



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**VARIATIONS PERIOPERATOIRES DU DELTA DE PRESSION  
ARTERIELLE MOYENNE ET DEFAILLANCE RENALE AIGUE EN  
CHIRURGIE CARDIAQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2016 à 18 heures

Au Pôle Formation

**Par Mathieu DE VITA**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Monsieur le Professeur André VINCENELLI**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Guillaume LEROY**

**Travail du Service d'Anesthésie-Réanimation de Chirurgie Cardio  
Vasculaire**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Liste des abréviations

- AUC : aire sous la courbe
- ASA : score de l'*American Society Anesthesiologists*
- CEC : circulation extra-corporelle
- CG : culot(s) globulaire(s)
- CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire
- CKD : classification *Chronic Kidney Disease*
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CP : culot(s) plaquettaire(s)
- CPIA : contre-pulsion intra-aortique
- CCV : chirurgie cardio-vasculaire
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- DRACC : défaillance rénale associée à la chirurgie cardiaque
- ECMO : ExtraCorporelle Membrane Oxygénation
- EER : épuration extra-rénale
- FDR : facteurs de risque
- FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTA : hypertension artérielle
- HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
- IMC : indice de masse corporelle
- IRA : insuffisance rénale aiguë
- KDIGO : classification *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- NYHA : score de la *New York Heart Association*
- PA : pression artérielle
- PAM : pression artérielle moyenne
- PFC : plasma(s) frais congelé(s)
- ROC : courbe(s) *Receiver Operating Characteristic*
- SFCTCV : Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
- USI : unité(s) de soins intensifs

## Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>I. La chirurgie cardiaque.....</b>	<b>2</b>
<b>II. L'insuffisance rénale aiguë .....</b>	<b>3</b>
<b>A. En réanimation.....</b>	<b>3</b>
<b>B. En chirurgie cardiaque.....</b>	<b>4</b>
1. Epidémiologie.....	4
2. Physiopathologie et facteurs favorisants .....	6
3. Place de la pression artérielle moyenne.....	7
<b>III. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>8</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>9</b>
<b>I. Critères d'inclusion et d'exclusion.....</b>	<b>9</b>
<b>II. Inclusion dans l'étude DRACC-PAM.....</b>	<b>10</b>
<b>III. Définition de la défaillance rénale associée à la chirurgie cardiaque (DRACC) .....</b>	<b>11</b>
<b>IV. Recueil des données.....</b>	<b>11</b>
<b>V. Données recueillies.....</b>	<b>12</b>
<b>VI. Analyses statistiques.....</b>	<b>16</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>18</b>
<b>I. Population de l'étude .....</b>	<b>18</b>

<b>A.</b>	<b>Diagramme de flux.....</b>	<b>18</b>
<b>B.</b>	<b>Description de la population .....</b>	<b>19</b>
<b>II.</b>	<b>Analyse univariée des facteurs de risque de DRACC.....</b>	<b>20</b>
<b>A.</b>	<b>Données préopératoires .....</b>	<b>20</b>
<b>B.</b>	<b>Données peropératoires .....</b>	<b>222</b>
<b>C.</b>	<b>Données postopératoires .....</b>	<b>25</b>
<b>III.</b>	<b>Devenir des patients .....</b>	<b>27</b>
<b>IV.</b>	<b>Analyse univariée selon le stade KDIGO .....</b>	<b>28</b>
<b>V.</b>	<b>Analyse multivariée.....</b>	<b>30</b>
<b>Discussion .....</b>		<b>34</b>
<b>I.</b>	<b>Place de la pression artérielle moyenne .....</b>	<b>34</b>
<b>A.</b>	<b>La PAM au cours de la CEC.....</b>	<b>34</b>
<b>B.</b>	<b>PAM et DRACC.....</b>	<b>37</b>
<b>II.</b>	<b>Incidence de la DRACC.....</b>	<b>40</b>
<b>III.</b>	<b>Autres facteurs de risque de DRACC .....</b>	<b>42</b>
<b>A.</b>	<b>Facteurs de risque préopératoires.....</b>	<b>42</b>
1.	L'hypertension artérielle .....	42
2.	L'obésité .....	43
3.	L'insuffisance cardiaque .....	43
4.	Les diurétiques .....	43
5.	Les scores de risque .....	44
6.	Autres facteurs de risque.....	44

<b>B. Facteurs de risque peropératoires.....</b>	<b>45</b>
1. Durée de CEC et de clampage aortique.....	45
2. Les produits sanguins labiles .....	46
3. Les antifibrinolytiques .....	47
<b>C. Facteurs de risque postopératoires.....</b>	<b>48</b>
1. Les catécholamines.....	48
2. Autres facteurs de risque postopératoires .....	49
<b>IV. Influence de la DRACC sur le pronostic.....</b>	<b>50</b>
<b>V. Forces, limites et perspectives .....</b>	<b>50</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>54</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>56</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>62</b>

## RESUME

**Contexte:** La défaillance rénale aiguë associée à la chirurgie cardiaque (DRACC) est d'origine multifactorielle. Elle est influencée par les variables hémodynamiques au cours de la circulation extra-corporelle (CEC). Mais il n'existe aucun consensus concernant la gestion appropriée de la pression artérielle moyenne (PAM) au cours de la CEC. Le but de notre étude était d'évaluer l'association entre le delta de PAM (la différence entre PAM préopératoire et PAM per-CEC) et la survenue précoce d'une DRACC.

**Méthode:** Il s'agit d'une étude prospective observationnelle descriptive et monocentrique (étude *DRACC-PAM*) portant sur des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC entre le 17 novembre 2015 et le 12 avril 2016 dans le service de CCV du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille. Les données étaient recueillies en périopératoire à partir d'un dossier de recueil complété par les anesthésistes-réanimateurs, et à partir de données informatisées (logiciels Diane® et Cirus®). La DRACC était définie selon la classification KDIGO en se basant sur la diurèse horaire et la créatininémie dans les 3 premiers jours postopératoires.

**Résultats:** Sur 276 patients inclus, 149 (54%) présentaient une DRACC. Le delta de PAM était significativement différent entre les patients des deux groupes (32 vs 41 mmHg;  $p < 0,0001$ ), comme la PAM préopératoire (91 vs 102 mmHg;  $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, les facteurs de risque (FDR) indépendants de DRACC étaient : une PAM préopératoire supérieure à 95 mmHg, OR 8,33 [4,61-15,04], l'utilisation de diurétiques en préopératoire, OR 3,06 [1,66-5,65] et un état de choc postopératoire, OR 6,6 [2,29-19,01].

**Conclusion:** Le delta de PAM était associé à la DRACC mais il ne s'agissait pas d'un FDR indépendant. La PAM préopératoire apparaissait comme un FDR indépendant de DRACC. Plus que le delta-PAM, il semble que les lésions rénales secondaires à l'hypertension artérielle préopératoire aient plus d'influence sur le développement de la DRACC.



## INTRODUCTION

### I. La chirurgie cardiaque

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les maladies non transmissibles sont la première cause de décès dans le monde. Parmi celles-ci, les pathologies cardiovasculaires sont celles qui engendrent le plus de décès et représentent donc un problème de santé publique (1). La chirurgie à cœur ouvert, ou chirurgie cardiaque représente alors une solution thérapeutique pour diminuer la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires (pathologies valvulaires, coronaropathie, cardiopathie congénitale...). En ce sens, la chirurgie cardiaque peut être perçue comme l'une des plus importantes avancées médicales du 20ème siècle ; à ce jour, il est pratiqué jusqu'à 2000 chirurgies cardiaques par jour à travers le monde (2).

La clé de voûte de ces progrès majeurs dans le traitement des pathologies cardiovasculaires par le biais de la chirurgie a été la mise en place de la circulation extra-corporelle (CEC). Ce dispositif, remplaçant temporairement la fonction de pompe du cœur et la fonction d'oxygénation des poumons, permet aux chirurgiens de vider le cœur de son sang, d'interrompre momentanément les battements cardiaques, d'accéder aux structures cardiaques souhaitées et, de manière sécurisée, de pratiquer les réparations et gestes chirurgicaux nécessaires (3).

## **II. L'insuffisance rénale aiguë**

Cependant, cette procédure chirurgicale n'est pas exempte de risques. L'une des complications principales de la chirurgie cardiaque est l'insuffisance rénale aiguë (IRA) (4).

Plus globalement, la défaillance rénale est une complication grave fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés, et dont l'incidence augmente sur les 25 dernières années (5,6). Elle est à l'origine d'une augmentation de la mortalité et des dépenses hospitalières en doublant par exemple la durée d'hospitalisation ou en augmentant le recours aux soins à domicile (4).

### **A. En réanimation**

L'IRA en réanimation, plus particulièrement, est une pathologie grevée d'une très lourde mortalité hospitalière (en moyenne 40%), mais aussi extrahospitalière à moyen et long terme (en moyenne 50% à un an et 70% à cinq ans) (7) ; elle augmenterait également de 6 fois le risque d'insuffisance rénale chronique terminale à 5 ans (7). Récemment, Gammelager et al. ont rapporté le suivi à un an d'une cohorte de 30 762 patients admis en réanimation (8). Les principaux facteurs de risque (FDR) de mortalité à moyen et long terme (entre J30 et J365), associés à l'IRA, étaient les pathologies cardiovasculaires et la chirurgie cardiaque.

## **B. En chirurgie cardiaque**

### **1. Epidémiologie**

L'IRA dans suites d'une chirurgie cardiovasculaire (CCV) sous CEC est une complication grave associée à une élévation de la morbi-mortalité et des dépenses liées aux soins (avec une durée de séjour multiplié par deux pour les patients atteints d'IRA) (4,9,10).

La défaillance rénale associée à la chirurgie cardiaque (DRACC) est la seconde cause d'IRA en Unités de Soins Intensifs (USI) (11). Son incidence est variable (entre 5 et plus de 40%) selon les différentes définitions d'IRA utilisées dans les études et selon les types de populations étudiées (patients avec ou sans atteinte de la fonction rénale en préopératoire, patients avec ou sans FDR de défaillance rénale postopératoire) (12–17). Une étude publiée par Hoste et al. en 2008 retrouvait, en effet, au moins 35 définitions de DRACC différentes utilisées dans la littérature, expliquant donc cette variabilité d'incidence (18). Néanmoins, quelle que soit la classification utilisée pour définir la DRACC, celle-ci est toujours associée à une augmentation de la mortalité à court et long terme (17).

Malgré le fait que la survenue d'une DRACC sévère nécessitant l'épuration extra-rénale (EER) soit rare (entre 1 et 5% selon les études), elle multiplie jusqu'à 27 fois le risque de mortalité (9,16,17,19). Certaines études retrouvent plus de 60% de mortalité pour les patients qui développent une DRACC nécessitant l'instauration d'une EER (13,19). Certains travaux portant sur la DRACC utilisent l'EER comme critère principal définissant l'IRA (18). Cependant, de récentes études montrent que même une augmentation modérée du taux créatinine sanguine en postopératoire

immédiat de CCV est associée à une diminution significative de la survie (14,20) ; Lassnigg *et al.*, par exemple, ont retrouvé un risque de décès 3 fois plus élevé chez des patients présentant une augmentation modérée du taux de créatinine sanguine en comparaison de ceux dont la créatininémie diminuait modérément en postopératoire (20).

De plus, la survie à long terme (hospitalière et non hospitalière) est significativement différente selon la durée de la DRACC, avec un risque de décès à 5 ans deux fois plus important pour une DRACC de plus de 7 jours (hazard ratio 3,40) par rapport à une DRACC de 1 à 2 jours (hazard ratio 1,66) (15). Une récupération précoce de la fonction rénale est associée à une amélioration de la survie après un épisode d'IRA (avec une diminution de 20% de la mortalité à long terme pour toute diminution de 10% du taux de créatinine sur 24 heures) (21).

La diminution de survie à court et long terme engendrée par l'atteinte rénale secondaire à la chirurgie cardiaque est proportionnelle à la gravité de la défaillance, et cela est vrai même dans le cas d'une récupération complète de la fonction rénale (22,23).

Enfin, la DRACC est un problème économique majeur car elle augmente les dépenses liées aux soins (avec pour les patients ayant développé une DRACC, des dépenses de santé représentant plus du double des autres patients après une chirurgie cardiaque) (22).

## 2. Physiopathologie et facteurs favorisants

La DRACC représente donc une problématique majeure de la prise en charge périopératoire des patients bénéficiant d'une CCV sous CEC. Malgré son impact délétère sur le pronostic, elle reste un phénomène complexe et incomplètement compris (24). Sa physiopathologie est multifactorielle, impliquant des mécanismes hémodynamiques, inflammatoires, néphrotoxiques, qui en se potentialisant, seraient à l'origine des lésions rénales (25,26). Cette atteinte rénale se développerait par l'intermédiaire de plusieurs processus lésionnels favorisés par la présence de toxines endogènes et exogènes, d'anomalies métaboliques, de lésions d'ischémie-reperfusion, d'activation neuro-hormonale, d'inflammation systémique et de stress oxydatif (24).

De nombreuses études décrivent les FDR de développer une atteinte rénale après une chirurgie cardiaque (9,18,27–32). Les experts recommandent de classer ces facteurs en FDR préopératoires, peropératoires, et postopératoires (18).

La CEC, par le biais d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique et d'une hypoperfusion relative théorique, est décrite comme un facteur clé favorisant la DRACC (12,27,33) ; le flux non pulsatile de la CEC est incriminé compte tenu du fait qu'il entrainerait une vasoconstriction et des lésions ischémiques rénales (3,12). Parmi les nombreux facteurs influençant l'apparition d'une DRACC, on retrouve, selon les études, la présence d'une pathologie rénale chronique préexistante (14,30,34), la durée de la CEC (29,32), la durée de clampage aortique (35,36), l'obésité morbide (28), la chirurgie en urgence (27,31,35), la réalisation d'une coronarographie en préopératoire (37,38).

### **3. Place de la pression artérielle moyenne**

Les reins sont des organes sensibles aux variations hémodynamiques rencontrées en chirurgie cardiaque. La partie médullaire du rein est plus à risque d'ischémie que les autres organes, à cause de sa perfusion tissulaire particulière caractérisée, en particulier, par une pression partielle en oxygène basse avec des réserves limitées (39). Ainsi, l'optimisation de l'hémodynamique peropératoire (et per-CEC) semble être un prérequis pour prévenir l'apparition d'une DRACC.

Cependant, les données concernant l'hémodynamique macrocirculatoire per-CEC et son influence sur le devenir des patients (40–43), et en particulier du risque de DRACC (36,44–47), sont peu nombreuses et contradictoires. Ainsi, à ce jour, il n'existe pas de consensus concernant la gestion appropriée des variables physiologiques hémodynamiques pendant la CEC, et en particulier de la pression artérielle (48).

