alors qu'il augmente considérablement au-delà de cette taille³. Il est estimé que seulement 25% des patients avec une rupture d'anévrysme atteignent l'hôpital vivants, et seulement 10% survivront jusqu'à la salle d'opération⁴. De plus, il est estimé que 50% des patients avec un anévrysme de plus de 5,5cm non traité en mourront en dedans de 2 ans de la découverte de cet anévrysme⁴. C'est donc à ces patients qu'un traitement est proposé. Plusieurs approches sont disponibles : chirurgie ouverte, chirurgie endovasculaire et traitement médical. Le choix de l'approche dépend de la taille de l'anévrysme, de sa morphologie ainsi que du risque chirurgical du patient.

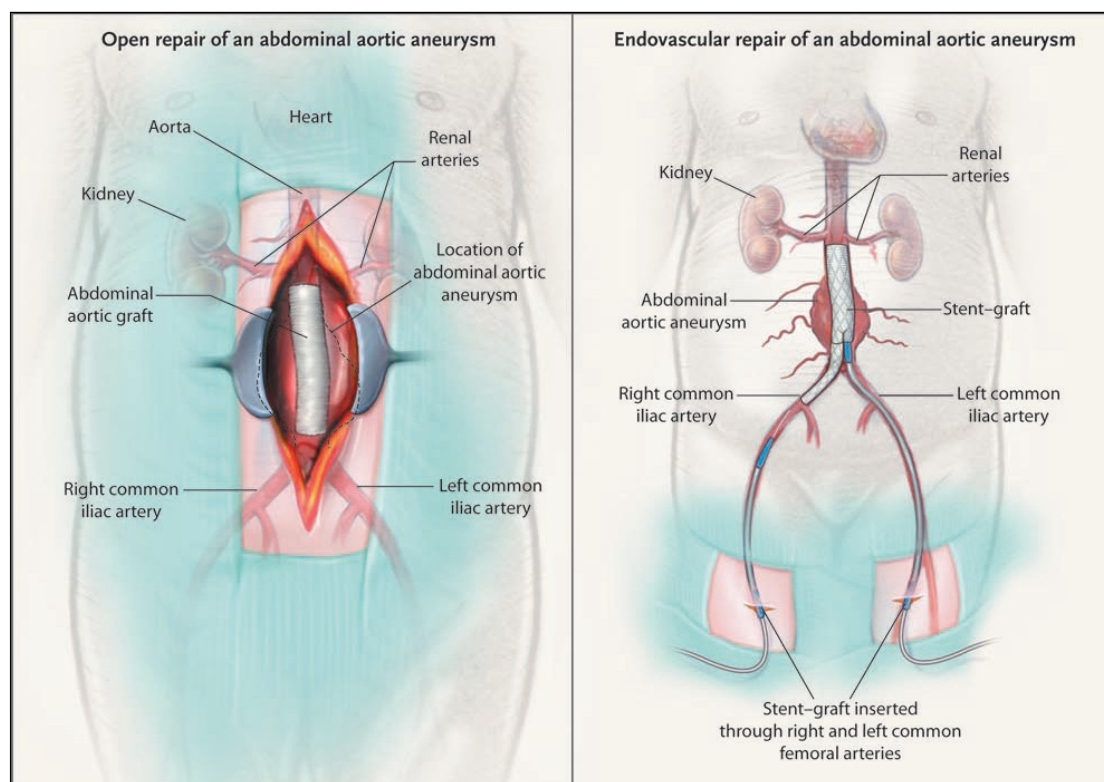
La chirurgie ouverte pour la réparation d'anévrysme de l'aorte est considérée comme l'option thérapeutique de choix puisqu'elle procure une réparation définitive de l'anévrysme (Figure 2). Par contre, cette intervention nécessite une anesthésie générale, une laparotomie et un clampage aortique d'au moins 30 minutes. Elle s'associe à des changements hémodynamiques importants, à un séjour aux soins intensifs en période postopératoire et à une douleur postopératoire

intense. Tous ces facteurs en font une chirurgie à laquelle est reliée un pourcentage élevé de morbidité et de mortalité.

4.1.3 Approche endovasculaire

Depuis sa réalisation en 1991, l'approche endovasculaire pour la réparation de tels anévrismes est devenue une alternative très répandue puisqu'elle est associée à un risque périopératoire moindre. Au lieu d'effectuer une laparotomie et d'exciser l'anévrisme, le chirurgien pratique deux incisions au niveau des artères fémorales (Figure 2).

Figure 2: Réparations ouverte (à gauche) et endovasculaire (à droite) d'un anévrisme de l'aorte infrarénal



Source: Schermerhorn et al⁹

Des guides métalliques sont insérés dans les artères et montés jusqu'à l'anévrisme. La prothèse vasculaire est glissée sur ces guides et positionnée exactement au même endroit que l'anévrisme. De cette façon, lorsque la prothèse est déployée, l'anévrisme, bien qu'encore présent, est complètement isolé de la circulation artérielle, et n'est donc plus à risque de rupture. Pour bien positionner la prothèse, on doit utiliser la fluoroscopie et l'injection répétée de produit de contraste. L'intervention peut se faire sous anesthésie régionale ou générale.

De 1999 à 2003, l'étude EVAR (*endovascular aneurysm repair*)⁵ a recruté 1082 patients présentant un anévrisme de l'aorte de plus de 5,5cm. Tous ces patients étaient âgés de plus de 60 ans et leur état de santé était jugé adéquat pour subir une chirurgie ouverte. On a randomisé 539 patients à l'approche ouverte et 543 patients à l'approche endovasculaire. Les résultats ont démontré une mortalité hospitalière à 30 jours moindre pour l'approche endovasculaire (1,7 vs. 4,7%) ainsi qu'une mortalité à 4 ans reliée à l'anévrisme moindre⁵, bien que la mortalité totale à 4 ans soit la même dans les deux groupes (26% endovasculaire, 29% ouverte).

De façon concomitante, EVAR 2⁶ a suivi 338 patients avec un anévrisme de plus de 5,5 cm et âgés de plus de 60 ans qui étaient jugés non aptes pour une chirurgie ouverte. Cent soixante-six de ces patients ont été randomisés à la chirurgie aortique endovasculaire et 172 patients n'ont reçu aucune intervention chirurgicale (traitement médical maximal). La mortalité hospitalière dans le groupe de traitement endovasculaire était de 9% à 30 jours. De plus, il n'y avait pas de différence dans la mortalité de toute cause et dans la mortalité reliée à l'anévrisme à 4 ans entre les

deux groupes, si bien que l'approche endovasculaire ne semble pas offrir d'avantage à cette population par rapport au traitement médical.

Les patients inclus dans l'étude EVAR 1 ont été suivis pendant une période minimale de 5 ans (maximale 10 ans) afin de déterminer la sécurité à long terme de l'approche endovasculaire⁷. D'après un suivi de 6904 personnes-années, les auteurs ont conclu que l'approche endovasculaire est associée à une mortalité périopératoire moindre quand elle est comparée à l'approche ouverte. Par contre, ce bénéfice semble se perdre au-delà de 4 ans, puisqu'à ce moment-là, la mortalité liée à l'anévrisme tend à devenir supérieure par rapport à l'approche ouverte. Il n'y a pas de différence de mortalité, toutes causes confondues, entre les deux groupes, mais l'approche endovasculaire est associée à un taux de complications liées au greffon et à un besoin de ré-intervention nettement supérieur⁷. Plusieurs études ont également identifié ce besoin de ré-intervention plus grand (20 vs. 6%)^{5-8,9}.

Dans un autre rapport récent, Lederle et al.¹⁰ ont également démontré une mortalité péri-opératoire moindre pour l'approche endovasculaire (0,5% vs. 3%), ainsi qu'une diminution significative de la durée de la chirurgie, de la ventilation mécanique, du séjour aux soins intensifs et hospitalier, des pertes sanguines et des transfusions sanguines. Par contre, l'approche endovasculaire s'associe à une exposition fluoroscopique et à l'administration d'une quantité importante de produit de contraste (132,5 mL en moyenne) qu'on ne retrouve pas avec l'approche ouverte.

D'autres avantages de l'approche endovasculaire sont une réduction des lésions myocardiques¹¹, moins de perturbations hémodynamiques¹² et moins de malnutrition postopératoire¹³.

En résumé, bien que son bénéfice réel ne soit pas encore bien établi⁵⁻⁹, il semble que, de façon globale, l'approche endovasculaire constitue une alternative sécuritaire à l'approche ouverte puisqu'elle comporte plusieurs avantages, mais elle doit s'associer à une surveillance étroite à long terme à cause des complications reliées au greffon. Il semble en général que l'approche endovasculaire soit privilégiée chez les patients plus âgés présentant des co-morbidités majeures⁹, et que l'approche ouverte soit favorisée chez les patients plus jeunes ne désirant pas un suivi à long terme.

Les complications liées au greffon ne sont pas les seuls risques associés à la procédure endovasculaire. On rapporte également des complications ischémiques, vasculaires et rénales^{9,14-16}.

4.2 Insuffisance rénale et produit de contraste : néphropathie induite par le produit de contraste

Les complications rénales postopératoires suivant une chirurgie endovasculaire aortique, définies par une augmentation de la créatinine sérique de plus de 30% par rapport à la valeur préopératoire, se produisent avec une incidence variable selon les sources et la population étudiée, allant de 5,5%⁹ dans la population générale à 20%¹⁵ chez une population de patients avec insuffisance rénale. Ces complications rénales peuvent s'associer à un besoin de dialyse dans 0,4%⁹ à 1,1%¹⁰ des cas, selon les différentes sources. De plus, on rapporte un déclin continu de la fonction rénale durant la première année suivant une réparation endovasculaire d'anévrisme de l'aorte^{17,18}. En effet, il a été observé que la clairance de la créatinine s'améliorait transitoirement dans les 7 jours suivant l'intervention, pour ensuite se détériorer progressivement d'environ 10% dans les 12 mois suivants¹⁷. L'analyse de tables de survie suggère que de 25 à 36% des patients subissant une chirurgie endovasculaire aortique développeront une insuffisance rénale dans les 3 années suivant leur chirurgie, comparé à 19% après une chirurgie ouverte¹⁹.

Ces complications rénales sont le plus probablement d'origine multifactorielle. En effet, comme mentionné plus tôt, l'anévrisme de l'aorte est surtout retrouvé chez des patients porteurs d'athérosclérose. Lorsque les guides métalliques et la prothèse sont manipulés dans l'aorte afin d'être correctement positionnés, il arrive que des plaques athéromateuses soient délogées et embolisées en périphérie ou dans les artères rénales, créant des lésions ischémiques¹⁶. Également, il est

possible que le déploiement de la prothèse cause une hypoperfusion rénale¹⁶.

Ces complications rénales peuvent également être secondaires à l'utilisation de quantités importantes de produit de contraste¹⁴⁻¹⁷, une entité connue sous le nom de néphropathie induite par le produit de contraste (NIC). En effet, les quantités d'agent de contraste utilisées lors de chirurgie endovasculaire sont importantes, allant de 130 à 258 mL selon les études^{5,10,14,17,20} et de telles quantités, utilisées chez un patient à risque de NIC (voir plus loin) comme c'est le cas en chirurgie vasculaire, favorisent grandement le développement de la NIC.

Ce fait est important car il contribue à la morbidité et la mortalité des patients devant subir une chirurgie endovasculaire de l'aorte²¹. De fait, lors de chirurgie endovasculaire de l'aorte, le développement d'une insuffisance rénale aiguë en période post opératoire augmente de 7 fois la mortalité à 30 jours si elle s'associe à un besoin de dialyse, et de 1,9 fois si elle n'est pas associée à un besoin de dialyse²². Plusieurs études démontrent que le développement d'une NIC est associé à une grande utilisation des ressources du système de santé, une prolongation du séjour hospitalier, une augmentation de la mortalité hospitalière et à long terme ainsi qu'à une accélération du taux de progression vers l'insuffisance rénale²³⁻²⁹.

4.2.1 Néphropathie induite par le produit de contraste: Définition

La NIC est définie comme une augmentation de plus 44 $\mu\text{mol/L}$ (0,5 mg/dL) ou de plus de 25% de la créatinine de base, 48-72 heures post injection de produit de contraste. Elle atteint un pic à 3-5 jours et retourne à la valeur de base en 1-3 semaines³⁰. Elle représente 11% des

toutes les insuffisances rénales acquises à l'hôpital et est associée à une morbidité et mortalité significatives. Sa prévalence dans la population générale est d'environ 2%, mais peut être aussi élevée que 20-30% dans une population à risque³⁰.

4.2.2 Physiopathologie

L'étiologie exacte de la NIC est encore mal définie, mais plusieurs facteurs semblent entrer en ligne de compte, notamment une hypoxie rénale à laquelle s'ajoute une toxicité directe du produit de contraste^{31,33} (Figure 3).

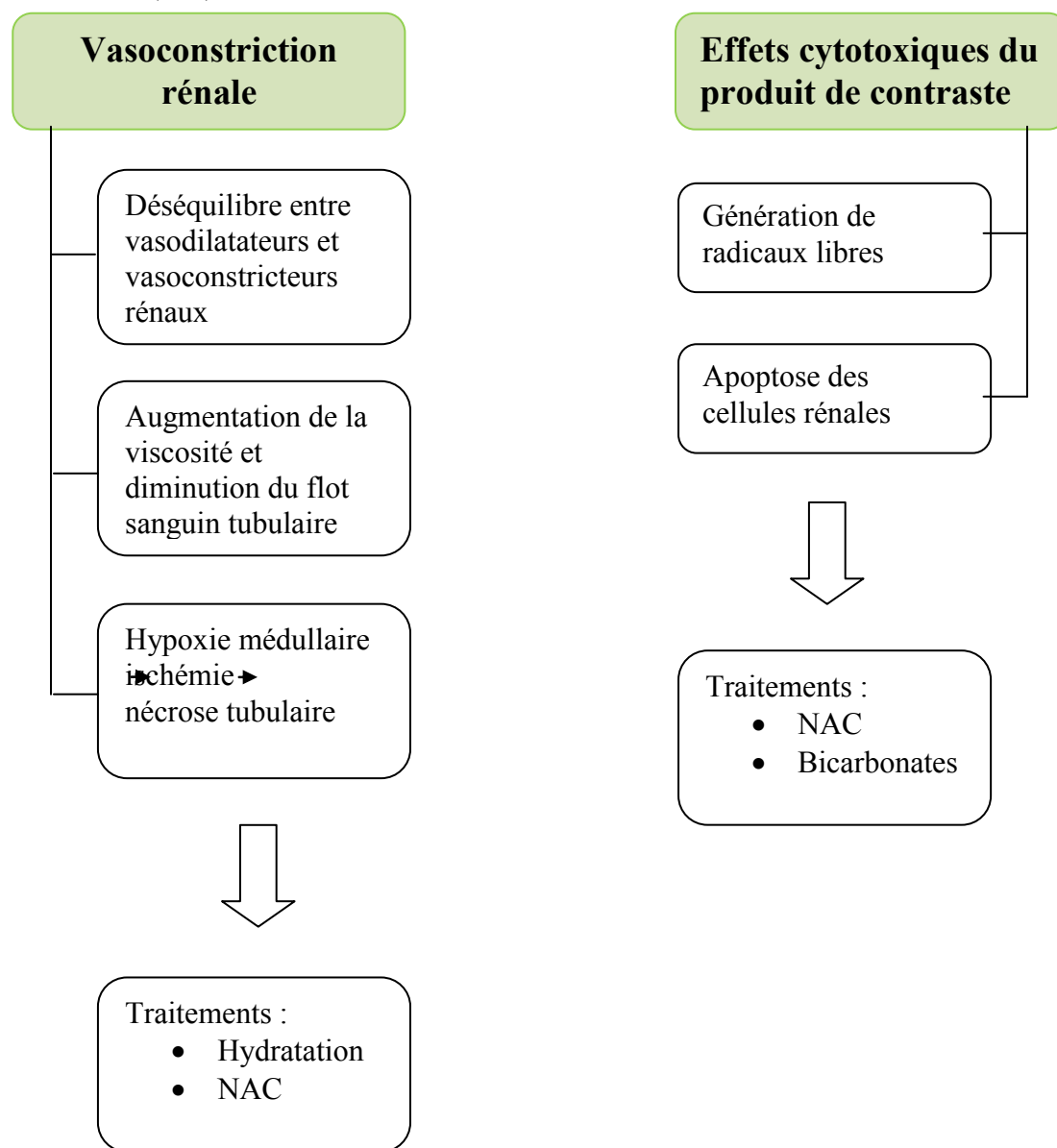
Le produit de contraste pourrait augmenter la consommation d'oxygène des cellules tubulaires rénales via une inactivation du monoxyde d'azote (NO) et pourrait induire une vasoconstriction rénale via la modulation de vasoconstricteurs tels l'angiotensine II, le thromboxane A₂ et l'endothéline, créant ainsi une ischémie³¹ qui provoque la formation de radicaux libres, qui, en excès de la capacité d'inactivation cellulaire, créent des lésions d'ischémie-reperfusion³².

