

Néphropathie aux produits de contraste iodés: mythe ou réalité?

Drs VINCENT PILLER^{a*}, PATRICK JARLBORG^{a*} et PIERRE-HENRI MORÈRE^b

Rev Med Suisse 2019; 15: 206-10

La néphropathie induite par l'injection de produits de contraste iodés (PCI) a longtemps été considérée comme étant la 3^e cause d'insuffisance rénale aiguë intrahospitalière, derrière l'insuffisance rénale fonctionnelle et la nécrose tubulaire aiguë. Aujourd'hui, cette entité est toutefois de plus en plus controversée. Plusieurs méta-analyses récentes n'ont pas pu démontrer de lien entre l'injection intraveineuse de PCI et une altération de la fonction rénale après scanners injectés, chez des patients ayant une fonction rénale normale. Malheureusement, cette notion de néphropathie aux PCI reste bien ancrée dans la pratique médicale de la majorité des médecins qui ont tendance à surestimer ce risque.

Contrast induced nephropathy: myth or reality?

Contrast induced nephropathy has long been considered as the third cause of inpatients acute renal insufficiency after functional renal insufficiency and acute tubular necrosis. This entity is now controversial. Numerous studies failed to show a direct link between intravenous iodinated contrast injection and a worsening of renal function after injected scanners in patients with normal renal function. The notion of contrast induced nephropathy remains integrated in the practice of the majority of physicians, who often overestimate this risk.

NAISSANCE ET HISTOIRE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

En 1923 apparaît le premier produit de contraste iodé (PCI), dit hydrosoluble, permettant d'opacifier pour la première fois le système urinaire. Malheureusement, ces PCI hydrosolubles sont à la fois ioniques et hyperosmolaires et donc trop souvent toxiques et mal tolérés.

Ce n'est que dans les années 70 avec l'arrivée du premier scanner, qu'un PCI hydrosoluble non ionique fait son apparition. C'est un tournant majeur en termes de tolérance et de sécurité pour les patients. Bien que non ioniques, ces produits restent toutefois hyperosmolaires et donc à l'origine de nombreuses complications, dont la néphropathie au PCI.

Heureusement, depuis les années 90, sont apparus les PCI que nous connaissons aujourd'hui: les PCI hydrosolubles non

ioniques et iso-osmolaires. L'arrivée de ces PCI nouvelle génération moins toxiques, nous amène donc à nous demander si la néphropathie aux PCI est bien toujours d'actualité.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOXICITÉ RÉNALE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

Bien que de plus en plus d'auteurs contestent l'existence de la néphropathie aux produits de contraste iodé (NPCI),¹ celle-ci a fait durant plusieurs décennies l'objet de nombreuses recherches, qui ont permis d'élaborer des hypothèses physiopathologiques concernant la toxicité rénale des PCI. Ils auraient d'une part, *in vitro*, une toxicité directe sur les cellules endothéliales et tubulaires. D'autre part, ils provoqueraient une augmentation de la viscosité sanguine (**figure 1**). Cette modification hémorhéologique serait à l'origine d'une hypoperfusion rénale se traduisant par une hypoxie médullaire et une baisse du débit de filtration glomérulaire. Enfin, certaines études ont aussi mis en avant le rôle des radicaux libres oxygénés. Ces données sont à l'origine de l'utilisation préventive aujourd'hui très discutée des agents antioxydants.²

INCIDENCE DE LA NÉPHROPATHIE AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

L'incidence de la néphropathie aux produits de contraste reste incertaine et varie de 0 à 25% selon les études.^{1,3} Ces résultats sont très différents d'un auteur à l'autre et sont liés en très grande partie à plusieurs variables indissociables des PCI:

- Le type de PCI: les anciens produits de contraste hyperosmolaires étant associés à un taux plus élevé d'insuffisance rénale aiguë (IRA).
- Le volume de PCI injecté.
- Sa voie d'administration: l'injection intra-artérielle semblant être à plus haut risque que l'intraveineuse.
- Les comorbidités du patient: âge, insuffisance rénale chronique, diabète.
- Les critères de définition de l'IRA.