Le débit délivré par une pompe de CEC est le plus généralement un débit continu non pulsatile, sur lequel peu de modifications peuvent être réalisées puisque l'augmentation du débit de CEC s'accompagne d'effets indésirables tels que l'hémolyse (3). Le niveau des résistances vasculaires systémiques, c'est-à-dire le niveau de pression généré, ou pression artérielle moyenne (PAM), est alors un déterminant majeur de la perfusion d'organes. Ainsi, dans la pratique quotidienne de l'anesthésie cardiaque, la PAM est un élément essentiel représentant souvent la seule variable modifiable pouvant influencer la perfusion organique et en particulier rénale.

Pour autant, les recommandations actuelles restent peu claires concernant le niveau de PAM à maintenir pendant la CEC et il n'existe aucune « PAM cible » à atteindre pendant la période de CEC, qui pourrait réduire le risque de défaillance

rénale (3,39). Une réflexion concernant le niveau optimal de PAM durant la CEC a débuté il y a une trentaine d'années et certains travaux suggèrent qu'une PAM plus élevée améliorerait le devenir postopératoire des patients ; ainsi, la première étude randomisée portant sur le sujet a suggéré qu'une PAM haute au cours de la CEC diminuait la mortalité à 6 mois en comparaison d'une PAM basse (1,6% vs 4%) (41).

Concernant la DRACC, les données restent contradictoires. Azau *et al.* ont rapporté qu'une PAM plus élevée pendant la CEC ne réduisait ni l'incidence de la DRACC, ni la durée d'hospitalisation, ni le taux de mortalité, en comparaison d'une PAM basse (49). D'autres travaux suggèrent au contraire qu'une PAM trop basse pendant la CEC (ou dans la période entourant la CEC) augmenterait le risque de développer une DRACC (46,50).

Parallèlement, il a été décrit que les patients souffrant d'hypertension artérielle ont un déplacement vers la droite de leur limite basse d'autorégulation de la perfusion rénale (51). Ainsi, plus que la PAM en tant que valeur absolue, il paraît important d'étudier la différence entre le régime de perfusion organique habituel du patient et la perfusion per-CEC, c'est-à-dire la différence entre la PAM habituelle du patient et la PAM per-CEC (« delta PAM »).

### **III. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer l'association entre le delta de PAM et la survenue précoce d'une IRA en postopératoire d'une chirurgie cardiaque sous CEC.

L'objectif secondaire était d'étudier l'influence d'autres facteurs de risque préopératoires, peropératoires et postopératoires sur la survenue d'une DRACC.

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude analytique observationnelle de cohorte prospective descriptive et monocentrique (étude *DRACC-PAM*) portant sur des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardio-vasculaire sous CEC entre le 17 novembre 2015 et le 12 avril 2016 dans le service de CCV du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille.

Le protocole d'étude a été déclaré conforme par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et a été enregistré dans le registre de la CNIL sous la référence DEC2015-21. Par ailleurs, ce protocole a reçu un avis favorable du comité d'éthique de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV).

### **I. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Pouvaient être inclus dans l'étude *DRACC-PAM*, tous les patients adultes bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale au bloc opératoire pour CCV sous CEC, en programmé ou en urgence relative (plus de 24 heures après le début d'une hospitalisation non programmée).

Etaient exclus de l'étude :

- Les patients mineurs (< 18 ans) ;
- Les patients bénéficiant d'une chirurgie à cœur battant ;



- Les patients bénéficiant d'une transplantation cardiaque ou de l'implantation d'un dispositif d'assistance circulatoire mécanique type *HEARTMATE II* ;
- Les patients opérés en urgence vitale (moins de 24 heures après une hospitalisation non programmée) ;
- Les patients transplantés rénaux;
- Les patients atteints d'une pathologie rénale terminale : stade V de la classification CKD (*Chronic Kidney Disease* - Annexe 1) ou dialysés/hémofiltrés avant la chirurgie.

Les patients étaient informés et signaient un consentement éclairé stipulant que les données les concernant pouvaient faire l'objet d'études et qu'ils pouvaient s'y opposer à tout moment.

## **II. Inclusion dans l'étude DRACC-PAM**

Les patients étaient inclus au bloc opératoire par le médecin anesthésiste-réanimateur responsable, selon sa disponibilité et en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion. Si l'anesthésiste décidait d'inclure un patient dans l'étude, il utilisait un dossier de recueil anonyme en lui attribuant un numéro de recueil qu'il attribuait également au patient.

### **III. Définition de la défaillance rénale associée à la chirurgie cardiaque (DRACC)**

L'IRA était définie selon la classification KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes* – Annexe 2), en se basant sur la variation de la créatininémie (entre la valeur préopératoire et les valeurs postopératoires à J1, J2 et J3) ainsi que sur la diurèse à J1, J2 et J3 (52). Tout patient ayant présenté au moins un stade I de la classification KDIGO sur la période de suivi (diurèse horaire inférieure à 0,5 ml/kg/h pendant au moins 6 heures, ou créatinémie 1,5 fois plus élevée que la valeur préopératoire ou augmentation de la créatinémie d'au moins 3 mg/l) était considéré comme ayant développé une DRACC (groupe DRACC+).

Sur les trois jours de suivi, le stade KDIGO le plus élevé atteint par le patient était considéré. La variable était ensuite binarisée en deux groupes : le groupe DRACC- (pas d'IRA) et le groupe DRACC+ (incluant les trois stades KDIGO).

### **IV. Recueil des données**

La plupart des données étaient recueillies à l'aide d'un dossier de recueil qui suivait le patient depuis l'inclusion au bloc opératoire jusqu'à sa sortie de réanimation (ou de surveillance continue) postopératoire. Les médecins anesthésistes-réanimateurs en charge du patient à chaque étape étaient chargés de compléter les données.

Certaines données peropératoires étaient extraites du logiciel Diane® (Bow Medical, Amiens, France), qui est un dossier d'anesthésie informatisé regroupant les

données depuis la consultation pré-anesthésique jusqu'à la sortie du bloc opératoire (ou de salle de surveillance post-interventionnelle).

Les données de biologie étaient parallèlement extraites du logiciel Cirus®.

L'ensemble des données recueillies étaient ensuite vérifiées et complétées par une seule et unique personne : Mathieu De Vita, interne en anesthésie-réanimation.

## V. Données recueillies

Les données recueillies étaient divisées en données basales, peropératoires et postopératoires.

Au cours de la phase préopératoire, on relevait :

- des caractéristiques démographiques : âge, taille, poids, indice de masse corporelle (IMC);
- le score de l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA – Annexe 3);
- les comorbidités dont certains FDR de DRACC : chirurgie cardiaque antérieure, hypertension artérielle (HTA), artériopathie connue dont la coronaropathie, insuffisance cardiaque avec le score NYHA (*New York Heart Association*) et la dernière fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) connue, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), broncho-pneumopathie chronique, diabète ;
- le traitement médicamenteux préopératoire du patient ;

- des données biologiques : la dernière créatininémie préopératoire connue avec calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule de Cockcroft ; le dernier taux d'hémoglobine plasmatique ;
- des scores pronostiques :
  - l'*EUROSCORE II*, un score d'évaluation du risque en chirurgie cardiaque (53) ;
  - le score de Cleveland, un score prédictif du risque de DRACC (Annexe 4) (54).

La PAM préopératoire du patient était déterminée en calculant la moyenne de trois PAM préopératoires différentes (en consultation d'anesthésie ou de cardiologie, à l'entrée en hospitalisation, la veille de l'intervention, le matin de la chirurgie...).

Sur la période peropératoire, étaient relevés :

- le nombre de procédures chirurgicales ;
- la durée de CEC et de clampage aortique ;
- l'utilisation d'halogénés ;
- la diurèse au cours de la CEC ;
- la transfusion de produits sanguins labiles ainsi que le volume de remplissage vasculaire et ses caractéristiques ;
- les thérapeutiques utilisées en peropératoire : la dose d'acide tranexamique administrée, ainsi que l'utilisation de catécholamines avec la période au cours de laquelle ces amines étaient utilisées (avant la CEC, pendant la CEC, ou au moment du sevrage de la CEC).

La valeur de la PAM était tirée d'un entrepôt de données qui intégrait les données extraites de Diane® pendant la CEC. Les valeurs de pression artérielle (PA)

étaient enregistrées automatiquement toutes les 30 secondes. La période de CEC en débit continu était alors détectée informatiquement par la présence d'un delta PA systolique-PA diastolique (PAS-PAD) inférieur à 15 mmHg. Les artéfacts qui pouvaient survenir au cours de la CEC en débit continu (purge de la ligne artérielle, problème de mesure, mobilisation de la tête de pression) étaient considérés comme aberrants et les valeurs de PA correspondantes étaient donc exclues. Étaient également considérés comme des artéfacts toutes les valeurs de PA inférieures à 10 mmHg ou supérieures à 150 mmHg, ainsi que tout épisode de pulsatilité (défini par un delta PAS-PAD supérieur à 15 mmHg). Ainsi, avec ces données extraites informatiquement, on pouvait en déduire : la PAM moyenne, la PAM médiane, le delta de PAM (PAM préopératoire – PAM CEC moyenne ou médiane) et la durée pendant laquelle la PAM per-CEC était inférieure à 55 mmHg. Une analyse comparative de la PAM moyenne per-CEC et de la PAM médiane per-CEC était réalisée pour déterminer si ces données étaient corrélées.

Les données postopératoires recueillies étaient :

- le taux de lactates en sortie de bloc ;
- la nécessité d'un support par catécholamines (noradrénaline, dobutamine, adrénaline, isoprénaline) en arrivant en réanimation postopératoire ;
- la transfusion de produits sanguins labiles au cours de la première nuit ;
- la survenue d'une DRACC (selon la classification KDIGO), et l'utilisation d'amines, de diurétiques et de remplissage, au cours des 3 premiers jours postopératoires ;
- la présence de FDR postopératoires de DRACC dans les 3 premiers jours postopératoires (reprise chirurgicale, sepsis, état de choc, produits de

contraste iodés, antibiotiques néphrotoxiques, ECMO, contre pulsion intra aortique ou CPIA) ;

- le devenir postopératoire du patient : la durée d'intubation, la durée d'hospitalisation en réanimation et/ou en surveillance continue, la durée d'hospitalisation globale, le rapport de créatininémie entre le taux de sortie et le taux préopératoire ainsi que la survenue d'un décès.

Ainsi, les patients des 2 groupes, DRACC+ et DRACC-, étaient comparés selon les données préopératoires, peropératoires et postopératoires, y compris selon le delta PAM.

Secondairement, les patients étaient également classés selon la gravité de la DRACC sur les 3 jours de suivi (en fonction des stades KDIGO). Le stade le plus sévère atteint par chaque patient sur la période de suivi était considéré. Et les patients étaient alors classés en 3 groupes : DRACC- (pas d'IRA), DRACC+1 (IRA stade 1 de la classification KDIGO) et DRACC+2 (développement d'au moins un stade 2 ou 3 sur les trois jours de suivi). Les données périopératoires étaient alors comparées en classant les patients dans les 3 groupes.

## VI. Analyses statistiques

Le nombre de sujets nécessaires de patients a été calculé pour l'étude DRACC-PAM avec la méthode de Concato et Peduzzi, qui fixe le nombre d'événements à observer en fonction du nombre de covariables que l'on veut étudier (10 événements par covariable) ; souhaitant analyser dix FDR de défaillance rénale et nous basant sur une incidence de 40% de DRACC, il fallait au minimum 250 patients.

Concernant le contrôle des données, l'analyse des *box plot* a permis de détecter d'éventuelles valeurs aberrantes. Les variables numériques ont été décrites sous forme de moyenne, déviation standard et quartiles, de nombreuses variables n'ayant pas des distributions symétriques. Les paramètres qualitatifs ont été décrits sous forme de fréquence.

Les paramètres numériques ne suivant pas des lois normales, les comparaisons selon les 2 groupes (DRACC+ et -) ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon. Les comparaisons de fréquences ont été réalisées à l'aide du test du  $\text{Khi}^2$  ou Fisher exact quand le  $\text{Khi}^2$  n'était pas applicable. Pour les variables numériques significatives selon le test de Wilcoxon, nous avons calculé les aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC (*receiver operating characteristic*) pour savoir si ces variables étaient prédictives d'une DRACC. Les variables numériques qui avaient une AUC supérieure ou égale à 0,7 ont été discrétisées et recodées en binaire selon un seuil. Pour chaque variable analysée, le seuil optimal a été déterminé en minimisant la distance,  $d^2=(1-\text{Sen})^2+(1-\text{Spe})^2$ .

Après la phase d'analyse bivariée, un grand nombre de paramètres (binaires ou numériques recodés selon un seuil) étaient significativement liés à la présence

d'une DRACC. Afin de déterminer le meilleur sous-groupe de variables prédictives, une analyse multivariée pas à pas a été réalisée. La sélection des variables étant très dépendante de l'échantillon (55), nous avons réalisé une régression logistique pas à pas avec ré-échantillonnage de type *bootstrap* (500 échantillons). Les variables présentes dans plus de 70% des échantillons ont été sélectionnées pour le modèle final. Après l'étape de *bootstrap*, les variables sélectionnées ont été introduites dans une régression logistique. Après vérification du modèle, les odd-ratio ont été fournis avec leur intervalle de confiance à 95%. La calibration du modèle a été vérifiée à l'aide du test de Hosmer and Lemeshow.

Les analyses ont été réalisées par Patrick Devos, Ingénieur au CHRU de Lille et membre de l'équipe d'accueil EA 2694, à l'aide des logiciels SAS et SPSS.