Un autre facteur est la rhéologie du produit de contraste. Par sa viscosité importante, il augmente la pression intra tubulaire, ce qui a pour effet d'augmenter la pression interstitielle rénale à des niveaux qui compromettent la perfusion rénale ainsi que le taux de filtration glomérulaire³¹.

Ces insultes ont un effet plus marqué dans la région médullaire rénale, où la pression partielle en oxygène est déjà basse en conditions normales à cause d'une consommation élevée en oxygène à peine soutenue par une maigre vascularisation terminale. La conséquence fonctionnelle de cette

ischémie est une perte précoce du gradient sodique cortico-médullaire, suivie d'une diminution du taux de filtration glomérulaire³².

Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques présumés de la néphropathie induite par le produit de contraste (NIC)



Reproduit d'après Rundback et al.³³

NAC: N-acétylcystéine

On reconnaît plusieurs facteurs de risque favorisant le développement de la NIC, certains étant reliés au patient, d'autres à l'intervention.

Premièrement, une insuffisance rénale chronique préexistante semble être le facteur prédictif relié au patient le plus important²⁷. En effet, on note un risque nettement plus important de développer une lésion rénale aiguë si la créatinine sérique de base est supérieure à 1,8 mg/dL (ou 160µmol/L), et ce risque augmente proportionnellement avec le niveau sérique de créatinine. On explique ce risque augmenté par le fait que ces patients ont un système anti-oxydant diminué, couplé à un stress oxydatif élevé³². Les patients porteurs de greffe rénale sont également à haut risque de développer une NIC, à cause de la prévalence élevée d'insuffisance rénale, de diabète et d'utilisation de médicaments néphrotoxiques dans cette population³⁰.

D'autres facteurs de risque liés au patient sont la présence de diabète, surtout s'il s'accompagne d'une insuffisance rénale³⁴, la présence préalable d'une anémie (hématocrite < 0,368), une insuffisance cardiaque avec atteinte de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, d'une déshydratation, du besoin d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique, de l'utilisation de médicaments néphrotoxiques³⁵ (notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine³⁶, les diurétiques (mannitol et furosémide³⁷), la metformine³⁶, certains antibiotiques³⁶ (vancomycine et aminoglycosides), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)³⁶ et un âge supérieur à 75 ans³⁰.

Dans les facteurs de risque liés à l'intervention, on note la quantité de produit de contraste qui est utilisée^{27,38-40}. En effet, le risque de

développer une lésion rénale aiguë augmente de façon proportionnelle à la quantité de produit de contraste qui est utilisée, et ce, malgré un ajustement pour les autres facteurs de risque connus³⁸. La dose maximale au-delà de laquelle le risque augmente de façon significative se calculerait selon la formule suivante telle que définie dans l'étude de Cigarroa et al.⁴¹ :

Dose maximale (mL) =

$$5 \text{ mL} \times \text{poids corporel (kg)} / \text{créatinine sérique de base (mg/dL)}.$$

Aussi, l'osmolarité de l'agent de contraste utilisé semble jouer un rôle, mais l'agent de choix reste encore controversé. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de contraste iso-osmolaire comme l'iodixanol^{42,43}, par opposition aux agents de faible osmolarité, comme l'iohexol. Également, il semble que l'administration intra-artérielle, par rapport à intraveineuse, du produit de contraste, soit plus délétère⁴².

Également, la présence péri-procédurale d'une hypotension et/ou de l'utilisation d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique sont des prédicteurs puissants du développement de la NIC³⁰. Il semblerait qu'une baisse de la pression de perfusion rénale potentialise la vasoconstriction rénale induite par le produit de contraste.

Afin de déterminer l'effet cumulatif de plusieurs facteurs de risque sur le développement de la NIC, Mehran et al³⁴ ont développé, en se basant sur une population de patients subissant une angiographie coronarienne, un score de risque qui peut facilement être utilisé par le

clinicien pour déterminer le risque individuel de chaque patient. Tous les patients recevaient une hydratation standard (1 mL/kg/h pour 4-12 h avant la procédure, continuée pour 18-24 h post-procédure) mais ne recevaient pas d'autre méthode pharmacologique pour prévenir la NIC. Ce score de risque a ensuite été validé dans une population semblable³⁴, et est utilisé de façon répandue pour estimer le risque individuel de développer une NIC.

Les facteurs de risque retenus dans ce modèle sont :

- Hypotension (pression artérielle systolique < 80 mmHg pour au moins 1 h requérant l'administration de vasopresseurs)
- Utilisation d'un ballon intra-aortique
- Insuffisance cardiaque congestive (Classe NYHA > III-IV/IV et/ou histoire d'œdème pulmonaire)
- Créatinine de base > 1,5 mg/dL (> 133 µmol/L) ou une clairance de la créatinine < 60 mL/min/1,73m²
- Âge > 75 ans
- Anémie (hématocrite de base inférieur à 0,39 pour un homme ou inférieur à 0,36 pour une femme)
- Présence de diabète
- Quantité de produit de contraste utilisé (1 point pour chaque tranche de 100 mL)

Selon ce modèle, chacun de ces 8 facteurs de risque se voit associer un score, et ces scores sont ensuite additionnés, pour déterminer un score total qui est lui associé à un pourcentage de risque de développer une

NIC (voir Tableaux I et II). Selon ce modèle, un patient à faible risque (< 5 points) a un risque de 7,5% de développer une NIC, alors qu'un patient à haut risque (> 16 points) a 57,3% de risque de développer une NIC.

Tableau I. Prédicteurs multivariés de la néphropathie induite par le produit de contraste après une intervention coronaire percutanée (Mehran et al³⁴)

Variables	Score intégré	IC 95%	Valeur de <i>P</i>
Hypotension	5	1,973-3,262	≤ 0,0001
Ballon intra-aortique	5	1,677-3,544	≤ 0,0001
Insuffisance cardiaque	5	1,682-3,011	≤ 0,0001
Créatinine > 1,5 mg/dL	4	1,586-2,658	≤ 0,0001
Âge > 75 ans	4	1,509-2,260	≤ 0,0001
Anémie	3	1,328-1,930	≤ 0,0001
Diabète	3	1,260-1,806	≤ 0,0001
Volume de contraste	1 par 100 mL	1,210-1,275	≤ 0,0001

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Tableau II. Schéma pour prédire le risque de néphropathie induite par le produit de contraste (NIC) et de dialyse selon le score de risque

Score de risque	Risque de NIC	Risque de dialyse
≤ 5	7,5 %	0,04%
6-10	14%	0,12%
11-16	21,6 %	1,09%
> 16	57,3%	12,6%

Source : Mehran et al³⁴

4.2.3 Marqueurs précoces de lésion rénale

Comme on doit attendre une élévation de la créatinine, qui ne se produit que 24-48 h à la suite de l'administration du produit de contraste, afin de poser le diagnostic de NIC, on porte de plus en plus d'intérêt vers d'autres marqueurs de lésion rénale qui permettraient d'identifier plus tôt et de façon plus spécifique le dommage rénal causé par le produit de contraste.

4.2.3.1 Cystatine C

La cystatine C est un peptide produit de façon constitutive par les cellules nucléées et il est excrété uniquement par filtration glomérulaire rénale, contrairement à la créatinine qui est également sécrétée au niveau tubulaire. La cystatine C serait donc un marqueur plus fiable et plus sensible que la créatinine pour mesurer la fonction glomérulaire⁴⁴. Son niveau de base se situe entre 0,51-0,98 mg/L, et on a démontré qu'un niveau de base supérieur à 1,2 mg/dL avant l'administration de produit de contraste était plus sensible et plus spécifique que la créatinine sérique pour prédire le développement d'une NIC⁴⁵. De plus, elle est plus sensible que la créatinine pour détecter rapidement des changements de la fonction rénale^{44,46} puisqu'elle atteint un maximum en moins de 24 h après l'exposition au produit de contraste^{45,47}. Il a été décrit qu'une augmentation de la cystatine C à plus de 10% de son niveau de base 24h post administration de produit de contraste a une sensibilité de 100% et une spécificité de 85,9% pour prédire une élévation de la créatinine suggestive de NIC à 48 h⁴⁸.

Comme marqueurs précoces de lésion rénale, on note surtout la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), l'interleukine-18 (IL-18) et la glycoprotéine KIM-1.

4.2.3.2 NGAL

Le NGAL est une molécule impliquée dans les lésions rénales ischémiques ainsi que dans les processus de réparation rénale. Dans les lésions de type ischémie-reperfusion, on la détecte dans les urines aussi tôt que 2 heures après l'insulte⁴⁹. En effet, une étude chez 91 enfants subissant une angiographie coronarienne a démontré qu'un niveau sérique ou urinaire supérieur à 100 ng/mL 2 h post administration de produit de contraste était efficace pour prédire la NIC (aire sous la courbe [ASC] de 0,91 et 0,92, respectivement, dans la courbe *receiver operating characteristics* [ROC]). Toutefois, le diagnostic de NIC selon la créatinine sérique n'était pas disponible avant 24 h après l'administration de produit de contraste⁵⁰. Ces trouvailles ont été retrouvées également chez l'adulte⁵¹.

4.2.3.3 IL-18

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire produite entre autres par les cellules tubulaires rénales. Elle joue un rôle actif dans divers processus rénaux, comme l'apoptose et l'ischémie-reperfusion⁵². Une étude a démontré une élévation significative des niveaux urinaires d'IL-18 et de NGAL 24h post angiographie coronaire chez les patients développant une néphropathie induite par le contraste comparés à ceux ne la développant pas⁵¹. Cette élévation est plus précoce que celle de la créatinine sérique traditionnellement utilisée.

4.2.3.4 KIM-1

KIM-1 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée par les cellules du tubule rénal proximal uniquement en cas de lésion rénale. Une étude chez des patients avec créatinine normale subissant une cathétérisation cardiaque a démontré une augmentation significative des niveaux sériques de KIM-1 suivant l'administration de produit de contraste. Toutefois, cette augmentation serait plus tardive. En effet, alors que les niveaux sériques de NGAL et de cystatine C commencent à augmenter respectivement en 4 ou 8 h suivant l'administration de produit de contraste, les niveaux de KIM-1 commencent à augmenter de façon significative après 24 h⁵³.

4.2.3.5 NAG

Le N-acétyl- β -D-glucosaminidase est une protéine lysosomale des cellules du tubule proximal rénal dont la sécrétion urinaire est augmentée en cas de lésion tubulaire rénale. Cette sécrétion, qui reflète clairement une lésion tubulaire^{54,55}, a également été démontrée à la suite de l'exposition au produit de contraste, mais sa signification clinique n'a pas encore été établie puisqu'elle ne s'associe pas toujours à une insuffisance rénale aiguë⁵⁶⁻⁵⁸.

La quantification des enzymes urinaires est donc un moyen sensible de détecter la présence de lésion rénale, quoique leur spécificité soit encore mal établie.

4.2.4 Prévention

Une fois que la NIC se développe, il n'y a pas de traitement autre que le support simple ou la dialyse³¹. Comme elle est associée à une morbidité et mortalité significatives, il est donc impératif de trouver des stratégies pour la prévenir ou en diminuer l'incidence. Une quantité importante d'études a été faite à ce sujet, visant à évaluer l'impact de différentes stratégies. Les méthodes pharmacologiques comme le furosémide, le mannitol, la dopamine, les bloqueurs des canaux calciques et le fénoldopam n'ont pas été efficaces^{36,37,49,59,60}. Des thérapies de remplacement rénal ont été étudiées, mais n'ont pas réussi à démontrer une efficacité, et seraient même délétères⁴². Les thérapies médicamenteuses qui semblent apporter un bénéfice, et qui nous intéressent particulièrement ici, sont l'hydratation intraveineuse, le N-acétylcystéine et le bicarbonate de sodium.

4.2.4.1 Hydratation

Parmi les différentes façons de prévenir la NIC, il semblerait que l'hydratation soit le facteur le plus important. Cette stratégie crée une expansion plasmatique qui déprime l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, régule à la baisse le feedback tubulo-glomérulaire et dilue le produit de contraste, permettant ainsi de diminuer la vasoconstriction rénale et l'obstruction tubulaire⁶¹. Diverses recommandations insistent toutes sur l'hydratation intraveineuse, malgré le fait qu'aucune grande étude prospective n'ait comparé une hydratation intraveineuse à aucune hydratation. Une étude réalisée par Mueller en 2002 a démontré qu'il était préférable d'effectuer cette hydratation avec du chlorure de sodium

isotonique (NaCl) plutôt qu'avec du NaCl hypotonique (NaCl 0,45%) (0,7% vs. 2% de NIC), probablement à cause de la plus grande expansion plasmatique engendrée par le NaCl isotonique⁶². Il n'y a pas de régime de perfusion du NaCl qui ait été démontré supérieur aux autres. Par contre, il semblerait qu'une hydratation prolongée, couvrant les périodes avant, pendant et après l'administration du produit de contraste soit la meilleure stratégie⁶³.

4.2.4.2 Hydratation avec le bicarbonate de sodium

La raison qui motive l'utilisation du bicarbonate de sodium pour l'hydratation vient du fait que l'alcalinisation du milieu tubulaire réduirait la formation de radicaux libres, que l'on croit en grande partie responsables de la NIC. Donc, en plus de bénéficier de l'expansion plasmatique, on ajouterait une composante qui diminue la formation de radicaux libres. Plusieurs études ont étudié cette approche (voir Tableau III), obtenant des résultats conflictuels.

- Merten et al.⁶⁴ (2004) ont été les premiers à évaluer cette hypothèse. Ils ont étudié 119 patients avec insuffisance rénale pré-existante (créatinine de base > 97 $\mu\text{mol/L}$) qui devaient subir une cathétérisation cardiaque et les ont randomisés à recevoir une hydratation soit avec 154 mEq/L de bicarbonate de sodium soit avec du NaCl isotonique. La perfusion était débutée à 3 mL/kg/h pour une heure avant l'injection du produit de contraste et continuée par la suite à la vitesse de 1 mL/kg/h pour 6 heures après l'intervention. L'incidence de NIC a été significativement plus basse dans le groupe recevant le

bicarbonate de sodium par rapport au NaCl (1,7% vs. 13,6%), et ce malgré une proportion de patients avec insuffisance rénale sévère plus grande dans le groupe recevant le bicarbonate de sodium.

- Briguori et al.⁶⁵ (2007) ont randomisé 326 patients avec insuffisance rénale chronique (créatinine sérique à 170 $\mu\text{mol/L}$ en moyenne) devant subir une angiographie/angioplastie coronarienne ou périphérique à l'un des trois groupes suivants :
 - NaCl (1 mL/kg/h 12 h pré et post administration du produit de contraste) avec N-acétylcystéine 1200 mg PO BID pour 48 h, débuté le jour avant la procédure ;
 - bicarbonate de sodium (3 mL/kg/h pour 1 heure avant la procédure puis 1 mL/kg/h pour 6 heures après la procédure) avec N-acétylcystéine 1200 mg PO BID pour 48 h, débuté le jour avant la procédure ;
 - NaCl (1 mL/kg/h 12h pré et post administration du produit de contraste) avec N-acétylcystéine 1200 mg PO BID pour 48 heures, débuté le jour avant la procédure et avec acide ascorbique 3 g IV avant la procédure et ensuite 2 g IV le soir et le matin après la procédure.

L'incidence de NIC a été de 1,9% dans le groupe bicarbonate de sodium, de 9,9% dans le groupe N-acétylcystéine plus NaCl et de 10,3% dans le groupe acide ascorbique plus N-

acétylcystéine plus NaCl. L'incidence de NIC a été significativement plus basse pour le groupe bicarbonate comparé aux deux autres groupes et ce malgré une hydratation totale moindre et une proportion de patients avec un score de risque plus élevé. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux autres groupes.