LA NÉPHROPATHIE AUX PCI CHEZ LES PATIENTS SANS ALTÉRATION DE LA FONCTION RÉNALE

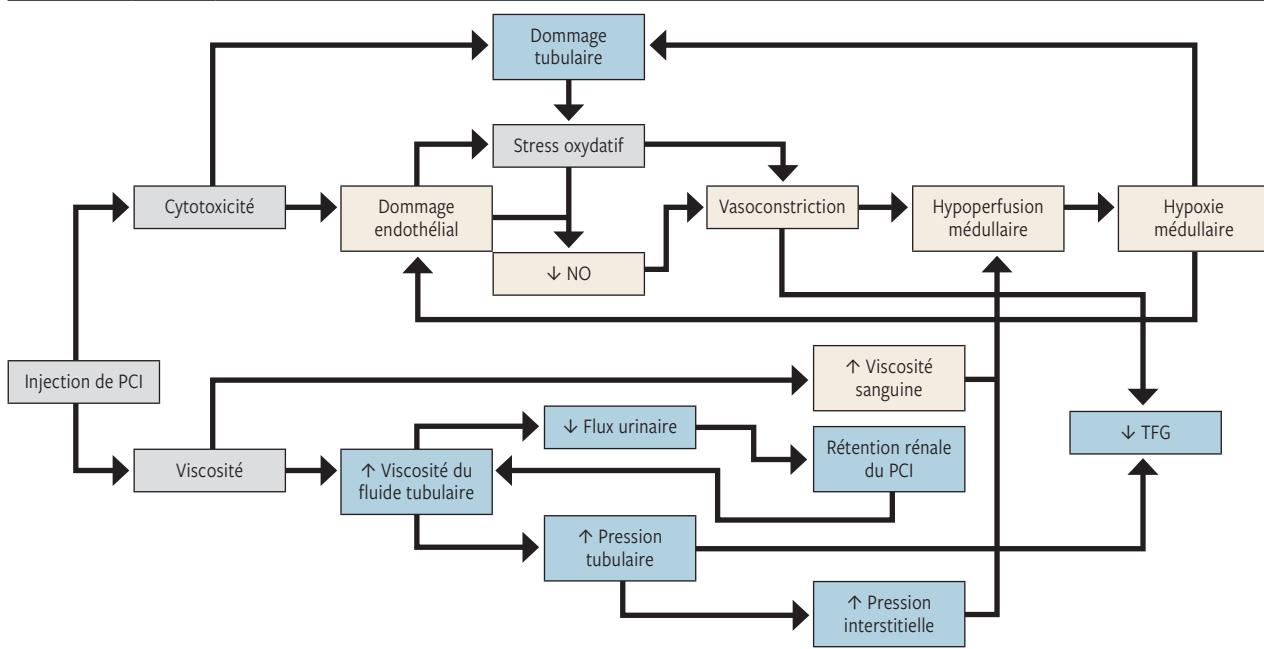
Considérée depuis plus de 40 ans comme une cause établie d'IRA, la néphropathie secondaire à l'injection intraveineuse de PCI a été remise en question au début des années 2000 par une revue de littérature de Rao et coll.⁴ Depuis, un grand nombre d'études observationnelles ont vu le jour ces quinze dernières années, avec de nombreuses méta-analyses qui

^a Service de médecine interne, Hôpital de La Tour, 3 Avenue J.-D. Maillard, 1217 Meyrin, ^b Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, Hôpital de La Tour, Avenue J.-D. Maillard, 1217 Meyrin

* Ces deux auteurs ont participé de manière égale à la rédaction de cet article.
vincent.piller@latour.ch | patrick.jarlborg@latour.ch
pierre-henri.morere@latour.ch

FIG 1 Physiopathologie de la toxicité rénale des produits de contraste iodés

NO: oxyde nitrique; PCI: produit de contraste iodé; TFG: taux de filtration glomérulaire; ↑: augmentation; ↓: diminution.



n'ont pas permis d'affirmer que l'administration de PCI intraveineux était associée à une incidence plus élevée d'IRA, du nombre de dialyses ou de la mortalité (**tableau 1**). La validité de ces données souffre malheureusement des biais inhérents à la nature observationnelle de ces études. D'une part en effet, les patients ayant bénéficié d'un CT-scan injecté étaient généralement plus malades que les autres et donc plus à risque d'IRA. D'autre part, les patients ayant des facteurs de risque de NPCI clairement identifiés étaient exclus et n'ont pas eu d'examen. De nombreux progrès ont été faits dans la recherche des facteurs de risque et dans la prévention de la néphropathie

aux produits de contraste; ces progrès ont probablement influencé les résultats des dernières études (**figure 2**).

