



HAL
open science

L'index de résistance vasculaire rénal et le dosage du Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin sont ils des marqueurs d'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque ?

Noémie Audren

► To cite this version:

Noémie Audren. L'index de résistance vasculaire rénal et le dosage du Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin sont ils des marqueurs d'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque ?. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00685120

HAL Id: dumas-00685120

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00685120v1>

Submitted on 4 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012

N°

**L'index de Résistance vasculaire rénal et le dosage du Neutrophil
Gelatinase Associated Lipocalin sont ils des marqueurs d'insuffisance
rénale aigue après chirurgie cardiaque**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

Le 26 mars 2012

Pour l'obtention du

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Noémie AUDREN

Née le 1^{er} avril 1982 à Grenoble

Devant le jury composé de :

Président de jury :	Pr. Pierre ALBALADEJO	Professeur Universitaire
Directrice de thèse :	Dr. Geraldine. DESSERTAINE	Praticien Hospitalier
Membres du jury :	Pr. Philippe. ZAOUI	Professeur Universitaire
	Pr Ivan. BRICAULT	Professeur Universitaire
	Pr Patrice. FAURE	Professeur Universitaire en Pharmacie
	Pr. Jean François PAYEN DE LA GARANDERIE	Professeur Universitaire

Liste des Professeurs Universitaires et des Praticiens Hospitaliers

Université Joseph Fourier

Faculté de Médecine de Grenoble

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté de Médecine :

Monsieur le Professeur Jean-Paul ROMANET

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

ALBALADEJO	Pierre	Clinique d'Anesthésie
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Clinique de Chirurgie et de l'Urgence
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Médicale
BAGUET	Jean-Philippe	Clinique de Cardiologie / Hypertension Artérielle
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Clinique Médecine Légale
BAUDAIN	Philippe	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
BEANI	Jean-Claude	Clinique Dermatologie, Vénérologie, Photobiologie Allergologie
BENHAMOU	Pierre-Yves	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education Thérapeutique
BERGER	François	Oncologie Médicale
BLIN	Dominique	Clinique Chirurgie Cardiaque
BOLLA	Michel	Centre Coord. Cancérologie
BONAZ	Bruno	Clinique Hépatogastro Entérologie
BOSSON	Jean-Luc	Dpt de Méthodologie de l'Information de Santé
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'Adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Dpt Anatomie et Cytologie Pathologiques
BRICAULT	Ivan	Radiologie et Imagerie Médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Clinique de Chirurgie Vasculaire et Thoracique
BRIX	Muriel	Clinique Chirurgie Maxillo-Faciale
CAHN	Jean-Yves	Cancérologie
CARPENTIER	Patrick	Clinique Médecine Vasculaire
CARPENTIER	Françoise	Clinique Urgence
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stéphan	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education Thérapeutique / Endocrinologie
CHAFFANJON	Philippe	Clinique Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne
CHAVANON	Olivier	Clinique de Chirurgie Cardiaque
CHIQUET	Christophe	Clinique Ophtalmologique
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Dpt d'Innovations Technologiques
COHEN	Olivier	Délégation – HC Forum
COUTURIER	Pascal	Clinique Médecine Gériatrique
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Dpt Médecine et Santé du Travail
DEBILLON	Thierry	Clinique Réa. et Médecine Néonatale
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de Médecine Légale
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale
DESCOTES	Jean-Luc	Clinique Urologie
ESTEVE	François	Dir Equipe 6 U836 – ID17 / ESRF
FAGRET	Daniel	Clinique de Médecine Nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Clinique de Chirurgie Digestive et de l'Urgence
FAVROT	Marie-Christine	Dpt de Biologie Intégrée / Cancérologie
FERRETTI	Gilbert	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	Clinique Nutrition Artificielle
FRANCOIS	Patrice	Dpt de Veille Sanitaire
GARNIER	Philippe	Surnombre
GAUDIN	Philippe	Clinique de Rhumatologie
GAY	Emmanuel	Clinique Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie Infantile
HALIMI	Serge	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition
HOMMEL	Marc	Clinique de Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Département Génétique et Procréation
JUVIN	Robert	Clinique de Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Clinique de Neurologie
KRACK	Paul	Clinique de Neurologie

KRAINIK	Alexandre	Clinique Neuroradiologie et IRM
LANTUEJOUL	Sylvie	Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
LE BAS	Jean-François	Clinique Neuroradiologie et IRM
LEBEAU	Jacques	Clinique Chir. Maxillo-Faciale
LECCIA	Marie-Thérèse	Clinique Dermatologie Vénérologie Photobiologie Allergologie
LEROUX	Dominique	Département Biologie et Pathologie de la Cellule
LEROY	Vincent	Clinique d'Hépatogastroentérologie
LETOUBLON	Christian	Clinique Chirurgie Digestive et Urgence
LEVERVE	Xavier	Laboratoire Thérapeutique UFR Biologie
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie ADN
MACHECOURT	Jacques	Clinique de Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Clinique Chirurgie Vasculaire et Thoracique
MAITRE	Anne	Médecine du Travail EPSP / Dpt de Biologie Intégrée
MASSOT	Christian	Clinique Médecine Interne
MAURIN	Max	Département des Agents Infectieux / Bactériologie
MERLOZ	Philippe	Clinique Chir. Orthopédie Traumatologie
MORAND	Patrice	Dpt des Agents Infectieux / Virologie
MOREL	Françoise	
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie Physiologie
MOUSSEAU	Mireille	Oncologie Médicale
MOUTET	François	Chir. Plastique et Reconstructrice et Esthétique
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Clinique Réanimation
PELLOUX	Hervé	Département des Agents Infectieux Parasitologie et Mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Clinique Physiologie Sommeil et Exercice
PERENNOU	Dominique	Clinique MPR
PERNOD	Gilles	Clinique de Médecine Vasculaire
PIOLAT	Christian	Clinique de Chirurgie Infantile
PISON	Christophe	Clinique Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Clinique Médicale Pédiatrie
POLACK	Benoît	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
POLLAK	Pierre	Neurologie
PONS	Jean-Claude	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Clinique Urologie
REYT	Emile	Clinique ORL
RIGHINI	Christian	Clinique ORL
ROMANET	Jean-Paul	Clinique Ophtalmologique
SARAGAGLIA	Dominique	Clinique Orthopédique et Traumatologie
SCHAAL	Jean-Patrick	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
SCHMERBER	Sébastien	Clinique ORL
SEIGNEURIN	Daniel	Dpt Anatomie et Cytologie Pathologiques
SEIGNEURIN	Jean-Marie	
SELE	Bernard	Dpt Génétique et Procréation
SESSA	Carminé	Chirurgie Thoracique Vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Clinique Infectiologie
TIMSIT	Jean-François	Clinique Réanimation Médicale
TONETTI	Jérôme	Clinique Orthopédique et Traumatologie
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire
VANZETTO	Gérald	Clinique de Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et Traitement de l'Image
ZAOUI	Philippe	Clinique Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Clinique Hépatogastroentérologie

Maîtres de Conférence Universitaires – Praticiens Hospitaliers

BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie
BRIOT	Raphaëlle	Départ. De Cancérologie et d'Hématologie
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique
CROIZE	Jacques	Bactériologie – Virologie
DERANSART	Colin	Cancérologie et Hématologie
DETANTE	Olivier	Neurologie LAPSEN
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale
FAURE	Anne-Karen	Département de Génétique et Procréation
FAURE	Julien	Département Génétique et Procréation
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique Thérapie Cellulaire
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine Interne Gériatrique
GILLOIS	Pierre	Information et Informatique Médicale
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (IRM)
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du Développement et de la Reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
LABARERE	José	Dpt de Veille Sanitaire
LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire
LARDY	Bernard	Laboratoire d'Enzylogie
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. Explorations Fonctionnelles Cardio-Respiratoires
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, Economie de la Santé (Mal. Inf.)
MAUBON	Danièle	Département des Agents Infectieux Parasitologie Mycologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'Innovations Technologiques
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie
PASQUIER	Dominique	UM Ana. Path.
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale
RAY	Pierre	Génétique BDR
RENVERSEZ	Jean-Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire
RIALLE	Vincent	Information et Informatique Médicale
SATRE	Véronique	Génétique Chromosomique
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	UM Diagnostic et Recherche Granulomatose Septique
TAMISIER	Renaud	Physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales

Remerciements

Au président de thèse,

Monsieur le Professeur Albaladejo,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Votre soutien, votre écoute et vos conseils m'ont été précieux lors de la préparation de ce travail, et je vous remercie de m'avoir fait confiance quant à sa réalisation. Tout au long de ces années d'internat votre pédagogie et votre savoir ont largement participé à ma formation, ce dont je vous suis particulièrement reconnaissante. Enfin pour l'écoute attentive que vous m'avez apportée et votre soutien pour mes projets professionnels, soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Patrice Faure,

Pour votre expertise dans le domaine de la biologie et pour vos précieux conseils lors de l'élaboration de ce travail, veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Ivan Bricault,

Pour le temps passé à mes côtés lors de mon apprentissage de l'échographie, pour vos conseils lors de l'écriture de ce projet de thèse, et votre patience, soyez assuré de toute ma gratitude et veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Philippe Zaoui,

Pour votre expertise néphrologique, pour vos conseils et votre aide précieuse lors de l'élaboration du protocole de recherche, veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Jean François Payen de la Garanderie,

Pour votre pédagogie, vos conseils et votre enseignement lors de ces cinq années d'internat. Vous m'avez aidée à progresser et à apprendre mon métier, et vous m'avez permis de réaliser mes projets professionnels, soyez assuré de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Géraldine Dessertaine,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour l'avoir relu et commenté avec attention, pour ta disponibilité et ta gentillesse au quotidien reçois l'expression de mes sincères remerciements. Mais également pour tes connaissances, ton enseignement, au bloc ou en réanimation et ta bonne humeur, parce qu'il est très enrichissant de travailler à tes côtés, et surtout parce que c'est un vrai plaisir de travailler avec toi. Avec toute mon amitié.

A ceux qui ont permis ce travail,

Au Docteur Michel Durand,

Pour ton enseignement et ton savoir médical, pour tout ce que tu m'as appris, pour ton aide précieuse et indispensable lors de l'analyse statistique, reçois l'expression de toute mon admiration.

A Madame Candice Trocmé,

Pour avoir réalisé l'ensemble des dosages, malgré le court délai, pour votre disponibilité et votre efficacité, recevez l'expression de mes sincères remerciements.

Au docteur Marine Rossi,

Pour ton aide lors de la réalisation nocturne des dopplers, pour ton investissement dans ce projet, ton soutien, et ta bonne humeur constante. Parce que tu m'as encouragée à choisir l'anesthésie il y a de longues années. Avec toute mon amitié.

Au docteur Delphine Rhem,

Pour avoir screené avec patience les feuilles d'anesthésie à la recherche des patients remplissant mes critères d'inclusion.

A Clotilde,

Pour avoir, avec Marine, réalisé les dopplers avec application lorsque je n'étais pas disponible mais surtout pour avoir pris soin de moi, comme de l'ensemble des internes, en ta qualité de responsable des internes. Avec toute mon amitié.

A l'ensemble de l'équipe de réanimation Cardio Vasculaire et Thoracique,

Pour votre participation à ce projet, pour avoir réalisé sans jamais oublier, l'ensemble des prélèvements nécessaires à ce travail et surtout pour votre accueil chaleureux.

Au Docteur Myriam Casez

Pour avoir corrigé l'anglais avec patience et efficacité malgré le court délai, pour ta gentillesse et ton enseignement depuis que je suis externe.

Aux personnes qui m'ont entourée pendant toutes ces années,

A Nico,

Pour l'assistance informatique et le soutien logistique...Parce que sans toi cette thèse ne serait pas là... Mais aussi pour nos voyages, le ski, tes petites attentions au quotidien, ton amour qui m'est très précieux, et surtout pour tout ce qu'il nous reste à partager. Parce que vivre à tes côtés c'est chaque jour un peu plus de bonheur...

A mes parents,

Pour votre soutien et vos encouragements depuis le début de ces longues études, pour m'avoir soutenue, sans faille, de la P1 à ce jour. Pour votre éducation, parce que vous m'avez appris à ne pas baisser les bras, à être curieuse de ce qui m'entoure, vous m'avez appris le partage et le respect des autres, parce que si je suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous...