Cinq autres études prospectives et randomisées ont démontré des résultats similaires en utilisant des régimes de perfusion intraveineuse de bicarbonate variés mais couvrant tous les périodes pré, per et post administration de produit de contraste. Elles visaient toutes une population de patients avec insuffisance rénale de base (sauf pour Recio-Mayoral et al.⁶⁶ où la créatinine de base, en moyenne 1,0 mg/dL, n'était pas un critère d'inclusion), devant subir une angiographie coronarienne urgente^{66,67} ou élective⁶⁸⁻⁷⁰.

Quatre autres études, effectuées dans la même période de temps, utilisant la même définition de NIC et chez une population similaire, n'ont pas retrouvé cet effet bénéfique :

- Brar et al.¹⁸ (2008) ont randomisé 353 patients avec insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine <60 mL/min) et au moins un facteur de risque additionnel (diabète, insuffisance cardiaque, âge >75 ans ou hypertension artérielle) devant subir une angiographie ou plastie coronarienne élective à une hydratation avec soit du NaCl ou soit du bicarbonate de sodium, à 3 mL/kg/h pour la première heure et 1,5 mL/kg/h ensuite jusqu'à 4 h après la

procédure. Certains patients ont reçu du N-acétylcystéine et d'autres pas. L'incidence de NIC était de 13,3% dans le groupe qui recevait du bicarbonate de sodium vs. 14,6% dans le groupe NaCl, une différence qui n'était pas significative.

- Maioli et al.⁷¹ (2008) ont randomisé 502 patients dont la clairance de la créatinine était de <60 mL/min devant subir une angiographie ou une intervention coronarienne à :
 - Hydratation avec NaCl (3 mL/kg/h pour la première heure et ensuite 1 mL/kg/h pour les 6 h suivant la procédure) plus N-acétylcystéine 600 mg PO BID pour 48 h, débuté le jour avant la procédure.
 - Hydratation avec bicarbonate de sodium (154 mEq/L) (3 mL/kg/h pour la première heure et ensuite 1 mL/kg/h pour les 6 h suivant la procédure) plus N-acétylcystéine 600 mg PO BID pour 48 h, débuté le jour avant la procédure.

Une NIC s'est développée chez 10% des patients du groupe bicarbonate de sodium vs. 11,5% des patients qui ont reçu du NaCl, et la différence était non significative.

Suivant exactement le même protocole d'hydratation (NaCl vs. bicarbonate, même régime de perfusion) chez une population identique, Vasheghani et al.⁷² ont eux aussi retrouvé une incidence semblable de NIC dans chacun des groupes (7,4% groupe bicarbonate vs. 5,9% groupe NaCl, statistiquement non significative).

Tableau III. Essais cliniques ayant comparé une hydratation avec du bicarbonate vs. avec du chlorure de sodium isotonique (NaCl) pour la prévention de la néphropathie induite par le produit de contraste (NIC).

Auteurs	Nombre de patients	Créatinine de base (mg/dL)	Incidence de NIC avec bicarbonate	Incidence de NIC avec NaCl
Études positives				
Merten et al. ⁶⁴	11	1,7-1,9	1%	13,6%
Briguori et al. ⁶⁵	219	2,0	1,9%	9,9%
Recio-Mayoral et al. ⁶⁶	111	1,0	1,8%	21,8%
Masuda et al. ⁶⁷	59	1,3	6,6%	34,5%
Motohiro et al. ⁶⁸	155	1,5	2,6%	13%
Pakfetrat et al. ⁶⁹	192	1,1	4,2%	12,5%
Oczan et al. ⁷⁰	176	1,4	4,2%	16,6%
Études négatives				
Brar et al. ¹⁸	353	1,5	13,3%	14,6%
Maioli et al. ⁷¹	502	1,2	10%	11,5%
Vashegani et al. ⁷²	265	1,6	10%	11,5%
Adolph et al. ⁷³	145	1,5-1,6	4,2%	2,7%

- Adolph et al.⁷³ (2008) ont randomisé 145 patients à recevoir soit une hydratation avec du NaCl, soit avec du bicarbonate de sodium (154 mEq/L) à 2 ml/kg/h pour 2 heures avant une angiographie coronarienne, puis à 1 ml/kg/h pendant 6 h après l'administration de produit de contraste. Les patients ne recevaient pas de N-acétylcystéine. Il n'y avait pas de différence quant à l'incidence de NIC entre les deux groupes (4,2% groupe bicarbonate vs. 2,7% groupe NaCl, P = 0,614). Il n'y avait pas non plus de différence entre les deux groupes dans l'évolution de la cystatine C sérique.

Cette disparité de résultats a donné lieu à plusieurs méta-analyses afin de déterminer le rôle exact du bicarbonate de sodium dans la prévention de la NIC. Une des plus récentes de ces méta-analyses (Zoungas et al.⁷⁴ 2009) a inclus 23 études, dont certaines n'ont pas été publiées, totalisant 3 563 patients. Selon cette méta-analyse, l'effet du bicarbonate sur le risque de NIC par rapport au NaCl est de 0,62 (intervalle de confiance [IC] 95% : 0,45 – 0,86). Il y avait toutefois une hétérogénéité significative entre les études, en partie due à l'effet du traitement rapporté par les études qui ont été publiées (rapport de risque [RR] 0,43 [IC 0,25 – 0,75]), par rapport à celles n'ayant pas été publiées (RR 0,78 [IC 0,52 – 1,17]), et ce biais de publication a été confirmé par un test d' Egger (P = 0,009). Toutefois, une hétérogénéité significative persiste même après avoir regroupé les études selon leur état de publication, et les études positives ont tendance à avoir été réalisées avant 2008, à contenir un nombre plus petit de patients et à être de moins bonne qualité, tel que défini par le score de Jadad⁷⁵.

Une autre méta-analyse encore plus récente, incluant 7 études publiées, a également trouvé un effet bénéfique du bicarbonate (RR, 0,33 [0,16 – 0,69]), mais montre également une hétérogénéité significative et un biais de publication significatif (P = 0,0005)⁷⁶.

Il semble donc que le bénéfice réel d'une hydratation à base de bicarbonate de sodium par rapport à une hydratation avec du NaCl sur la prévention de la NIC demeure incertain, et que plus d'études cliniques soient nécessaires.

4.2.4.3 N-acétylcystéine

En ce qui concerne le NAC, les données probantes cliniques sont également incertaines. Le NAC est un antioxydant qui neutralise les radicaux libres et augmente également la perfusion rénale. Son faible coût et son profil très sécuritaire en font un agent de choix pour la prévention de la NIC. Depuis la première description de son efficacité à réduire l'incidence de NIC par Tepel et al.⁷⁷ en 2000, une quantité importante d'études sur cette molécule ont été réalisées, produisant des résultats conflictuels. Ceci vient en partie du fait que les études ont utilisé différents dosages, modes d'administration, produits de contrastes et temps d'administration. Plusieurs méta-analyses d'études prospectives randomisées et contrôlées ont tenté d'y voir clair à ce sujet.

Celle de Kelly et al.⁷⁸ en 2008 a analysé les données provenant de 26 études, comprenant 3393 patients subissant, pour la grande majorité, une angiographie coronarienne et présentant, pour la plupart, une atteinte de la fonction rénale. Sur la base de ces études, ils ont conclu que le NAC est l'agent le plus efficace pour prévenir la néphropathie induite par le contraste chez les insuffisants rénaux, avec une réduction du risque de 38% (RR 0,62 [0,44 – 0,88]). Les auteurs ont toutefois identifié une hétérogénéité modérée entre les études dont ils ne parviennent pas à trouver la source par méta-régression. Aucun biais de publication significatif n'a été retrouvé.

Afin d'éclaircir la cause de cette hétérogénéité, Gonzales et al.⁷⁹ ont utilisé un algorithme de regroupement (*unsupervised clustering algorithm*) qui leur a permis de diviser 22 études en deux populations homogènes significativement différentes. Le premier groupe présentait un changement à la baisse significatif de la créatinine suite à

l'administration de produit de contraste, alors que le deuxième n'en présentait pas. Les 18 études du deuxième regroupement ont produit des résultats négatifs, alors que les 4 études qui ont montré une baisse significative de la créatinine ont produit des résultats significatifs, en faveur d'un effet protecteur du NAC. Ces études avaient tendance à avoir été réalisées plus tôt et à avoir un score de Jadad inférieur. Ces auteurs ont conclu que le NAC n'est pas utile pour la prévention de la NIC, et que la baisse de créatinine observée serait plutôt due à un effet direct du NAC sur la créatinine sérique, sans effet sur la fonction rénale.

Cette assertion avait été démontrée par Hoffman et al⁸⁰, en administrant 2400 mg de NAC divisé en 4 doses chez des sujets avec fonction rénale normale ne subissant pas une exposition à du produit de contraste. Quatre heures après la dernière dose de NAC, ils mesuraient le niveau de créatinine sérique ainsi que la cystatine C. Ils avaient démontré que suite à l'administration de NAC, on observait une baisse de la créatinine sérique qui n'était pas associée à une baisse de la cystatine C, démontrant donc une interférence directe du NAC sur la créatinine sérique sans changement de la fonction glomérulaire.

Cet effet n'a pas été retrouvé dans l'étude menée par Rheman et al.⁸¹ qui a administré des doses plus grandes de NAC (1200 mg PO BID pour 48 h) chez des patients présentant une atteinte rénale chronique (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min) et qui n'étaient pas exposés non plus à du produit de contraste. Ils n'ont observé aucun changement de la créatinine ou de la cystatine C à la suite de l'administration de NAC. Ces auteurs concluaient, sur la base de ces résultats, que la baisse de la créatinine observée dans les études démontrant un effet bénéfique

du NAC sur la NIC ne pouvait pas s'expliquer par un effet dilutionnel ou de diminution de sécrétion tubulaire de la créatinine par le NAC.

Tout récemment, une dernière méta-analyse par Trivedi et al.⁸² a démontré une nette diminution de l'incidence de NIC par le NAC lorsqu'il est administré à haute dose (plus de 1200 mg PO par jour).

Il est donc difficile de conclure sur l'efficacité du NAC pour la prévention de la NIC. Si un effet bénéfique existe, il semble être associé à l'utilisation de plus hautes doses et aurait son effet protecteur surtout chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique. Le régime d'administration le plus efficace du NAC serait de 1200 mg PO BID, à débiter le jour avant la procédure⁸³. L'administration intraveineuse de NAC est possible, à raison de 150 mg/kg (dilué dans 500 mL de NaCl) 1 heure avant la procédure. Cette voie d'administration est très pratique, surtout lorsque le temps ne permet pas de commencer l'administration orale 24 h avant la procédure, et son efficacité à réduire l'incidence de NIC a été démontrée⁸⁴. Il y aurait, de cette façon, une meilleure biodisponibilité du produit à cause d'un effet de premier passage hépatique significatif.

Actuellement, la littérature ne permet pas de recommander l'utilisation du NAC de façon systématique, mais vu son faible coût et son profil très sécuritaire, son utilisation est fortement suggérée, surtout chez les gens en insuffisance rénale chronique^{42,79}.

4.2.4.4 Combinaison bicarbonate et N-acétylcystéine

Certains ont suggéré la combinaison d'une hydratation avec du bicarbonate de sodium et l'administration de NAC pour avoir un effet maximal de neutralisation des radicaux libres^{65,66,71}. Deux de ces études ont montré un effet significatif de réduction de l'incidence de NIC^{64,66},

alors que la troisième n'a pas réussi à retrouver cet effet bénéfique⁷¹. Il est à noter que ces trois études ont toutes utilisé le même protocole de perfusion de bicarbonate, mais ont administré des doses différentes de NAC. Les études ayant produit des résultats positifs ont utilisé des doses plus élevées de NAC, comparées à celles ayant produit un résultat négatif.

Donc, en résumé, les stratégies les plus efficaces pour la prévention de la NIC ne sont pas encore claires, mais il semble, selon la littérature disponible, que l'utilisation de NAC à raison de 1200 mg PO BID sur une période de 48 heures, associée à une hydratation prolongée, avec du NaCl ou du bicarbonate de sodium, soit la meilleure stratégie. Cependant, la presque totalité des études de prévention de la NIC a été réalisée dans des contextes d'angiographie/angioplastie coronaire ou d'examens radiologiques et a utilisé des quantités d'agent de contraste très variés, dans une population également très variée, ce qui rend difficile la transposition de ces résultats à la chirurgie endovasculaire de l'aorte.

4.3 NIC et chirurgie endovasculaire aortique

En chirurgie endovasculaire de l'aorte, la population est souvent très à risque de développer une NIC car les patients sont fréquemment diabétiques, âgés et insuffisants rénaux. De plus, la quantité de produit de contraste utilisé est élevée, en moyenne de 130 à 258 mL selon les études^{5,10,14,17,20}, et il peut y avoir des périodes d'hypotension secondaires aux pertes sanguines et à l'effet de l'anesthésie générale ou régionale (rachi-anesthésie). Tous ces facteurs, ajoutés aux risques d'embolies et d'infarctus rénaux causés par le greffon, expliquent une incidence d'insuffisance rénale post chirurgie endovasculaire de l'aorte allant jusqu'à 20%¹⁵.

Une seule étude, faite par Moore et al.²⁰ a tenté d'utiliser des stratégies de protection rénale lors de chirurgie endovasculaire de l'aorte. Les auteurs ont étudié 20 patients et les ont randomisés à recevoir soit une hydratation IV standard seule, soit la même chose mais avec du NAC à la dose de 600 mg PO BID à débiter un jour avant la chirurgie. Aucun patient n'a développé d'insuffisance rénale. Les marqueurs de dommage rénal (ratio albumine/créatinine urinaire, niveaux de protéine liant le rétinol) étaient tous augmentés après la procédure, sans toutefois retrouver de différence entre les deux groupes. Néanmoins, cette étude n'avait recruté qu'un nombre modeste de patients et a utilisé des doses non optimales de NAC.

4.4 Conclusion

En conclusion, la chirurgie endovasculaire pour la réparation d'anévrismes de l'aorte représente une alternative intéressante à l'approche traditionnelle, mais elle présente aussi des risques, notamment d'insuffisance rénale post opératoire secondairement au greffon, aux embolies et à la grande quantité de produit de contraste utilisée. Le développement d'une insuffisance rénale aiguë en période postopératoire chez ces patients est responsable d'un plus long séjour hospitalier et d'une mortalité hospitalière plus élevée. En réduisant la proportion de l'incidence d'insuffisance rénale postopératoire qui est secondaire à la NIC, il serait possible d'améliorer le devenir des patients qui doivent subir une telle chirurgie.

5. HYPOTHÈSE

L'*hypothèse* de base de l'étude clinique qui va être présentée est qu'une hydratation péri-opératoire avec du bicarbonate de sodium permet de réduire de 20% l'incidence d'insuffisance rénale associée à la NIC dans la période postopératoire de chirurgie endovasculaire d'anévrisme de l'aorte, comparativement à une hydratation avec du NaCl, chez des patients recevant du NAC.

6. PERTINENCE DE L'ÉTUDE

Le développement d'une insuffisance rénale secondaire à la toxicité du produit de contraste est associé à une morbidité significative et à un séjour hospitalier prolongé. Un certain pourcentage de ces patients ne retrouveront jamais une fonction rénale normale et auront un besoin de dialyse à long terme. De plus, le développement d'une insuffisance rénale en période postopératoire d'une chirurgie de l'aorte est associé à une augmentation de la mortalité à 30 jours. Comme aucun traitement autre que le support n'est possible une fois que la NIC s'est développée, des efforts doivent être déployés pour la prévenir. Cette étude a pour but d'examiner les effets d'une hydratation avec un soluté de bicarbonate de sodium sur l'incidence d'insuffisance rénale en postopératoire de chirurgie endovasculaire de l'aorte, chez des patients recevant également du NAC. Cette étude pourrait changer la pratique anesthésique actuelle, qui ne consiste qu'en l'hydratation péri-opératoire sans administration de bicarbonate de sodium.

7. OBJECTIFS DU MÉMOIRE

7.1 Objectif principal

Évaluer l'impact de l'administration de NaCl 0,9% ou de bicarbonate en présence de N-acétylcystéine en période péri-opératoire, chez des patients devant subir une chirurgie pour anévrisme de l'aorte par voie endovasculaire, sur l'incidence d'insuffisance rénale (définie par des paramètres biologiques standard) en période postopératoire.