Même s'il existe aujourd'hui de plus en plus d'éléments allant à l'encontre de la notion de NPCI lors d'examen avec injection intraveineuse chez les patients ayant une fonction rénale normale, il n'existe à ce jour à notre connaissance pas d'étude randomisée contrôlée pouvant clore le débat.¹

Les anciennes recommandations de l'ESUR (European Society of Urogenital Radiology) évoquaient «la néphropathie au produit

TABLEAU 1 Liste non exhaustive d'études sur l'IRA après produit de contraste

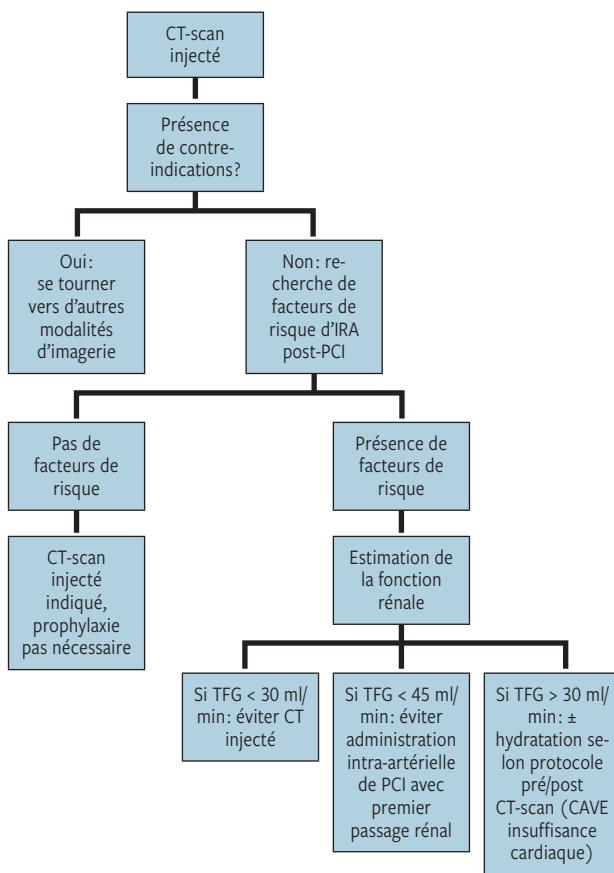
AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; IRA: insuffisance rénale aiguë; NPC: néphropathie due aux produits de contraste; PCI: produit de contraste iodé.

Auteurs	Type d'étude	Année de parution	Résultats
Rao et coll.	Méta-analyse et revue de littérature sur l'incidence de la NPC sur PCI IV entre 1966 et 2004	2006	Seulement deux études rétrospectives avec un groupe témoin, ne montrant pas de différence significative
Murakami et coll.	Etude rétrospective	2012	Pas de différence significative d'IRA après injection de PCI entre groupe avec PCI IV (6%) et groupe témoin (5,8%), mais l'incidence d'IRA augmentait après un TFG < 45 ml/min
Kooiman et coll.	Méta-analyse de 40 études	2012	6% d'IRA après injection de PCI, associée à la présence d'IRC et de diabète, 0,06% de dialyse, 1% de dégradation chronique de la fonction rénale
Moos et coll.	Méta-analyse de 42 articles	2013	Montre que l'incidence moyenne d'IRA après injection de PCI était faible et associée à une IR préexistante, un diabète, la présence d'une tumeur sous-jacente, un âge > 65 ans ou à l'utilisation d'AINS
McDonald et coll.	Méta-analyse de 13 études	2013	N'a pas réussi à démontrer de différence d'IRA après CT-scan injecté ou non injecté
Davenport et coll.	Etude rétrospective	2013	Augmentation significative d'IRA après injection de PCI dans les sous-groupes avec TFG < 30 ml/min par rapport au groupe non injecté
Hinson et coll.	Etude rétrospective	2016	Pas plus d'IRA après injection de PCI chez les patients injectés, indépendamment de leur fonction rénale préexistante
Aycock et coll.	Méta-analyse de 28 articles (107000 participants)	2017	Pas de différence significative d'IRA après injection de PCI, pas de différence de mortalité/de dialyse entre groupe injecté vs non injecté

FIG 2

Algorithme de prise en charge avant un CT injecté

IRA: insuffisance rénale aiguë; PCI: produits de contraste iodés; TFG: taux de filtration glomérulaire.



de contraste» et la définissait comme «étant une altération de la fonction rénale survenant dans les trois jours suivants l'injection intravasculaire d'un produit de contraste, en l'absence d'étiologie alternative». ⁵

Récemment, les experts de l'American College of Radiology ont décidé de supprimer le lien de causalité directe entre néphropathie et injection de PCI, en proposant un remplacement du terme de «néphropathie aux produits de contraste» par «insuffisance rénale aiguë après injection de produits de contraste». Ce changement a comme avantage d'enlever le facteur de confusion qui attribuait à tort l'IRA aux PCI à la place des autres causes d'IRA liées aux comorbidités du patient. ^{1,5}

Ainsi, cette IRA après injection de PCI se définit par une augmentation de la créatininémie de plus de 0,3 mg/dl (ou plus de 26,5 µmol/l) ou une augmentation des valeurs de base de 50%, dans un délai de 2-3 jours après administration du PCI.