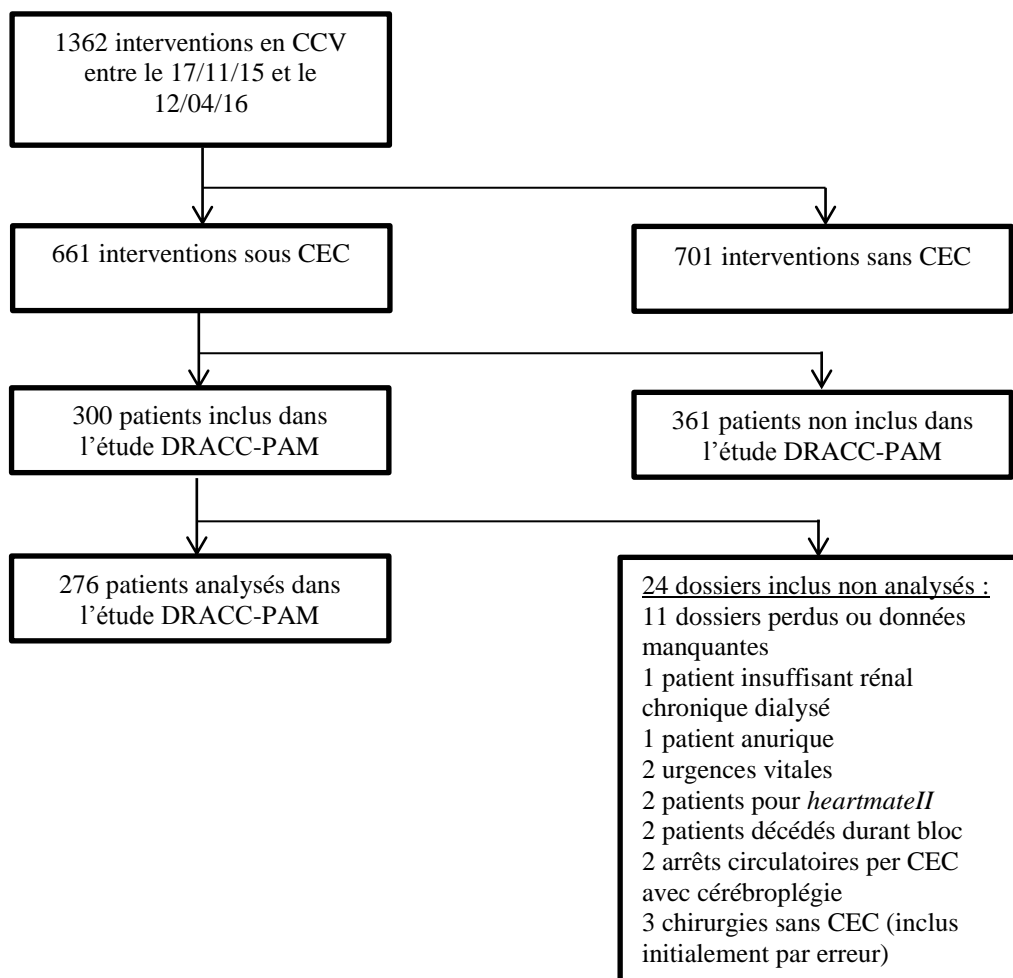
## RESULTATS

### I. Population de l'étude

#### A. Diagramme de flux

Deux cent soixante-seize patients étaient inclus dans l'étude *DRACC-PAM* entre le 17 novembre 2015 et le 12 avril 2016 (Figure 1).

**Figure 1 : Diagramme de flux**



CCV = chirurgie cardiovasculaire – CEC = circulation extracorporelle – DRACC-PAM = étude sur la défaillance rénale associée à la chirurgie cardiaque en fonction de la pression artérielle moyenne

## B. Description de la population

Sur 276 patients inclus, 186 (67,4%) étaient des hommes. La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude était de 64,8 ans ( $\pm 12$ ) et l'*EUROSCORE II* moyen était de 3,24% ( $\pm 4,0$ ).

Une DRACC survenait chez 149 patients (groupe DRACC+), soit 54,0% de notre effectif [48% - 60%], dont 13 (4,7%) nécessitaient une EER. Parmi ces patients, 92 (33,3%) développaient une DRACC stade I de la classification KDIGO au cours des 3 premiers jours post opératoires (groupe DRACC+1), 40 (14,5%) étaient classés stade II et 17 (6,2%) stade III de cette classification (en considérant le stade le plus sévère atteint sur les 3 jours). Les patients classés stade II et III étaient regroupés dans le groupe DRACC+2 (20,7% de la population globale).

Le décès survenait chez 2,54% de notre effectif (7 patients).

En basant notre raisonnement sur la définition KDIGO de l'IRA, la majorité des patients développant une DRACC présentaient une altération de la diurèse sans atteinte de la fonction rénale biologique (85 patients soit 30,8%) ; 57 patients (20,7%) présentaient une atteinte rénale impactant la diurèse et la créatinémie, alors que seulement 7 (2,5%) avaient une atteinte biologique isolée (Tableau I).

**Tableau I : Classification des patients insuffisants rénaux**

	IRA créat NON	IRA créat OUI
IRA diurèse NON	127	7
IRA diurèse OUI	85	57

IRA diurèse = insuffisance rénale aiguë selon la diurèse – IRA créat = insuffisance rénale aiguë selon le taux de créatinine

## II. Analyse univariée des facteurs de risque de DRACC

Ces FDR étaient classés en FDR préopératoires, peropératoires et postopératoires.

### A. Données préopératoires

Les facteurs de risque préopératoires significativement associés à une DRACC étaient (Tableau II) :

- l'Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé ;
- la présence d'une insuffisance cardiaque préopératoire (notion d'épisodes de décompensation cardiaque antérieurs et/ou stade NYHA élevé) ;
- un traitement habituel du patient comprenant des diurétiques ;
- un *EUROSCORE II* ou un score de risque rénal (score de Cleveland) élevé(s) ;
- une HTA connue et/ou une PAM préopératoire élevée.

Il n'existait pas de différence significative de FEVG préopératoire entre les deux groupes.

Deux patients dans chaque groupe nécessitait une injection de produits de contraste en préopératoire, sans différence significative.

**Tableau II : Comparaison IRA avec données préopératoires**

	Patients sans IRA post-opératoire (n = 127)	Patients ayant présentés une IRA post-opératoire (n = 149)	p
Sexe féminin (%)	36 (28,3%)	54 (36,2%)	0,16
Âges (années)	63,2 (±14)	66,2(±11)	0,11
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 (±4)	29,4 (±6)	<b>&lt;0,0001</b>
Scora ASA			0,69
• 2	7 (5,5%)	5 (3,4%)	
• 3	105 (82,7%)	125 (83,9%)	
• 4	15 (11,8%)	18 (12,1%)	
Chirurgie cardiaque antérieure	11 (8,7%)	17 (11,4%)	0,45
HTA	73 (57,5%)	109 (73,2%)	<b>0,006</b>
Artériopathie extra-cardiaque	22 (17,3%)	27 (18,1%)	0,86
• AOMI	14 (11,0%)	18 (12,1%)	0,78
• Atteinte carotidienne	11 (8,7%)	13 (8,7%)	0,98
Atteinte neuro-vasculaire (AVC, AIT)	12 (9,4%)	16 (10,7%)	0,72
Coronaropathie	71 (55,9%)	68 (45,6%)	0,08
Notion d'insuffisance cardiaque	22 (17,3%)	42 (28,2%)	<b>0,03</b>
Classe NYHA			<b>0,01</b>
• I	44 (34,6%)	38 (25,5%)	
• II	63 (49,6%)	63 (42,3%)	
• III	19 (14,9%)	45 (30,2%)	
• IV	1 (0,8%)	3 (2,0%)	
HTAP (mmHg)			0,08
• Modérée (31-55)	20 (15,7%)	28 (18,8%)	
• Sévère (>55)	3 (2,4%)	12 (8,1%)	
Bronchopathie chronique	12 (9,4%)	13 (8,7%)	0,83
• Sous bronchodilatateurs	7 (5,5%)	14 (9,4%)	0,23
Diabète	27 (21,3%)	40 (26,8%)	0,28
• Sous antidiabétique oral	24 (18,9%)	30 (20,1%)	0,79
• Sous Insuline	8 (6,3%)	19 (12,8%)	0,07
Créatinine plasmatique préopératoire (mg/l)	9,8 (±2,6)	10,2 (±3,5)	0,39
Fonction rénale préopératoire (clairance selon le Cockcroft-Gault < 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	87,1 (±35)	90,4 (±41)	0,79
Hémoglobine préopératoire (g/dl)	14,0 (±1,6)	13,7 (±1,9)	0,31
Traitement habituel			
• IEC	51 (40,2%)	67 (45,0%)	0,42
• ARA II	16 (12,6%)	30 (20,1%)	0,09
• Diurétiques	34 (26,8%)	74 (49,7%)	<b>0,0001</b>
• Béta-Bloquants	77 (60,6%)	87 (58,4%)	0,71
• Inhibiteurs calciques	23 (18,1%)	38 (25,5%)	0,14
• Antiagrégant plaquettaire	79 (62,2%)	89 (59,7%)	0,67
• AINS	0 (0%)	3 (2,0%)	0,25
• Statines	70 (55,1%)	85 (57,0%)	0,75
EUROSCORE 2	2,61 (±3,37)	3,77 (±4,24)	<b>0,002</b>
Score de risque rénal (/17)	2,29 (±1,54)	2,93 (±1,83)	<b>0,003</b>
Endocardite active	3 (2,4%)	6 (4,0%)	0,51
PAM préopératoire moyenne	91,4 (±7,8)	102,0 (±10,8)	<b>&lt;0,0001</b>

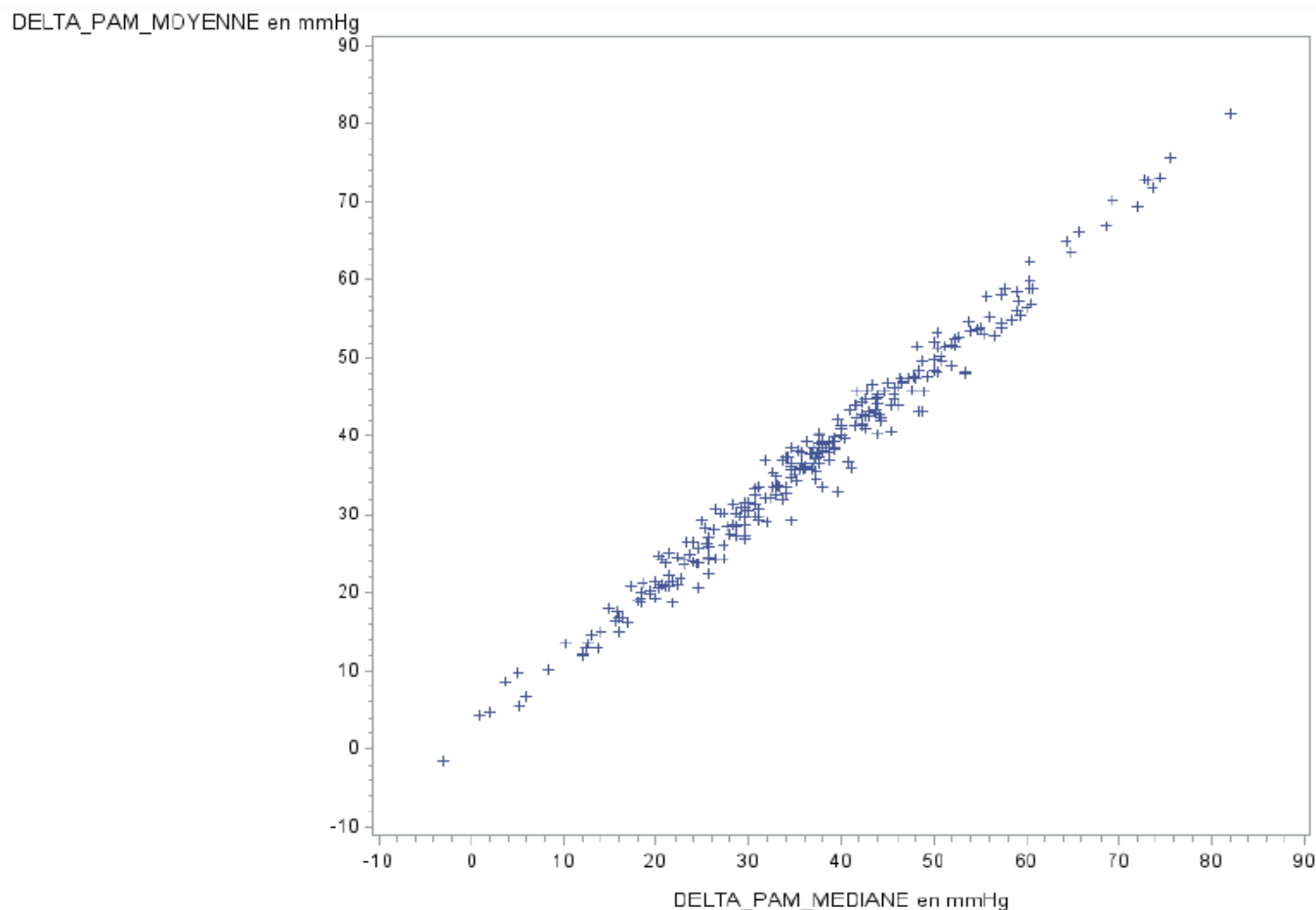
Données présentées en moyenne ± DS ou n (%). IRA = insuffisance rénale aiguë – IMC = indice de masse corporelle – ASA = American Society of Anesthesiologists – HTA = hypertension artérielle – AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs – NYHA = New York Heart Association – HTAP = HTA pulmonaire – IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion – ARA II = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II – AINS = anti inflammatoire non stéroïdiens

## B. Données peropératoires

L'analyse comparative du delta PAM moyen et du delta PAM médian permettait de déterminer qu'il existait une bonne corrélation entre ces deux données (Figure 2). Il était donc décidé arbitrairement d'étudier la moyenne de la PAM pendant la CEC.

Le delta de PAM moyen (PAM préopératoire – PAM moyenne per-CEC) était significativement différent dans les groupes DRACC+ et DRACC- (32 vs 41 mmHg,  $p < 0,0001$ ) (Tableau III).

**Figure 2 : Comparaison delta PAM moyenne et delta PAM médiane**



Il n'existait cependant pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la PAM moyenne au cours de la CEC (59,8 vs 60,4,  $p=0,48$ ).

Concernant les autres FDR peropératoires et per CEC de DRACC la durée de CEC (109 vs 122 min,  $p=0,043$ ), la durée de clampage aortique (82 vs 93 min,  $p=0,04$ ), le nombre de culots globulaires (CG) transfusés (0,35 vs 0,58,  $p=0,039$ ), le nombre de plasma frais congelé (PFC) transfusés (0,03 vs 0,26,  $p=0,009$ ), le nombre de concentrés plaquettaires (CP) transfusés (0,06 vs 0,15,  $p=0,043$ ) et la dose d'acide tranexamique reçu (2,2 vs 2,7 g,  $p=0,005$ ) étaient significativement plus élevés chez les patients du groupe DRACC+ (Tableau III).

Un nombre de procédures chirurgicales supérieur ou égal à 3 favorisait l'apparition d'une atteinte rénale post-CEC.

Le risque de DRACC était également plus élevé si le patient était sous dobutamine avant l'instauration de la CEC ou si le sevrage de la CEC nécessitait l'utilisation de dobutamine. Aucun des patients inclus dans l'analyse ne nécessitait l'instauration d'adrénaline ou d'isoprénaline avant ou pendant la CEC.

Quatre patients dans chaque groupe bénéficiaient d'hémofiltration en peropératoire, sans différence significative.