A mes p'tits frères,

Yann et Hervé, parce que la vie en famille c'est toujours mieux à 3... Les longs voyages en voiture sont plus drôles et mouvementés et il n'y a qu'avec vous qu'on puisse faire des concours de BD... Parce qu'à Bordeaux, Paris, en Espagne, en Ecosse, en Inde ou au Japon vous pouvez toujours compter sur la visite envahissante de votre grande sœur.

A ma grande famille,

Cousins, oncles et tantes, ma mémé... Merci à JR et Renée pour m'avoir transmis la passion de la médecine, à Solweig et sa famille nombreuse pour les ballades en montagne (encore merci d'éviter vaches et chiens avec moi), à ma mémé pour ta gentillesse, ton altruisme sans faille et ta générosité... Enfin à vous tous pour les joyeuses réunions de famille, les longues marches dans la gadoue au bord de la Marne, sur le sentier côtier de Carantec et à Versailles...

A la famille de Nico,

Ses parents, grands parents et ses frères qui m'ont accueillie chez eux avec une grande gentillesse.

A mes amis,

A mes amies d'enfance, celles que je connais depuis plus de 20 ans : Marion, Cécile et Amélie... 20 ans d'amitié, les premières sorties nocturnes, les premières vacances à la Grande Motte... ça ne s'oublie pas et c'est toujours un plaisir d'aller papoter en terrasse quand vous êtes de retour sur Grenoble...

A mes amies du collège,

Natacha et Lisa, à vos petites filles si mignonnes, nos vacances en Bretagne et nos longues heures passées au téléphone...

Aux amis de Médecine,

Pour les fêtes, les week-ends d'intégration, les vacances, les Chavannes, le ski,... Pour nos fous rires en TP de dissection, la ronéo,... mais surtout parce que au-delà de tout ça il y a de vrais amis sur qui on peut compter,

Vir, pour toutes tes petites paniques, tes larmes lors des grands moments, tes grandes idées altruistes, pour tous ces bons moments partagés entre copines mais aussi avec ton Ryry et ta petite Inès (c'est sûr ta fille elle est super intelligente...)

Marine, pour les quelques moments sportifs, les séances déjeuner sur ton balcon et papotage sur le canapé, parce que tu es Miss Glamour, toujours à 100 à l'heure, mais aussi parce que derrière tes bonnes manières (de comtesse) se cache un cœur en or et une générosité sans compter... Tu es toujours là pour tes amis qu'il s'agisse de faire la fête ou de consoler, et ça, ça n'a pas de prix.

Elsa, pour nos voyages au bout du monde, nos ballades en Bretagne et tes siestes dans les endroits les plus improbables du monde... Pour ton Simon débordant d'énergie et le petit deuxième que nous attendons tous avec impatience.

Audrey, pour tes petites attentions de tous les jours, notre voyage en Afrique et tous les souvenirs inracontables qui y sont associés, parce que venir passer un oral à Clermont est associé au plaisir de passer une soirée avec toi parce que tu as reconnu Pico sur mon invitation de thèse...

Alexis et Dodo, parce que c'est toujours un bon moment (le plus souvent haut savoyard) de venir manger chez vous, de croiser votre petite puce au détour d'une rue de l'île verte, de passer une journée au ski ou en rando avec vous...

Et tous les autres, Véro et Aurélien (le Burkina et ta bonne humeur), Marjolaine et Olivier, Clémentine Lio Hugo et Timothée (la famille Ricot au grand complet), Cissou et Simon (merci pour les Chavannes les déguisements fous, la bonne humeur et les cocktails), Matthieu le nouveau Parisien, Oliv', Steph et Oliv' malgré votre voyage au pays de la choucroute vous êtes parmi nous à chaque occasion, l'autre Mathieu, le clermontois, Domi et Arnaud,

A mes co-internes,

Avec qui nous avons passé de bons moments, parce que nous nous sommes parfois soutenus, mais surtout, le plus souvent nous avons passé de chouettes moments,

A l'équipe de l'hôpital Trousseau à Paris,

qui a accueilli la petite provinciale avec gentillesse,

aux Professeurs Isabelle Murat et Isabelle Constant, votre savoir, votre gentillesse et votre disponibilité m'ont impressionnée dès les premiers jours. On a rarement l'occasion de croiser des personnes telles que vous, recevez l'expression de toute mon admiration,

aux médecins, qui m'ont tant appris au jour le jour et m'ont tant fait aimer l'anesthésie pédiatrique

à mes co-internes parisiens, Viri, Michel, Seb... A chaque SFAR j'aurai toujours le plaisir de boire un café avec vous

A l'ensemble des personnes croisées au cours de ces 5 années,

Médecins, IADES, Infirmières, Chirurgiens et internes, pour les coups de gueule et les coups de cœur, pour m'avoir tant appris au quotidien, pour votre amitié,

A l'équipe du bloc de Pédiatrie

Pour votre accueil chaleureux, votre bonne humeur et votre dynamisme, malgré les difficultés je suis très heureuse de venir travailler avec vous dès le mois de mai.

Sommaire

GLOSSAIRE DES TERMES FRANÇAIS	14
--------------------------------------	-----------

GLOSSAIRE DES TERMES ANGLAIS	15
-------------------------------------	-----------

I. INTRODUCTION	16
------------------------	-----------

1. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE	17
--	----

2. LA CREATININE ET LES MARQUEURS CONVENTIONNELS D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE, UN DIAGNOSTIC RETARDE ?	18
--	----

3. CHIRURGIE CARDIAQUE ET INSUFFISANCE RÉNALE	20
---	----

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE APRES CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CIRCULATION EXTRACORPORELLE (TABLEAU 1)	20
---	----

MORBI-MORTALITE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE APRES CHIRURGIE CARDIAQUE	24
--	----

4. LES FACTEURS DE RISQUE CLINIQUES D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE POST OPERATOIRE	25
---	----

LES SCORES PREDICTIFS D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE POST CEC	26
--	----

5. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES PRECOCES D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE.....	27
--	----

LE NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)	27
--	----

LES AUTRES MARQUEURS BIOLOGIQUES PRECOCES D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE	28
---	----

6. L'INDICE DE RESISTANCE VASCULAIRE PARENCHYMEUX RENAL	29
---	----

MESURE DE L'INDEX DE RESISTANCE VASCULAIRE RENAL	29
--	----

PHYSIOPATHOLOGIE	30
------------------------	----

DETERMINANTS DE L'IR	31
----------------------------	----

UTILISATION DANS DIVERSES SITUATIONS	32
--	----

UTILISATION EN REANIMATION	32
----------------------------------	----

7. BUTS DE L'ÉTUDE	34
--------------------------	----

II. MATERIALS AND METHODS	35
----------------------------------	-----------

1. SUBJECT SELECTION	36
----------------------------	----

2. PROCEDURE.....	37
-------------------	----

3. RENAL RI MEASUREMENT	38
-------------------------------	----

4. BLOOD AND URINARY SAMPLES.....	39
-----------------------------------	----

5. STATISTICAL ANALYSIS	40
-------------------------------	----

III.	RESULTS	41
	DEMOGRAPHIC DATA	43
	OUTCOME	45
	RI MEASUREMENTS	46
	NGAL MEASUREMENT.....	50
	OTHER BIOLOGICAL MEASUREMENTS.....	53
	NGAL MEASUREMENTS COMBINED WITH RENAL RI	54
IV.	DISCUSSION	55
	DEMOGRAPHY, INCIDENCE OF AKI AND OUTCOME.....	56
	PREOPERATIVE RI MEASUREMENTS.....	57
	POSTOPERATIVE RI MEASUREMENTS.....	57
	NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) MEASUREMENTS	59
	COMBINATION OF RI AND NGAL	60
	OTHER BIOLOGICAL MEASUREMENTS	61
	CONCLUSION	62
V.	CONCLUSION	63
VI.	BIBLIOGRAPHY	66
VII.	SERMEN D'HIPPOCRATE	70

Glossaire des termes français

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CEC: Circulation extracorporelle

CPBIA : Contre Pulsion par Ballonnet Intra Aortique

EER : Epuration extra rénale

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IGS 2 : Indice de Gravité Simplifié 2

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

Glossaire des termes anglais

ACEI : Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitor

ACS : Acute Coronary Syndrome

AKI : Acute Kidney Injury

ARB: Angiotensin II Receptor Blockers

ARF: Acute Renal Failure

BMI: Body Mass Index

COPD: Chronic Obstructive pulmonary disease

CPB: Cardio Pulmonary Bypass

ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

IABP: Intra-aortic balloon pump

ICU: Intensive Care Unit

MAP: Mean Arterial Pressure

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

POD: Post Operative D

RRT: renal replacement Therapy

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

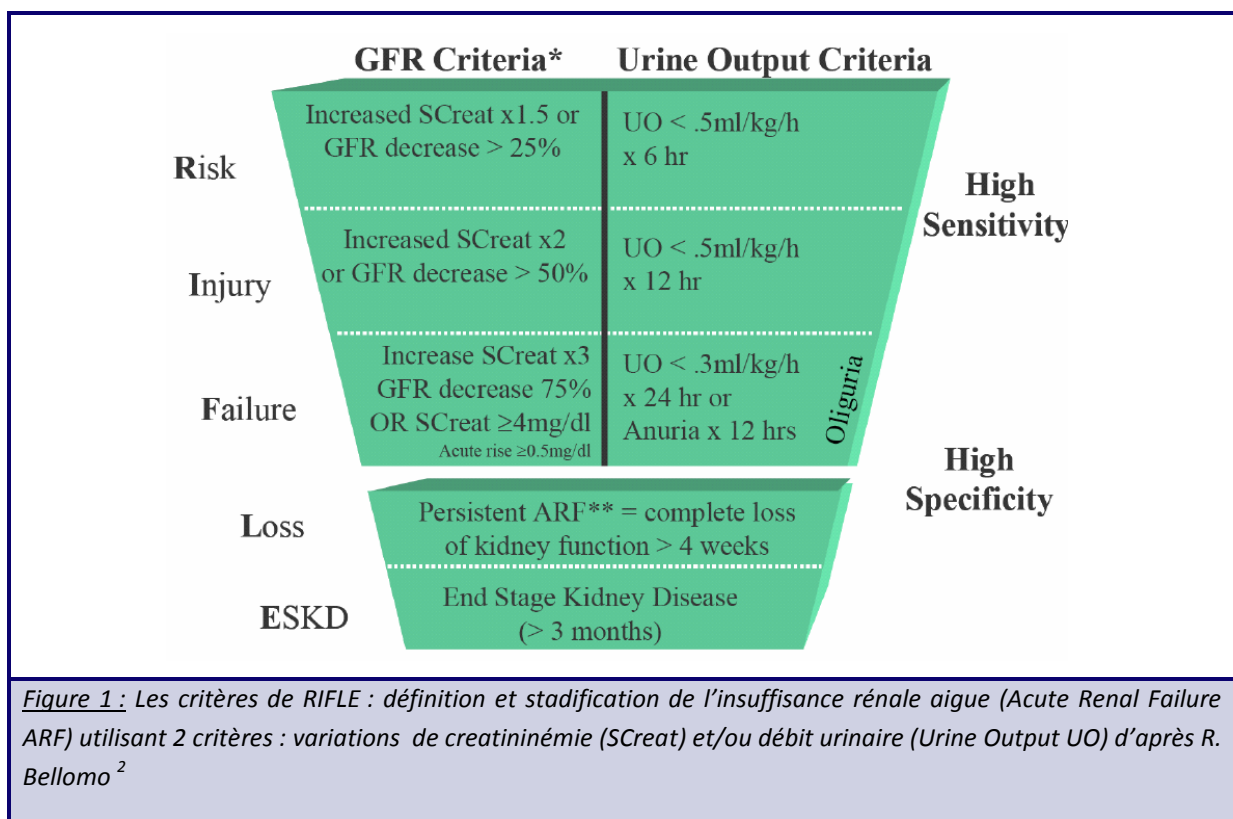
SIRS: Systemic inflammatory Response Syndrome

SCr: Serum Creatinine

1. Introduction

1. Définition de l'insuffisance rénale aigue

L'insuffisance rénale aigue se définit comme une altération brutale récente et persistante de la fonction rénale, caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire. Les données concernant l'incidence de l'insuffisance rénale aigue sont extrêmement variables d'une étude à l'autre. Ceci est en grande partie dû à l'absence de définition homogène de l'insuffisance rénale aigue. Ainsi certains auteurs choisissent comme critère l'augmentation de la créatinine de 30% alors que d'autres ne prendront en compte que les patients ayant eu recours à l'épuration extra rénale¹. Au total ce sont plus de 30 définitions de l'insuffisance rénale aigue qui sont utilisées dans la littérature. Afin d'homogénéiser les définitions et ainsi de permettre la comparaison entre les différentes études le groupe d'experts « Acute Dialysis Quality Initiative » (ADQI) a choisi de définir des paramètres cliniques et paracliniques permettant de diagnostiquer l'insuffisance rénale aigue et de la classifier selon sa gravité. Ces différents critères ont permis de créer la classification de RIFLE (à chaque lettre de l'acronyme correspond un stade d'insuffisance rénale figure 1)



Les critères de RIFLE ont été validés par de nombreuses études³⁻⁵ et sont performants pour dépister l'insuffisance rénale aigue, pour classifier sa gravité, suivre sa progression et prédire la mortalité intra hospitalière. Ces critères ont été validés après chirurgie cardiaque : à

chaque stade croissant d'insuffisance rénale aigue correspond un pronostic plus péjoratif (augmentation de la morbi-mortalité)⁴.