FACTEURS DE RISQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE APRÈS INJECTION DE PRODUITS DE CONTRASTE

Deux types de facteurs de risque de développer une IRA après injection de PCI sont à rechercher activement avant la réalisation d'un scanner injecté. Il existe d'une part les facteurs de risque liés au patient et ses comorbidités (une insuffisance rénale préexistante étant le facteur de risque le plus important), et d'autre part des facteurs de risque liés à l'examen lui-même (tableau 2).

Si le risque d'IRA après injection de PCI est considéré comme très bas, voire inexistant dans la population générale avec un taux de filtration glomérulaire (TFG) > 30 ml/min,⁵ certaines études ont montré une hausse significative d'IRA chez certains sous-groupes de patients, en particulier chez les patients ayant un TFG < 30 ml/min ou chez les patients diabétiques, par rapport au groupe contrôle.^{6,7} Dans l'étude de Davenport, après ajustement par un score de propension, les patients ayant un TFG < 30 ml/min étaient 36,4% à développer une IRA selon la classification d'AKIN versus 19,4% des patients non injectés avec la même fonction rénale. Pour ce sous-groupe, le risque (odds ratio) de développer une IRA après PCI était de 2,96 par rapport à un groupe avec un TFG > 60 ml/min. La présence d'une insuffisance rénale préexistante semble donc être un facteur de risque majeur de péjoration de la fonction rénale en cas de CT-scan injecté, alors qu'il semble improbable qu'un patient avec une fonction rénale normale puisse développer une insuffisance rénale à cause de l'injection.

En présence de facteurs de risque, l'ESUR recommande, en dehors des situations d'urgences extrêmes, d'envisager un autre examen sans injection de PCI ou de débuter un remplissage vasculaire, tout en tenant compte des comorbidités du patient, comme l'insuffisance cardiaque. En cas de TFG < 30 ml/min, l'injection devrait se faire si possible après discussion multidisciplinaire avec un néphrologue et le médecin traitant, au cas par cas, et après estimation de la balance risque-bénéfice.

TABLEAU 2

Facteurs de risque de développer une insuffisance rénale après PCI

En noir: les facteurs communément admis, mais non prouvés par des études contrôlées;^{7,8} en rouge: les facteurs de risque motivant la recherche d'alternative ou une prophylaxie selon l'ESUR.

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; ESUR: (European Society of Urogenital Radiology); Fdr: facteurs de risque; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; IECA: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; PCI: produit de contraste iodé; TFG: taux de filtration glomérulaire.

Facteurs de risque liés au patient	Facteurs de risque lié à la procédure
<ul style="list-style-type: none"> IR préexistante avec TFG < 30 ml/min en cas d'administration de PCI IV IR préexistante avec TFG < 45 ml/min en cas d'administration intra-artérielle avec premier passage rénal Age > 65 ans (rendant probable la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque) Diabète Traitements néphrotoxiques: <ul style="list-style-type: none"> - AINS, inhibiteurs de la COX2, IECA, sartans, inhibiteurs de la calcineurine, amphotéricine B) Hypoperfusion rénale: <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque ou FEVG diminuée - Déshydratation - Anémie - Hypotension - Hypovolémie Myélome multiple à chaînes légères 	<ul style="list-style-type: none"> Injection intra-artérielle de PCI Produits de contraste hyperosmolaires Quantité de PCI intra-artérielle Injection répétée de PCI en 48-72 heures

ESTIMER SIMPLEMENT UNE FONCTION RÉNALE AVANT INJECTION

En présence d'un ou plusieurs des facteurs de risque, une estimation de la fonction rénale par un bilan sanguin doit être effectuée. Aussi, des scores et des questionnaires ont été créés dans un souci d'économie pour les patients ambulatoires, pour identifier la plus grande proportion de patients ayant une fonction rénale normale, afin d'éviter des tests de laboratoire inutiles avant un examen injecté (iode ou gadolinium). Le questionnaire de Choyke est efficace et permet de détecter des patients ayant un TFG < 45 ml/min.^{9,10} Dans la pratique clinique, il reste cependant peu utilisé par les praticiens (**tableau 3**).