**Tableau III: Comparaison IRA avec données peropératoires**

	Patients sans IRA post-opératoire (n = 127)	Patients ayant présentés une IRA post-opératoire (n = 149)	p
Intervention en urgence relative	19 (15,0%)	23 (15,4%)	0,91
Nombres de procédure			<b>0,017</b>
• 1 à 2	119 (93,7%)	126 (84,6%)	
• 3 ou plus	8 (6,3%)	23 (15,4%)	
Durée de CEC (minutes)	109,2 (±60,3)	121,6 (±61,8)	<b>0,043</b>
Durée de clampage aortique (minutes)	81,8 (±43,3)	92,5 (±48,4)	<b>0,040</b>
PAM moyenne per-CEC	59,8 (±8,5)	60,4 (±9,8)	0,48
Delta PAM moyenne	<b>31,6 (±11,4)</b>	<b>41,4 (±15,0)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Durée de PAM inférieure à 55mmHg (minutes)	32,2 (±23,9)	34,6 (±30,1)	0,89
Halogénés peropératoires	98 (77,2%)	114 (76,5%)	0,90
Diurèse per-CEC (ml)	110,5 (±91,6)	95,7 (±93,6)	0,11
Transfusion peropératoire			
• CG	0,35 (±0,83)	0,58 (±1,14)	<b>0,039</b>
• PFC	0,03 (±0,27)	0,26 (±0,91)	<b>0,009</b>
• CP	0,06 (±0,26)	0,15 (±0,47)	<b>0,043</b>
Fibrinogène peropératoire	0,28 (±0,84)	0,36 (±0,97)	0,45
Remplissage peropératoire (en ml)			
• SSI	1,6 (±17)	0 (±0)	0,28
• Ringer (lactate)	2021,3 (±560,7)	1949,7 (±567,9)	0,15
• Gélofusine	1296,1 (±534,8)	1354,0 (±453,2)	0,27
• Voluven	31,5 (±122)	30,2 (±133)	0,76
• SAD	53,1 (±163)	88,9 (±217)	0,17
Amines pré-CEC			
• Noradrénaline	5 (3,9%)	9 (6,0%)	0,43
• Dobutamine	0 (0%)	6 (4,0%)	<b>0,02</b>
• Phényléphrine	36 (28,3%)	30 (20,1%)	0,11
• Ephédrine	55 (43,3%)	73 (49,0%)	0,35
Amines per-CEC			
• Noradrénaline	31 (24,4%)	35 (23,5%)	0,86
• Dobutamine	0 (0%)	4 (2,7%)	0,13
• Phényléphrine	53 (41,7%)	58 (38,9%)	0,64
• Ephédrine	11 (8,7%)	10 (6,7%)	0,54
Amines post-CEC			
• Noradrénaline	48 (37,8%)	66 (44,3%)	0,27
• Dobutamine	8 (6,3%)	28 (18,8%)	<b>0,002</b>
• Phényléphrine	22 (17,3%)	24 (16,1%)	0,76
• Ephédrine	18 (14,2%)	18 (12,1%)	0,61
• Adrénaline	1 (0,8%)	1 (0,7%)	1,00
• Isoprénaline	1 (0,8%)	0 (0%)	0,46
Administration de furosemide en peropératoire	2 (1,6%)	2 (1,3%)	1,00
Administration d'insuline en peropératoire	35 (27,6%)	48 (32,2%)	0,40
Dose d'acide tranexamique peropératoire (en g)	2,22 (±1,28)	2,65 (±1,35)	<b>0,005</b>

Données présentées en moyenne ± DS ou n (%). IRA = insuffisance rénale aiguë – CEC = circulation extracorporelle – PAM = pression artérielle moyenne – CG = culots globulaires – PFC = plasmas frais congelés – CP = culots plaquettaires – SSI = sérum salé isotonique – SAD = sérum albumine dilué.

### C. Données postopératoires

Les patients présentant une DRACC étaient plus fréquemment sous dobutamine ( $p=0,003$ ) ou noradrénaline ( $p=0,049$ ) à l'entrée en réanimation postopératoire (Tableau IV).

Ils bénéficiaient plus souvent de transfusion de CP entre leur entrée en réanimation et le lendemain matin 8h.

De manière significative, les patients du groupe DRACC+ bénéficiaient plus souvent d'un traitement par diurétiques ou par remplissage vasculaire à J1 (entre la sortie du bloc opératoire et le 1<sup>er</sup> jour postopératoire à 8h) et à J2 (entre le 1<sup>er</sup> jour et le 2<sup>ème</sup> jour postopératoire à 8h). De même, ces patients nécessitaient plus souvent un support par catécholamines dans les 3 premiers jours postopératoires.

Parmi les facteurs de risque postopératoires de DRACC, l'état de choc ( $p<0,0001$ ) et l'injection de produits de contraste iodés ( $p=0,0018$ ) étaient associés de manière significative à la défaillance rénale.

Aucun patient ne nécessitait la mise en place d'un ballon de CPIA et seulement 4 bénéficiaient d'un support hémodynamique par ECMO.



**Tableau IV : Comparaison IRA avec données postopératoires**

	Patients sans IRA post-opératoire (n = 127)	Patients ayant présentés une IRA post-opératoire (n = 149)	p
Taux de lactates en sortie de bloc (mg/dl)	15,4 (±7,8)	17,4 (±9,7)	0,09
Sortie du bloc opératoire sous amines			
• Noradrénaline	42 (33,1%)	67 (45,0%)	<b>0,049</b>
• Dobutamine	7 (5,5%)	26 (17,4%)	<b>0,003</b>
• Adrénaline	0 (0%)	0 (0%)	
• Isuprel	1 (0,8%)	0 (0%)	0,46
Nécessité de transfusion (ou traitement favorisant la coagulation) la première nuit			
• CG	0,22 (±0,69)	0,46 (±1,17)	0,07
• PFC	0,14 (±0,67)	0,31 (±1,10)	0,22
• CP	0,023 (±0,15)	0,14 (±0,42)	<b>0,004</b>
• Fibrinogène	0,17 (±0,61)	0,38 (±1,08)	0,16
• Acide tranexamique	28 (22,0%)	41 (27,5%)	0,36
Mise en place d'un traitement par diurétiques			
• A J1	8 (6,3%)	23 (15,4%)	<b>0,02</b>
• A J2	8 (6,3%)	53 (35,6%)	<b>0,007</b>
• A J3	8 (6,3%)	47 (31,7%)	0,13
Mise en place d'un remplissage vasculaire			
• A J1	87 (68,5%)	124 (83,2%)	<b>0,006</b>
• A J2	20 (15,7%)	82 (55,0%)	<b>0,046</b>
• A J3	9 (7,1%)	38 (25,5%)	0,74
Patient nécessitant un support par amines			
• A J1	21 (16,5%)	59 (39,6%)	<b>&lt;0,0001</b>
• A J2	4 (3,1%)	45 (30,2%)	<b>0,001</b>
• A J3	2 (1,6%)	38 (25,5%)	<b>0,003</b>
Apparition d'un facteur de risque d'IRA dans les trois premiers jours post-opératoires			
• Reprise chirurgicale	2 (1,6%)	5 (3,4%)	0,46
• Sepsis	5 (3,9%)	14 (9,4%)	0,074
• Etat de choc	5 (3,9%)	35 (23,5%)	<b>&lt;0,0001</b>
• Injection de produits de contraste iodés	0 (0%)	11 (7,4%)	<b>0,0018</b>
• Administration d'antibiotiques néphrotoxiques	3 (2,4%)	6 (4,0%)	0,51
• Utilisation d'un ballon de CPIA	0 (0%)	0 (0%)	
• Recours à l'ECMO	0 (0%)	4 (2,7%)	0,13
Administration de statines en post-opératoires	56 (44,1%)	71 (47,7%)	0,60

Données présentées en moyenne ± DS ou n (%). IRA = insuffisance rénale aiguë – CG = culots globulaires – PFC = plasmas frais congelés – CP = culots plaquettaire – J1 = entre la sortie du bloc et le lendemain 8h – J2 = entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> jour post opératoire 8h – J3 = entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour 8h.

### III. Devenir des patients

Les patients ayant développé une DRACC restaient plus longtemps intubés et ventilés (0,18 vs 0,44 jours,  $p=0,0008$ ). Ils avaient des durées de séjour en réanimation CCV (1,5 vs 3,5 jours,  $p<0,0001$ ) et/ou en soins continus postopératoires (1,8 vs 4,5 jours,  $p<0,0001$ ) et une durée d'hospitalisation globale (11 vs 14 jours,  $p<0,0001$ ) plus longues (Tableau V). Ils nécessitaient plus souvent un transfert dans un autre service de réanimation ( $p=0,02$ ).

Sept patients étaient décédés entre la chirurgie et la fin du séjour hospitalier (2 dans le groupe DRACC- et 5 dans le groupe DRACC+,  $p=0,46$ )

**Tableau V : Devenir du patient selon la présence d'une IRA**

Devenir du patient selon présence IRA	Patients sans IRA post-opératoire (n = 127)	Patients ayant présentés une IRA post-opératoire (n = 149)	p
Durée d'intubation (jours)	0,18 ( $\pm 0,70$ )	0,44 ( $\pm 1,06$ )	<b>0,0008</b>
Durée de séjour en réa CCV	1,46 ( $\pm 1,14$ )	3,52 ( $\pm 3,96$ )	<b>&lt;0,0001</b>
Durée de séjour en réa et USC CCV	1,81 ( $\pm 1,68$ )	4,50 ( $\pm 4,07$ )	<b>&lt;0,0001</b>
Transfert dans une autre réanimation	1 (0,8%)	9 (6,0%)	<b>0,02</b>
• Durée de séjour en réanimation autre	0,16 ( $\pm 1,78$ )	0,83 ( $\pm 4,67$ )	<b>0,022</b>
Décès	2 (1,6%)	5 (3,4%)	0,46
Taux de créatinine de sortie	8,94 ( $\pm 2,47$ )	10,05 ( $\pm 4,29$ )	0,073
• Rapport créatinine sortie/préopératoire	0,92 ( $\pm 0,17$ )	1,00 ( $\pm 0,37$ )	0,36
Durée d'hospitalisation globale	11,12 ( $\pm 3,81$ )	14,46 ( $\pm 8,92$ )	<b>&lt;0,0001</b>

Données présentées en moyenne  $\pm$  DS ou n (%). IRA = insuffisance rénale aiguë – CCV = chirurgie cardiovasculaire – USC = unité de surveillance continue

#### **IV. Analyse univariée selon le stade KDIGO**

Les patients étaient secondairement classés en trois groupes :

- DRACC- : pas de DRACC en post-CEC (127 patients) ;
- DRACC+1 : DRACC uniquement stade I de la classification KDIGO (92 patients) ;
- DRACC+2 : DRACC avec au moins une atteinte stade II ou III KDIGO sur les 3 jours de suivi (57 patients).

L'atteinte rénale postopératoire était d'autant plus sévère que le delta de PAM était important. En effet, le delta PAM du groupe DRACC- était de 31,6 ( $\pm 11$ ) mmHg contre 38,5 ( $\pm 14$ ) et 46,0 ( $\pm 15$ ) respectivement pour les groupes DRACC+1 (stade KDIGO I) et DRACC+2 (stade KDIGO II ou III) ( $p < 0,0001$ ).

D'autres facteurs influençaient la sévérité de l'atteinte rénale post-CEC.

L'HTA était plus fréquente dans le groupe DRACC+2 (77% des patients de ce groupe) que dans les groupes DRACC+1 (70%) et DRACC- (57%), ( $p = 0,017$ ). La PAM préopératoire était respectivement de 91,4 ( $\pm 8$ ), 98,8 ( $\pm 10$ ) et 107,1 ( $\pm 10$ ) mmHg, dans les groupes DRACC-, DRACC+1 et DRACC+2 ( $p < 0,0001$ ).

L'insuffisance cardiaque était également associée à la gravité de la DRACC, avec 22 patients insuffisants cardiaques dans le groupe DRACC- (17%), et 21 patients dans chacun des autres groupes (24% pour DRACC+1 et 39% pour DRACC+2), ( $p = 0,015$ ).

Les patients sous diurétiques en préopératoire étaient plus à risque de présenter une atteinte rénale sévère (27% des patients DRACC-, 48% des DRACC+1 et 53% des DRACC+2,  $p = 0,0004$ ).

L'indice de masse corporelle pouvait également prédire le degré de gravité de l'atteinte rénale (26 vs 28 vs 32 kg/m<sup>2</sup>, p<0,0001).

Les scores pronostiques que sont l'EUROSCORE II (2,6% vs 3,3% vs 4,6%, p=0,0002) et le score de Cleveland (2,3 vs 2,8 vs 3,2, p=0,002) étaient prédicteurs de la sévérité de la DRACC.

Les patients bénéficiant de CCV plus lourde (3 procédures ou plus) étaient plus exposés à développer une DRACC sévère (6% du groupe DRACC- vs 14% du groupe DRACC+1 vs 18% du groupe DRACC+2, p=0,046).

La nécessité d'un support hémodynamique par catécholamines en peropératoire et postopératoire précoce était également prédictive de la sévérité de l'atteinte rénale postopératoire. Ainsi, les patients mis sous dobutamine en pré-, per- et post-CEC avaient plus de risque de développer une atteinte rénale stade II ou III de la classification KDIGO ; par exemple, 8 patients du groupe DRACC- (6%), 14 du groupe DRACC+1 (15%) et 14 du groupe DRACC+2 (25%) nécessitaient la mise en place de dobutamine pour permettre le sevrage de la CEC (p=0,002). De même, la nécessité d'un support catécholaminergiques pendant les 3 premiers jours postopératoires exposaient les patients à une atteinte rénale plus sévère : à J3, 23 patients du groupe DRACC+2 (49%) bénéficiaient d'un support par amines contre 2 dans le groupe DRACC- (1,6%) (p=0,0013).

Concernant les facteurs de risques postopératoires de DRACC, plusieurs influaient sur la gravité de la DRACC. Ainsi, le sepsis (4% vs 5% vs 16% des patients, p=0,01), l'état de choc (4% vs 15% vs 37%, p<0,0001), l'injection de produits de contraste iodé (0% vs 5% vs 11%, p= 0,0001), l'utilisation d'antibiotiques

néphrotoxiques (2% vs 1% vs 9%,  $p=0,006$ ) et la mise en place d'un support par ECMO (0% vs 1% vs 5%,  $p=0,01$ ) favorisaient une atteinte rénale plus sévère.