A partir des critères de RIFLE il a été proposé une définition plus sensible de l'insuffisance rénale aigue, il s'agit des critères d'AKIN (Acute Kidney Injury Network)⁶, mais ces critères ne sont pas plus performant que les critères de RIFLE pour prédire la mortalité hospitalière^{7,8}.

2. La créatinine et les marqueurs conventionnels d'insuffisance rénale aigue, un diagnostic retardé ?

Ainsi, comme nous venons de le voir, le diagnostic d'insuffisance rénale aigue est basé uniquement sur les variations de la créatininémie et/ou le débit urinaire, que l'on utilise le score d'AKIN ou de RIFLE. Cependant de nombreuses études, expérimentales et cliniques, montrent que ces 2 marqueurs sont non spécifiques et peu sensibles pour détecter précocement une défaillance rénale aigue.

La créatininémie est un marqueur retardé et peu fiable d'agression rénale aigue pour de nombreuses raisons. Tout d'abord la créatininémie peut être influencée par de nombreux autres facteurs non rénaux tels que l'âge, le sexe, la masse musculaire, le métabolisme musculaire, les traitements, l'état d'hydratation, de nutrition et la sécrétion tubulaire. De plus l'agression rénale tant chronique qu'aigue, peut être étendue sans augmentation significative de la créatininémie : il s'agit du concept de réserve rénale, en effet 50% de la fonction rénale peut être perdue avant que l'on constate une augmentation de la créatininémie. En situation aigue, l'augmentation de la créatininémie est différée par rapport à l'agression rénale, ne reflétant pas la perte de débit de filtration glomérulaire car plusieurs heures sont nécessaires avant qu'un équilibre puisse se faire entre production de créatinine et excrétion rénale. En effet, la cinétique d'augmentation de la créatinine dans le sang dépend de 3 facteurs : conversion de la créatine en créatinine au niveau musculaire, relargage de cette créatinine dans la circulation sanguine et filtration glomérulaire, expliquant l'augmentation très retardée de cette créatininémie en situation aigue. Enfin l'augmentation de créatininémie n'indique la baisse de l'excrétion rénale que bien après que des lésions parenchymateuses aient pu avoir lieu : la créatininémie n'est qu'un marqueur fonctionnel rénal et son augmentation n'est liée qu'à son accumulation, secondaire à un défaut de filtration glomérulaire mais ne reflète pas l'agression parenchymateuse elle-même.

Classiquement on distingue 3 mécanismes à l'origine de l'insuffisance rénale aigue : fonctionnel, post rénal et parenchymateux. Il est très important de déterminer très

rapidement au cours de la prise en charge lequel de ces 3 mécanismes est impliqué puisque, si les 2 premiers requièrent un traitement spécifique (amélioration des paramètres hémodynamiques d'une part et levée d'obstacle d'autre part) l'atteinte parenchymateuse reste difficilement accessible à un traitement curatif. La créatininémie, reflet du débit de filtration glomérulaire, ne permet en aucun cas d'affirmer lequel de ces mécanismes est impliqué et si il existe une atteinte parenchymateuse rénale

Afin de pallier à certains défauts de la valeur brute de la créatininémie on peut utiliser la clairance de la créatinine. Celle-ci permet de s'affranchir de certaines imprécisions liées à la mesure de la créatininémie seule, en éliminant certains facteurs de confusion liés à l'âge du patient, sa masse musculaire, son sexe... Elle est calculée de la manière suivante :

$$C = \frac{U (\mu\text{mole/L})}{P (\mu\text{mole/L})} \times V (\text{ml/min})$$

Où C= Clearance de la créatinine, U= la concentration urinaire de la créatinine, P= concentration plasmatique de la créatinine et V le débit urinaire.

Cette formule est en général appliquée sur des recueils urinaires de 24 heures.

Lorsqu'on ne dispose pas du ionogramme urinaire la clairance de la créatinine peut être estimée selon les formules suivantes :

La formule de Cockcroft et Gault :

$$\frac{\alpha \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{créatininémie } (\mu\text{mole/L})}$$

(avec $\alpha = 1.25$ chez l'homme et 1.04 chez la femme)

La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$186 \times (\text{Créatininémie } (\mu\text{mole/L}) \times 0.0113)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203}$$

(Cette formule permet d'estimer la clairance chez l'homme et le résultat doit être multiplié par 1.21 pour les sujets d'origine africaine et par 0.742 pour les femmes.)

La clairance mesurée reflète de façon plus précise la fonctionnalité rénale, permet de s'affranchir des facteurs démographiques influençant la créatininémie, mais reste très peu

applicable en situation aigue (nécessité d'un prélèvement urinaire de 24 heures...) et se heurte aux mêmes écueils que la créatininémie seule concernant sa cinétique.

Quant aux formules de calcul, elles permettent de pondérer un résultat de créatininémie brute en fonction des différents paramètres démographiques influant la créatininémie mais, utilisant comme résultat biologique uniquement la créatininémie, elles ne permettent pas d'améliorer les performances brutes de la créatininémie et ne sont que peu utiles en pratique clinique en situation aigue.

L'urée quant à elle est une molécule hydrosoluble de faible poids moléculaire issue du métabolisme protéique. Son taux sanguin est inversement proportionnel à la filtration glomérulaire mais de nombreux facteurs affectent sa production et sa clairance limitant sa pertinence pour évaluer la filtration glomérulaire en situation aigue. La production d'urée est inconstante et son taux sérique peut être altéré par des modifications du volume sanguin circulant, par l'apport protéique ou une hémorragie digestive. De plus la clairance de l'urée est inconstante : 40 à 50% de l'urée filtrée peut être réabsorbée au niveau tubulaire. Par conséquent l'urée est un reflet peu fiable du débit de filtration glomérulaire, nécessite du temps pour s'accumuler, ne reflète pas les altérations du débit de filtration glomérulaire en temps réel et donc, retarde le diagnostic d'insuffisance rénale aigue.⁹

Le débit urinaire est mesuré en routine au bloc opératoire et dans les unités de réanimation. Cette mesure semble être un reflet plus fiable des modifications hémodynamiques rénales que d'une véritable altération de la fonction rénale. Il est à noter que de nombreux patients présentant une oligurie per ou post opératoire ne développeront pas d'insuffisance rénale aigue et, inversement certains patients présentant une insuffisance rénale aigue ont un débit urinaire non altéré.⁹

3. Chirurgie cardiaque et insuffisance rénale

L'insuffisance rénale aigue est une complication majeure et fréquente de la chirurgie cardiaque. L'insuffisance rénale survient chez 5 à 30% des patients opérés sous circulation extra corporelle(CEC)¹⁰, avec nécessité d'épuration extra rénale chez 1 à 5% d'entre eux.

Physiopathologie de l'insuffisance rénale aigue après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (tableau 1)

La lésion rénale à l'origine de l'insuffisance rénale aigue après chirurgie cardiaque sous CEC est la nécrose tubulaire aigue. Cliniquement la pathogénie de l'insuffisance rénale aigue associée à la CEC peut être divisée en 3 sous groupes d'événements : préopératoires, per opératoires et post opératoires. La somme de toutes ces agressions rénales à différents

niveaux peut entraîner une nécrose tubulaire aigue, qui, lorsqu'elle est suffisamment sévère se manifeste par une augmentation de la créatinine plasmatique et souvent par une baisse du débit urinaire.

Preoperative	Intraoperative	Postoperative
Lack of renal reserve	Decreased renal perfusion	Systemic inflammation
Renovascular disease	hypotension	Reduced LV function
Prerenal azotemia	lack of pulsatile flow	Vasoactive agents
recent diuresis	vasoactive agents	Hemodynamic instability
NPO status	anesthetic effects	Nephrotoxins
impaired LV function	Embolic events	Volume depletion
ACEI/ARB	CPB-induced inflammation	Sepsis
Nephrotoxins	Nephrotoxins	
intravenous contrast	free hemoglobin	
other medications		
Endotoxemia		
Inflammation		

^aARF, acute renal failure; NPO, nothing by mouth.

Tableau 1: Les différents facteurs physiopathologiques responsables de l'insuffisance rénale aigue après chirurgie cardiaque sous CEC. D'après Rosner¹¹

Période pré opératoire

Les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque ont souvent, en préopératoire subit différentes agressions rénales. La grande majorité des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque ont présenté un syndrome coronarien aigu, un angor ou une pathologie valvulaire pouvant être à l'origine d'une diminution du débit cardiaque et donc d'une diminution de la perfusion rénale. Au maximum les patients peuvent être en choc cardiogénique nécessitant un support hémodynamique par amines vasopressives et/ou ballon de contre pulsion intra aortique. A ce défaut de perfusion rénale d'origine cardiogénique va s'ajouter fréquemment l'utilisation de traitements néphrotoxiques : anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARAI) mais également produits de contraste iodés, antibiotiques ou amines vasopressives. A ceci s'ajoute un défaut de réserve fonctionnelle rénale secondaire le plus souvent à une maladie rénovasculaire fréquente chez ces patients souvent hypertendus ou artériopathes. Les épisodes d'hypotension préopératoire, fréquents chez ces patients présentant une pathologie cardiovasculaire, peuvent augmenter la vulnérabilité rénale. Enfin certaines études ont retrouvé un état inflammatoire rénal basal en préopératoire chez certains patients, principalement après syndrome coronarien aigu. Cet état inflammatoire pourrait faire suite à un syndrome inflammatoire ou infectieux systémique (translocation bactérienne secondaire à un choc cardiogénique, infection de cathéters...). Cet état inflammatoire rénal entraîne un taux élevé d'endotoxines au niveau

rénal rendant le rein plus sensible aux agressions rénales à venir. C'est pourquoi la période pré opératoire est une période critique au cours de laquelle certains événements peuvent venir fragiliser le rein (hémodynamique, néphrotoxique et inflammatoire) le rendant plus vulnérable, sans que cela soit systématiquement reflété par une baisse du débit de filtration glomérulaire.

Période per opératoire

Au cours de la chirurgie les patients bénéficient d'une anesthésie générale associée à une circulation extracorporelle entraînant des modifications majeures de l'état hémodynamique et de la réponse inflammatoire systémique de ces patients.

Le but ultime de la circulation extracorporelle est de maintenir un débit de perfusion local suffisant pour permettre le métabolisme de chaque organe. Cependant ce débit de perfusion n'est parfois pas suffisant. Au niveau rénal une baisse de la perfusion peut entraîner des lésions cellulaires et ce, de façon plus importante que la baisse du débit de perfusion est profonde et prolongée dans le temps.