7.2 Objectifs secondaires

1. Comparer les paramètres biologiques standards aux biomarqueurs précoces d'insuffisance rénale.
2. Mesurer et comparer l'impact de chaque stratégie thérapeutique sur :
 - l'évolution des biomarqueurs précoces d'insuffisance rénale ;
 - l'incidence d'insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse dans une période de 30 jours après la chirurgie ;
 - la mortalité à 30 jours des patients ayant subi la chirurgie.

8. CORPS DE L'OUVRAGE

Article soumis à la revue « Anesthesiology » en décembre 2011.

Comparison of N-acetylcysteine and sodium bicarbonate administration on the prevention of contrast media-induced nephropathy in endovascular aortic aneurysm repair: a randomized trial.

Véronique Brulotte MD¹, François A. Leblond PhD², Stéphanie Beauchemin MSc², Stéphane Elkouri MD³, Éric Thérasse MD⁴, Vincent Pichette MD PhD^{2,5}, Pierre Beaulieu MD PhD^{1,5}

Anesthesiology Department¹, Vascular Surgery Department³, Radiology Department⁴, University of Montreal Hospital Centre

and

Nephrology Department and Guy-Bernier Research Centre,
Maisonneuve-Rosemont Hospital²

and

Department of Pharmacology, University of Montreal⁵

Corresponding author: Véronique Brulotte MD, Department of Anesthesiology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, 5415 boul. De l'Assomption, Montreal, QC, H1T 2M4, Canada, Phone number (Canada): 514 252-3426, Fax: 514 252-3542

Funding: Maisonneuve Rosemont Hospital Foundation through Nephrology research fund from Dr V. Pichette's laboratory

Abstract

Background: Contrast-induced nephropathy (CIN) can contribute to postoperative renal failure in patients undergoing endovascular aortic aneurysm surgery. Volume expansion is advocated but the type of infusion to use is uncertain. Our goal was to evaluate the efficacy of sodium bicarbonate, compared to sodium chloride, to reduce the incidence of postoperative renal failure.

Methods: We conducted a prospective, double-blinded, randomized study in patients presenting for endovascular aortic aneurysm surgery. Patients received an infusion of sodium bicarbonate or NaCl 0.9% until 6h after surgery. All patients received N-acetylcysteine for 48h. CIN was defined as serum creatinine elevation beyond 25% of baseline 48h postoperatively. Early biomarkers of renal injury were measured from urine (IL-18, NGAL, NAG, KIM-1) and blood (NGAL, cystatin C) specimens.

Results: Among the 34 patients (17 per group) included, 83% were men. The Mehran risk score for developing CIN was 5.1 (7.5% risk of CIN) and comparable between groups ($p = 0.34$). CIN occurred in only 1 patient (2.9%), in the bicarbonate group ($p = 0.31$). IL-18, NAG and KIM-1 significantly rose in both groups after exposure to contrast media. Furthermore, there was a significantly greater rise in NGAL and IL-18 after 3h in the bicarbonate vs. sodium chloride group: 1115% vs. 240% increase ($p = 0.03$) and 338% increase vs. 1.4% decrease ($p = 0.01$), respectively.

Conclusions: Despite significant elevation in biomarkers of renal injury, we observed a low rate of renal failure following endovascular aortic

surgery and exposure to contrast media, regardless of either bicarbonate or sodium chloride administration for volume expansion.

Introduction

Since its first report in 1991, the endovascular approach for the repair of aortic aneurysm became an interesting alternative to the traditional open repair because of its associated reduced 30-day morbidity and mortality. This approach, however, carries its own risks such as complications related to the graft itself, vascular and renal complications.¹⁻⁸

Renal complications occur with variable incidence, ranging from 5.5-20% depending on the subpopulation studied,⁶⁻⁸ and require treatment with dialysis in 0.4-1.1% of cases.^{5,8} Furthermore, there is an observable decline in renal function during the first year that follows endovascular aortic aneurysm repair.⁹ These renal complications may be caused by ischemic or embolic events, but can also be secondary to the large amounts of contrast media used to guide prosthesis placement. This complication is known as contrast-induced nephropathy (CIN). Indeed, the volume of contrast media used in vascular surgery can be important, ranging from 130 to 258 mL according to different studies.^{1,5,7,9,10} Such a volume, used in a patient at risk of developing CIN, as often encountered in vascular surgery patients, can favour the development of CIN. Many studies have shown that the occurrence of CIN enhances health resources utilization, length of hospital stay, hospital and long term mortality as well as progression to chronic kidney disease.¹¹⁻¹⁷

Many strategies have been developed in an attempt to prevent CIN. Among these, intravenous hydration, with either NaCl 0.9% or sodium bicarbonate, and N-acetylcysteine (NAC) administration to neutralize

free radicals have been the most extensively studied. However, despite these many studies and meta-analyses, their efficacy yet remains to be determined,¹⁸⁻⁴⁰ although NAC administration is suggested because of its minimal cost, relative safety and possible benefit in patients with chronic renal failure.^{32,41} The only established way to prevent CIN remains an intravenous volume expansion that covers the pre, per and post contrast media exposure, but the type of fluid to use is not certain. By its ability to alkalinize renal tubular fluid and hence to reduce the formation of free radicals, it has been hypothesized that sodium bicarbonate could reduce the incidence of CIN. Its potential protective effect has been shown by many, but it has not been found consistently.¹⁸⁻³⁰ Furthermore, these studies have only included patients undergoing radiologic or coronary angiographic procedures, and have never been evaluated in the perioperative context, where patients at high risk of developing CIN are exposed to large amounts of contrast media.

Our hypothesis is that a perioperative hydration with sodium bicarbonate, combined to NAC administration, is superior to sodium chloride plus NAC for the prevention of postoperative renal failure following endovascular aortic surgery, by reducing the incidence of CIN. Also, the temporal evolution of different early biomarkers of renal injury, measured before and after contrast media exposure, was investigated.

Materials and Methods

This is a prospective randomized controlled trial (controlledtrials.com: ISRCTN39325111) that took place between March 2009 and March 2011. The primary outcome is the difference in the incidence of CIN, as defined by a 25% increase in serum creatinine 48 h postoperatively. Secondary outcomes are to measure and to compare the evolution of different early biomarkers of renal injury following contrast media exposure, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), interleukin-18 (IL-18), cystatin C (cysC) and kidney injury molecule-1 (KIM-1). The impact of each hydration strategy on the incidence of 30-day postoperative dialysis and mortality were also evaluated.

Enrolment

The study protocol was approved by our local ethic committees (Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal QC, Canada, no.: CER 09073 and CHUM, Montreal, QC, Canada, no.: HD 08.110). All ASA I-IV patients aged 18-85 years old presenting at Montreal's Hôtel-Dieu (CHUM) and Maisonneuve-Rosemont hospitals (Quebec, Canada) for elective endovascular aortic repair were approached by a member of the research team. Exclusion criteria included: patient refusal, exposure to contrast-media within 14 days prior to surgery, acute renal failure on the day of surgery, defined as serum creatinine 25% above normal patient values, patients who were renal transplant recipients and patients on dialysis for chronic renal failure. All patients signed a written informed consent.

Randomization

Patients were randomly assigned to group A or B based on a computer generated randomization list. Group A patients were assigned to receive an infusion of sodium bicarbonate plus NAC, whereas group B patients received a sodium chloride (NaCl 0.9%) infusion and NAC. The randomization list was generated by the pharmacy and it then supplied a blinded member of the research team one or the other study solution. The first dose of NAC was prepared by one member of the research team, depending on patient's weight and subsequent doses were supplied by the hospital pharmacy.

Perioperative fluid and drug administration

Immediately after arriving in the operating room, study participants received their first dose of NAC administered as an intravenous (i.v.) bolus over 15 minutes. It consisted of NAC 150 mg/kg diluted in 500 mL NaCl 0.9%. Further doses of NAC (1200 mg per os twice a day) were started in the evening after the surgery and continued for a total of four doses.

At the induction of general or spinal anesthesia, approximately 1 h before contrast media was administered, the study infusion was started. Patients received a bolus of 3 mL/kg over 1 h of either sodium bicarbonate 150 MEq/L or sodium chloride 0.9%, depending on study group. This infusion was then continued at the rate of 1 mL/kg/h until 6 h after the end of surgery. It was stopped thereafter.

The attending anesthesiologist was instructed to give crystalloids (Lactated Ringer), colloids (6% hydroxyethylstarch (HES) 130/0.4) or blood products according to clinical judgement, to cover for insensible

and blood losses. The contrast media administered to the patients was iodixanol, a non-ionic iso-osmolar opacifying agent. Mannitol and furosemide use was not permitted. Diuretics were routinely withheld on the day of surgery. Nonsteroidal anti-inflammatory agents use was prohibited.

Data recording

Information on demographics and comorbid conditions was obtained from the patient and medical record. CIN risk score was calculated for each patient (see appendix 1 and 2). This risk score has been elaborated by Mehran et al.⁴² for patients undergoing coronary angiography, after which they validated it in the same patient population. It is widely used to estimate individual patient's risk of CIN.

Detailed medication history was recorded and included drugs that could alter renal function such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, vancomycin, aminoglycosides and diuretics.

Recorded procedural data included the occurrence of hypotension, which was defined as systolic blood pressure below 100 mmHg for at least 30 minutes or necessitating the use of vasopressors to be maintained above 100 mmHg, blood losses, total volume of crystalloids, colloids, blood products and total volume of contrast media administered.

Multiple samples were collected to evaluate and compare the evolution of the following biomarkers: urinary NGAL, IL-18, NAG, KIM-1 and serum NGAL and cysC. Urinary and blood specimens were collected after the induction of anesthesia, following the placement of an arterial (radial) cannula, and then 3 h, 24 h and 48 h after exposure to contrast

media. To determine the incidence of CIN, serum creatinine and electrolytes were also collected at the same time points.

Samples were kept frozen at -80°C up to the time of the analysis.

Markers of renal integrity and function were measured by an independent technician blinded to patient group allocation. All samples were thawed and spun at 2000g for 10 minutes at 4°C just before analysis. NGAL in serum and urine was assayed using Rapid ELISA kit from Antibody Shop A/S, (Gentofte, Denmark). IL-18 was measured in urine by using quantitative ELISA assay from Medical & Biological Laboratories co. Ltd (Naka-ku Nagoya, Japan). KIM-1 and cystatin C were measured using Quantikine Human TIM-1/KIM-1/HAVCR and Quantikine Human cystatin C ELISA kit, respectively, from R&D Systems (Minneapolis, USA). Urinary NAG activity was assayed manually using NAG assay from BioQuant (San Diego, USA). All assays were performed on triplicate samples according to manufacturer's instructions. Creatinine and electrolytes were measured on Architect C16000, Abbott Diagnostics, Mississauga, Canada.

Statistical analysis

Sample size calculation was based on our primary hypothesis that a perioperative hydration protocol with sodium bicarbonate plus NAC would help reduce the incidence of postoperative renal failure by reducing the incidence of CIN. When considering a reduction of 20% in the incidence of CIN to be clinically significant and assuming a baseline incidence of 20%,¹³ we would have needed more than 500 patients per group with a 70% power to detect such reduction in the

incidence of postoperative renal failure in patients undergoing aortic endovascular surgery. Such a sample could have taken more than 10 years to collect the adequate number of patients, therefore this option was not selected.

Thus, based on the annual frequency with which aortic endovascular surgery occurs at our institutions, we decided to recruit every eligible patient that would undergo an endovascular aortic surgery in the two hospitals performing such a surgery during a two years period. At the time of study protocol preparation, Hôtel-Dieu of Montreal and Maisonneuve-Rosemont hospitals were performing 45 endovascular aortic surgeries a year, so we expected, after exclusion criteria taken into account, to collect data from 70 patients.

Data were collected using an EXCEL data base and they were analysed using IBM SPSS Statistics 19. All continuous variables were first analyzed with a one sample Kolmogorov Smirnov test to determine normality. Demographic and perioperative continuous and categorical data were analyzed using Student *t* and Chi-squared tests, respectively. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to analyze ordinal and non normally distributed continuous data.

Study primary end point was analyzed as a categorical data. Comparison between groups for the incidence of CIN was analyzed using a Chi-squared test. Serum and urinary levels for each of the biomarkers were measured and compared to their baseline levels by calculating the percentage of change that was analyzed with a Student *t* test.

A *p* value < 0.05 was considered statistically significant. All data were analyzed according to assigned study group and in an intention-to-treat manner.

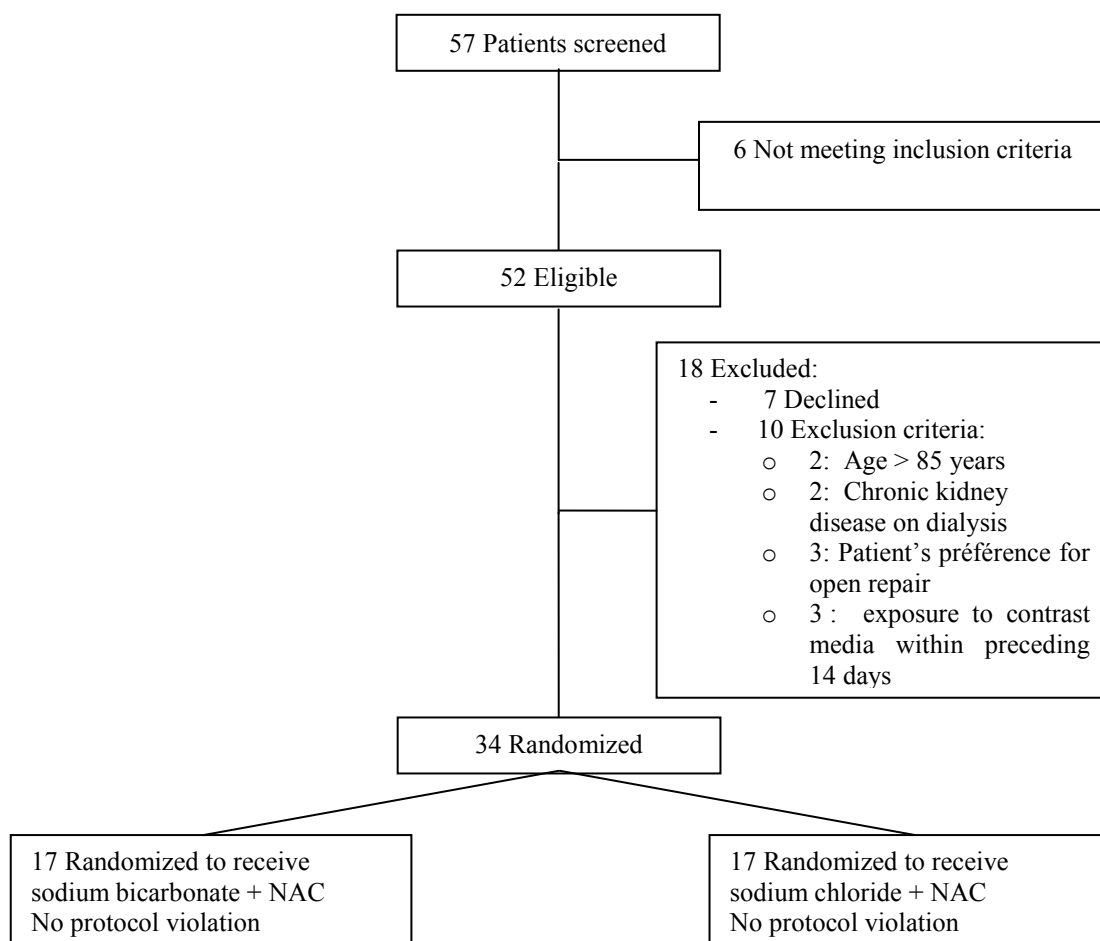
We also tested for equivalence, whereby we would conclude equivalence if the 95% confidence interval (CI) for the difference in treatment effect fell within the zone of indifference (-20%-20%).

Results

Patient population and baseline characteristics

From March 2009 to March 2011, 57 patients were eligible and were asked for their participation in the research project. Of these, six were not randomized because the planned surgery did not exactly meet inclusion criteria. Seven patients refused to participate and ten patients were excluded: age > 85 years old (2), chronic kidney failure on dialysis (2), patient preference for an open approach surgery (3), and exposure to contrast media in the last 14 days (3).

Figure 1. Patient flow chart



A total of 34 patients were included, 17 randomized to group A (sodium bicarbonate), and 17 to group B (sodium chloride) (Figure 1). All patients received the assigned infusion, and there was no protocol violation.