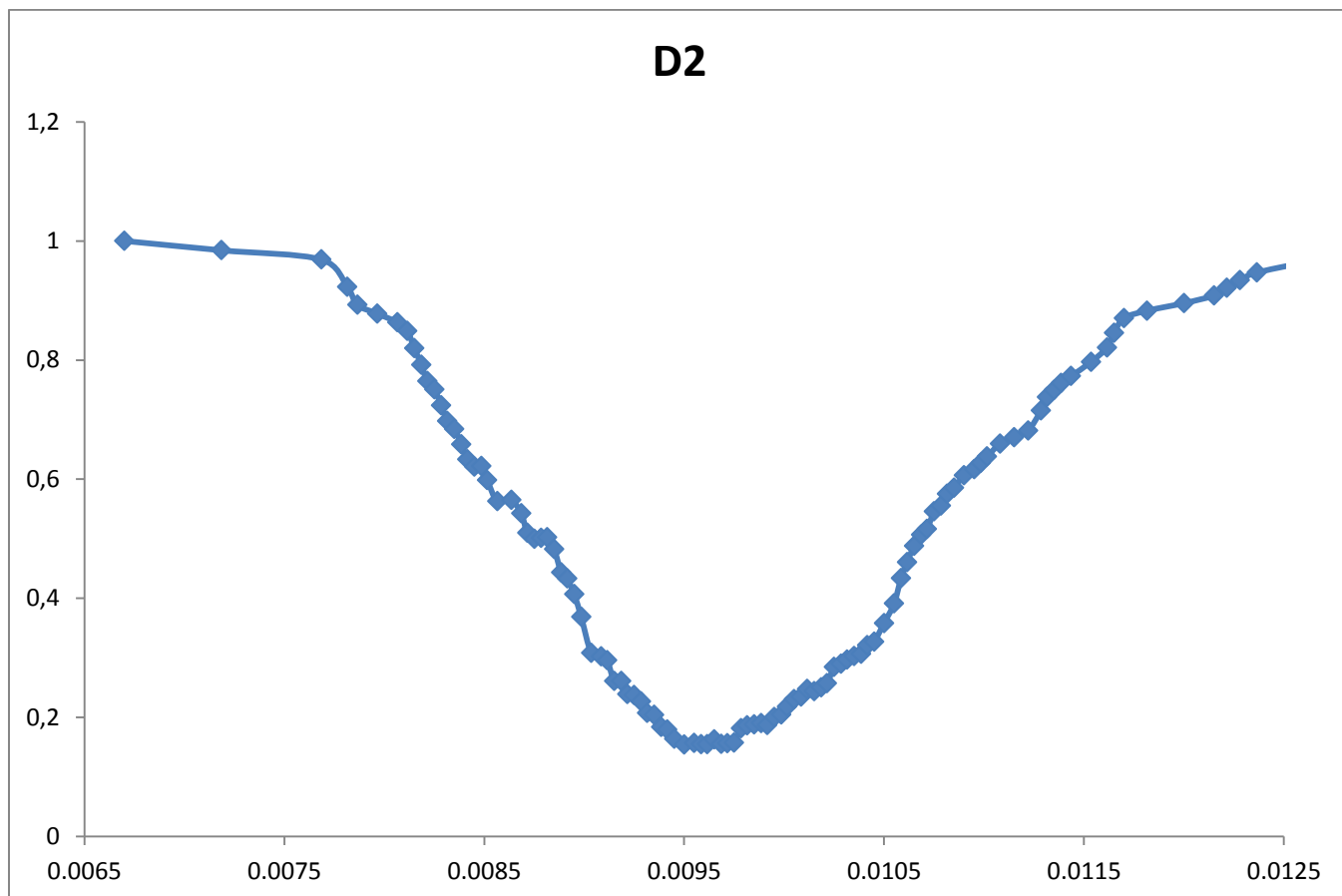
Parallèlement, le devenir des patients étaient significativement modifié par la sévérité de l'atteinte rénale. En effet, la durée de ventilation mécanique (0,18 vs 0,27 vs 0,72 jours,  $p=0,0004$ ), la durée d'hospitalisation en réanimation postopératoire (1,5 vs 2,9 vs 4,6 jours,  $p<0,0001$ ) et/ou en unité de surveillance continue (1,8 vs 3,6 vs 6,0 jours,  $p<0,0001$ ), la durée d'hospitalisation globale (11 vs 13 vs 16 jours,  $p<0,0001$ ) étaient significativement plus longues pour le groupe DRACC+2 que pour le groupe DRACC+1 et le groupe DRACC-. La créatininémie à la sortie de l'hôpital était également plus élevée si l'atteinte rénale était sévère (8,9 vs 9,4 vs 11,1 mg/l,  $p=0,02$ ).

## V. Analyse multivariée

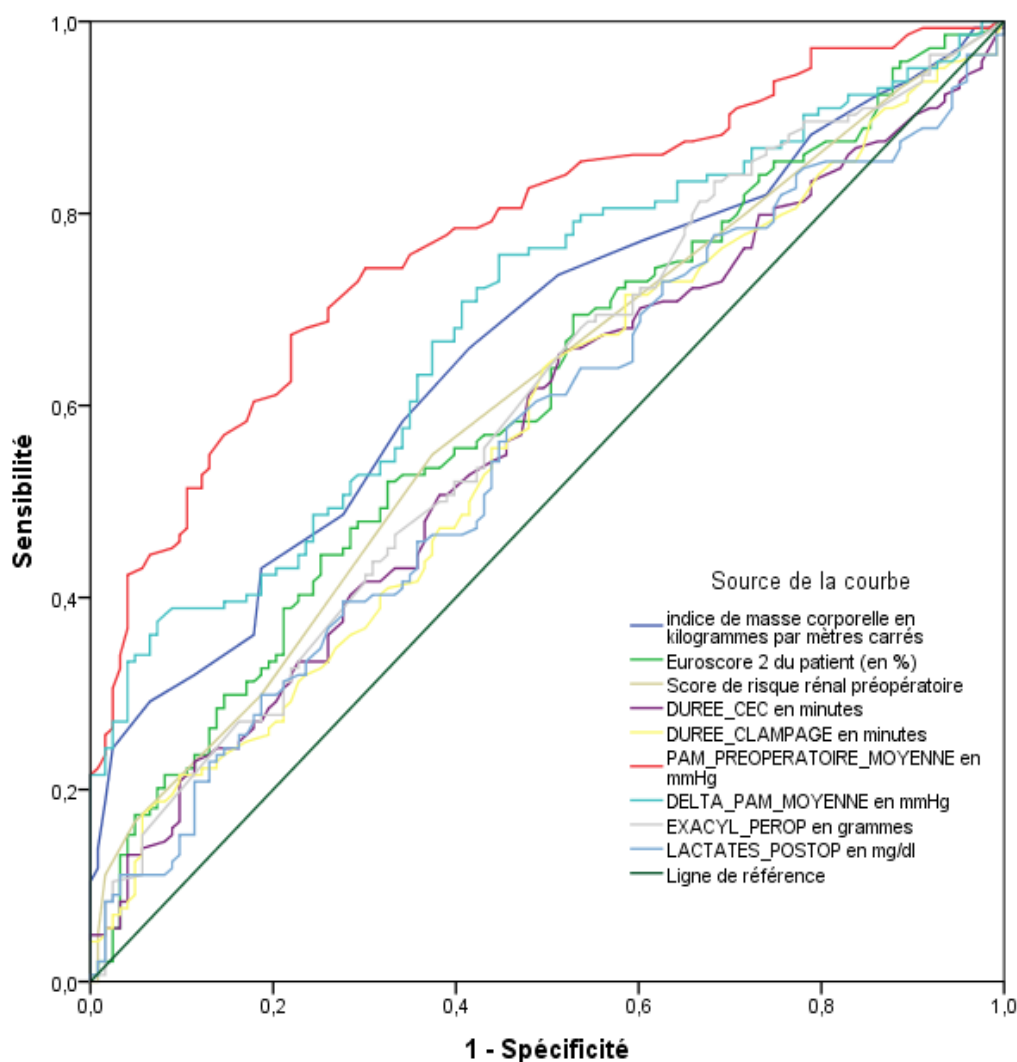
En analyse multivariée, les FDR indépendants de DRACC étaient:

- la PAM préopératoire avec, pour un seuil fixé à 95 mmHg, un odd ratio à 8,33 [4,61 – 15,04] ; le seuil de 95 mmHg était calculé en déterminant la distance D2 (Figure 3) ;
- les diurétiques préopératoires qui, indépendamment, multipliaient le risque de DRACC par 3,06 [1,66 – 5,65] ;
- l'état de choc postopératoire précoce (dans les 3 premiers jours postopératoires) avec un odd ratio de 6,60 [2,29 – 19,01].

**Figure 3 :** Distance  $D2=(1-Sen)^2+(1-Spe)^2$  de la PAM préopératoire, permettant de déterminer le seuil optimal pour binariser la donnée

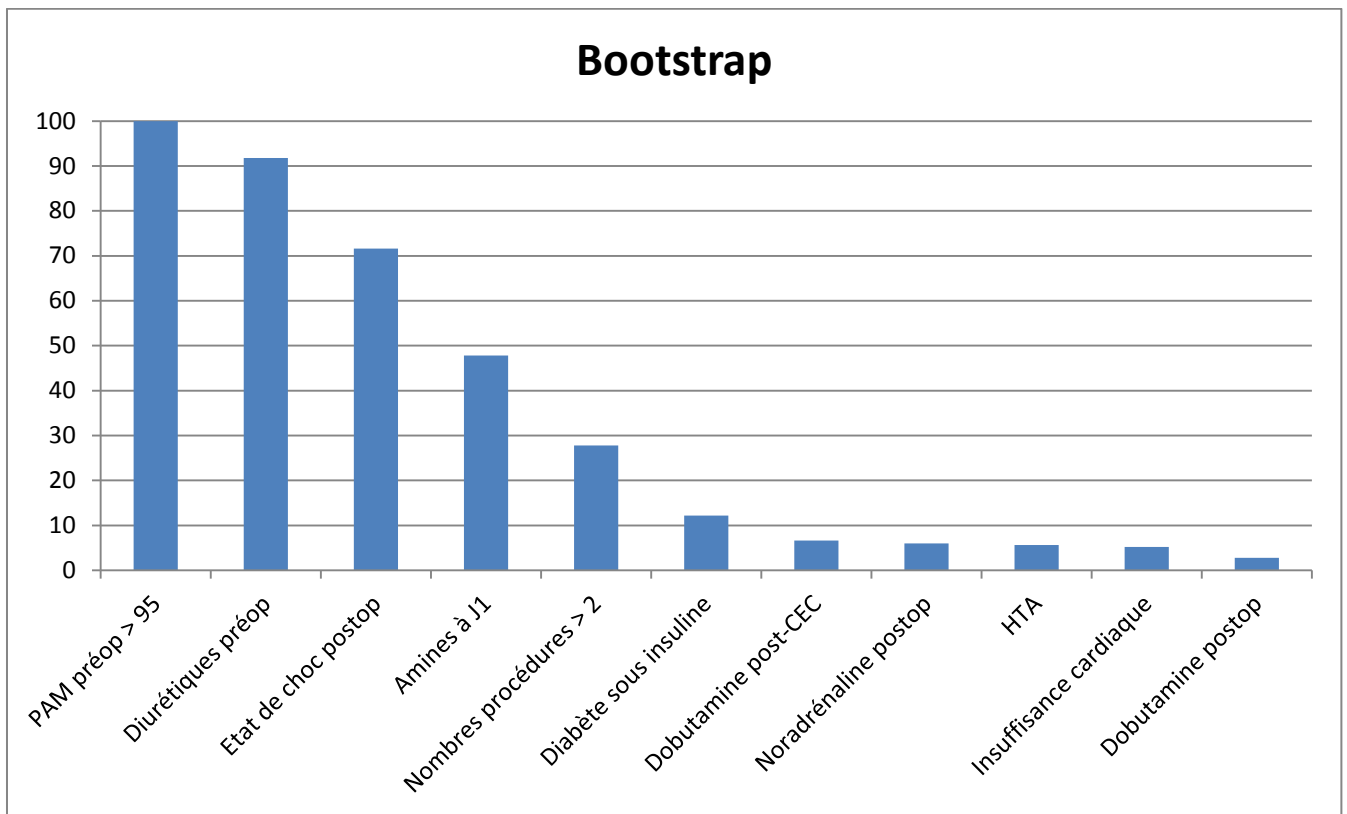


Les variables quantitatives (en dehors de la PAM préopératoire), qui étaient significatives dans l'analyse univariée, ont été exclues de la régression logistique car avec une AUC des courbes ROC médiocre, ces variables étaient peu discriminantes ; il n'y avait donc pas de pertinence à les inclure dans l'analyse multivariée (Figure 4). Le delta PAM, en particulier, avait une AUC de 69% alors que la PAM préopératoire avait une AUC de 78%. La donnée « PAM préopératoire » permettait la détection de l'événement DRACC avec une sensibilité de 74,5% et une spécificité de 70%.

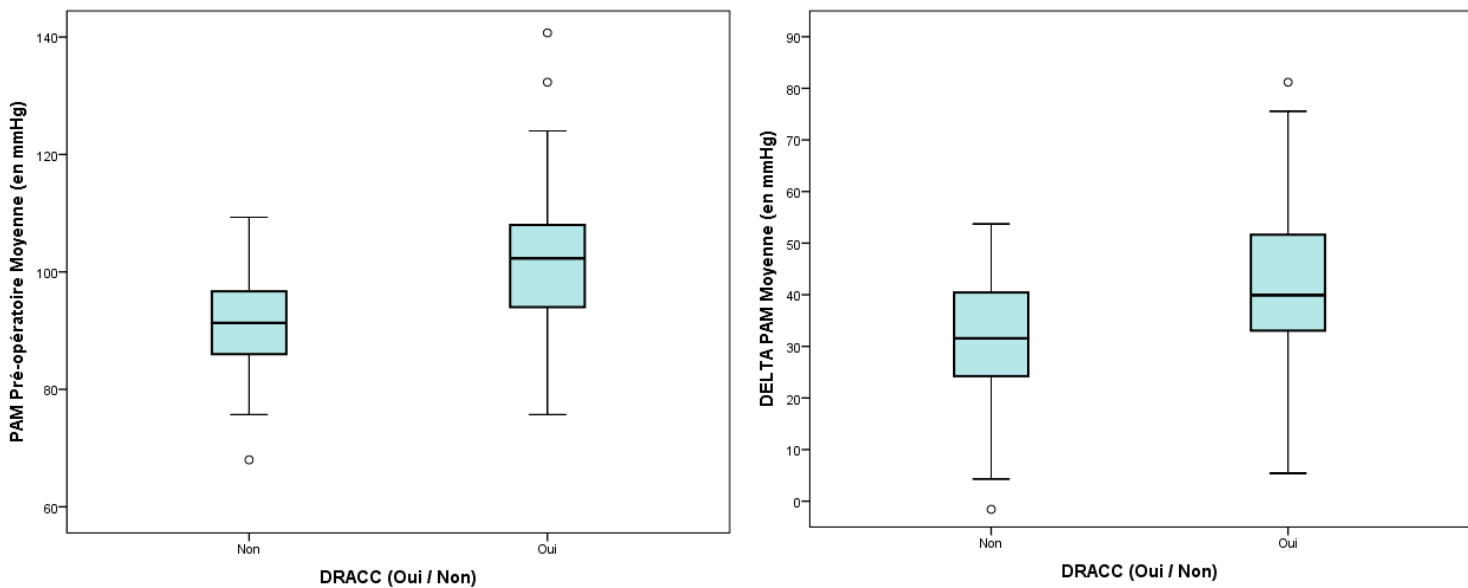
**Figure 4 : Courbes ROC des valeurs numériques significatives en univariée.**

Après la phase d'analyse bivariée, un grand nombre de paramètres (binaires ou numériques recodés selon un seuil) était significativement lié à la présence d'une DRACC. Ainsi, nous avons réalisé une régression logistique pas à pas avec ré-échantillonnage de type *bootstrap* (500 échantillons). Les seules variables présentes dans plus de 70% des cas étaient la PAM préopératoire, les diurétiques préopératoires et l'état de choc postopératoire (Figure 5). Ces 3 variables étaient donc les seules incluses dans le modèle final de l'analyse multivariée.