En cas de réponse positive à un item, un examen par bandelette urinaire devrait être effectué. Si celui-ci montre la présence d'une protéinurie, une mesure du débit de filtration glomérulaire devrait être réalisée. En l'absence de protéinurie à la bandelette, la valeur prédictive positive d'avoir une créatininémie < 150 µmol/l est de plus de 99%.

Pour les patients hospitalisés, avec des valeurs de laboratoire disponibles, le score clinique de Mehran a été validé pour prédire le risque d'IRA après injection intra-artérielle de PCI, mais il n'existe pas de tels scores de prédiction pour une administration intraveineuse de PCI (**tableau 4**).¹¹⁻¹³

Une revue de littérature de 2014, parue dans le journal de néphro-pathologie,³ montre que l'objectif principal dans la prévention de la NPCI réside dans le fait d'identifier les sujets à haut risque et de contrôler les facteurs de risque associés.

Les traitements préventifs sont-ils toujours d'actualité?

Les mécanismes physiopathologiques, ainsi que les facteurs de risque de l'IRA après injection, étant maintenant mieux connus, des traitements préventifs et des mesures simples peuvent donc être proposés afin de limiter au maximum le risque de développer une IRA après injection.

Parmi les mesures prophylactiques proposées par les hôpitaux, l'hydratation intraveineuse par du NaCl à 0,9% avant et après produits de contraste reste souvent recommandée, même si une récente étude a montré la non-infériorité d'une absence de prophylaxie chez des patients avec un TFG > 30 ml/min.¹⁴

L'utilisation du bicarbonate de sodium, dont l'avantage théorique serait une diminution des radicaux libres par l'alkalinisation des urines, n'a pas démontré sa supériorité par rapport au NaCl.¹³ De même, selon les données les plus récentes, l'administration de N-acétylcystéine n'a pas non plus montré de bénéfice.

TABLEAU 3 Questionnaire de Choyke

- Maladie rénale préexistante?
- Présence de protéinurie?
- Histoire d'hypertension?
- Antécédent de diabète sucré?
- Antécédent de goutte?
- Antécédent de chirurgie rénale?

TABLEAU 4 Score clinique de Mehran

IRA: insuffisance rénale aiguë; PCI: produits de contraste iodés; TFG: taux de filtration glomérulaire estimé

Facteurs de risque	Score
Hypotension	5
Contrepulsion aortique	5
Insuffisance cardiaque (NYHA III ou IV, antécédent d'OAP)	5
Age supérieur à 75 ans	4
Anémie (Hb < 90 g/l pour les hommes et 80 g/l pour les femmes)	3
Diabète	3
Volume de PCI	1 par 100 ml
TFGe (ml/min/1,73 m ²) selon créatininémie:	
• 40-60	2
• 20-40	4
• < 20	6
Score total	Risque d'IRA post-PCI
< 5	7,5%
6-10	14%
11-15	26,1%
> 16	57,3%
	Risque de dialyse
	0,04%
	0,12%
	1,09%
	12,6%

Finalement, la dialyse prophylactique n'est pas recommandée pour prévenir le développement de l'IRA post-PCI.¹⁵

Aucune de ces trois mesures prophylactiques n'ayant fait preuve d'efficacité chez les patients à haut risque, les produits de contraste iso-osmolaires devraient donc être privilégiés et la quantité de produit de contraste injecté devrait toujours être la plus faible possible.

Enfin, bien que beaucoup de médecins préfèrent l'IRM au scanner en cas d'insuffisance rénale, ils ignorent souvent la fibrose systémique néphrogénique que peut exceptionnellement induire le gadolinium, en particulier chez les patients avec un TFG < 15 ml/min ou dialysés. La précaution est donc de mise en cas de TFG < 30 ml/min¹⁶ et l'IRM n'est à envisager que si elle peut, grâce à son contraste naturel, répondre à une question posée sans injection de gadolinium.

RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET CONTRE-INDICATIONS AU CT-SCAN INJECTÉ

A l'heure actuelle, une insuffisance rénale avec un TFG > 30 ml/min ne doit pas constituer un frein au CT-scan injecté lorsque celui-ci est indiqué. S'il existe des alternatives au CT-scan injecté chez un patient avec facteurs de risque d'insuffisance rénale, la prudence reste de mise et l'on s'abstiendra d'administrer le produit de contraste hormis en cas de danger vital imminent.