Table 1 : Demographic subject characteristics

	Sodium Bicarbonate N=17	Sodium Chloride N=17	P value
Age (yr)	71.9 ± 6.1	75.6 ± 6.0	0.09
Sex (male)	14/17	14/17	1.00
Weight (kg)	80.5 ± 14.2	80.6 ± 12.1	0.99
Aneurysm			
thoracic	0/17	1/17	
infrarenal	17/17	16/17	
CIN risk score ^a	4.5 ± 3.8	5.8 ± 4.1	0.34
Diabetes	2/17 (11.8)	2/17 (11.8)	0.34
Hypotension	3/17 (17.6)	3/17 (17.6)	1.00
IABP	0/17	0/17	1.00
CHF	1/17 (5.9)	0/17	0.31
Age > 75	6/17 (35.3)	9/17 (52.9)	0.30
Anemia	4/17 (23.5)	4/17 (23.5)	1.00
Chronic renal failure	0/17	4/17 (23.5)	0.15
Contrast volume			0.15
< 100 ml	5/17 (29.4)	2/17 (11.8)	
100-200 ml	9/17 (52.9)	11/17 (64.7)	
200-300 ml	1/17 (5.9)	4/17 (23.5)	
300-400 ml	2/17 (11.8)	0/17	
Contrast volume (ml)	140.1 ± 70.7	159.5 ± 50.7	0.37
Baseline creatinine (μmol/L)	82.1 ± 14.5	96.5 ± 41.8	0.195
Medication			
ACE inhibitors	6/17 (35.3)	5/17 (29.4)	0.71
aminoglycosides	0/17	0/17	1.00
diuretics	3/17 (17.6)	4/17 (23.5)	0.67
vancomycin ^b	4/17 (23.5)	4/17 (23.5)	1.000
Duration^c (min)†	105.0 (30)	117.0 (31)	0.741
Days to discharge†	2.0 (1)	2.0 (1)	0.204
Peri-operative fluids			
Ringer Lactate (ml)	1767.6 ± 544.6	1561.8 ± 536.1	0.28
Colloids (ml)†	0 (0)	0 (0)	0.14

Values are reported as means ± standard deviation and as proportions (%)

†: Values expressed as median (interquartile range)

CIN: contrast-induced nephropathy, IABP: intra-aortic balloon pump, CHF: congestive heart failure,

ACE: angiotensin-converting enzyme

a: As defined by Mehran and al²⁸. See Appendix 1 for details;

b: Received on the day of surgery;

c: Duration from skin incision to complete wound closure.

Demographic, clinical, angiographic and hemodynamic characteristics were comparable between study groups (Table 1). The mean age for the full cohort was 73.8 ± 6.3 years old and 83% were men. All procedures consisted of infra-renal aortic aneurysms except for one thoracic aneurysm, in the sodium chloride group. The Mehran risk score for developing CIN was 5.1, and comparable between groups (Appendix 2). This risk score predicted a 7.5% risk of CIN. Contrast media volume administered, perioperative crystalloids and colloids, and surgery duration were all comparable between the two groups. One patient in the sodium chloride group received 1 unit of packed red blood cells ($p = 0.313$). Baseline levels for cysC, serum and urinary NGAL, IL-18, NAG and KIM-1 were not different between groups (Table 2).

Table 2: Baseline values for cystatin C, serum and urinary NGAL, Il-18, NAG and KIM-1 according to study group

	Sodium bicarbonate	Sodium chloride	P value
Serum			
cystatin C (ng/mL)†	886.80 (172.1)	866.10 (383.40)	0.28
NGAL (ng/m)	112.02 ± 36.67	110.99 ± 46.86	0.95
Urinary			
IL-18 (pg/μmol creatinine)	8.45 ± 5.60	10.67 ± 7.97	0.40
NAG (IU/mmol creatinine)†	0.60 (1.19)	0.54 (2.0)	0.98
NGAL (ng/μmol creatinine)†	0.90 (3.10)	1.80 (2.75)	0.10
KIM-1 (ng/μmol creatinine)	0.175 ± 0.132	0.186 ± 0.145	0.84

Values are expressed as means ± SD

†: Values expressed as median (interquartile range)

NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18: Interleukin-18, NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase, KIM-1: kidney injury molecule

Overall, CIN, as defined by a 25% increase in serum creatinine at 48 h, occurred in 2.9% (1/34) of the patients. This patient belonged to

the bicarbonate group (1/34, 5,88%), compared to no patient in the sodium chloride group (0/34, 0%): difference 5.88%, 95% CI: -5.3% to 17.06%, $p = 0.31$. No patient required dialysis, but the one patient who developed CIN died within 30 days after the procedure.

Table 3: Mean difference from baseline of various biomarkers before and after (3, 24 and 48 hours) surgery, regardless of study group

		Mean difference from baseline (%)	95% CI for difference	P value	
Serum	NGAL	3h	3.18	-6.42;12.77	0.51
		24h	12.11	-0.57;24.79	0.06
		48h	18.87	-10.37;48.11	0.19
	cysC	3h	-6.52	-15.06;2.02	0.13
		24h	2.03	-6.17;10.24	0.62
		48h	10.9	-6.87;28.67	0.22
	Creatinine	3h	-22.76	-26.63;-18.88	0.00
		24h	-12.91	-18.72; -7.10	0.00
		48h	-9.67	-16.95;-2.38	0.01
Urinary	IL-18	3h	145.65	-116.53;407.83	0.27
		24h	328.91	95.26;562.55	0.01
		48h	410.15	126.46;693.84	0.01
	NAG	3h	1294.03	422.61;2165.45	0.01
		24h	775.86	328.56;1223.16	0.00
		48h	1306.42	550.29;2062.55	0.00
	NGAL	3h	619.30	-122.96;1361.50	0.10
		24h	647.50	94.65;1200.35	0.02
		48h	1641.66	-430.36;3713.68	0.11
	KIM-1	3h	20.76	3.20;38.32	0.02
		24h	168.61	103.10;234.12	0.00
		48h	246.39	149.56;343.23	0.00

Values expressed as mean percent change

CysC: cystatin C, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18: interleukin 18, NAG: N-acétyl- β -D-glucosaminidase, KIM-1: kidney injury molecule 1.

Overall, most biomarkers of renal injury and cysC increased from baseline after exposure to contrast media, with this change being

statistically significant only for urinary IL-18 at 24 and 48 h, NAG, and KIM-1 (Table 3). The levels of these biomarkers remained significantly elevated compared to baseline 48 h after the surgery. On the opposite, serum creatinine levels significantly decreased compared to baseline in both groups after surgery and they had not returned to normal after 48 h (Figure 2). Table 4 shows the mean levels of these biomarkers according to study group.

Figure 2: Percent variation from baseline in serum creatinine at 3, 24 and 48h post operatively, according to study group.

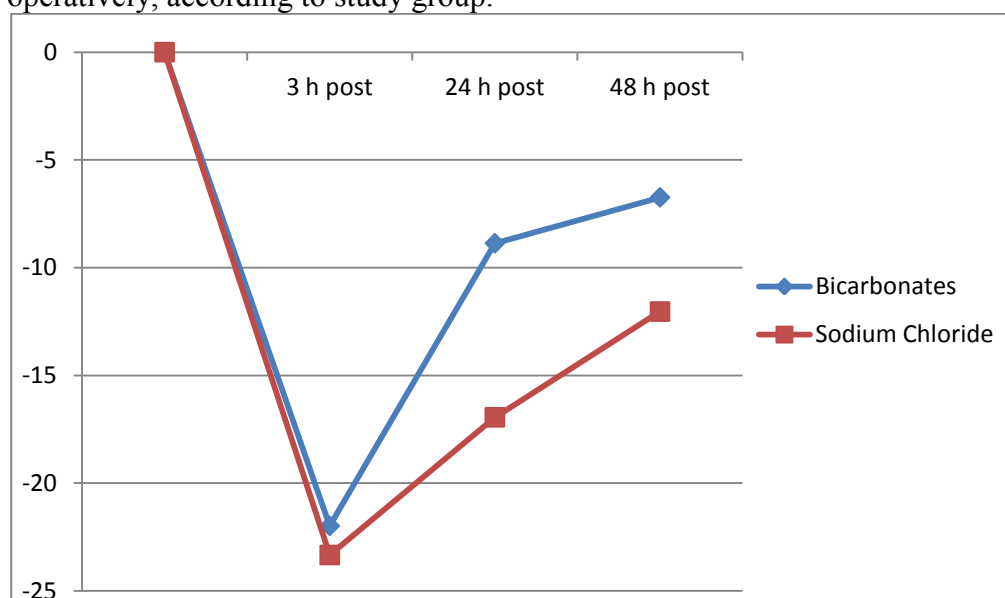


Table 4: Serum and urinary biomarkers levels at 3h, 24h and 48h post contrast media exposure, according to study group

	Serum			Urinary				pH
	Creatinine (μmol/L)	CysC (ng/mL)	NGAL (ng/ml)	IL-18 (pg/μmol creatinine)	NAG (IU/mmol creatinine)	NGAL (ng/μmol creatinine)	KIM-1 (ng/μmol creatinine)	
3h post								
NS	72.6	827.65	112.79	9.80	3.05	6.24	.196	6.50
Bic	62.2	836.6	108.03	20.68	3.93	23.51	.201	7.12
P value	0.69	0.93	0.75	0.48	0.59	0.59	0.92	0.03
24h post								
NS	79.2	944.18	127.99	31.74	2.76	18.51	.445	5.79
Bic	73.9	877.68	116.61	16.80	1.81	14.32	.392	6.20
P value	0.57	0.41	0.62	0.48	0.24	0.95	0.49	0.07
48h post								
NS	84.7	911.49	109.38	26.89	3.38	30.31	.524	6.42
Bic	75.2	927.90	151.28	29.92	3.19	37.36	.554	6.22
P value	0.45	0.88	0.20	0.26	0.88	0.62	0.87	0.56

NS: sodium chloride, Bic: bicarbonate, CysC: cystatin C, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18: interleukin-18, NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase, KIM-1 : kidney injury molecule 1.

There was no difference between the groups in mean levels at any time point. Baseline urinary pH was comparable between groups, but urine pH measurements after the procedure confirmed urine alkalinization in the sodium-bicarbonate group ($p = 0.03$).

IL-18, NAG and KIM-1 significantly rose after exposure to contrast media. Furthermore, there was a significantly greater rise in NGAL and IL-18 after 3 h in the bicarbonate vs. sodium chloride group: 1115% vs. 240% increase ($p = 0.03$) and 338% increase vs. 1.4% decrease ($p = 0.01$), respectively. This difference was not found at other time points (Tables 5, 6 and 7).

Table 5: Percent variation from baseline 3 hours post exposure to contrast media

	Bicarbonate	Sodium Chloride	P value
Serum			
Creatinine	-21.99	-23.34	0.74
cysC	-2.43	-9.65	0.40
NGAL	0.60	5.87	0.64
Urinary			
IL-18	337.94	-1.40	0.01
NAG	1643.17	1027.04	0.69
NGAL	115.09	240.11	0.03
KIM-1	25.78	16.92	0.62

Δ = delta

Values expressed as percent change from baseline

Positive value indicates an increase from baseline, whereas a negative one indicates a decrease.

CysC: cystatin C, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18: interleukin 18, NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase, KIM-1 : kidney injury molecule 1.

Table 6: Percent variation from baseline at 24hours post exposure to contrast media

	Bicarbonate	Sodium Chloride	P value
Serum			
Creatinine	-8,87	-16.95	0.17
cysC	1.40	2.99	0.86
NGAL	7.41	15.70	0.52
Urinary			
IL-18	340.98	319.67	0.88
NAG	922.38	663.81	0.66
NGAL	962.02	406.98	0.68
KIM-1	200.93	143.89	0.39

Δ = delta

Values expressed as percent change from baseline

Positive value indicates an increase from baseline, whereas a negative one indicates a decrease.

CysC: cystatin C, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18: interleukin 18, NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase, KIM-1 : kidney injury molecule 1.

Table 7: Percent variation from baseline at 48 hours post exposure to contrast media

	Bicarbonate	Sodium Chloride	P value
Serum			
Creatinine	-6.74	-12.04	0.49
cysC	4.43	15.38	0.49
NGAL	38.08	5.57	0.27
Urinary			
IL-18	562.49	295.89	0.35
NAG	1221.47	1370.13	0.85
NGAL	2929.64	749.98	0.82
KIM-1	117.46	241.91	0.91

Δ = delta

Values expressed as percent change from baseline

Positive value indicates an increase from baseline, whereas a negative one indicates a decrease.

CysC: cystatin C, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18: interleukin 18, NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase, KIM-1 : kidney injury molecule 1.

The patient who developed CIN had significantly higher values of urinary IL-18, NAG and NGAL 3 h after exposure to contrast media compared to those who did not develop CIN. After 24 h, both serum and urinary NGAL were significantly more elevated in this patient, whereas IL-18 and NAG, although increased from baseline, were comparable between CIN-positive and CIN-negative patients. The levels of serum and urinary NGAL were still significantly higher in the CIN-positive patient 48 h after exposure to contrast media (Table 8).

This patient, compared to those who did not develop CIN, received a significantly higher volume of contrast media, had a longer surgery, and received more colloids and crystalloids, but other parameters were comparable to the other patients at baseline (Table 9).

Table 8. Baseline values (above) and percent variation from baseline at 3, 24 and 48 hours (below) post contrast media exposure in the patient who developed CIN, as opposed to those who did not.

	Serum			Urinary			
	Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	CysC (ng/ml)	NGAL (ng/ml)	IL-18 (pg/ μmol creatinine)	NAG (IU/mmol creatinine)	NGAL (ng/ μmol creatinine)	KIM-1 (ng/ μmol creatinine)
Baseline							
CIN	62	775.90	106.50	3.50	0.20	1.10	0.149
No CIN	90.1	830.47	111.61	9.92	1.38	6.49	0.182
P value	0.391	0.799	0.907	0.378	0.523	0.729	0.817
Values expressed as means							
3h (%)							
CIN	69.68	33.78	30.70	3854.28	11550.00	10700.00	-34.23
No CIN	-23.88	-7.91	2.33	17.76	940.38	271.66	22.66
P value	0.001	0.072	0.332	0.000	0.000	0.000	0.241
24h (%)							
CIN	66.13	3.45	87.61	1217.14	2150.00	7818.18	161.74
No CIN	-15.31	1.99	9.51	298.28	728.48	400.23	168.85
P value	0.000	0.954	0.021	0.149	0.184	0.000	0.969
48h (%)							
CIN	75.81	54.71	286.20	2282.86	3200.00	22281.82	296.64
No CIN	-12.72	8.81	6.14	316.51	1211.74	658.79	243.75
P value	0.000	0.274	0.000	0.001	0.253	0.000	0.811

Values expressed as mean percent change from baseline

Positive value indicates an increase from baseline, whereas a negative one indicates a decrease.

CIN: contrast-induced nephropathy, CysC: cystatin C, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18: interleukin 18, NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase, KIM-1: kidney injury molecule 1.

Table 9. Baseline characteristics between the patient who developed CIN vs the patients who did not.

	CIN	No CIN
Contrast volume (ml)	300	145.3 \pm 56.2
Cristalloids (ml)	3000	1624.2 \pm 495.8
Colloids (ml)	1000	75.8 \pm 220.8
Urinary pH at 3 h	8.0	6.7 \pm 0.74
Surgery duration (min)	390	117.6 \pm 41.7
Mehran risk score	3	5.18 \pm 3.9

Values expressed as means \pm standard deviation

Discussion

Our results suggest that in patients undergoing elective endovascular aortic surgery, hydration with sodium bicarbonate together with high doses of NAC do not reduce renal dysfunction and the rate of CIN compared with hydration with normal saline and the same doses of NAC. The rate of CIN in our study was 2.9%, which is lower than expected using Mehran risk score. It is lower than what is reported after endovascular aortic surgery,^{6,8} and it is also lower than what is found in most recent studies on CIN prevention using sodium bicarbonate (mean incidence 10.8-11.8%).^{29,43} This might be because these studies were performed on patients with a higher risk score^{19,24,44} and mostly only included patients with baseline chronic kidney disease.^{19-21,24,27,28,44} We chose to include patients with both, normal and decreased kidney function, so that it would reflect clinical practice, and also maximize the number of eligible patients. There was a non significant higher incidence of CIN in the sodium bicarbonate group (5.88% vs. 0%, 95% CI of difference -5.3 - 17.06%), remaining inside the zone of clinical equivalence. Thus, in this study, sodium bicarbonate seems to be equivalent to sodium chloride, despite achieving effective urine alkalization, which is one of the proposed mechanism by which sodium bicarbonate is thought to be beneficial. These results are not consistent with those of two recent meta-analyses^{29,30} that showed an overall CIN risk reduction with sodium bicarbonate compared to sodium chloride (RR: 0.62, 95%CI: 0.45 - 0.86 and RR: 0.33, 95%CI: 0.16 - 0.69, respectively), although both found significant heterogeneity among

studies and concluded that the effectiveness of sodium bicarbonate on CIN prevention remains uncertain.