En plus du débit, la pression de perfusion rénale est importante afin de perfuser de façon adéquate l'ensemble du lit vasculaire rénal. La pression de perfusion est déterminée par les interactions entre le débit sanguin et la résistance vasculaire, résistance qui est dans ce cas, uniquement déterminée par les forces de friction, le débit n'étant pas pulsatile sous CEC. Les forces de frictions sont principalement déterminées par la viscosité sanguine (augmentée du fait de l'hypothermie per opératoire) et le tonus vasomoteur (diminué du fait de l'anesthésie générale). Il a été montré que pour des pressions de perfusion entre 50 et 70 mmHg et un débit de CEC entre 1,8 et 2,4 L/min/m² la perfusion cérébrale était maintenue du fait de l'autorégulation cérébrale ainsi que la fonction rénale. Cependant ces valeurs sont proches du minimum nécessaire à une bonne perfusion, et chaque perturbation de ce régime de pression risque d'entraîner une hypoxie tissulaire et des dégâts cellulaires. Ces niveaux de pression de perfusion ont été évalués chez des patients sans comorbidités, il est cependant reconnu que des niveaux de pression plus élevées sont nécessaires chez les patients hypertendus. De plus s'il existe un certain degré de nécrose tubulaire aiguë préopératoire, l'autorégulation du débit sanguin rénal est perturbée et le débit sanguin rénal devient alors dépendant uniquement de la pression de perfusion. D'autres facteurs pouvant avoir un impact sur la fonction rénale ont été étudiés, et, hormis l'hémodilution, aucun de ces facteurs tels que l'hypothermie ou le débit non pulsatile n'a pu être identifié comme délétère pour le rein.

Les effets hémodynamiques liés à la CEC et à l'anesthésie générale peuvent entraîner des hypoxies régionales qui peuvent entraîner une insuffisance rénale aigue, ou aggraver une insuffisance rénale aigue préexistante.

Outre les effets hémodynamiques, l'utilisation d'une CEC provoque un syndrome inflammatoire généralisé (Systemic inflammatory Response Syndrome, SIRS), dont les causes sont multiples : Contact du sang avec les membranes du circuit de CEC, ischémie-reperfusion, traumatisme lié à la chirurgie, flux sanguin non pulsatile et FEVG préopératoire altérée. De nombreux facteurs de l'inflammation sont activés durant la CEC, résultant en un syndrome inflammatoire généralisé, dont les conséquences rénales sont encore mal évaluées, mais probablement non négligeables.

Enfin d'autres conséquences de la CEC peuvent entraîner une réduction de la fonction rénale : embols micro et macroscopiques, gazeux ou particulaires, hémolyse entraînant une augmentation de l'hémoglobinémie et des ions de fer libres.

Période post opératoire

Les mêmes facteurs qu'en préopératoire ou en situation de réanimation polyvalente peuvent entraîner des lésions rénales : utilisation de traitements vasoactifs, instabilité hémodynamique, utilisation de traitements néphrotoxiques, sepsis ou syndrome inflammatoire. Un des facteurs de risque majeur de défaillance rénale aigue est la dysfonction myocardique post opératoire nécessitant le recours à un traitement inotrope ou un support myocardique mécanique (Extracorporeal membrane oxygenation :ECMO ou CPBIA : Contre pulsion par Ballonnet Intra Aortique). En présence d'une dysfonction myocardique le risque d'insuffisance rénale aigue devient très important car le rein déjà fragilisé par l'ensemble du contexte péri opératoire ne peut plus s'adapter à une baisse du débit sanguin régional.

Morbi-mortalité de l'insuffisance rénale aigue après chirurgie cardiaque

La survenue ou l'aggravation d'une insuffisance rénale après chirurgie cardiaque est un facteur de risque indépendant de mortalité¹² avec, chez les patients ayant développé une insuffisance rénale aigue des taux de mortalité de 14 à 60%^{13 14 15}. Le taux de mortalité chez les patients nécessitant une épuration extra rénale atteint 80% selon certaines études¹⁶. En revanche dans ces mêmes études la mortalité des patients en post opératoire de chirurgie cardiaque n'ayant pas développé d'insuffisance rénale aigue est de 1 à 4%.

Outre la mortalité élevée, la morbidité associée à l'insuffisance rénale aigue est elle aussi très importante : selon les différentes études on retrouve une augmentation significative du temps de séjour en réanimation, du nombre de jours sous ventilation mécanique et du nombre de jours avec nécessité d'un support hémodynamique ainsi qu'une augmentation du temps de séjour à l'hôpital et des soins médicaux lourds lors du retour à domicile^{10,17}.

Chez les patients ayant nécessité une dialyse en post opératoire 64% requièrent une dialyse à long terme, et la mortalité à un an des patients ayant eu recours à une dialyse est de 90%.¹¹

Il est à noter, de plus, que cette augmentation de la morbi-mortalité chez les patients ayant présenté une insuffisance rénale post opératoire se retrouve chez tous les patients ayant présenté une insuffisance rénale aigue même si celle-ci est modérée¹¹.

De plus des études récentes ont montré que la souffrance rénale après chirurgie cardiaque est un facteur de risque majeur et indépendant de complications postopératoires non rénales¹⁸.

Enfin la lourde mortalité associée à l'insuffisance rénale aigue n'existe pas uniquement en post opératoire immédiat : des études ayant réalisé un suivi à long terme de ces malades montrent une augmentation de la mortalité à long terme (1 an ou 100 mois) et ce quelle que soit la récupération de la fonction rénale à la sortie de l'hôpital¹¹

4. Les facteurs de risque cliniques d'insuffisance rénale aigue post opératoire

La lourde morbi-mortalité de l'insuffisance rénale aigue post opératoire a incité de nombreux auteurs à rechercher les différents facteurs de risque d'insuffisance rénale aigue post opératoire. Ceux-ci ont été retrouvés de manière constante dans de nombreuses études : une revue de la littérature récente ¹¹ permet de résumer ces différents facteurs de risques identifiés.

Dans la grande majorité ces études retrouvent des facteurs de risques identiques :

Les facteurs de risques liés au patient tout d'abord incluent : le sexe féminin, la fraction d'éjection ventriculaire gauche basse ou insuffisance cardiaque congestive, le diabète, artériopathie périphérique, l'utilisation préopératoire d'un ballon de contrepulsion intraaortique (CPBIA), une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une chirurgie urgente, et une créatininémie préopératoire élevée. Ce dernier facteur est probablement le plus prédictif avec un risque d'insuffisance rénale aigue requérant une dialyse de 10 à 20% chez les patients ayant un taux de créatininémie de base comprise entre 2.0 et 4.0 mg/dl (177-354 µmoles/L) et ce risque atteint 25 à 28% chez les patients avec une créatinémie basale supérieure à 4 mg/dl contre 1% dans la population générale.

Le type de chirurgie réalisé représente également un facteur de risque important d'insuffisance rénale postopératoire : une étude réalisée sur une large cohorte de patients a montré que l'incidence de l'insuffisance rénale aigue variait largement selon le type de chirurgie : l'incidence de l'insuffisance rénale (définie par une augmentation de 50% de la créatininémie) allait de 2.5% pour un pontage aorto-coronarien, à 2,8% pour une chirurgie valvulaire et jusqu' à 4,6% pour les chirurgies de pontages aorto-coronariens associé à une chirurgie valvulaire ¹². Des résultats similaires ont par la suite confirmé ceux-ci¹⁹.

D'autres facteurs liés à la chirurgie sont plus controversés mais tout de même importants à prendre en compte dans la prise en charge des patients puisque susceptibles d'être modifiés : il s'agit du temps de clampage aortique, de la durée de la CEC, de l'utilisation d'une CEC pulsatile ou non, ou de l'utilisation d'une CEC normothermique ou hypothermique.

Concernant les facteurs de risque mesurés en post opératoire immédiat, une étude récente réalisée chez des patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC, a montré, après analyse multivariée, que les 2 facteurs les plus prédictifs d'insuffisance rénale aigue post opératoire étaient un taux de lactates élevé à l'entrée en réanimation et une dose élevée de catécholamines. La durée de CEC et la FEVG altérée ne semblaient influencer que peu sur la fonction rénale, dans ce groupe de patients.¹⁰

Les scores prédictifs d'insuffisance rénale aiguë post CEC

A partir de ces différentes études ayant identifié les différents facteurs de risque d'insuffisance rénale post opératoire certains auteurs ont tenté de créer des scores permettant de sélectionner les patients à haut risque d'insuffisance rénale post opératoire et ainsi d'adopter chez ces patients différentes stratégies de protection rénale. Le plus récent de ces scores a été créé après analyse de 33217 patients. 13 facteurs de risques ont été identifiés et pondérés entre 1 et 5, aboutissant à un score sur 17. Il s'agit des critères de Cleveland¹³ (tableau 2)

Risk Factor	Points
Female gender	1
Congestive heart failure	2
LV ejection fraction <35%	1
Preoperative use of IABP	2
COPD	1
Insulin-requiring diabetes	1
Previous cardiac surgery	1
Emergency surgery	2
Valve surgery only (reference to CABG)	1
CABG + valve (reference to CABG)	2
Other cardiac surgeries	2
Preoperative creatinine 1.2 to <2.1 mg/dl (reference to 1.2)	2
Preoperative creatinine >1.2 ^b	5

^aCOPD, chronic obstructive pulmonary disease; CABG, coronary artery bypass graft. From Thakar *et al.* (30).

^bMinimum score = 0; maximum score = 17.

Tableau 2 : critères de cleveland d'après Thakar¹³

La prise en charge des patients présentant une insuffisance rénale aiguë post opératoire n'a que très peu évolué ces dernières années et les chiffres de morbi-mortalité chez ces patients ne se sont que très peu améliorés. Selon certains auteurs ceci viendrait de la difficulté à diagnostiquer de manière précoce l'insuffisance rénale aiguë, entraînant une prise en charge retardée. En effet les deux marqueurs fonctionnels rénaux utilisés en routine, créatininémie et diurèse, ne permettent pas de manière satisfaisante un diagnostic précoce et spécifique d'une agression rénale. Plutôt qu'un marqueur fonctionnel, il apparaît qu'un marqueur lésionnel, indiquant directement la présence des lésions rénales ou d'un processus

physiopathologique participant à l'agression des reins serait plus de nature à satisfaire ces exigences de précocité et de spécificité. Plusieurs protéines urinaires ou plasmatiques ont été étudiées dans cet objectif, l'une d'elles, le NGAL, a fait l'objet des nombreuses études dans diverses situations cliniques. A côté de ces protéines l'index de résistance vasculaire rénal (IR) obtenu par échographie Doppler peut être proposé. En effet cet index permet d'appréhender de manière non invasive les modifications de l'hémodynamique intrarénale alors qu'il existe de façon précoce une vasoconstriction intense dans les nécroses tubulaires aigues.

5. Les marqueurs biologiques précoces d'insuffisance rénale aigue

De nombreux marqueurs biologiques de lésion rénale ont fait l'objet de recherche biomédicale ces dernières années afin de permettre un diagnostic plus précoce et plus spécifique de lésion rénale. Parmi ceux-ci le Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin apparaît comme l'un des plus prometteurs.

Le Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)

Le NGAL est une protéine de la famille des lipocalines (protéines transportant des ligands hydrophobes) mais il est également exprimé à un faible niveau dans d'autres tissus comme le rein, la prostate, l'épithélium respiratoire et le tube digestif. C'est un monomère de 25 kDa pouvant être lié de façon covalente à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles. C'est une protéine de la « phase aigue » dont l'expression est augmentée dans différents états inflammatoires et certains cancers. Grâce à son faible poids moléculaire et à sa faible résistance à la dégradation le NGAL est facilement excrété et détecté dans les urines. Le NGAL est un des 7 gènes hautement surexprimé dans un modèle d'ischémie-reperfusion rénale chez la souris. Il s'accumule de façon importante chez l'homme dans les tubules corticaux rénaux, le sang, et l'urine très rapidement après agression par néphrotoxiques ou ischémique²⁰.

De nombreuses études cliniques ont par la suite été conduites afin de tester l'intérêt du NGAL en pratique clinique.

La première d'entre elles ¹⁶ a été réalisée chez des enfants opérés d'une cardiopathie congénitale sous CEC . Elle a montré que le taux de NGAL urinaire s'élevait de façon importante et durable chez les enfants développant une insuffisance rénale dans les suites, et ce dès la deuxième heure après la fin de la CEC, contrairement à la créatininémie qui ne

s'élevait qu'à partir de la 24^e heure. Le taux de NGAL plasmatique s'élevait lui aussi mais le NGAL urinaire semblait être plus prédictif. Cette étude réalisée chez l'enfant permet de travailler sur des sujets initialement sains sans autre pathologie ni état morbide préexistant.