Toutefois, même si le risque d'insuffisance rénale aiguë après injection de PCI semble avoir été largement surestimé par le passé, il ne doit pas être interprété comme une absence de contre-indications au CT-scan injecté. Il convient également de ne pas oublier certaines contre-indications relatives au risque de:

- Réaction d'hypersensibilité IgE ou non IgE médié chez des patients prédisposés.
- Thyrotoxicose chez les patients avec maladie de Graves non traitée ou avec goitre autonome.
- Dysthyroïdie du nouveau-né chez la femme enceinte. En cas de nécessité, une surveillance de la fonction thyroïdienne de l'enfant est préconisée.

Bien que très rare, l'acidose lactique par accumulation de metformine en cas d'IRA reste redoutée. Les recommandations actuelles proposent la poursuite de la metformine en cas de TFG > 30 ml/min sans IRA avant un CT-scan injecté. En revanche, en cas d'IRA ou en présence d'un TFG < 30 ml/min, il convient d'arrêter la metformine avec un contrôle de créatinine à 48 heures, avec adaptation de son dosage à la fonction rénale.¹³

Enfin, rappelons aussi ici que l'allergie à l'iode est un abus de langage et n'existe pas. Les réactions d'hypersensibilité aux PCI sont liées aux excipients contenus dans les différents produits utilisés, mais en aucun cas à l'iode lui-même. Par ailleurs, il n'existe pas de mécanisme croisé entre l'hypersensibilité aux PCI et les allergies aux fruits de mer. Une allergie aux crustacés n'est donc pas une contre-indication à l'injection de PCI. Il faut également discuter au cas par cas avec l'hématologue en cas d'injection de PCI chez des patients suivis pour myélome multiple à chaînes légères, réputés plus à risque d'IRA après PCI.

CONCLUSION

Il est aujourd'hui bien établi que l'incidence de la néphropathie aux produits de contraste a été largement surestimée par le passé. Même si en l'absence d'étude randomisée contrôlée (comparant

la fonction rénale chez des patients bénéficiant de CT-scans injectés versus non injectés), nous manquons encore de preuves pour affirmer que la néphropathie aux PCI est un mythe, les données récentes suggèrent que l'injection de PCI par voie intraveineuse chez des patients avec un TFG > 30 ml/min est sans risque pour la fonction rénale. Il subsiste cependant des doutes importants sur l'innocuité des produits de contraste iodés en cas de TFG < 30 ml/min ou en cas d'administration intra-artérielle. Il convient donc de rester prudent et de toujours rechercher les facteurs de risque d'IRA post-PCI et d'autres contre-indications avant tout CT-scan injecté.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'incidence de la néphropathie aux produits de contraste intraveineux a été longtemps surestimée
- Une insuffisance rénale avec un TFG > 30 ml/min ne doit pas constituer un frein au CT injecté lorsque celui-ci est indiqué
- «L'insuffisance rénale post-produit de contraste» doit remplacer le terme de «néphropathie aux produits de contraste»
- En cas de TFG < 30 ml/min, il faut rechercher des alternatives au CT injecté
- Avant toute injection de produits de contraste, il convient de s'assurer de l'absence de contre-indications et rechercher la présence de facteurs de risque pour une IRA post-PCI

1 Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, et al. Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2018;71:44-53.e4.

2 Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J* 2012;33:2007-15.

3 Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, et al. Estimating the risk of radiocontrast-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:653-9.

4 Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006;239:392-7.

5 ** Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 2013;268:719-28.

6 Murakami R, Hayashi H, Sugizaki K, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *Eur Radiol* 2012;22:2147-52.

7 ** van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2845-55.

8 McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;267:119-28.

9 Sena BF, Stern JP, Pandharipande PV, et al. Screening patients to assess renal function before administering gadolinium chelates: assessment of the Choyke questionnaire. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:424-8.

10 Too CW, Ng WY, Tan CC, et al. Screening for impaired renal function in outpatients before iodinated contrast injection: Comparing the Choyke questionnaire with a rapid point-of-care-test. *Eur J Radiol* 2015;84:1227-31.

11 Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006;69:S11-5.

12 Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, et al. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol* 2016;67:262-7.

13 ** van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for

updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2856-69.

14 Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:1312-22.

15 Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8.

16 Kaewlai R, AbuJudeh H. Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Am J Roentgenol* 2012;199:W17-23.

* à lire

** à lire absolument