Another reason to explain this lower rate of CIN and no treatment effect with sodium bicarbonate might be the total amount of IV fluids received by the patients in this study. In all the other studies, patients only received IV hydration according to study protocol. In our study, patients received, on top of the hydration protocol, a mean of 1664.7 mL of Lactated Ringer. This could have resulted in higher hydration which maximally blunted the renin-induced renal vasoconstriction and diluted tubular contrast media: these are two proposed mechanisms leading to CIN.⁴⁷

There has been a great number of trials regarding the efficacy of sodium bicarbonate on CIN prevention. To our knowledge, this is the first clinical trial looking at a sodium bicarbonate plus NAC regimen to prevent postoperative renal failure after endovascular aortic surgery. One study by Moore et al³⁹ randomized 20 patients undergoing elective endovascular aortic surgery to standard IV hydration alone or in combination with NAC 600 mg orally twice daily (4 doses). They found similar results, with no patient developing postoperative renal failure. Biomarkers of kidney injury (urinary retinol-binding protein, albumin/creatinine ratio) all rose significantly from baseline after the procedure, but did so similarly between the groups.

This is similar to our findings, where all biomarkers of renal injury rose after contrast media exposure, and was statistically significant for urinary IL-18, KIM-1 and NAG. These biomarkers are produced by renal tubular

cells and are highly specific for renal tubular injury,⁴⁹⁻⁵¹ so this rise is very suggestive of kidney injury following contrast media exposure despite adequate hydration and NAC, although their significance in this study is not clear since it was not associated with a later rise in serum creatinine. One reason to explain this is the fact that we stopped assessing serum creatinine 48 h postoperatively. Although creatinine usually starts to rise within the first 24 h in most cases of CIN,⁵² it is possible that a significant rise could occur later. This was observed in a study by Maioli et al.²⁶ If they had limited their assessment to the first 48 h, they would have missed about 30% of CIN-positive patients. This later rise in serum creatinine could be explained by the fact that creatinine is diluted by the large amounts of IV fluids received peri-procedure.

The rise in these biomarkers was higher in the sodium bicarbonate group for urinary IL-18 and NGAL 3 h post exposure to contrast media. Whether this is of clinical importance is not known. To our knowledge, there is only one study that reported such a possible harm from bicarbonates.⁵³ It was a retrospective cohort study of 11 516 cases of contrast exposure for coronary angiography and computed tomography in 7977 patients. The investigators found a three-fold increase in CIN in patients who received only bicarbonates as a prophylaxis, compared to either no prophylaxis, prophylaxis with NAC alone or prophylaxis with NAC in combination with bicarbonates. This increase remained significant even after subgroup analyses. The authors suggested that sodium bicarbonate might have pro-oxidant properties.

Our results show a significantly greater increase in IL-18 and urinary NGAL 3 h post exposure to contrast media in the sodium bicarbonate group. It has been demonstrated that a rise in these biomarkers after exposure to contrast media indicates renal injury suggestive of CIN^{50,51}, and a greater number of patients in this study might have enabled us to correlate these changes with a later rise in serum creatinine. This greater increase in renal biomarkers suggests a possible harm from sodium bicarbonate on the incidence of kidney injury after exposure to contrast media. Sodium bicarbonate exposure, in this context, might lead to an increased reactive oxygen species formation that leads to subclinical renal injury. This has not led to an increased risk of CIN, but our study was underpowered to detect a difference in the incidence of CIN.

Serum creatinine significantly decreased in both groups. This was also found in a study by Briguori et al.⁴⁴ in which patients with chronic kidney disease undergoing angiographic procedures were given high dose NAC and IV hydration with sodium bicarbonate. Serum creatinine decreased significantly from baseline 24 h after the procedure, and returned to normal within 48 h. CysC levels did not change significantly from baseline after 24 h, which is similar to our results. In their study, CIN developed after 48 h in 8.2% of patients, and the authors found that a > 10% rise in cysC at 24 h had a sensitivity of 100% and a specificity of 85.9% to predict CIN at 48 h. Interestingly, a rise of more than 10% in cysC occurred in 10 patients in our study (4 in sodium bicarbonate group, 6 in sodium chloride group, $p = 0.794$), but none of these patients developed CIN at 48 h. In fact, the only patient who developed CIN had a rise in cysC of only 3.4% after 24 h, whereas her serum creatinine had

already risen by 66%. This disparity could be explained by the fact that it was a different study population. Briguori's patients had a higher CIN risk score. Furthermore, we cannot exclude that a confounding factor led to our patient's kidney injury, such as an embolic or mechanical factor. The changes we observed in serum creatinine and cysC are similar to those found by Adolph et al.²⁷ Comparing a hydration protocol with sodium bicarbonate to one with sodium chloride in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography, they found no difference in the incidence of CIN. Their rate of CIN was low, 3.4%, similar to ours. There was no significant change in cysC or urinary NAG levels on day 1 and 2 after exposure to contrast media, and the change was the same between groups.

The patient who developed CIN in our study, had significantly higher levels of creatinine, IL-18, NAG and urinary NGAL 3 h after contrast media exposure compared to patients who did not have postoperative renal failure. Serum and urinary NGAL remained significantly elevated after 24 h. Thus, although cysC has been demonstrated to be a good predictor of CIN in many studies^{44,54-57}, this was not the case in our study. Rather, urinary IL-18, NGAL and NAG could be more sensitive, but this has to be further investigated because their specificity has not been shown in this study.

Limitations

Our study was underpowered to detect a 20% reduction in postoperative renal failure. However, to enhance sensitivity, we measured early biomarkers of renal injury, including cysC. Our study is also limited by the fact that we stopped assessing for serum creatinine 48 h after surgery.

Conclusion

The results of this study do not suggest that hydration with sodium bicarbonate is superior to hydration with sodium chloride in patients undergoing endovascular aortic surgery. The overall incidence of CIN was low and did not differ between groups. Cystatin C and early markers of renal injury all rose after surgery, with this change being statistically significant for urinary IL-18, KIM-1 and NAG. Although shown in other studies to be a powerful predictor a CIN, cystatin C failed to identify patients who would later develop CIN. There was a significantly greater rise in urinary IL-18 and NGAL 3 h after exposure to contrast media in the bicarbonates group that did not lead to an increased CIN risk. Therefore, we cannot exclude the possibility that bicarbonates may be harmful.

References

1. The EVAR trial participants: Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with aortic abdominal aneurysm (EVAR Trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179-86.
2. The EVAR trial participants: Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with aortic abdominal aneurysm (EVAR Trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2187-92.
3. The United Kingdom EVAR Trial Investigators: Endovascular versus Open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863-71
4. The EVAR trial participants: Patient fitness and survival after abdominal aortic aneurysm repair in patients from the UK trials. *British Journal of Surgery* 2007;94:709-16.
5. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Matsumura JS, Kohler TR, et al: Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group: Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2009;302:1535-42
6. Schermerhorn M, O'Malley AJ, Jhavan A, Cotterill P, Pomposelli F, Landon B: Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in the medicare population. *N Engl J Med* 2008; 358: 464-74.
7. Parmer S, Carpenter JP, for the Endologix Investigators: Endovascular aneurysm repair with suprarenal versus infrarenal fixation: a study of renal effects. *J VascSurg* 2006; 43: 19-25.

8. Carpenter JP, Fairman RM, Barker CF, Golden MA, Velazquez OC, Mitchell ME, et al: Endovascular AAA repair in patients with renal insufficiency: strategies for reducing adverse renal events. *CardiovascSurg* 2001;9:559-64
9. Alsac JM, Zarins CK, Heikkinen MA, Karwowski J, Arko FR, Desgranges P, et al: The impact of aortic endografts on renal function. *J VascSurg* 2005;41:926-30
10. Moore N, Lapsley M, Norden A, Firth J, Gaunt M, Varty K, Boyle J: Does N-Acetylcysteine prevent contrast-induced nephropathy during endovascular AAA repair? *J EndovascTher* 2006;13:660-6
11. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S et al: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-19
12. Goldengerg I, Choncol M, Guetta V: Reversible acute kidney injury following contrast exposure and the risk of long term mortality. *Am J Nephrol* 2009;29:136-44
13. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al: The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with preexistent chronic renal insufficiency. *J AmCollCardiol* 2000;36:1542-48
14. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al: Acute kidney injury and long term decline in kidney function following coronary angiography. *Kidney Int* 2010;78:803-9

15. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW, et al: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75
16. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, et al: Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effects? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1162-69
17. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, Zyczynski T: Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007;10:119-34
18. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Timothy SR, Kowalchuk GJ, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonates. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.
19. Briguori C, Airolidi F, Bonizzoni A, Morici E, Focaccio A, Michev I, et al: Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115(30):1211-7.
20. Ueda H, Yamada T, Masuda M, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy by bolus injection of sodium bicarbonate in patients with chronic kidney disease undergoing emergent coronary procedures. *Am J Cardiol* 2011;107:1163-67
21. Motohiro M, Kamihata H, Tsujimoto S, Seno T, Manabe K, Isono T, et al: A new protocol using sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2011;107:1604-8

22. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakran L, Tabandeh M, Roozbeh J, Nasab MH, et al: A comparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized, double-blind trial. *IntUrolNephrol* 2009;41:629-34
23. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM: The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-Acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *J Am CollCardiol* 2007;49:1283-88
24. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O: Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention for radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154:539-44
25. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ: Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(9): 1038-46.
26. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F: Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am CollCardiol* 2008; 52(8): 599-604.

27. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Scheider H, Koerber T, Ince H, et al: Renal insufficiency following radiocontrast exposure trial (REINFORCE): a randomized comparison for sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention for contrast-induced nephropathy. *Coronary Artery Dis* 2008;19:413-19
28. Vashegani-Farahani A, Sadigh G, Kassaian SE, Khatami SMR, Fotouhi A, Razavi SAH, et al: Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:610-18
29. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, Cass A, Jardine M, Gallagher M, et al: Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631-38
30. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qiu W: Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol* 2010;79:48-55
31. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W et al: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4
32. Gonzales D, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA et al: A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007;5:32

33. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnick W, Kramer BK: The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407-10
34. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-5
35. Rehman T, Fought J, Solomon R: N-acetylcysteine effect on serum creatinine and cystatin C levels in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1610-14
36. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli A, Marenzi G: High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009;122:874e9-e15
37. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Mangandli F: Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004;25:206-11.
38. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LRI, Knight J: A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am CollCardiol* 2003;41:2114-18
39. Moore NN, Lapsley M, Norden AG, Firth JD, Gaunt ME, Varty K, Boyle JR: Does NAC prevent contrast induced nephropathy during endovascular abdominal aortic aneurysm repair? A randomized controlled pilot study. *Journal of Endovascular Therapy* 2006; 13(5): 660-6.

40. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC: Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148(4): 284-94.
41. Weisbord S, Palevsky P: Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2010;19:539-49
42. Mehran R, Aymong E, Nikolsky E, Lasic Z: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393-9.
43. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS: Sodium Bicarbonate-based Hydration Prevents Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis. *BMC Med* 2009;7:23
44. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al: Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121:2117-22
45. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ: Nephrotoxicity in high risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-99
46. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE et al: Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) Study. A randomized Double-blind Trial of Contrast-induced nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2007;115:3189-96

47. Persson PB, Tepel M: Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney international* 2006; 69: S8-S10.
48. Heyman S, Rosen S, Khamaisi M, Idée JM, Rosenberger C: Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45:188-95
49. Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M: Early biomarkers of renal injury. *Congest Heart Fail* 2010;16:S25-31
50. Ling W, Zaahui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c176-81
51. Malyszko J, Barchorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Malyszko JS, Dobrzycki S: Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail* 2009;31:910-9
52. Mehran R, Nikolsky E: Contrast induced nephropathy: definition, epidemiology and patients at risk. *Kidney Int* 2006; 69: S11-S15.
53. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS: Sodium Bicarbonate is Associated with an Increased Incidence of Contrast Nephropathy: A Retrospective Cohort Study of 7977 Patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:10-8
54. Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki Y, Tanaka K, Mizuno K: Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J* 2008;72:1499-1505

55. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-5
56. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP: Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of change in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-18
57. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-LaRocca HP, Petridis H, Riesen W, Wuthrich RP: Time course of serial cystatin C levels in comparisons with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004;61:98-102

Appendices

Appendix 1. Multivariate predictors of CIN after percutaneous coronary intervention

Variable	Integer Score	95% CI	P value
Hypotension	5	1.973-3.262	≤ 0.0001
Intra-aortic balloon pump use	5	1.677-3.544	≤ 0.0001
Congestive heart failure	5	1.682-3.011	≤ 0.0001
Serum creatinine > 1.5 mg/dL	4	1.586-2.658	≤ 0.0001
Age > 75 years	4	1.509-2.260	≤ 0.0001
Anemia	3	1.328-1.930	≤ 0.0001
Diabetes mellitus	3	1.260-1.806	≤ 0.0001
Contrast volume	1 for 100 mL	1.210-1.275	≤ 0.0001

Source : Mehran and al⁴²

Appendix 2. Scheme to define CIN risk score

Risk Score	Risk of CIN	Risk of dialysis
≤ 5	7.5 %	0.04%
6-10	14%	0.12%
11-16	21.6 %	1.09%
> 16	57.3%	12.6%

Source : Mehran et al⁴²

9. DISCUSSION

Les résultats de notre étude suggèrent que, chez les patients subissant une chirurgie endovasculaire pour anévrisme de l'aorte, une hydratation avec du bicarbonate de sodium couplée à de hautes doses de NAC débutés avant l'injection de produit de contraste ne réduit pas l'incidence de dysfonction rénale postopératoire et de NIC, lorsque comparée à une hydratation avec du chlorure de sodium combinée aux mêmes doses de NAC. Le taux d'insuffisance rénale postopératoire et de NIC était de 2,9%, ce qui est largement inférieur à ce qu'on pouvait s'attendre, en utilisant le score de risque décrit par Mehran. En effet, un score de risque moyen de 5,1 prédisait une incidence de NIC de 7,5%. Également, l'incidence d'insuffisance rénale rapportée dans notre étude est inférieure à celle rapportée suivant une chirurgie endovasculaire aortique (5,5%⁹ dans la population générale et 20% dans une population de patients présentant une insuffisance rénale chronique¹⁵), et est de beaucoup inférieure aux taux d'incidence globaux qui sont rapportés dans la plupart des études visant à mesurer l'efficacité du bicarbonate de sodium sur la prévention de la NIC. En effet, deux méta-analyses récentes^{74,85} ont démontré une incidence globale de NIC de 10,8 % et de 11,8%. Cette différence pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs contributifs:

- premièrement, la plupart des études évaluant l'efficacité du bicarbonate sur la prévention de la NIC incluaient des patients qui présentaient des caractéristiques différentes de la population que nous avons étudiée. En effet, les patients de ces autres

études avaient un score de risque moyen plus élevé^{48,65,70}, allant de 7,9 à 9,3 dans les études l'ayant calculé. De plus, la plupart de ces études n'incluaient que des patients présentant une insuffisance rénale chronique de base^{48,65,68,70,71,73}, alors que nous avons inclus des patients avec fonction rénale de base normale et anormale. Il est bien établi que la présence préalable d'une insuffisance rénale chronique est le facteur prédictif le plus important de la NIC²⁷. Nous avons choisi d'inclure les patients avec fonction rénale normale et anormale, afin de refléter le plus possible la réalité, et aussi afin de maximiser le nombre de patients éligibles.

- deuxièmement, nous avons utilisé, pour agent de contraste, l'iodixanol, qui est un agent opacifiant non ionique, iso-osmolaire. Cet agent, lorsque comparé aux agents de faible osmolarité comme l'iohexol, a démontré qu'il causait moins de dommages rénaux^{43,86}. La plupart des études sur le bicarbonate ont utilisé un agent de contraste de faible osmolarité de type iohexol^{18,66-68,70,72}.