L'année suivante un autre travail réalisé chez l'adulte cette fois ci ²¹ a montré de la même façon une augmentation significative du Taux de NGAL urinaire chez les patients développant une insuffisance rénale en post opératoire de chirurgie cardiaque avec un taux identique dans les 2 groupes en pré opératoire et en sortie immédiate de CEC. Après la chirurgie le taux de NGAL augmente chez tous les patients mais de façon bien plus importante chez ceux qui développeront une insuffisance rénale ensuite. Le pic de NGAL urinaire est obtenu 3 heures après la chirurgie et persiste élevé pendant les 24 premières heures post opératoires, alors que les marqueurs conventionnels d'insuffisance rénale n'atteignent leur taux maximal qu'en 24 ou 48 heures. D'autres études cliniques conduites chez l'adulte ont permis par la suite de confirmer ces résultats²²⁻²⁶.

De plus la prédiction de l'insuffisance rénale aigue par le dosage de NGAL semble être dépendante de la gravité de l'insuffisance rénale : le taux de NGAL s'élèverait plus rapidement et de façon plus importante chez les patients qui développeront une insuffisance rénale plus sévère^{27,28}.

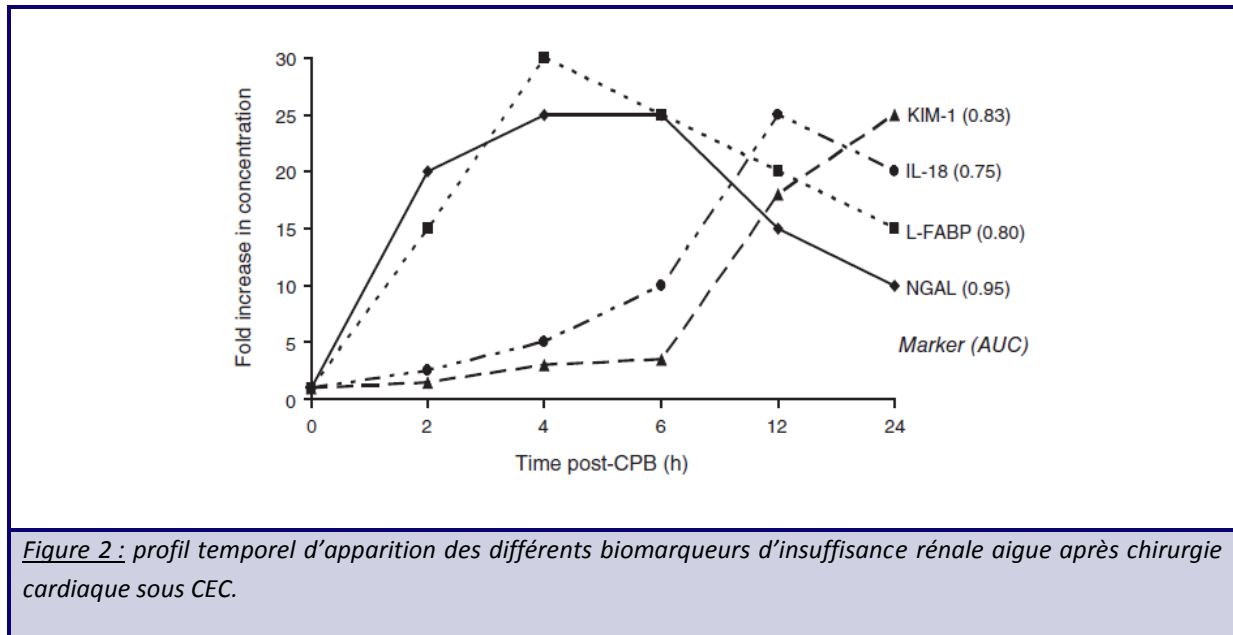
Si, chez l'enfant, l'augmentation du taux de NGAL, qu'il soit plasmatique ou urinaire, est un très bon facteur de risque indépendant de développer une insuffisance rénale aigue avec un AUC-ROC >0,9 , le dosage de NGAL chez l'adulte semble relativement décevant avec une AUC-ROC comprise entre 0,61 et 0,96²⁹. Cette différence de performance pourrait être due à certaines variables confondantes comme l'âge, une insuffisance rénale préexistante, une CEC prolongée, certaines pathologies chroniques comme le diabète^{30,31}.

L'utilisation de NGAL a été également évaluée dans d'autres situations cliniques : la transplantation rénale, la néphrotoxicité liée aux produits de contraste iodés, chez des patients hospitalisés en soins intensifs, dans des populations de polytraumatisés ou en transplantation hépatique avec des résultats variables selon les populations mais le plus souvent prédictifs d'insuffisance rénale aigue, et ce de façon précoce.

Les autres marqueurs biologiques précoces d'insuffisance rénale aigue

Même si le NGAL est un marqueur reconnu d'insuffisance rénale aigue de nombreux autres marqueurs ont été testés à ce jour. L'intérêt de posséder un tel échantillon de marqueurs serait, outre de pouvoir prédire de façon précoce la survenue d'une insuffisance rénale

aigue, de pouvoir déterminer son étiologie, le type d'insuffisance rénale aigue et de contrôler la réponse aux différents traitements mis en œuvre. Les autres marqueurs précoces d'insuffisance rénale aigue étudiés à ce jour sont : KIM-1, IL-18, L-FABP, dont la cinétique diffère de celle du NGAL. Cependant parmi ces marqueurs, seul le NGAL peut être utilisé en pratique courante, les autres marqueurs n'ayant fait l'objet aujourd'hui, que de très peu d'études cliniques.



6. L'indice de Résistance Vasculaire parenchymateux rénal

Mesure de l'index de résistance vasculaire rénal

L'index de résistance vasculaire rénal (IR) est obtenu par échographie doppler. Afin de repérer les reins on utilise la voie antérieure (seule utilisable chez les patients de réanimation) : patient en décubitus dorsal, membres supérieurs étendus le long du corps.

Le type de sonde utilisée doit être dédié à l'exploration de l'abdomen : une sonde de moyenne fréquence (3-4 MHz), de type barrette courbe électronique à large secteur.

Les reins et les artères interlobaires sont repérés en mode échographie standard et doppler couleur, le mode doppler énergie peut être utilisé pour le repérage des artères lorsque celui-ci est difficile. Les vitesses sanguines dans les artères interlobaires sont mesurées et enregistrées grâce au mode doppler pulsé. (figure 3)

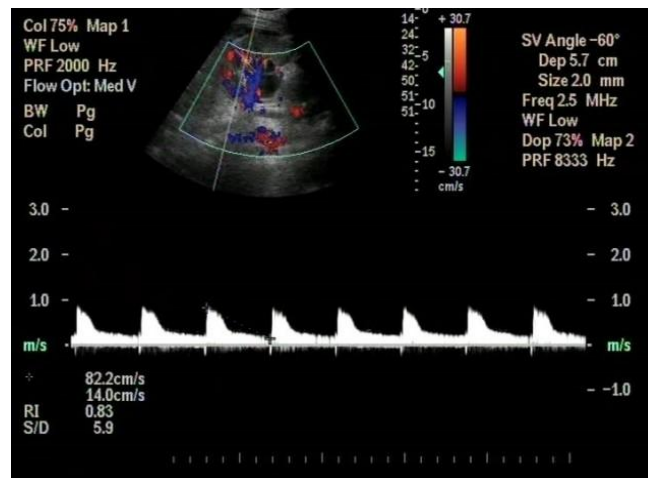


Figure 3 : Un exemple de mesure de l'IR.

L'IR ou indice de Pourcelot est défini comme le rapport :

$$\frac{\text{Vitesse systolique maximale} - \text{Vitesse diastolique minimale}}{\text{vitesse systolique maximale}}$$

Il est actuellement le plus utilisé pour évaluer les résistances artérielles périphériques du rein, et est normalement compris entre 0,5 et 0,7.

Cet index est généralement moyenné sur plusieurs cycles sur chaque rein puis moyenné sur les 2 reins, permettant de déterminer un IR moyen pour un patient donné.^{32,33}

L'index de résistance vasculaire rénal mesuré par échographie doppler est bien corrélé aux résistances vasculaires rénales. Celles-ci sont augmentées en situation de nécrose tubulaire aigue même après restauration de l'état hémodynamique systémique.

Physiopathologie

L'utilisation de l'index de résistance vasculaire rénal en clinique humaine pour le diagnostic précoce de l'agression rénale aigue est étayée par l'étude de cet index dans un modèle animal de nécrose tubulaire aigue. Une nécrose tubulaire aigue était induite chez des lapins par injection de glycerol. Chez ces lapins l'IR augmentait plus rapidement que la créatininémie après l'agression rénale.^{34,35}

Par la suite 2 études réalisées en clinique humaine ont permis de montrer qu'un IR élevé permettait de distinguer les patients présentant une insuffisance rénale aigue parenchymateuse comparativement aux patients avec un IR bas qui présentaient une insuffisance rénale aigue fonctionnelle.^{36,37}

Les raisons pour lesquelles l'insuffisance rénale s'accompagne d'une élévation précoce de l'IR restent encore mal élucidées. Une des hypothèses est que l'IR révèle la vasoconstriction rénale associée aux insuffisances rénales organiques que cette vasoconstriction soit cause ou conséquence des lésions rénales.³⁴

Déterminants de l'IR

Alors que la relation entre IR et résistance vasculaire rénale est démontrée depuis longtemps il convient de s'interroger sur l'ensemble des déterminants de cet index afin de pouvoir en améliorer la performance diagnostique. Le nombre important de facteurs influant l'IR peut expliquer la variabilité des résultats des différentes études ayant jusqu'ici été réalisées.

La compliance vasculaire semble être l'un des facteurs influant l'IR le plus important : l'IR augmente avec la baisse de la compliance. Ainsi lorsque la compliance vasculaire pré rénale est proche de 0, l'IR ne dépend plus des résistances vasculaires rénales. En pratique cela signifie que pour un même rein, l'IR mesuré sera plus élevé s'il est transplanté chez un malade présentant un athérome sévère que s'il est transplanté chez un malade présentant des vaisseaux sains³⁸. En plus de la compliance vasculaire périphérique (artères rénales principalement) la compliance aortique est également importante à prendre en compte. Ceci a été suggéré après des études sur la variabilité de l'IR en fonction de la pression pulsée aortique : plus la pression pulsée aortique augmente plus l'IR augmente.³³

Outre la compliance, l'IR varie pour un même patient selon la pression artérielle : plus la pression artérielle moyenne augmente, plus l'IR baisse³⁹.

Enfin les paramètres d'oxygénation et de capnie semblent jouer un rôle important dans la variabilité de l'IR : initialement montré en conditions de pathologie respiratoire ceci a également été démontré en réanimation : des épisodes d'hyoxie modérés entraînaient une augmentation de l'IR par rapport à un IR de base mesuré chez les mêmes patients en normoxie. De la même manière il a été montré qu'une hypercapnie entraînait une augmentation de l'IR. Le mécanisme de l'augmentation des résistances rénales secondaires à ces variations de l'oxygénation et de la capnie est encore mal élucidé⁴⁰.

Utilisation dans diverses situations

Plusieurs études humaines ont étudié la valeur de l'IR au cours de l'insuffisance rénale aigüe afin d'en préciser l'étiologie. L'insuffisance rénale aigüe fonctionnelle était associée à une valeur de l'IR < 0.7 tandis qu'une valeur supérieure à 0.7 permettait de prédire une insuffisance rénale organique prolongée.^{36,37}

L'IR a été testé dans de nombreuses pathologies rénales chroniques (Néphropathie diabétique, sténose de l'artère rénale, transplantation...) et ces différentes études ont montré qu'une augmentation de l'IR était liée à un pronostic défavorable chez ces patients. Cependant quelques études discordantes ont amené les cliniciens à abandonner ce marqueur en pratique clinique courante.

Utilisation en réanimation

La possible utilisation de l'IR a été étudiée récemment dans le contexte particulier de la réanimation, afin d'essayer de déterminer son intérêt dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale aigüe. En effet comme nous l'avons vu plus haut les éléments validés permettant le diagnostic de l'insuffisance rénale aigüe sont d'apparition retardée et ne permettent qu'un diagnostic tardif rendant le traitement de l'insuffisance rénale aigüe difficile. Trois études ont été réalisées récemment en réanimation.