**Figure 5 : Régression logistique pas à pas avec ré-échantillonnage type *bootstrap***



**Figure 6 : Diagrammes en boîte (*box plot*) représentant la PAM préopératoire et le delta PAM dans les 2 groupes**





## DISCUSSION

Nous avons donc conduit une étude prospective sur 276 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC à l'hôpital universitaire de Lille, nous permettant de mettre en évidence une association significative indépendante entre la DRACC et la PAM préopératoire. Cette association indépendante n'était pas retrouvée pour le delta de PAM.

### I. Place de la pression artérielle moyenne

#### A. La PAM au cours de la CEC

La gestion anesthésique et réanimatoire de la CEC bénéficie de nombreuses données scientifiques ; cependant, ces données concernant l'efficacité et la sécurité des principes clés de la CEC sont insuffisantes pour servir de base à la pratique clinique ou à des recommandations précises (56). Certains auteurs ont d'ailleurs suggéré que les pratiques courantes actuelles concernant la gestion de la CEC favoriseraient le développement de DRACC (avec des durées de CEC prolongées par exemple) (33). Les dernières recommandations HAS (Haute Autorité de Santé) concernant la CEC datent de 2004 et portent sur le monitoring au cours de la CEC (57). Concernant la gestion de la pression artérielle, il y est seulement conseillé de monitorer la pression de perfusion systémique par l'intermédiaire d'un cathétérisme artériel. Il n'est fait mention d'aucun objectif de PAM à atteindre au cours de la CEC. D'autres recommandations plus récentes de l'*American Society of ExtraCorporeal*

*Technology* préconisent de fixer un objectif de pression artérielle au cours de la CEC en accord avec le cardio-perfusionniste et le chirurgien, mais ne fixent pas d'objectif chiffré (58).

Ainsi, si une réflexion sur la gestion de la PAM au cours de la CEC débute dès le début des années 80, le niveau de PAM optimal permettant d'assurer une perfusion d'organes adaptée n'a jamais clairement été établi ; certains auteurs préconisant un niveau de PAM au cours de la CEC considéré « bas » (50-60 mmHg), et d'autres préconisant un niveau dit « élevé » (70-80 mmHg).

Les pratiques anesthésiques se fixant pour objectif une PAM aux alentours de 50 mmHg reposaient, dans la grande majorité des cas, sur la notion que la limite du maintien de l'autorégulation cérébrale se situait aux alentours de cette valeur (48,59). Cette limite serait même plus basse chez des patients sous anesthésie générale et en hypothermie au cours de la CEC (60). De plus, maintenir une PAM basse au cours de la CEC entrainerait certains bénéfices recherchés par les anesthésistes : une réduction du saignement peropératoire au niveau du site opératoire, une diminution des traumatismes hématologiques (hémolyse), et une amélioration de la protection myocardique par diminution de la circulation collatérale non-coronaire au niveau du cœur (48).

D'autres auteurs ont parallèlement supporté la théorie de la « PAM haute » en per-CEC avec comme objectif d'améliorer le pronostic des patients en CCV. Certains travaux ont suggéré que la limite du maintien de l'autorégulation cérébrale pourrait être supérieure à 50 mmHg, en particulier chez des patients fragiles (patients âgés ou hypertendus) (61,62). Théoriquement, une pression de perfusion supérieure à 70 mmHg réduirait alors le risque d'hypoperfusion chez les patients à haut risque (48).

De nombreuses études ont alors examiné l'association entre l'hypotension artérielle au cours de la CEC, le plus souvent définie par une PAM inférieure à 50 mmHg, et l'apparition de complications postopératoires. Mais la plupart de ces études réalisées depuis le milieu des années 80 ont rapporté des résultats contradictoires. Une analyse de données concernant le devenir postopératoire de 2862 patients ayant bénéficié de chirurgie pour pontage aorto-coronarien n'a pas retrouvé d'association entre une PAM inférieure à 50 mm Hg et la mortalité hospitalière (63). A contrario, dans le seul essai randomisé abordant les effets sur les complications majeures post-CEC, d'une « PAM haute » (80-100 mm Hg) contre une « PAM basse » (50-60 mm Hg) au cours de la CEC, l'incidence des complications postopératoires était significativement inférieure pour les patients ayant été randomisés dans le groupe « PAM haute » (41). Plus tard, un nouvel essai randomisé comparait cette fois un groupe « PAM haute » à un groupe « PAM habituelle » (dans lequel la PAM cible était déterminée par la PAM préopératoire du patient) : concernant le devenir des patients et les complications postopératoires, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes (42). Cette étude était, à notre connaissance, la première à considérer la notion de « PAM habituelle » du patient pour envisager la gestion per-CEC de la PAM.

## B. PAM et DRACC

L'étude de l'influence de la PAM per-CEC sur l'incidence de la DRACC a fourni de nombreuses données contradictoires. Pour certains, l'hypotension per-CEC serait à l'origine d'une augmentation du risque de DRACC (45,46). D'autres auteurs n'ont pas retrouvé d'association entre la PAM per-CEC et la DRACC (36,49).

Plus que l'influence de la PAM moyenne au cours de la CEC, notre étude s'est attachée à étudier l'influence du delta PAM sur la DRACC. En effet, les patients souffrant d'hypertension artérielle ont un déplacement vers la droite de leur limite basse d'autorégulation de la perfusion rénale (51). Ainsi, l'influence de la pression de perfusion au cours de la CEC serait variable en fonction du régime de pression habituel du patient.

Dans notre travail, si le delta PAM semblait influencer sur le risque de DRACC, la PAM moyenne per-CEC ne semblait pas, seule, avoir d'impact sur la fonction rénale post-CEC. Ainsi, plus que le régime de pression auquel est soumis le néphron du patient au cours de la CEC, il semble que la différence entre le régime de pression habituel auquel est soumis le patient et celui produit par la pompe de CEC, influence l'apparition de l'IRA. En analysant plus finement les résultats, la PAM préopératoire semblait avoir une influence sur la DRACC plus importante que le delta de PAM, avec une courbe ROC ayant une aire sous la courbe significativement plus importante pour la PAM préopératoire. Cela était bien représenté dans le diagramme en boîte ou *box plot* représentant la PAM préopératoire moyenne ainsi que le delta PAM en fonction de la présence d'une DRACC ou non (Figure 6). En d'autres termes, l'impact du delta PAM sur la DRACC était probablement, dans notre étude, surtout lié aux valeurs de la PAM préopératoire. Donc, plus que le delta-PAM, il

semblerait que les lésions rénales causées par l'hypertension artérielle préopératoire aient plus d'influence sur le développement de la DRACC.

Une étude, encore non publiée à ce jour, avait été menée dans notre service quelques mois avant le début de notre travail. Il s'agissait d'une étude rétrospective menée sur les patients ayant bénéficié de CCV sous CEC entre 2010 et 2014 dans le même service de chirurgie cardiaque du CHRU de Lille et dont le but était d'étudier l'influence de la PAM moyenne au cours de la CEC sur la survenue d'une DRACC. La conclusion de ce travail était que le risque d'IRA diminuait significativement pour des PAM supérieures à 55 mmHg. Ainsi, les résultats de cette étude ont vraisemblablement eu un impact sur la pratique anesthésique et réanimatoire des médecins en charge des patients dans notre service qui ont probablement eu comme objectif ce seuil de 55 mmHg en per-CEC. Ceci peut expliquer que contrairement à cette étude rétrospective, notre travail ne retrouve pas de différence entre les deux groupes concernant la valeur absolue de la PAM moyenne au cours de la CEC. Néanmoins, notre étude prouve que s'intéresser seulement à la PAM en tant que valeur absolue n'est pas suffisant, et que la notion de delta PAM (et donc de PAM habituelle du patient) semble plus pertinente. Ainsi, en tant que médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient, maintenir un niveau de PAM proche de celui du patient en préopératoire semblerait être un objectif s'inscrivant dans une stratégie de néphroprotection plus efficace.

Récemment, Kanji et al. ont introduit la notion de delta-PAM en montrant son impact sur la survenue d'une DRACC (45). Cependant, dans cette étude, la PAM moyenne était déterminée en faisant la moyenne de PAM mesurées toutes les 15 minutes, rendant l'évaluation de celle-ci moins fiable. De plus, cette étude ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes pour la PAM

moyenne per-CEC et le delta de PAM ; cette significativité n'était retrouvée pour le delta de PAM qu'après création d'un seuil (fixé par les auteurs à 26 mmHg). Par ailleurs, les auteurs retrouvaient une forte tendance à l'hypertension artérielle dans le groupe DRACC+ avec une PAS préopératoire plus élevée et un petit p tout proche de la significativité ( $p=0,07$ ). A l'inverse de notre travail, cette étude n'évaluait la survenue d'une DRACC que sur les 24 premières heures postopératoires, ne permettant probablement pas la détection de toutes les IRA dues à la CEC. Enfin, ce travail ne s'intéressait qu'aux patients jugés à haut risque de DRACC, et une étude portant sur tous les patients bénéficiant d'une CEC (à haut mais aussi à bas risque d'IRA) semblait intéressante à mener.

Ainsi, la PAM semble être un élément de monitoring nécessaire mais non suffisant pour surveiller le patient en peropératoire de chirurgie cardiaque et prévenir le risque de défaillance rénale postopératoire. En effet, si l'HTA préopératoire joue probablement un rôle central dans le développement de lésions rénales pré-existantes, il semble difficile de proposer un objectif de PAM clair au cours de la CEC, tant le développement d'une DRACC semble complexe et multifactoriel. Pour autant, l'optimisation hémodynamique per-CEC doit rester un objectif central de la prise en charge globale du patient en chirurgie cardiaque. Aussi, le monitoring de l'oxygénation tissulaire apparaît comme une piste intéressante car adapté aux particularités physiologiques de chaque patient (64). Il paraît donc intéressant de mettre en place un monitoring (continu) de l'oxygénation tissulaire (par le biais de la saturation veineuse en oxygène ou de la délivrance en oxygène) et de baser la gestion de la CEC et des paramètres hémodynamiques macrocirculatoires (dont la PAM), sur ces paramètres.

## II. Incidence de la DRACC

Notre étude retrouvait une incidence de DRACC de plus de 50%. Ce chiffre était supérieur à la plupart des études portant sur les DRACC qui retrouvent une incidence oscillant entre 5% et 40% (14,15,17,33).

Mais la grande majorité des travaux portant sur ce sujet ont utilisé, pour définir la DRACC, uniquement l'atteinte biologique avec une augmentation significative de la créatininémie; certains auteurs ont même considéré que les patients ayant développé une DRACC n'étaient que ceux ayant nécessité un recours à l'EER (17).

Or, notre étude retrouvait que plus de la moitié des patients DRACC+ (57%) étaient détectés par une atteinte isolée de la diurèse, sans modification significative de la créatininémie et seulement 5% avaient une atteinte biologique isolée. Nos résultats nous laissent ici penser que se baser uniquement sur la biologie pour détecter les patients DRACC+ sous-estimerait largement l'incidence de cette complication. On peut émettre l'hypothèse que l'hémodilution systématique après une CEC rendrait le dosage biologique de la créatininémie moins sensible pour détecter l'IRA en période postopératoire précoce (65).

Ainsi, nous nous sommes basés sur les dernières recommandations internationales concernant l'insuffisance rénale (KDIGO) qui préconisent de diagnostiquer l'IRA en se basant sur la créatininémie et/ou la diurèse horaire (52). Dans notre étude, chaque patient bénéficiant d'une CCV sous CEC était hospitalisé de façon systématique en réanimation postopératoire et bénéficiait d'une surveillance horaire de la diurèse, pratique habituelle du service dans lequel l'étude était menée. Ainsi, nous avons pu probablement détecter une très grande majorité des atteintes rénales postopératoires, aussi minimes soient-elles.

D'après les données de la littérature, la plupart des praticiens se basent sur la créatininémie pour détecter la DRACC, entraînant au minimum un retard dans le diagnostic, voire une absence de diagnostic pour des lésions rénales modérées, par manque de sensibilité (66). Il semble donc important de surveiller de manière rapprochée, la créatininémie mais aussi la diurèse horaire, afin de détecter toute atteinte rénale secondaire à la CEC. Le diagnostic de l'IRA, lorsqu'il est basé sur la diurèse horaire et/ou la créatininémie, est plus large, avec une meilleure sensibilité, et cela permettrait donc un traitement rapide et adapté, en vue de diminuer la morbidité liée à la DRACC (66).



### **III. Autres facteurs de risque de DRACC**

Notre étude a également permis de retrouver d'autres FDR de DRACC décrits dans la littérature, que l'on pouvait classer en facteurs préopératoires, peropératoires et postopératoires.

#### **A. Facteurs de risque préopératoires**

Certaines comorbidités présentées par le patient en préopératoire semblaient favoriser la survenue d'une DRACC.

##### **1. L'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle était associée à une augmentation du risque de DRACC et ceci était bien corrélé avec le fait que la PAM préopératoire élevée augmentait de manière significative et indépendante le risque d'atteinte rénale. L'HTA chronique peut en effet favoriser le développement de lésions des artères rénales, pouvant à elle seule altérer la filtration glomérulaire. De plus, l'HTA est à l'origine d'un déplacement vers la droite de la courbe d'autorégulation rénale pouvant en peropératoire favoriser une inadéquation entre apports et besoins en oxygène (51).

## 2. L'obésité

Un des autres éléments qui favorisait la survenue d'une DRACC était un IMC élevé. L'obésité est en effet un FDR clairement décrit dans la littérature (28). Plus généralement, les patients obèses sont plus à risque de développer une IRA due en particulier aux multiples comorbidités qu'ils présentent et aux remaniements structurels rénaux à bas bruit dont sont victimes ces patients.