L'incidence de NIC a été plus élevée dans le groupe bicarbonate de sodium (1/17 (5,88%) versus aucun patient dans le groupe NaCl. Cette différence de 5,88% n'était pas significative (intervalle de confiance [IC] 95% de la différence : -5,30 – 17,06%), et reste à l'intérieur de la zone d'équivalence clinique, que nous avons fixé, *a priori*, à plus ou moins 20% de différence. Donc, dans notre étude, le bicarbonate de sodium

semble être équivalent au NaCl, malgré une alcalinisation urinaire adéquate, qui est l'un des mécanismes par lequel le bicarbonate de sodium serait censé être bénéfique. En effet, la production de radicaux libres est facilitée par un environnement acide, tel que retrouvé normalement dans l'urine, mais est inhibée par le pH plus alcalin du liquide extracellulaire⁸⁷. C'est à cause de ce phénomène qu'il avait été suggéré que le fait d'alcaliniser les urines pourrait être bénéfique. Dans notre étude, les patients du groupe bicarbonate avaient un pH urinaire significativement plus alcalin que les patients du groupe NaCl (7,12 vs. 6,5, $P = 0,03$), et ce pH est également plus alcalin que celui rapporté dans deux autres études sur la prévention de la NIC par le bicarbonate, une ayant produit des résultats positifs (pH urinaire : $6,36 \pm 1,14$)⁶⁷, l'autre ayant produit des résultats négatifs ($6,5 \pm 0,8$)⁷³.

Les résultats que nous avons obtenus ne concordent pas tout à fait avec les résultats de deux méta-analyses récentes sur l'effet du bicarbonate pour la prévention de la NIC^{74,85}. En effet, ces méta-analyses ont retrouvé une réduction globale du risque de NIC par le bicarbonate (respectivement RR 0,62, IC 95% : 0,45 – 0,86 et RR 0,33, IC 95% : 0,16 – 0,69). Par contre, elles ont toutes deux identifié une hétérogénéité significative entre les études. Toutes deux ont identifié que les études ayant été publiées plus anciennement et celles de moins bonne qualité avaient tendance à produire des résultats positifs, alors que les études plus récentes et avec un plus grand nombre de patients avaient produit des résultats négatifs. Elles concluaient donc que l'efficacité du bicarbonate pour la prévention de la NIC restait incertaine.

Une autre raison pouvant expliquer la faible incidence de NIC et l'absence d'effet protecteur du bicarbonate dans notre étude pourrait être la quantité totale de liquides péri-opératoires reçus par nos patients. En effet, les patients de toutes les études sur la prévention de la NIC par le bicarbonate ne recevaient pour hydratation que le soluté à l'étude. Les patients de notre étude ont reçu en moyenne 1667,7 mL de Lactate Ringer pour remplacer le jeûne, les pertes insensibles et les pertes sanguines, et certains patients ont également reçu des colloïdes. Ces liquides intraveineux ont été administrés en plus du soluté à l'étude. De plus, la première dose de NAC était administrée en intraveineux, dans 500 mL de NaCl donné en 15 minutes à l'arrivée au bloc opératoire, au lieu d'une dose orale, comme la plupart des autres études. Les patients de notre étude ont donc reçu une hydratation beaucoup plus grande que celle des autres études, et ceci pourrait avoir mené à une surhydratation, qui aurait maximalelement supprimé la vasoconstriction rénale et également maximalelement dilué le colorant au niveau tubulaire, limitant l'ischémie et l'effet toxique direct du colorant.

On ne sait pas encore tout à fait comment le bicarbonate de sodium pourrait avoir un effet protecteur contre la NIC, mais il a été suggéré qu'ils possèdent une capacité de neutralisation des radicaux libres⁸⁸. Cet effet de la surhydratation au niveau rénal pourrait avoir surpassé tout effet potentiel du bicarbonate de sodium sur la neutralisation des radicaux libres. Ceci reviendrait donc à dire que l'expansion plasmatique est un moyen plus efficace que la neutralisation de radicaux libre pour prévenir la NIC. À ce jour, la seule méthode qui s'est démontrée efficace pour la prévention de la NIC demeure l'expansion plasmatique⁶¹. Cette

surhydratation n'a toutefois pas empêché l'alcalinisation du milieu tubulaire, qui est l'autre mécanisme par lequel le bicarbonate pourrait être protecteur, tel que démontré par le pH urinaire des patients du groupe bicarbonate.

Beaucoup d'études ont tenté d'évaluer l'efficacité du bicarbonate sur la prévention de la NIC. À notre connaissance, celle-ci est la première étude randomisée à avoir évalué l'effet du bicarbonate combiné au NAC pour la prévention de l'insuffisance rénale en postopératoire de chirurgie endovasculaire aortique.

Une étude par Moore et al²⁰ avait randomisé 20 patients devant subir une chirurgie endovasculaire pour anévrisme de l'aorte à recevoir soit une hydratation intraveineuse standard seule ou bien une hydratation intraveineuse standard combinée à du NAC 600 mg PO BID pour un total de 4 doses. Leurs résultats ont été similaires aux nôtres, en ce sens qu'aucun de leurs patients n'a développé d'insuffisance rénale en période postopératoire. Les biomarqueurs précoces de lésion rénale (protéine urinaire liant le rétinol, ratio albumine/créatinine) ont tous été significativement plus élevés par rapport à leur niveau de base suite à la procédure, mais cette élévation était similaire dans les deux groupes. Ceci est comparable à nos résultats.

En effet, comme nous n'avons pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence dans l'incidence de NIC, nous avons décidé de mesurer plusieurs biomarqueurs précoces de lésion rénale, soit le NGAL et la cysC sérique et le NAG, NGAL, IL-18 et

KIM-1 urinaires, à plusieurs reprises avant et après l'exposition au colorant.

Il est de plus en plus reconnu que les marqueurs traditionnels de fonction rénale, soit la créatinine sérique et l'urée, sont des marqueurs sous optimaux, et on ne peut se fier à leur évolution durant les changements aigus de la fonction rénale⁸⁹. Leur niveau sérique n'augmente que lorsque les fonctions rénales majeures, notamment la filtration glomérulaire, sont déjà atteintes, et cette accumulation peut prendre plusieurs heures, voire des jours. Il est donc accepté que de nouveaux biomarqueurs, plus sensibles et spécifiques pour la lésion rénale, doivent être identifiés. On a même souvent utilisé l'analogie de découvrir une 'troponine' rénale, permettant de diagnostiquer la lésion rénale (typiquement, du tubule rénal) avant qu'elle ne se transforme en insuffisance, et qu'il soit trop tard pour intervenir. La plupart de ces marqueurs sont des protéines fonctionnelles de la bordure en brosse des cellules tubulaires rénales, ou bien elles sont présentes dans leur cytoplasme.

Suite à l'exposition au produit de contraste, nous avons mis en évidence une augmentation de tous les marqueurs précoces de lésion rénale (NGAL sérique, IL-18, NAG, NGAL urinaire et KIM-1) et de filtration glomérulaire (cysC). Cette augmentation a été significative pour le NAG et le KIM-1 aussi tôt que 3 heures après l'exposition au produit de contraste, et leurs niveaux sont demeurés significativement plus élevés 24 et 48 heures après l'exposition. On a également observé une augmentation significative pour l'IL-18 24 et 48 heures post administration de produit de contraste, mais pas après 3 heures, où

l'augmentation s'approchait seulement du seuil de signification. Le même phénomène s'est produit avec le NGAL urinaire : son niveau est augmenté à tous les points dans le temps suite à l'exposition au produit de contraste, mais cette augmentation n'est significative que 24 heures après l'exposition.

Ces variations peuvent s'expliquer par les différentes cinétiques de ces biomarqueurs. En effet, suivant l'exposition au produit de contraste pour une cathétérisation cardiaque, Malyszko et al.⁵³ ont remarqué une augmentation significative de l'IL-18 et du NGAL urinaire débutant 4-8 heures suivant l'exposition au produit de contraste. Cette augmentation demeurait significative à 24 heures. Par contre, ils ont remarqué que les niveaux de KIM-1 ne commençaient à augmenter que 24 heures après la procédure. Ceci diffère un peu de nos résultats, car nous avons retrouvé une augmentation significative de l'excrétion urinaire de KIM-1 aussi tôt que 3 heures suivant l'administration du produit de contraste. Également, dans leur étude, ils observaient une augmentation significative de la cysC débutant 8 heures après l'exposition au contraste, et atteignant un pic à 24 heures. Nous avons également observé une augmentation de la cysC, mais elle était maximale après 48 heures et n'était pas statistiquement significative.

De la même façon, Carraro et al.⁵⁸, ont remarqué une élévation significative du NAG urinaire aussi tôt que 1 heure suivant l'administration de produit de contraste pour une artériographie. Par contre, les niveaux de NAG après 24 heures, quoique toujours augmentés par rapport au niveau de base, ne l'étaient plus de façon significative, ce qui diffère légèrement de ce que nous avons retrouvé.

Tel que décrit plus tôt, ces marqueurs sont hautement spécifiques pour une lésion tubulaire rénale⁴⁹⁻⁵⁸, et donc cette augmentation significative de leur excrétion rénale suivant l'exposition au produit de contraste est hautement suggestive de lésion rénale causée par le contraste, malgré une hydratation adéquate et de hautes doses de NAC. Toutefois, la signification clinique de cette augmentation demeure incertaine puisqu'elle n'était pas associée à une élévation subséquente de la créatinine sérique.

Une raison pouvant expliquer ce phénomène est le fait que nous avons cessé de mesurer la créatinine sérique 48 heures après l'administration de produit de contraste, surtout parce que les patients répondaient aux critères de congé de l'hôpital et retournaient à leur domicile. La créatinine atteint son maximum 3-5 jours suivant l'administration du produit de contraste⁷³. Bien qu'elle commence à augmenter dès les premières 24 heures dans la grande majorité des cas⁷³, il est possible que son augmentation survienne plus tardivement.

Ce phénomène a été observé dans une étude faite par Maioli et al.³¹. S'ils avaient limité leur évaluation de la créatinine sérique aux premières 48 heures suivant l'administration du produit de contraste, ils auraient manqué 30% des cas de NIC. Cette augmentation tardive de la créatinine peut s'expliquer par le fait qu'elle est diluée par la grande quantité de cristaalloïdes administrée en période péri opératoire. De plus, la relâche d'hormone antidiurétique jusqu'au troisième jour postopératoire, induite par le stress chirurgical, aggrave cet effet dilutionnel sur la créatinine sérique⁹⁰. La créatinine étant distribuée dans l'eau corporelle totale⁹¹, elle a une longue demi-vie et son niveau

plasmatique peut demeurer inchangé malgré une diminution de la fonction rénale, alors que les marqueurs précoces, eux, sont augmentés bien avant que le taux de filtration glomérulaire soit réduit.

Cette excrétion urinaire accrue des biomarqueurs n'était pas similaire entre les groupes. En effet, 3 heures après l'exposition au produit de contraste, les niveaux d'IL-18 et de NGAL urinaire étaient significativement plus élevés dans le groupe bicarbonate comparé au groupe NaCl. Cette différence n'est toutefois pas retrouvée plus tard. Il est difficile de déterminer l'importance clinique de cette trouvaille, mais deux études^{51,53} ayant évalué l'évolution de l'IL-18 et du NGAL urinaires ont trouvé que l'excrétion de ces marqueurs était nettement plus augmentée chez les patients développant une NIC à la suite d'une angiographie coronaire, comparée à ceux ne la développant pas.

L'étude de Malyszko et al.⁵³ démontrait une élévation significative de ces deux marqueurs chez tous les patients 4 heures après l'exposition au produit de contraste, mais cette élévation était significativement plus importante dans le groupe développant une NIC. L'étude de Ling et al.⁵¹ a trouvé des changements similaires, mais seulement à 24 heures post injection de produit de contraste (ils n'ont pas mesuré l'excrétion urinaire de ces marqueurs avant 24 heures). Leur étude leur a permis de déterminer que l'IL-18 et le NGAL urinaires avaient une meilleure performance de détection précoce de la NIC que la créatinine sérique, par analyse de courbe ROC ($P \leq 0,05$).

Par contre, en étudiant une population similaire de patients, Bachozewska-Gajewska⁹² a retrouvé une augmentation significative du NGAL urinaire 4 heures suivant l'administration de produit de contraste.

Cette augmentation n'était toutefois pas accompagnée d'une augmentation de la créatinine sérique à 48 heures. Il faut souligner, par contre, qu'aucun de leurs patients n'a développé de NIC, et que leur population était très petite (26 patients), comparée à celle des deux autres précédentes (Malyszko : 140 patients et Ling : 150 patients). Il est possible que, tout comme notre étude, celle de Bachozewska-Gajewska n'était pas assez puissante pour corrélérer ces variations du NGAL et de l'IL-18 avec des changements dans la créatinine sérique, puisque pas assez de patients ont développé la NIC.

Néanmoins, nos résultats montrent une augmentation significativement plus grande de l'IL-18 et du NGAL urinaire 3 heures suivant l'exposition au produit de contraste dans le groupe ayant reçu du bicarbonate. D'après ce que ces études et d'autres ont rapporté, ces marqueurs sont hautement suggestifs de lésion rénale suivant l'administration de produit de contraste et il est donc possible qu'un nombre plus grand de patients dans notre étude nous aurait permis de corrélérer ces changements avec une augmentation de la créatinine après 48 heures. Cette élévation, plus importante dans le groupe bicarbonate, suggère un possible effet néfaste du bicarbonate sur l'incidence de lésion rénale post exposition au produit de contraste. Ces dernières n'ont pas amené un risque accru de NIC, mais notre étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence dans l'incidence de NIC.

À notre connaissance, il n'y a eu qu'une seule étude ayant rapporté un possible effet néfaste du bicarbonate⁹³. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de 11 516 cas d'exposition au produit de contraste chez 7 977 patients à la Clinique Mayo. Les chercheurs ont observé un risque de

NIC trois fois plus élevé chez les patients ayant reçu une prophylaxie avec du bicarbonate seulement, comparé aux patients ayant reçu soit aucune prophylaxie, une prophylaxie avec le NAC seul ou une prophylaxie combinée avec du NAC et du bicarbonate (rapport de cotes ajusté 3,10, intervalle de confiance [IC] 95% 2,28 à 4,18; $P < 0,001$). Ce risque demeurait significativement plus élevé même après les analyses de sous-groupes (insuffisance rénale préalable, protocole d'administration du bicarbonate et mesure de la créatinine dans les premières 48 heures).

Pour tenter d'expliquer ce risque augmenté de NIC chez les patients ayant reçu du bicarbonate seulement, les auteurs ont suggéré que le bicarbonate de sodium aurait peut-être des propriétés pro-oxydantes. Le fait que ce risque augmenté de NIC n'était pas retrouvé lorsqu'il était combiné avec le NAC, auquel on confère des propriétés de neutralisation des radicaux libres, pourrait appuyer cette hypothèse. Leur trouvaille diffère légèrement de nos résultats. En effet, tous les patients de notre étude ont reçu de hautes doses de NAC, en pré et post opératoire.

Au lieu de l'augmentation à laquelle on s'attendait, nous avons plutôt observé une diminution significative de la créatinine sérique dans les deux groupes suite à l'exposition au produit de contraste, et cette baisse persistait jusqu'à 48 heures après la chirurgie. Cet effet avait également été observé par Briguori et al.⁶⁵, dans une étude portant sur des patients avec insuffisance rénale chronique de base recevant de hautes doses de NAC et une hydratation intraveineuse à base de bicarbonate pour une procédure angiographique. La créatinine sérique et le cysC étaient mesurés 24 et 48 heures suivant l'exposition au colorant. En

général, les niveaux sériques de créatinine étaient considérablement diminués par rapport au niveau de base 24 heures suivant la procédure, et retournaient vers leur niveau de base à 48 heures. Également, les niveaux sériques de cysC demeuraient inchangés par rapport au niveau de base 24 heures suivant l'exposition au produit de contraste, ce qui est plutôt similaire à ce que nous avons observé.

Dans leur étude, une NIC s'est développée après 48 heures chez 8,2% des patients. Ces données ont permis aux auteurs de déterminer qu'une augmentation de plus de 10%, par rapport au niveau de base, de la cysC sérique 24 heures suivant l'exposition au produit de contraste avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 85,9% pour prédire l'occurrence de NIC à 48 heures, ainsi qu'une valeur prédictive négative de 100%. Ce fait est plutôt intéressant, puisqu'une augmentation de plus de 10% par rapport au niveau de base de la cysC s'est produite à 24 heures chez 10 patients dans notre étude (4 dans le groupe bicarbonate, 6 dans le groupe NaCl, $P = 0,794$), mais aucun de ces patients n'a développé la NIC. En fait, le seul patient à avoir développé la NIC dans notre étude ne présentait qu'une augmentation de 3,4% du niveau de cysC après 24 heures, alors que sa créatinine sérique était déjà augmentée de 66%.