La première d'entre elle⁴¹ a été réalisée chez des patients présentant un choc septique. L'IR était mesuré dès les premières heures de prise en charge de ces patients et une valeur de l'IR supérieure à 0.74 était associée au développement d'une insuffisance rénale aigüe avant le 5^e jour chez ces patients. Bien que cette étude soit une étude préliminaire et ne suffise pas pour recommander l'utilisation de l'IR en pratique courante, elle a permis cependant de souligner l'intérêt potentiel de ce marqueur, bien plus précoce que les marqueurs conventionnels d'insuffisance rénale.

En 2011, une étude réalisée sur des patients de réanimation polyvalente, incluant tous les patients successifs ayant nécessité la mise sous ventilation mécanique, a montré une augmentation significative de l'index de résistance vasculaire rénal chez les patients qui ont développé par la suite une insuffisance rénale aigüe persistante alors que cet index était identique chez les patients n'ayant pas présenté d'insuffisance rénale aigüe ou une insuffisance rénale aigüe transitoire (<3 jours)⁴². Bien que les variations de l'IR puissent être liées à des variations de l'hémodynamique systémique cet index reflète également les variations de pression au niveau interstitiel, urétéral ou de l'hémodynamique rénale. Cette étude ainsi que quelques autres suggère que l'augmentation de l'IR est liée à une insuffisance rénale d'origine intra-rénale alors que l'absence de modification de l'IR serait plutôt évocateur d'une insuffisance rénale aigüe pré-rénale (fonctionnelle), expliquant le

caractère réversible ou non de l'insuffisance rénale aigue détectée précocement par la mesure de l'IR dans cette étude.

La troisième étude en contexte de réanimation a été réalisée dans le contexte particulier de la chirurgie cardiaque. Les patients présentant une insuffisance rénale dans les 5 jours après l'intervention chirurgicale avaient un index de résistance vasculaire rénal significativement plus élevé que ceux ne développant pas d'IRA, particulièrement pour les patients dont le degré d'IRA a nécessité un traitement par Epuration Extra Rénale (EER).

Si la vasoconstriction rénale associée à l'agression du rein explique probablement l'association statistique entre élévation de l'IR et dysfonction rénale sur l'ensemble d'une cohorte de patients, la valeur prédictive individuelle de l'IR est altérée par tous les autres facteurs influant sur l'IR cités plus haut. Le patient de réanimation, compte tenu des nombreuses variations des paramètres physiologiques, est particulièrement exposé à ces multiples facteurs confondants

7. Buts de l'étude

Comme nous venons de le voir la détection précoce des patients qui développeront une insuffisance rénale aigüe après chirurgie cardiaque est particulièrement importante compte tenu de la lourde morbi-mortalité de cette complication post CEC. Nous avons choisi d'étudier 2 marqueurs précoces de lésion rénale : un marqueur biologique : le NGAL et un marqueur échographique : l'IR. Le but de cette étude est de comparer les performances respectives et combinées du NGAL et de l'IR pour détecter précocement l'insuffisance rénale aigüe post opératoire.

Les objectifs secondaires de cette étude seront de déterminer, dans notre population quels sont les facteurs de risque d'insuffisance rénale aigüe post opératoire ainsi que le devenir des patients ayant présenté une insuffisance rénale aigüe.

Nous étudierons également les différents facteurs pouvant modifier les valeurs de l'IR (pression artérielle moyenne, index cardiaque, oxygénation et capnie).

Afin de préciser les valeurs seuils de l'IR et du NGAL, prédictive de l'insuffisance rénale aigüe, nous étudierons quelle est l'évolution de la créatininémie et l'incidence de l'insuffisance rénale aigüe dans les groupes déterminés par des valeurs d'IR pathologiques, des valeurs de NGAL pathologiques et dans le groupe constitué de la combinaison des 2.

Nous étudierons également la valeur diagnostique de certains marqueurs urinaires : la fraction excrétée du sodium (FeNa), la microalbuminurie et la beta 2 microglobulinurie.

Enfin nous étudierons la valeur pronostique du NGAL, particulièrement en ce qui concerne la durée de séjour en réanimation et l'IGS II.

11. *Materials and Methods*

1. Subject selection

This study was a single center, prospective and observational study.

After approval by our local ethic committee who waived the need to have a signed consent (a printed explanation sheet was given to each patient included) we included consecutive subjects who needed a cardiac surgery with cardiopulmonary Bypass (CPB) and who were at high risk of Acute Kidney Injury as assessed by a Cleveland Score ≥ 3 ¹³ (Table 1).

Risk Factor	Points
Female gender	1
Congestive heart failure	2
LV ejection fraction <35%	1
Preoperative use of IABP	2
COPD	1
Insulin-requiring diabetes	1
Previous cardiac surgery	1
Emergency surgery	2
Valve surgery only (reference to CABG)	1
CABG + valve (reference to CABG)	2
Other cardiac surgeries	2
Preoperative creatinine 1.2 to <2.1 mg/dl (reference to 1.2)	2
Preoperative creatinine >1.2 ^b	5

^aCOPD, chronic obstructive pulmonary disease; CABG, coronary artery bypass graft. From Thakar *et al.* (30).
^bMinimum score = 0; maximum score = 17.

Table 1: Cleveland criterias from Thakar and Al¹³. We excluded patients with preoperative IABP (Intra-Aortic Balloon Pump) because renal RI wasn't reliable in this population. COPD was defined as patient with COPD requiring bronchodilators.

Exclusion criteria were : age <18 years old, pregnancy, Chronic renal failure requiring renal replacement therapy, renal stenosis, single kidney, emergent surgery (need of surgery < 1hour), preoperative intra-aortic balloon pump, obstructive kidney disease, patient's refusal to participate, impossibility of performing Doppler sonography. After inclusion subjects could also be excluded from the study if the renal Doppler RI was not performed after surgery or if a post operative Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) was started.

2. Procedure

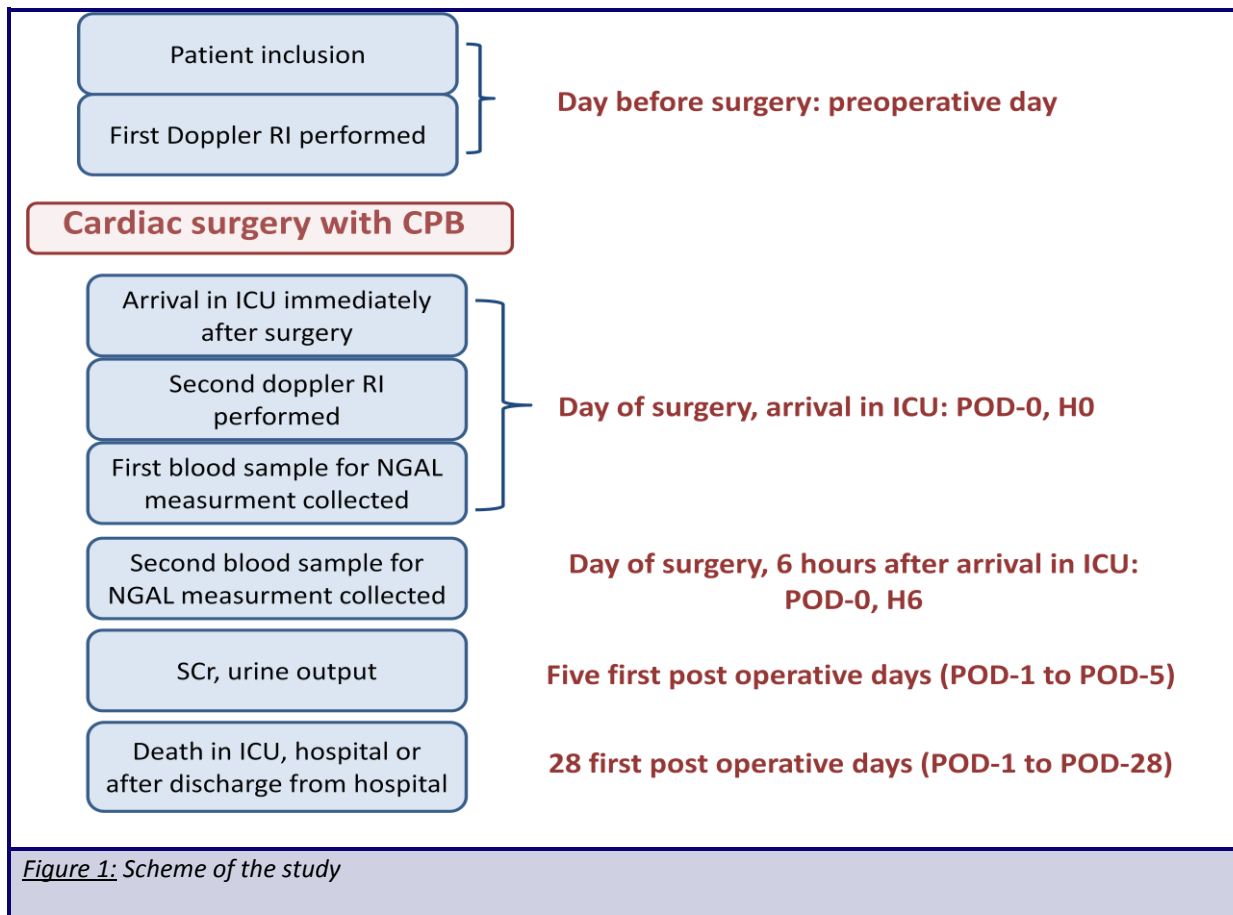
Patients were assessed one day before surgery (Preoperative day) and were then included. The timeline has been defined as starting the day of surgery (Postoperative day 0: POD-0) and the following days have been numbered consecutively (POD-1 to POD-5)

Renal RI was measured twice: the day before surgery (Preoperative Day), and immediately after surgery (POD-0, H0), when the patient arrived in Intensive Care Unit (ICU).

Blood samples were collected twice: immediately after arrival in ICU (POD-0, H0) and 6 hours after arrival in ICU (POD-0, H6). (figure 1)

For each subject the following data was collected: preoperative data (age, gender, Body Mass Index [BMI], left ventricular ejection fraction, diabetes, Serum Creatinine and clearance, nephrotoxic drugs, logistic euroscore), peroperative data (type of surgery, cross-clamp time and Cardiopulmonary bypass time , need for exogenous transfusion) and post operative data (urine output during the first postoperative day, SCr each 5 first postoperative days, death before discharge from ICU and death before discharge from hospital).

The primary end point was assessed after 5 days and was Acute Renal failure, according to the RIFLE classification. We separated our population in 2 groups according to the RIFLE classification: "AKI" group with patients at stage I or F, and "No AKI" group with patients at stage 0 or R.



3. Renal RI measurement

Renal RI measurements were performed by trained sonographers, using a HD15[®] sonographer (Philips healthcare™). The investigator who performed the Renal Doppler sonography was not in charge of the patient, and the physician in charge of the patients was not aware of the results of the Doppler sonography. After visualization of each kidney in 2 dimension resolution, we used the color Doppler mode to select one interlobar artery. Velocities were measured with pulse-wave Doppler and were measured 6 times (3 times per kidney) and then averaged. Renal RI was then calculated as « (peak systolic blood velocity – end diastolic blood velocity) / peak systolic velocity ». RI was measured only if we could record 3 similar pulses on the sonographer’s screen.

In general, most sonographers now consider 0.7 to be the upper threshold of the normal RI in adults. That’s why, after comparing RI values in the “AKI” group and in the “no AKI” group, we split our population into 2 different groups: “normal RI” (with RI < 0.7) and “pathologic RI” (with RI ≥0.7)^{32,33}.

4. Blood and Urinary Samples

Serum NGAL was measured twice for each patient: the first time immediately at the end of surgery, when the patient arrived in ICU (POD-0, H0), and the second time 6 hours later (POD-0, H6). For NGAL measurements we used a standardized clinical platform, Triage® NGAL, a fluorescence-based immunoassay (ALERE™, France), in conjunction with the Triage meter (ALERE™, France). For each measure we used a sample of 8 µL of whole blood. Each measure took approximately 15 minutes

According to different studies previously published, the threshold of NGAL values for predicting AKI vary from 150 to 353 ng/mL^{26,43-45}. To study the incidence of AKI depending on NGAL values we have separated our population according to the threshold of 150 ng/mL. We chose this threshold because it was determined as the best one in some studies using the same method for measurements (Triage®), and was acknowledged in a recent review as the best threshold⁴⁶.