## 3. L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive antérieure à la chirurgie est également décrite comme facteur favorisant l'IRA (9,16,35). Notre travail retrouvait ces résultats à la fois sur la notion d'épisodes de décompensation cardiaque antérieurs et sur le score NYHA. Cependant, peu de données existent pour expliquer les phénomènes physiopathologiques liant l'insuffisance cardiaque préopératoire et la DRACC. Il s'agit pourtant d'un FDR reconnu et utilisé dans tous les scores de risque de DRACC, y compris le score de Cleveland (54). On peut néanmoins penser que toute altération de la fonction cardiaque et donc du débit cardiaque altère la filtration glomérulaire par hypoperfusion relative et congestion veineuse.

## 4. Les diurétiques

Les patients habituellement traités par diurétiques avaient également plus de risques de développer une atteinte rénale postopératoire. Cette tendance retrouvée par nos résultats était retrouvée dans d'autres travaux de la littérature (27,35). On peut évoquer l'hypothèse de l'aspect néphrotoxique de doses inadaptées de diurétiques en préopératoire.

## 5. Les scores de risque

L'*EUROSCORE II* est un score de risque en chirurgie cardiaque élaboré par l'*European Association of Cardio-Thoracic Surgery*, ayant pour objectif d'estimer la mortalité opératoire (à 30 jours) après CCV selon les caractéristiques du patient et les modalités de la chirurgie (53). Dans notre étude, un score plus élevé était prédictif d'une DRACC. Ceci s'explique par le fait que l'*EUROSCORE II* est composé de critères prédictifs de mortalité postopératoire mais également prédictifs de DRACC (score NYHA, FEVG, nombre de procédures, atteinte rénale préopératoire, diabète).

Le score de Cleveland est un score prédictif de DRACC mis au point en 2005 par Thakar *et al.*(54). Il était également prédictif de DRACC dans la population de notre étude.

Ces scores de risque permettent d'évaluer le patient en préopératoire et permettent donc une information éclairée sur le risque encouru et plus précisément sur le risque de DRACC avec la possibilité de recours à l'EER en postopératoire. Un patient considéré à haut risque de DRACC dès la période préopératoire conduira le clinicien à être plus attentif aux FDR modifiables de DRACC en périopératoire, voire à solliciter une rediscussion médico-chirurgicale pour modifier la stratégie opératoire et réaliser un geste sans CEC.

## 6. Autres facteurs de risque

Certains FDR préopératoires de DRACC décrits dans de nombreux travaux n'étaient pas retrouvés par notre étude (diabète, défaillance rénale préopératoire âge du patient) (9,16,27,34,35). La définition de l'IRA que nous avons utilisée étant très large et sensible, cela pouvait rendre la détection de certains FDR plus difficile.

## **B. Facteurs de risque peropératoires**

Notre étude retrouvait également l'impact de certaines données peropératoires et per-CEC sur la survenue d'une DRACC.

### **1. Durée de CEC et de clampage aortique**

La durée de CEC et de clampage aortique étaient significativement plus élevées dans le groupe de patients qui présentaient une défaillance rénale post-CEC. La très grande majorité des études explorant les FDR de DRACC retrouvent la durée de CEC et/ou de clampage aortique parmi les facteurs influençant significativement l'apparition de cette défaillance (9,16,27,29,35).

Le flux sanguin non pulsatile au cours de la CEC, en entraînant une vasoconstriction rénale réflexe secondaire à l'hypoperfusion relative, entrainerait des lésions d'ischémie-reperfusion favorisant la défaillance du néphron (12). On peut aisément comprendre que plus ces phénomènes sont prolongés au cours de la CEC et du clampage aortique, plus le risque de DRACC est important.

Dans notre étude, le risque de DRACC était également significativement plus important si le nombre de procédures était supérieur ou égal à 3. Ce résultat s'inscrit dans la même réflexion ; plus le geste chirurgical est lourd, plus il est long et plus le recours à un flux non pulsatile est prolongé.

## 2. Les produits sanguins labiles

La transfusion était également dans notre travail associée à une augmentation du risque de DRACC.

Au cours de la CEC, le mélange du sang du patient avec le liquide d'amorçage est responsable d'une hémodilution majeure qui abaisse l'hématocrite (3). Celle-ci peut présenter certains avantages tels que la diminution de la viscosité sanguine et donc l'amélioration de la microcirculation. Cependant l'hémodilution n'est bénéfique que dans certaines limites et une hématocrite trop basse (aux alentours de 22%) s'est avérée être un facteur prédictif de morbi-mortalité postopératoire, et plus particulièrement de DRACC (31,67,68).

La correction de l'anémie par une transfusion n'est pas curative car, à valeur similaire de l'hématocrite, les patients transfusés présentent systématiquement une péjoration de leur fonction rénale par rapport à ceux qui ne sont pas transfusés ; leur mortalité est plus élevée et leur incidence d'IRA plus importante (31,69). L'anémie aggrave donc la situation mais la transfusion, au lieu de la corriger, ajoute un facteur délétère supplémentaire. Ces effets néfastes sur la fonction rénale de la transfusion de culots globulaires, et plus généralement de produits sanguins labiles, étaient bien retrouvés par nos résultats.

### 3. Les antifibrinolytiques

La production de plasmine et l'activation excessive de la fibrinolyse sont caractéristiques de la CEC et l'utilisation de substances antifibrinolytiques pour contrecarrer ces effets est systématique. En pratique clinique, ils diminuent les pertes sanguines de 30% et les reprises chirurgicales pour hémorragie de 60% (70). Leur utilité en CCV n'est donc plus débattue.

L'aprotinine, utilisée dès la fin des années 80, a été retirée du marché depuis 2007 à cause d'un excès de DRACC, de complications cardiaques et de décès (70,71). Son utilisation a été remplacée par l'acide tranexamique en tant que substance antifibrinolytique. Notre étude retrouvait une association significative entre la dose d'acide tranexamique administrée au cours de la chirurgie et la DRACC. Néanmoins, l'acide tranexamique apparaît clairement dans la littérature comme diminuant le risque de DRACC, en comparaison de l'aprotinine (70,71). Les doses à utiliser ne font cependant pas l'objet de recommandations et on peut légitimement se demander dans quelle mesure les doses administrées ne sont pas néphrotoxiques. En effet, dans le cadre du *péri-partum*, l'acide tranexamique a été décrit comme favorisant le développement d'IRA (72). Ainsi, il serait intéressant de mener une étude en chirurgie cardiaque, comparant fortes vs faibles doses d'acide tranexamique et leur influence sur la fonction rénale postopératoire.

## C. Facteurs de risque postopératoires

### 1. Les catécholamines

Le recours à un support hémodynamique par des catécholamines (noradrénaline et dobutamine pour notre travail) était à l'origine d'une incidence plus importante de DRACC. Dans notre étude, étaient plus à risque de développer une DRACC, les patients qui bénéficiaient de l'utilisation de catécholamines à leur arrivée en réanimation ou sur les trois premiers jours de suivi en réanimation postopératoire. De même, l'utilisation de dobutamine en peropératoire, avant ou après la CEC, était significativement associée à la DRACC.

Parallèlement, l'état de choc postopératoire précoce était fortement associé au développement d'une DRACC précoce et représentait en analyse multivariée, un FDR indépendant de DRACC en multipliant son risque de survenue par plus de 6.

Ces facteurs étaient associés à la DRACC dans plusieurs travaux de la littérature (27,31). Il reste cependant difficile de faire la part des choses entre les lésions tissulaires rénales entraînées par l'utilisation des catécholamines et celles causées par l'hypoxie tissulaire secondaire à l'état de choc en lui-même.

## 2. Autres facteurs de risque postopératoires

Parmi les autres facteurs de risque postopératoire, l'injection de produits de contraste iodés était associée à la DRACC en analyse univariée. Plusieurs études ont retrouvé une influence significative sur la survenue d'une DRACC, de la réalisation d'une coronarographie avec injection de produits de contraste en préopératoire (37,38). La plupart des travaux semblent en effet s'intéresser aux effets de l'injection de produits de contraste en préopératoire mais pas à la phase postopératoire précoce.

Parmi les autres FDR postopératoires recherchés par notre travail, le sepsis, l'utilisation d'antibiotiques néphrotoxiques et la nécessité d'un support par ECMO ne semblaient favoriser qu'une atteinte rénale sévère à très sévère (au minimum stade II de la classification KDIGO).

Dans notre étude, les patients présentant une DRACC dans les trois premiers jours postopératoires bénéficiaient plus souvent d'un remplissage vasculaire ou d'un traitement par diurétiques, au cours de ces trois jours de suivi. Il était cependant difficile d'interpréter ces résultats : ces thérapeutiques avaient pu être instaurées par le médecin en réponse à une oligurie mais il était également possible de penser que les diurétiques et certains produits de remplissage vasculaire pouvaient avoir à eux seuls un pouvoir néphrotoxique à l'origine d'une péjoration de la fonction rénale.



#### **IV. Influence de la DRACC sur le pronostic**

Dans notre travail, la DRACC était associée à des durées de ventilation et d'hospitalisation prolongées. La DRACC est, en effet, décrit dans la littérature comme un facteur de risque indépendant de morbidité postopératoire et d'augmentation des dépenses de santé (10,22).

L'IRA est également à l'origine d'une augmentation de la mortalité, à la fois en réanimation mais aussi en postopératoire de CCV (11,13). Ce résultat n'était pas mis en évidence par notre travail : si le nombre de patients décédés était plus important chez les patients ayant développés une DRACC, cette différence n'était pas significative. Le fait que le décès soit un événement rare dans notre population peut expliquer l'absence de significativité de ce résultat.

#### **V. Forces, limites et perspectives**

Notre étude permettait de souligner l'importance de la PAM au cours de la CEC sur le pronostic des patients, en particulier concernant la fonction rénale postopératoire. Plus précisément, ce travail de recherche a mis en évidence l'impact de la PAM préopératoire sur l'incidence de la DRACC. Cette étude était, à notre connaissance la seule à étudier l'impact de la différence de PAM sur la survenue d'une DRACC, sur une population aussi représentative de la population rencontrée en CCV (l'étude de Kanji *et al.* ne s'intéressant qu'à des patients à haut risque de DRACC) (45).

Les résultats de cette étude prospective de cohorte menée sur une population représentative de la population de CCV pouvaient être extrapolés à une très grande

majorité des patients pris en charge en CCV : les critères d'exclusion étaient en effet très spécifiques et précis et n'entraînaient qu'un faible taux d'exclusion (8% des patients inclus).

Cette étude permettait également de souligner l'impact des comorbidités du patient sur l'incidence des DRACC. En particulier, elle mettait en évidence l'impact majeur que l'hypertension artérielle préopératoire avait sur le risque de défaillance rénale post-CEC. Ainsi, les lésions rénales préexistantes du patient, en particulier causées par l'HTA, semblent jouer un rôle prépondérant dans le développement des DRACC.

Cependant, et cela semble être la limite la plus importante de notre étude, le développement d'une IRA est un phénomène complexe et surtout multifactoriel. Comme nous l'avons partiellement montré, de nombreux facteurs ont un impact sur la fonction rénale et peuvent favoriser le développement d'une DRACC. Ainsi, avoir pour ambition d'étudier un FDR et le caractère indépendant de celui-ci sur le développement d'une DRACC semble très difficile. En effet, les FDR de défaillance rénale sont tellement nombreux en préopératoire, peropératoire et postopératoire de CCV, qu'il semble quasiment impossible d'étudier l'impact indépendant d'un FDR, en s'affranchissant de l'effet de tous les autres FDR.

En ce sens, il nous a été impossible de montrer, de manière statistiquement significative que le delta PAM était un FDR indépendant de défaillance rénale.

Notre étude comportait également d'autres limites. Il s'agissait d'une étude monocentrique et observationnelle, la rendant par nature sujette aux biais. Elle a

ainsi pu être exposée à un biais de sélection ; par exemple, certains anesthésistes-réanimateurs pouvaient éviter d'inclure des patients dits « lourds » dans notre étude, considérant que le temps passé à remplir notre cahier de recueil était un temps où le patient ne bénéficiait pas de la même attention. Cet aspect « aléatoire » de l'inclusion des patients dans l'étude était illustré par le *flow chart* qui montrait que sur la période d'inclusion, seulement la moitié des patients pouvant potentiellement être analysés avaient été inclus dans l'étude, majorant le biais de sélection.

Une autre limite à notre étude est le fait qu'un pourcentage important de patients avait développé une DRACC, pourcentage non retrouvé jusqu'à ce présent dans la littérature. Si cela s'explique facilement par le fait que nous ayons détecté les DRACC en nous basant à la fois sur la créatininémie mais aussi sur la diurèse horaire, il persiste cependant une telle différence avec la plupart des études que nos résultats peuvent paraître difficiles à extrapoler. Ce travail a néanmoins permis de mettre en évidence que se baser uniquement sur la biologie pour détecter une DRACC semble être peu sensible.

Dans notre étude, les patients devaient être suivis sur les 3 premiers jours postopératoires pour détecter une DRACC. Or, les patients ayant des suites opératoires simples pouvaient être transférés, dès J1 ou J2, dans un service conventionnel de chirurgie, où le monitoring horaire de la diurèse n'était pas assuré, entraînant un biais de suivi.

Cette période de suivi de 3 jours permettait de détecter la plupart des DRACC mais cela entraînait une augmentation des facteurs de confusion. En effet, l'objectif principal de notre étude étant d'analyser l'influence de la gestion hémodynamique au cours de la CEC sur la fonction rénale, un suivi de 3 jours exposait les patients à

certaines facteurs postopératoires (recueillis dans notre étude) pouvant entraîner une péjoration de la fonction rénale. Ainsi, une DRACC développée à J3 pouvait être le résultat d'une phase postopératoire précoce compliquée, majorant donc le biais de confusion.

Ainsi, le diagnostic précoce de la DRACC semble être un élément central dans le cadre de l'amélioration du pronostic des patients bénéficiant de CCV sous CEC. Notre étude a réussi à montrer que la créatininémie ne semble pas être un critère suffisant pour détecter ces patients précocement.

Depuis quelques années, de nouveaux biomarqueurs de l'IRA sont décrits et semblent offrir la promesse d'un diagnostic précoce de l'IRA et d'une stratification du risque (73,74). La  *$\pi$ -glutathione-S-transférase*, la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) urinaire, le taux sanguin de cystatine C en sont des exemples et offrent des perspectives intéressantes dans le diagnostic précoce des DRACC.