Cette disparité pourrait s'expliquer par le fait que nous avons étudié des populations de patients différentes : les patients de Briguori avaient un score de risque de NIC plus élevé, avaient tous une insuffisance rénale chronique de base et ont reçu une plus grande quantité de colorant. De plus, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que le seul cas d'insuffisance rénale aiguë de notre étude soit secondaire à une cause embolique ou mécanique, lors du déploiement de la prothèse

endovasculaire. Un mécanisme lésionnel différent va très probablement affecter différemment les divers marqueurs de lésion rénale.

De plus, il a été démontré qu'un niveau sérique de base de cysC \geq 1,2 mg/dL avant l'exposition au produit de contraste avait une sensibilité de 94,7% ainsi qu'une spécificité de 84,8% pour prédire l'occurrence de NIC, alors qu'une créatinine sérique de base supérieure à 100 μ mol/L n'avait qu'une sensibilité de 63,2% et une spécificité de 78,8%⁴⁵. Un niveau basal de cysC supérieur à 1,2 mg/dL était présent chez 8,8% (3/34) de nos patients. Encore une fois, aucun de ces patients n'a développé la NIC, et le patient ayant développé la NIC avait un niveau de cysC de base normal (0,78 mg/dL).

Les changements de créatinine et de cysC sériques que nous avons observés sont similaires à ceux rapportés par Adolph et al.⁷³. En comparant un protocole d'hydratation avec du bicarbonate de sodium à un protocole utilisant du chlorure de sodium chez des patients avec insuffisance rénale chronique de base subissant une angiographie coronaire utilisant l'iodixanol comme colorant, ils n'ont retrouvé aucune différence dans l'incidence de NIC entre les deux groupes. Ceci malgré le fait que leur protocole d'hydratation faisait en sorte que leurs patients recevaient plus de bicarbonate de sodium que ceux recevant le protocole usuel (2 mL/kg/h pour 2 heures avant la procédure vs. 3 mL/kg/h pour 1 heure avant la procédure, puis 1 mL/kg/h jusqu'à 6 heures après la fin de la procédure). Leur incidence de NIC était faible, 3,4%, similaire à la nôtre. Ils n'ont mis en évidence aucun changement significatif dans les niveaux de cysC sérique ou de NAG urinaire 24 et 48 heures suivant

l'exposition au produit de contraste, et il n'y avait pas d'interaction de ces marqueurs avec le groupe d'appartenance. Ils n'ont pas déterminé si les patients ayant développé la NIC présentaient une augmentation supérieure à 10% de cysC sérique par rapport au niveau de base.

Nos résultats diffèrent quelque peu, en ce sens que l'excrétion urinaire de NAG était augmentée de façon significative 3 heures suivant l'exposition au produit de contraste, et cette augmentation était toujours significative après 24 et 48 heures. Il a été démontré par plusieurs études⁵⁶⁻⁵⁸ que l'exposition au produit de contraste provoque une augmentation du NAG urinaire, sans nécessairement progresser vers une insuffisance rénale aiguë. Ce marqueur semble être un moyen sensible, quoique peu spécifique, d'établir la présence de lésion tubulaire rénale.

Parallèlement, dans notre étude, on a retrouvé des niveaux significativement plus élevés de créatinine, IL-18, NAG et NGAL urinaire aussi tôt que 3 heures suivant l'administration de produit de contraste chez le patient qui a développé la NIC, comparé à ceux ne l'ayant pas développée. Après 24 heures, le NGAL urinaire et la créatinine étaient toujours significativement plus élevés, alors que l'IL-18 et le NGAL sont toujours très augmentés mais seulement de façon frôlant le seuil de signification statistique. La cysC sérique n'était pas différente entre les deux groupes de patients.

Donc, malgré le fait que son efficacité pour prédire la NIC ait été démontrée par plusieurs études, dans des populations de patients avec et sans insuffisance rénale chronique de base⁴⁴⁻⁴⁸, la cysC, dans notre étude, n'a pas réussi à identifier les patients qui allaient ou non développer la

NIC. Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions avec un si petit nombre de patients ayant développé la NIC, on peut voir que, en général, les résultats de notre étude appuient ceux d'autres études ayant identifié l'IL-18 et le NGAL urinaire comme marqueurs précoces de lésion rénale utiles dans un contexte d'exposition au produit de contraste.

Limites de l'étude :

Notre étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une réduction de 20 % dans l'incidence d'insuffisance rénale en postopératoire de chirurgie endovasculaire pour anévrisme de l'aorte. Par contre, pour augmenter notre pouvoir de détection de lésion rénale aiguë, nous avons mesuré et comparé l'évolution de divers biomarqueurs précoces de lésion rénale, dont la cysC, qui est de plus en plus reconnue comme étant un marqueur du taux de filtration glomérulaire et de lésion rénale plus sensible et spécifique que la créatinine. Notre étude est aussi limitée par le fait que nous avons cessé de mesurer la créatinine 48 heures après la chirurgie. Une période d'évaluation plus longue aurait peut-être permis de détecter plus de lésions rénales aiguës, ce qui nous aurait peut-être permis de corroborer les variations des niveaux des divers biomarqueurs de lésion rénale que nous avons observées.

10. CONCLUSION

Les résultats observés dans cette étude suggèrent qu'une hydratation avec du bicarbonate de sodium, combinée à de hautes doses de NAC, n'est pas supérieure à une hydratation avec du NaCl et du NAC à hautes doses pour réduire l'incidence d'insuffisance rénale en postopératoire de chirurgie endovasculaire pour anévrisme de l'aorte. L'incidence globale de NIC a été faible et ne différait pas selon le groupe d'appartenance. La cysC et les autres marqueurs précoces de lésion rénale ont tous été augmentés suivant l'exposition au produit de contraste, et cette augmentation était significative pour l'IL-18, le NAG et le NGAL urinaires. La cysC, maintenant reconnue comme étant un marqueur sensible et spécifique d'atteinte glomérulaire, n'a pas réussi à identifier les patients qui développeraient plus tard la NIC. De plus, il y avait une augmentation significativement plus importante de l'IL-18 et du NGAL urinaire 3 heures suivant l'administration de produit de contraste dans le groupe bicarbonate, comparé au groupe NaCl. Cette différence ne s'est pas exprimée par une augmentation du risque de NIC. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que le bicarbonate soit plus néfaste que le NaCl lors d'exposition au produit de contraste, et nous ne recommandons donc pas son utilisation à des fins prévention de la NIC.

Il serait intéressant de continuer d'observer ces marqueurs de lésion rénale dans le contexte de la chirurgie endovasculaire aortique afin de mieux déterminer leur capacité à prédire l'insuffisance rénale postopératoire. Pour ce faire, il faudrait faire une surveillance de ces biomarqueurs chez un très grand nombre de patients, et corrélés leurs

changements avec des points d'aboutissement significatifs comme la progression vers une insuffisance rénale chronique, le besoin de dialyse et la mortalité.

Il serait également intéressant de voir le comportement et le pouvoir prédictif d'insuffisance rénale de ces biomarqueurs dans d'autres types de chirurgie, comme la réparation ouverte d'anévrisme de l'aorte abdominale. Ceci permettrait d'identifier les patients nécessitant des soins postopératoires plus intensifs, ainsi qu'un suivi à long terme plus rigoureux. Une identification précoce plus précise des patients à risque permettrait une utilisation plus efficace des ressources du système de santé.

SOURCES DOCUMENTAIRES

1. Scott RA, Ashton HA, Kay KN: Abdominal aortic aneurysm in 4237 screened patients; prevalence, development and management over 6 years. *Br J Surg* 1991;78:1122-5
2. Greenhalgh RM, Powell JT: Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2008;358:494-501
3. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al :Rupture rate of large abdominal aortic aneurysm in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-72
4. Brown LC, Powell JT, UK Small Aneurysm Trial Participants: Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. *Ann Surg* 1999;230:289-97
5. The EVAR trial participants: Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with aortic abdominal aneurysm (EVAR Trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179-86.
6. The EVAR trial participants: Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with aortic abdominal aneurysm (EVAR Trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2187-92.
7. The United Kingdom EVAR Trial Investigators: Endovascular versus Open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863-71
8. The EVAR trial participants: Patient fitness and survival after abdominal aortic aneurysm repair in patients from the UK trials. *Br J Surg* 2007;94:709-16.

9. Schermerhorn M, O'Malley AJ, Jhaven A, Cotterill P, Pomposelli F, Landon B: Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in the medicare population. *N Engl J Med* 2008; 358: 464-74.
10. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. for the Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group: Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2009;302:1535-42
11. Haggart PC, Adam DJ, Ludman PF, et al: Comparison of cardiac troponin I and creatinine kinase ratios in the detection of myocardial injury after aortic surgery. *Br J Surg* 2001;88:1196-200
12. Barry MC, Hendriks JM, van Dijk LC, et al: A comparative study of myocardial injury during conventional and endovascular aortic aneurysm repair: Measurement of cardiac troponin T and plasma cytokine release. *Ir J Med Sci* 2010;179:35-42
13. Chaar CI, Fitzgerald TN, Dewan M, et al :Endovascular aneurysm repair is associated with less malnutrition than open abdominal aortic aneurysm repair. *Am J Surg* 2009;198:623-7
14. Parmer S, Carpenter JP: Endovascular aneurysm repair with suprarenal versus infrarenal fixation: a study of renal effects. *J Vasc Surg* 2006; 43: 19-25.
15. Carpenter JP, Fairman RM, Barker CF, Golden MA, Velazquez OC, Mitchell ME, et al: Endovascular AAA repair in patients with renal insufficiency: strategies for reducing adverse renal events. *Cardiovasc Surg* 2001;9:559-64

16. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR, et al: Renal consequences of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2008;15:73-82
17. Alsac JM, Zarins CK, Heikkinen MA, Karwowski J, Arko FR, Desgranges P, et al: The impact of aortic endografts on renal function. *J Vasc Surg* 2005;41:926-30
18. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ: Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(9): 1038-46.
19. Surowiec SM, Davies MG, Fegley AJ, et al :Relationship of proximal fixation to postoperative renal dysfunction in patients with normal serum creatinine concentration. *J Vasc Surg* 2004;39:804-10
20. Moore N, Lapsley M, Norden A, Firth J, Gaunt M, Varty K, Boyle J: Does N-Acetylcysteine prevent contrast-induced nephropathy during endovascular AAA repair? *J Endovasc Ther* 2006;13:660-6
21. Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995;82:1026-60
22. Egorova N, Biacovelli JK, Gelijns A, et al :Defining high-risk patients for endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;50:1271-9
23. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-19

24. Goldengerg I, Choncol M, Guetta V: Reversible acute kidney injury following contrast exposure and the risk of long term mortality. *Am J Nephrol* 2009;29:136-44
25. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al: The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with preexistent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-48
26. James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al :Acute kidney injury and long term decline in kidney function following coronary angiography *Kidney Int* 2010;78:803-9
27. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75
28. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, et al :Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effects? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1162-69
29. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, Zyczynski T:Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007;10:119-34
30. Mehran R, Nikolsky E: Contrast induced nephropathy: definition, epidemiology and patients at risk. *Kidney Int* 2006; 69: S11-S15
31. Persson PB, Tepel M: Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int* 2006; 69: S8-S10.
32. Heyman S, Rosen S, Khamaisi M, Idée JM, Rosenberger C: Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45:188-95

33. Rundback JH, Nahl D, Yoo V: Contrast-induced nephropathy. *J Vasc Surg* 2011;54:575-9
34. Mehran R, Aymong E, Nikolsky E, Lasic Z: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393-9.
35. Mautone A, Brown J: Contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective and urgent procedures. *J Interv Cardiol* 2010;23:78-85
36. Erley C: Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int* 2006;69:S20-24
37. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P: Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *NEJM* 1994;331:1416-20
38. Brown J, Robb J, Block C, Schoolwerth AC, Kaplan A, O'Connor G, Solomon R, Malenka D: Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:346-50
39. Rovosky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al: High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. 1996;200:119-22
40. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, et al: High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990;120:533-536

41. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD: Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-52
42. Weisbord S, Palevsky P: Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2010;19:539-49
43. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ: Nephrotoxicity in high risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-99
44. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-5
45. Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki Y, Tanaka K, Mizuno K: Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J* 2008;72:1499-1505
46. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP: Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of change in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-18
47. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-LaRocca HP, Petridis H, Riesen W, Wuthrich RP: Time course of serial cystatin C levels in comparisons with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004;61:98-102

48. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al: Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121:2117-22
49. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al: Identification of neutrophil-gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43
50. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al: NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089-95
51. Ling W, Zaahui N, Ben H, et al: Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c176-81
52. Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M: Early biomarkers of renal injury. *Congest Heart Fail* 2010;16:S25-31
53. Malyszko J, Barchorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, et al: Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail* 2009;31:910-9
54. Sethi K et Diamond LH: Aminoglycoside nephrotoxicity and its predictability. *Nephron* 1981;27:265-70
55. Roche G, et al: Value of the assay of 4 urinary enzyme activities in the diagnosis of the infectious or toxic (aminoglycosides) origin of a renal disease. *Rev Med Int* 1983;4:327-34
56. Hartmann HG, et al: Detection of renal tubular lesions after abdominal aortography and selective renal arteriography by quantitative measurements of brush-border enzymes in the urine. *Nephron* 1985;39:95-101

57. Wethuyzen J, et al: Urinary protein excretion following coronary angiography using a non-toxic radiocontrast agent. *Ann Clin Biochem* 1996;33:349-51
58. Carraro M, et al: Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:444-8
59. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J: Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;142:510-24
60. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al: Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284-91
61. Erley CM: Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1064-66
62. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ: Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimen in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336.
63. Mueller C: Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int* 2006; 69: S16-S19.
64. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonates. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.
65. Briguori C, Airoldi F, Bonizzoni A, Morici E: Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115(30): 1211-7.

66. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM: The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-Acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283-88
67. Ueda H, Yamada T, Masuda M, Okuyama Y, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy by bolus injection of sodium bicarbonate in patients with chronic kidney disease undergoing emergent coronary procedures. *Am J Cardiol* 2011;107:1163-67
68. Motohiro M, Kamihata H, Tsujimoto S, Seno T, Manabe K, et al: A new protocol using sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2011;107:1604-8
69. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakran L, Tabandeh M, Roozbeh J, et al: A comparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized, double-blind trial. *Int Urol Nephrol* 2009;41:629-34
70. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O: Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention for radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154:539-44

71. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F: 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* 2008; 52(8): 599-604.
72. Vashegani-Farahani A, Sadigh G, Kassaian SE, Khatami SMR, Fotouhi A, et al: Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:610-18
73. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Scheider H, Koerber T, Ince H, et al: Renal insufficiency following radiocontrast exposure trial (REINFORCE): a randomized comparison for sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention for contrast-induced nephropathy. *Coronary Artery Dis* 2008;19:413-19
74. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, Cass A, Jardine M, Gallagher M, et al: Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631-38
75. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12

76. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qiu W: Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol* 2010;79:48-55
77. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4
78. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC: Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148(4): 284-94.
79. Gonzales D, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA et al: A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007;5:32
80. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnick W, Kramer BK: The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407-10
81. Rehman T, Fought J, Solomon R: N-acetylcysteine effect on serum creatinine and cystatin C levels in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1610-14
82. Trivedi H, Daram S, Szabo A, et al: High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009;122:874e9-e15
83. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Mangandli F: Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25:206-11.

84. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LRI, Knight JL: A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-18
85. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS: Sodium Bicarbonate-based Hydration Prevents Contrast-Induced Nephropathy : A Meta-Analysis. *BMC Med* 2009;7:23
86. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE et al: Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) Study. A randomized Double-blind Trial of Contrast-induced nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2007;115:3189-96
87. Halliwell B, Gutteridge JMC: Role of free radicals and catalytic metal ions in human diseases: an overview. *Methods Enzymol* 1990;186:1-85
88. Atkins JL: Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. *Nephron* 1986;44:70-4
89. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN: Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009;28:165-74
90. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Clinical Anesthesia, 6th edition. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2009 ,pp 305-6
91. Schloerb PR: Total body water distribution of creatinine and urea in nephrectomised dogs. *Am J Physiol* 1960;199:661-5

92. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:295-6
93. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS: Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:10-8