Serum creatinine (SCr) was measured for each patient, one first time before surgery, and was considered as Basal SCr. It was then measured immediately on arrival in ICU (POD-0, H0), and on POD-0, H6, and daily after surgery (POD-1, POD-2, POD-3, POD-4, POD-5). If renal function was stable according to the practitioner's judgment, one of these measures could miss out.

Analyses of blood gases and lactate measurement were performed immediately after arrival in ICU (POD-0, H0) on arterial blood sample.

Urinary samples were collected immediately after arrival in ICU (POD-0, H0) and on POD-1. On each urinary sample we measured: Na, K, créatininuria, β2 microglobulinuria and microalbuminuria.

All the biological measurements were done in the same laboratory, except for the preoperative serum creatinine.

Practitioners in charge of the patient were not aware of NGAL measures and all the urinary tests results.

5. Statistical analysis

For all the statistical analysis we used Statview 5 software.

Values are presented as mean \pm standard deviation (SD). $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

5 days after surgery patients were divided into 2 groups: first group included patients with no acute kidney injury or stage R according to the RIFLE classification and named "No AKI" and the second group included patients presenting kidney injury with stage I or F of the RIFLE classification, named group "AKI".

Non paired t-test and chi-square test were conducted to test demographic, clinical and laboratory measurements differences between the AKI and the control groups.

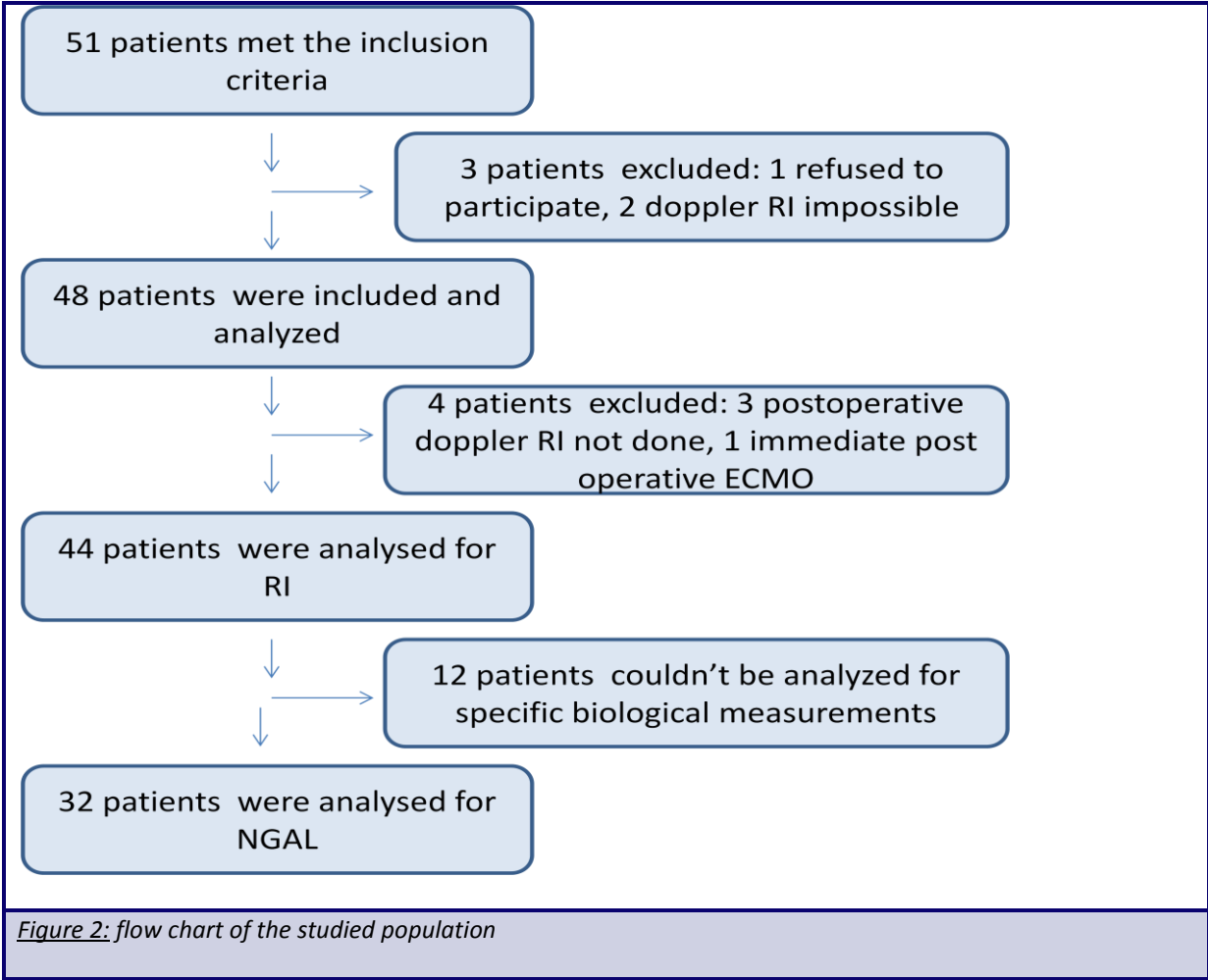
III. Results

48 patients were prospectively included between July 2011 and February 2012 in our specific post Cardiac surgical intensive care unit in the teaching hospital of Grenoble, France.

51 patients could have been included in the study but 2 were excluded because Doppler sonography was impossible (due to severe obesity) and 1 refused. The demographic data were analysed for the 48 remaining patients.

Concerning the measurements of renal RI we excluded 4 additional patients: 3 because we could not perform post operative Doppler sonography and one because a post operative ECMO was needed before admission in ICU (figure 2). Thus renal RI was analysed on 44 patients

Moreover the mandatory specific biological measurements (NGAL, microalbuminuria and β 2 microglobulinuria) could only be performed for 32 patients. (figure 2)



Demographic Data

After exclusions, 48 patients were analysed for the primary outcome of AKI (Table 2)

10 patients met the Rife criteria for the “AKI” group, 8 at stage «I» and 2 at «F». In the “no AKI” group (n=38) 4 patients had been assessed at level R of the RIFLE classification. No patient from either group required Renal Replacement Therapy (RRT).

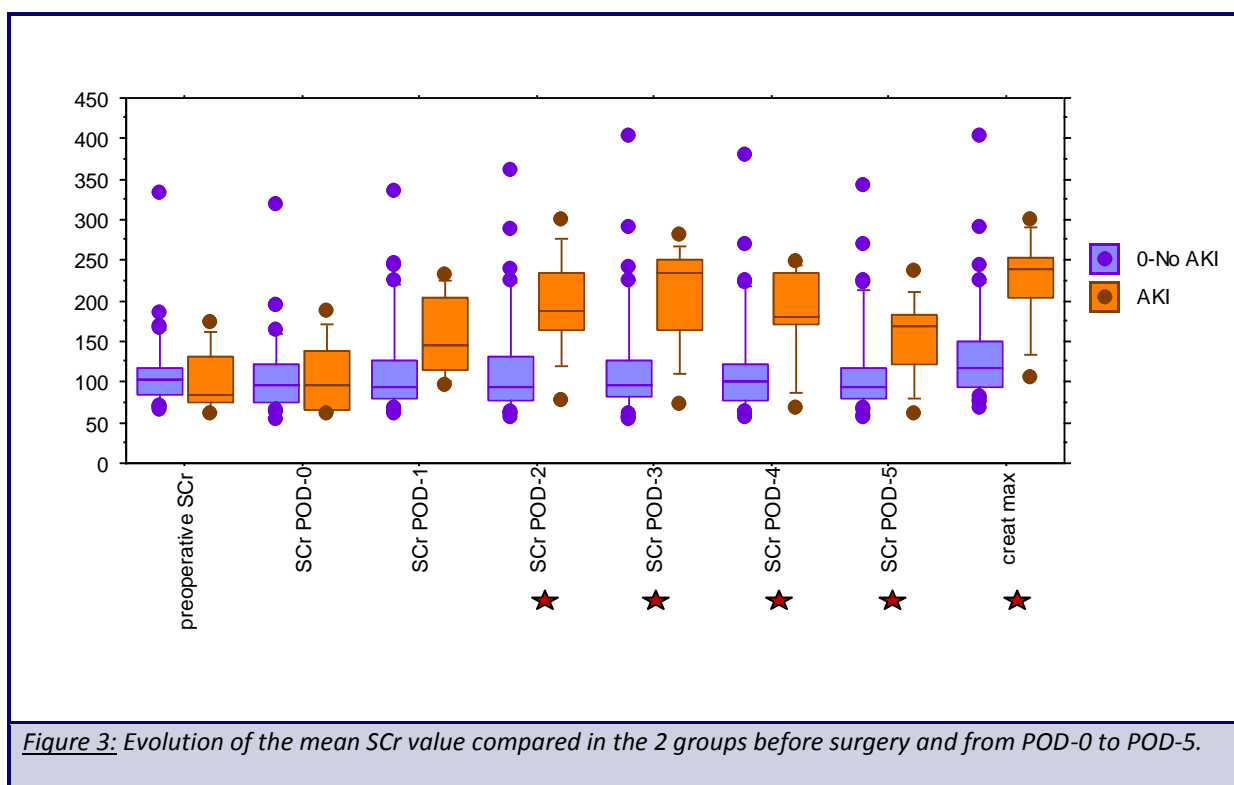
The 10 patients (20%) who developed post operative AKI had a higher BMI and were more likely to have active endocarditis. On arrival in ICU they also had a higher level of arterial lactate.

Subjects characteristics	Total n=48	Non AKI n= 38	AKI n=10	P
<i>Demographic Data</i>				
Age (years):mean (SD)	67 (14)	66 (14)	69 (15)	0.54
Gender (n men)	31	27	4	0.07
Weight (kg) :mean (SD)	73 (17)	71 (14)	83 (25)	0.05 ★
BMI :mean (SD)	26 (4.9)	25 (3)	30 (7)	0.007 ★
Logistic euroscore mean (SD)	13.1 (13)	12.3 (13.6)	16.3 (10.4)	0.42
<i>Preoperative status</i>				
Peripheral vascular disease (n)	11	10	1	0.59
Preoperative Serum creatinine (μmol/l) :mean (SD)	110 (46)	112 (48)	103 (38)	0.59
Preoperative clearance (cokroft): mean (SD)	63 (27)	60.3 (23)	71.9 (40)	0.25
Preoperative clearance (MDRD): mean (SD)	64 (22)	64.2 (23)	61.5 (22)	0.75
Chronic Kidney Disease: n	27	23	4	0.33
Left ventricular Ejection Fraction(%) : mean (SD)	56(10)	57(10)	52 (12)	0.23
LV ejection fraction < 35 (n)	2	1	1	0.14
Diabetis (n)	14	9	5	0.15
Diabetis requiring Insuline (n)	10	7	3	0.6
COPD (n)	13	10	3	0.9
Cleveland score: mean (SD)	4 (1)	3.9 (1)	3.8 (1)	0.68
<i>Preoperative medications</i>				
ACEI (n)	21	17	4	0.99
ARB (n)	4	2	2	0.34
Radiocontrast agent < 2 days (n)	9	6	3	0.56
Other Nephrotoxic drug (n)	5	3	2	0.53
Previous cardiac surgery (n)	11	10	1	0.5
<i>Continuing next page</i>				
Statistically significant differences are signaled with ★				

Subjects characteristics	Total n=48	Non AKI n= 38	AKI n=10	P
<i>Conditions relatives to surgery</i>				
ACS <90 days (n)	7	7	0	0.37
Active endocarditis (n)	5	2	3	0.02 ★
Urgent surgery (n)	10	7	3	0.62
CABG only (n)	6	5	1	0.9
Valve surgery only (n)	18	14	4	0.95
CABG + Valve(n)	13	10	3	0.98
Other surgery(n)	11	9	2	0.99
Duration of surgery(min): mean (SD)	341	337 (115)	353 (88)	0.7
Cross- clamp time (minutes):mean (SD)	66(34)	65.8 (36)	66 (23)	0.97
CPBP (minutes): mean (SD)	99(43)	98(43)	101 (46)	0.86
Need for blood product transfusion(n)	6	5	1	0.99
Blood product transfusion > 1 blood volume(n)	3	2	1	0.99
Lactate at the end of surgery mean (SD)	1.51	1.46 (0.46)	1.89 (0.63)	0.02 ★
Cardiac output in ICU(L/min/m ²) (40 patients)	2.2(0.5)	2.32 (0.5)	1.95	0.14
Need for peroperative epinephrine(n)	26	20	6	0.69
Need for peroperative dobutamine(n)	22	16	6	0.33
<p><i>Table 2: patients preoperative and peroperative characteristics compared between “no AKI” group and “AKI” group using a non paired student test or a chi square test. Urgent surgery means that an operation was mandatory during the same admission (before discharge). Chronic Kidney Disease was defined as Creatinine Clearance < 60 mL/min according to MDRD. Statistically significant differences are signaled with ★</i></p>				

In the 2 groups of patients SCr was similar at baseline and POD-0, then began to rise, for the “AKI” group on POD-1 and reached the peak on POD-2 and POD-3, while, in the “No AKI” group mean SCr remained at the same level. On POD-4 and POD-5, in the “AKI” group, SCr values decreased to reach the preoperative values. SCr values were significantly different between the 2 groups on POD-2, POD-3, POD-4, POD-5 and for the maximum Scr values. (figure 3)

For the patients who presented AKI, the peak of SCr was reached on POD-1 for 2 patients, POD-2 for 3 patients, POD-3 for 4 patients and POD-4 for 1 patient.