## CONCLUSION

La défaillance rénale associée à la chirurgie cardiaque apparaît donc comme un enjeu primordial de la prise en charge périopératoire des patients en CCV, avec un impact majeur sur la morbi-mortalité des patients et les dépenses de santé (4). Elle augmente la durée d'hospitalisation des patients et le risque de mortalité, et cela se vérifie même pour une atteinte modérée de la fonction rénale (20). Parallèlement, une EER précoce et agressive améliorerait le pronostic des patients atteints de DRACC (75). En ce sens, la détection précoce de toute atteinte rénale en postopératoire constitue une des priorités de la prise en charge anesthésique et réanimatoire des patients de CCV. Cependant, les résultats de notre travail montrent que le diagnostic d'une atteinte rénale par le biais du taux de créatinine n'est pas suffisamment sensible et ne permet pas de détecter tous les patients présentant une péjoration de leur fonction rénale. Sur le plan clinique, mettre en place un monitoring systématique de la diurèse horaire en postopératoire précoce de CCV semble être un élément important pour permettre une action thérapeutique précoce adaptée. Les nouveaux biomarqueurs semblent également être une piste intéressante pour permettre le diagnostic précoce de la DRACC (73).

Notre étude a permis de montrer que le delta de PAM était associé à la DRACC mais pas de prouver qu'il s'agissait d'un FDR indépendant de défaillance rénale. Néanmoins, la PAM préopératoire apparaissait dans nos résultats comme un FDR indépendant de DRACC. L'état préopératoire du patient et ses comorbidités apparaissent donc comme un élément clé dans l'évaluation du risque du patient en préopératoire. Ainsi, les scores de risque (tel que l'*EUROSCORE* et le score de

Cleveland) sont des outils précieux pour détecter les patients à risque de développer une IRA en postopératoire. En pratique clinique, un patient présentant par exemple un score de Cleveland élevé pourrait bénéficier d'une réévaluation médico-chirurgicale adaptée à ses comorbidités avec une adaptation du projet thérapeutique en prenant en compte la balance bénéfices-risques. Ainsi, si le risque de DRACC paraît trop important, l'équipe médico-chirurgicale pourrait, en concertation, et si cela est réalisable, décider de modifier le projet thérapeutique du patient : la chirurgie sans CEC, les procédures endovasculaires, la mini-CEC ou le maintien d'une pulsatilité au cours de la CEC sont par exemple des techniques qui semblent diminuer le risque de DRACC (43,76).

Si la prise en compte des comorbidités du patient est primordiale dans l'évaluation du risque rénal des patients en CCV, la gestion des données peropératoires semblent également être importante. Pourtant, au vu des résultats de notre étude, baser son raisonnement uniquement sur la PAM au cours de la CEC ne semble pas être la stratégie la plus efficace dans le cadre d'une stratégie de néphroprotection. Ainsi, les données d'oxygénation tissulaire (telles que la saturation veineuse centrale en oxygène ou la délivrance en oxygène), en reflétant les effets sur la perfusion tissulaire de l'hémodynamique macrocirculatoire mais aussi microcirculatoire, sont probablement des paramètres de monitoring plus fins. Le monitoring continu de ces paramètres pourrait donc permettre une gestion plus précise des patients au cours de la CEC, avec probablement un meilleur devenir de ces patients en postopératoire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS - Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles 2014
2. Mauermann WJ. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 3rd Edition.: Anesthesiology. 2008;108(4):766- 7.
3. Pac - Précis d'anesthésie cardiaque 2013.
4. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1(1):43- 51.
5. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med. 1983; 74(2):243- 8.
6. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2002; 39(5):930- 6.
7. Lautrette A, Aniot J, Souweine B. Pronostic à long terme de la défaillance rénale aiguë en réanimation. Réanimation. 2014; 23(6):595- 602.
8. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tønnesen E, Jespersen B, Sørensen HT. One-year mortality among Danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study. Crit Care. 2012; 16(4):R124.
9. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(5):1158- 62.
10. Bove T, Monaco F, Covello RD, Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2009; 1(3):13- 21.
11. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. JAMA. 2005; 294(7):813- 8.
12. Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. Perfusion. 2006; 21(4):209- 13.
13. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004; 18(4):442- 5.
14. Kolli H, Rajagopalam S, Patel N, Ranjan R, Venuto R, Lohr J, et al. Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ren Fail. 2010; 32(9):1066- 72.

15. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(4).
16. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med.* 1998; 128(3):194- 203.
17. Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(2):283- 93.
18. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs.* 2008; 31(2):158- 65.
19. Chertow MD, Glenn M, Levy MD, Hammermeister MD, Grover MD, Daley MD. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998; 104(4):343- 8.
20. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(6):1597- 605.
21. Swaminathan M, Hudson CCC, Phillips-Bute BG, Patel UD, Mathew JP, Newman MF, et al. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(4):1098- 104.
22. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(6):1970- 4.
23. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009; 119(18):2444- 53.
24. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough P, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs.* 2008; 31:166- 78
25. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med.* 2008; 23(1):3- 18.
26. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(1):19- 32.



27. Lombardi R, Ferreiro A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail.* 2008; 30(2):155- 60.
28. Kumar AB, Zimmerman M, Suneja M. Obesity and post-cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a single-center retrospective analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28(3):551 - 6.
29. Taniguchi FP, Souza AR de, Martins AS. Cardiopulmonary bypass time as a risk factor for acute renal failure. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007; 22(2):201 - 5.
30. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005; 112(9 suppl):I-270-I-275.
31. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery focus on modifiable risk factors. *Circulation.* 2009; 119(4):495- 502.
32. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(3):906- 12.
33. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion.* 2002; 17(6):401 - 6.
34. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared J-P, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005; 67(3):1112- 9.
35. Perez-Valdivieso JR, Monedero P, Vives M, Garcia-Fernandez N, Bes-Rastrollo M. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. *BMC Nephrol.* 2009; 10:27.
36. Sirvinskas E, Andrejaitiene J, Raliene L, Nasvytis L, Karbonskiene A, Pilvinis V, et al. Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis. *Perfusion.* 2008; 23(6):323- 7.
37. Duca DD, Iqbal S, Rahme E, Goldberg P, Varennes B de. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(4):1264- 71.
38. Kim K, Joung K-W, Ji S-M, Kim J-Y, Lee E-H, Chung C-H, et al. The effect of coronary angiography timing and use of cardiopulmonary bypass on acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 1:8.
39. Di Tomasso N, Monaco F, Landoni G. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015; 29(2):151- 61.

40. Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1).
41. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass: a randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110(5):1302- 14.
42. Charlson ME, Peterson JC, Krieger KH, Hartman GS, Hollenberg JP, Briggs WM, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass II: a randomized trial comparing intraoperative high versus customized mean arterial pressure. *J Card Surg.* 2007; 22(6):465- 72.
43. Sievert A, Sestino J. A meta-analysis of renal benefits to pulsatile perfusion in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2012; 44(1):10- 4.
44. Aronson S, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Fontes M, Gaca J, Mathew JP, et al. The association of postcardiac surgery acute kidney injury with intraoperative systolic blood pressure hypotension. *Anesthesiol Res Pract.* 2013; 1:7.
45. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, et al. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg.* 2010; 5:71.
46. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2013; 41(2):464- 71.
47. Kandler K, Jensen ME, Nilsson JC, Møller CH, Steinbrüchel DA. Arterial pressure during cardiopulmonary bypass is not associated with acute kidney injury. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59(5):625- 31.
48. Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg.* 2009; 108(5):1394- 417.
49. Azau A, Markowicz P, Corbeau JJ, Cottineau C, Moreau X, Baufreton C, et al. Increasing mean arterial pressure during cardiac surgery does not reduce the rate of postoperative acute kidney injury. *Perfusion.* 2014; 29(6):496- 504.
50. Magruder JT, Dungan SP, Grimm JC, Harness HL, Wierschke C, Castillejo S, et al. Nadir oxygen delivery on bypass and hypotension increase acute kidney injury risk after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(5):1697- 703.
51. Almeida JB, Saragoça MA, Tavares A, Cezareti ML, Draibe SA, Ramos OL. Severe hypertension induces disturbances of renal autoregulation. *Hypertension.* 1992; 19(2Suppl):II279-283.

52. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120(4):179- 84.
53. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41(4):734- 45.
54. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(1):162- 8.
55. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 1999; 28(5):964- 74.
56. Bartels C, Gerdes A, Babin-Ebell J, Beyersdorf F, Boeken U, Doenst T, et al. Cardiopulmonary bypass: evidence or experience based? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124(1):20- 7.
57. Haute Autorité de Santé - Des recommandations pour améliorer la sécurité de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque; 2016.
58. Baker RA, Bronson SL, Dickinson TA, Fitzgerald DC, Likosky DS, Mellas NB, et al. Report from AmSECT's international consortium for evidence-based perfusion: american society of extracorporeal technology standards and guidelines for perfusion practice. *J Extra Corpor Technol.* 2013; 45(3):156- 66.
59. Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, Schulman SR, Frasco PE, Croughwell ND, et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1993; 76(4):849- 65.
60. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg.* 1987; 66(9):825- 32.
61. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation.* 1976; 53(4):720- 7.
62. Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, Paulson OB. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth.* 1995; 75(1):51- 4.
63. Hill SE, Wermeskerken GK van, Lardenoye J-WH, Phillips-Bute B, Smith PK, Reves JG, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part I. In-hospital mortality. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69(4):1070- 5.
64. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Nguyen DN, Spapen HD. Alleviating central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>): a new approach of kidney protection after cardiac surgery? *Crit Care.* 2015; 19:359.
65. Takaki S, Shehabi Y, Pickering JW, Endre Z, Miyashita T, Goto T. Perioperative change in creatinine following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is

- useful in predicting acute kidney injury: a single-centre retrospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 21(4):465- 9.
66. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care Lond Engl.* 2016; 20(1):187.
  67. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(6):1438- 50.
  68. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(3):784- 91.
  69. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.* 2005; 33(8):1749- 56.
  70. Brown JR, Birkmeyer NJO, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation.* 2007; 115(22):2801- 13.
  71. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fries S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008; 358(22):2319- 31.
  72. Jonard M, Ducloy-Bouthors A-S, Boyle E, Aucourt M, Gasan G, Jourdain M, et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care.* 2014; 4:36.
  73. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Bagshaw SM, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail.* 2015; 37(3):408- 16.
  74. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(5):905- 14.
  75. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RRV, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26(5):1027- 31.
  76. Benedetto U, Luciani R, Goracci M, Capuano F, Refice S, Angeloni E, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass and acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88(2):529- 35.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Classification des stades de la maladie rénale chronique (HAS)

(exclusion des patients stade V)

Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

### Annexe 2 : Classification KDIGO de l'insuffisance rénale

Tableau 1 Classification KDIGO, RIFLE et AKIN de l'Acute Kidney Injury (AKI)				
KDIGO	Créatinine plasmatique	Diurèse	Classification RIFLE	Classification AKIN
Stade 1	≥ 26,5 µmol/l en 48h ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base au cours des sept derniers jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h à 12 h	<i>Risk</i>	AKIN 1
Stade 2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base au cours des sept derniers jours	< 0,5 ml/kg/h pendant ≥ 12h	<i>Injury</i>	AKIN 2
Stade 3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base au cours des sept derniers jours ou créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/L ou mise en route de l'épuration extrarénale	< 0,3 ml/kg/h pendant ≥ 24 h ou anurie pendant ≥ 12 h	<i>Failure</i>	AKIN 3

### Annexe 3 : Score ASA (ASA Physical Status Classification System)

- 1 : Patient normal
- 2 : Patient avec anomalie systémique modérée
- 3 : Patient avec anomalie systémique sévère
- 4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
- 5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
- 6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

**Annexe 4 : Score de Cleveland (noté sur 17 points)**

Facteur de risque	Points
Sexe féminin	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Fraction d'éjection du ventricule gauche <35%	1
Utilisation préopératoire d'un ballon de CPIA	2
BPCO	1
Diabète insulino-requérant	1
Chirurgie cardiaque antérieure	1
Chirurgie en urgence	2
Chirurgie valvulaire uniquement	1
Pontage aorto-coronarien + chirurgie valvulaire	2
Autre chirurgie cardiaque	2
Créatininémie préopératoire entre 1.2 et <2.1 mg/dl	2
Créatininémie préopératoire $\geq 2.1$	5

**AUTEUR : Nom : DE VITA**

**Prénom : Mathieu**

**Date de Soutenance : 07 octobre 2016**

**Titre de la Thèse : VARIATIONS PERIOPERATOIRES DU DELTA DE PRESSION ARTERIELLE MOYENNE ET DEFAILLANCE RENALE AIGUE EN CHIRURGIE CARDIAQUE**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Chirurgie Cardiaque**

**DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés :** insuffisance rénale aiguë – chirurgie cardiaque – circulation extra-corporelle – pression artérielle moyenne – delta de pression artérielle

**Contexte:** La défaillance rénale aiguë associée à la chirurgie cardiaque (DRACC) est d'origine multifactorielle. Elle est influencée par les variables hémodynamiques au cours de la circulation extra-corporelle (CEC). Mais il n'existe aucun consensus concernant la gestion appropriée de la pression artérielle moyenne (PAM) au cours de la CEC. Le but de notre étude était d'évaluer l'association entre le delta de PAM (la différence entre PAM préopératoire et PAM per-CEC) et la survenue précoce d'une DRACC.

**Méthode:** Il s'agit d'une étude prospective observationnelle descriptive et monocentrique (étude *DRACC-PAM*) portant sur des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC entre le 17 novembre 2015 et le 12 avril 2016 dans le service de CCV du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille. Les données étaient recueillies en périopératoire à partir d'un dossier de recueil complété par les anesthésistes-réanimateurs, et à partir de données informatisées (logiciels Diane® et Cirus®). La DRACC était définie selon la classification KDIGO en se basant sur la diurèse horaire et la créatininémie dans les 3 premiers jours postopératoires.

**Résultats:** Sur 276 patients inclus, 149 (54%) présentaient une DRACC. Le delta de PAM était significativement différent entre les patients des deux groupes (32 vs 41 mmHg;  $p < 0,0001$ ), comme la PAM préopératoire (91 vs 102 mmHg;  $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, les facteurs de risque (FDR) indépendants de DRACC étaient : une PAM préopératoire supérieure à 95 mmHg, OR 8,33 [4,61-15,04], l'utilisation de diurétiques en préopératoire, OR 3,06 [1,66-5,65] et un état de choc postopératoire, OR 6,6 [2,29-19,01].

**Conclusion:** Le delta de PAM était associé à la DRACC mais il ne s'agissait pas d'un FDR indépendant. La PAM préopératoire apparaissait comme un FDR indépendant de DRACC. Plus que le delta-PAM, il semble que les lésions rénales secondaires à l'hypertension artérielle préopératoire aient plus d'influence sur le développement de la DRACC.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE, Monsieur le Professeur André VINCENTELLI**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Guillaume LEROY**