Outcome

Concerning the outcome of patients with AKI, there is a significant increase of the ICU length of stay, of the time spent with vasoactive drugs and the duration of the mechanical ventilation, but no difference for death in ICU. (table 3)

	All n = 48	No AKI n= 38	AKI n=10	p
Length of stay in ICU (days) (SD)	3.3 (2.9)	2.6 (2.5)	5.9 (2.8)	<0.01 ★
Time with mechanical vent (hours) (SD)	6 (14)	3.5 (1)	17.1 (30)	0.01 ★
Death in ICU (n)	3	2	1	0.99
Need for NE >4hours (n)	21	12	9	0.002 ★
Need for dobutamin >4h (n)	20	12	8	0.004 ★
SAPS II (SD)	35 (11)	32	48	<0.001 ★
Need for ECMO or IABP (n)	4	1	3	0.02 ★
Death in hospital (n)	0	0	0	0.99

Table 3: Outcome of patients compared between the 2 groups "AKI" or "No AKI". The need for Norepinephrine (NE) or dobutamine was considered if the patients needed these hemodynamic supports for more than 4 hours in the first 24 hours after arrival in ICU. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) or Intra Aortic Balloon Pressure (IABP) were considered if the patient required one of these techniques during the 5 days after arrival on ICU. In hospital death was considered if death occurred after discharge from ICU.

Only 6 patients presented a persistent renal failure (SCr on POD-5 > 1.5 x Basal SCr), the 2 patients with AKI at stage F of the RIFLE classification, 2 of the 3 patients who required postoperative ECMO, and 2 others at stage I.

RI Measurements

RI could be calculated on both kidneys for 41 patients and on one kidney only for 3 patients. There was no significant difference, using a T paired test (p=0.26), for each patient when comparing the two sides.

Values of RI measured one day before surgery and immediately after surgery are presented in figure 4. RI values are compared between the 2 groups using a non paired T test and are presented in Table 4.

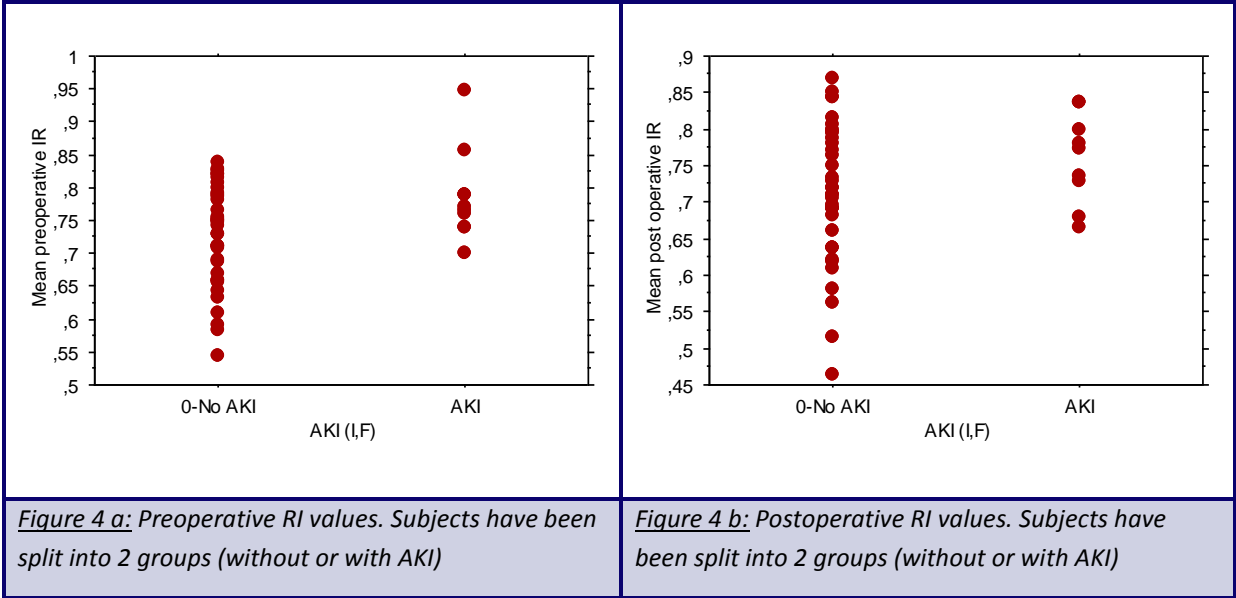


Figure 4 a: Preoperative RI values. Subjects have been split into 2 groups (without or with AKI)

Figure 4 b: Postoperative RI values. Subjects have been split into 2 groups (without or with AKI)

	All n = 44	No AKI n= 35	AKI n=9	p
Preoperative RI (SD)	0.74 (0.08)	0.73 (0.077)	0.79 (0.070)	0.03 ★
Post operative RI (SD)	0.72 (0.1)	0.71 (0.09)	0.76 (0.062)	0.17

Table 4: Preoperative RI, postoperative RI, compared between 2 groups of subjects: those who presented AKI and those who did not.

To study the predictive value of postoperative renal RI we have split our population in 2 groups based on the postoperative RI values, according to the thresholds used in a previous study³³. As compared with the group “Doppler RI <0.70”, in the group “Doppler RI ≥ 0.70”, the maximum SCr values and the mean SCr values increased significantly on POD-3, and tends to increase on POD-2 and POD-4, whereas the preoperative and POD-0 SCr were not significantly different between these 2 groups (table 5a and figure 5).

	All n=44	Post-op Renal RI <0.70 n=17	Post-op Renal RI ≥0.70 n=27	p
Preoperative SCr	111 (46)	103 (32)	113 (53)	0.5
SCr POD-0	107 (47)	100 (38)	105 (50)	0.67
SCr POD-1	125 (59)	103 (48)	131 (59)	0.1
SCr POD-2	135 (72)	109 (54)	142 (71)	0.10
SCr POD-3	138 (79)	105 (54)	152 (85)	0.05 ★
SCr POD-4	130 (69)	104 (52)	141 (73)	0.07
SCr POD-5	123 (61)	104 (48)	129 (63)	0.16
SCr max	153 (74)	124 (53)	163 (76)	0.07
AKI	9	2 (11%)	7 (26%)	0.3

Table 5 a: Evolution of mean SCr compared between 2 groups: One with normal postoperative RI (<0.70) and one with pathologic one (≥0.70), we compared SCr values each days from the preoperative one until the fifth one.

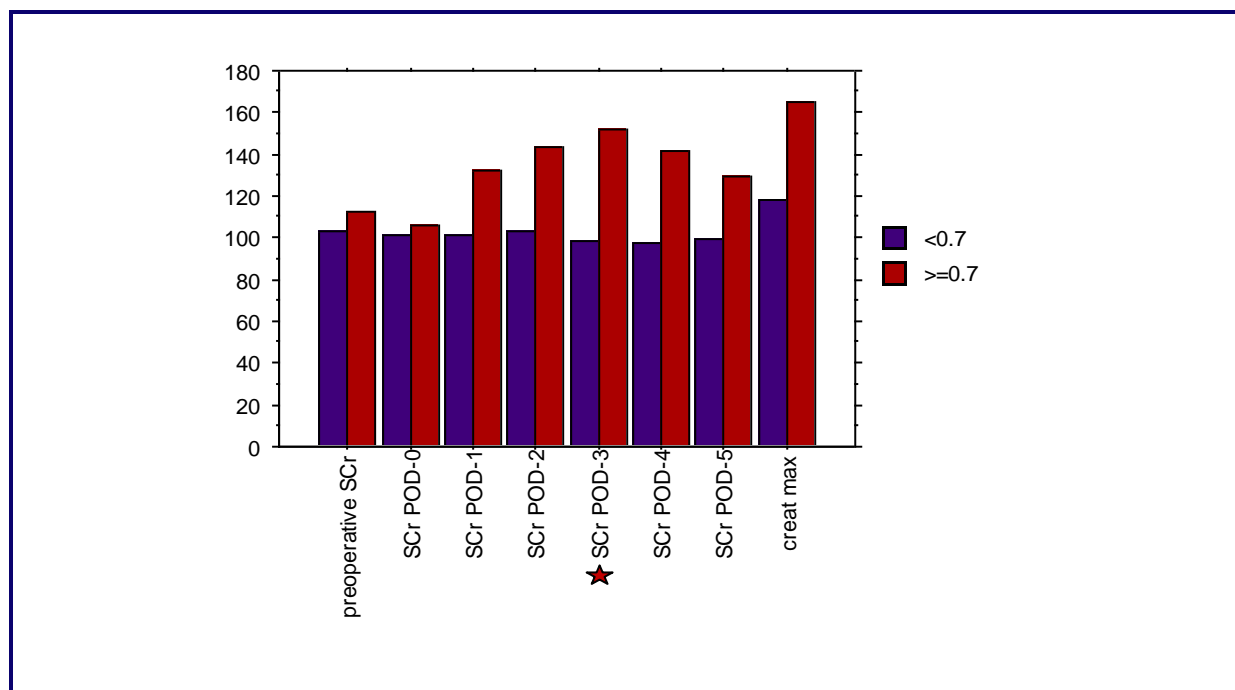


Figure 5: Evolution of mean SCr compared between 2 groups: One with normal post operative RI (<0.7) and one with pathologic one (≥0.7).

In 2 recent studies performed in the ICU, the best RI threshold was found to be 0.74. When we separated our population into 2 groups based on this threshold we found a similar result as this previous one (Table 5 b).

	All (n=44)	Post-op Renal RI <0.74 (n=26)	Post-op Renal RI ≥0.74 (n=18)	p
Preoperative SCr	111 (46)	103	112.7	0.5
SCr POD-0	107 (47)	98 (34)	110 (57)	0.36
SCr POD-1	125 (59)	108 (48)	137(63)	0.08
SCr POD-2	135 (72)	113 (54)	151 (76)	0.06
SCr POD-3	138 (79)	114 (58)	161 (93)	0.05 ★
SCr POD-4	130 (69)	111 (56)	150 (78)	0.06
SCr POD-5	123 (61)	110 (53)	134 (64)	0.20
SCr max	153 (74)	131 (54)	171 (84)	0.06
AKI	9	4 (15%)	5 (27%)	0.3

Table 5b: Evolution of mean SCr compared between 2 groups: One with normal postoperative RI (<0.74) and one with pathologic one (≥0.74), we compared SCr values each days from the preoperative one until the fifth one.

When the groups are based on the preoperative RI, the same analysis shows an increase in Scr for day 3 and 4 but this difference is not significantly different.

According to a series of studies^{40,41,47} RI varies under the influence of numerous physiological or pathological situations such as: variation of Mean Arterial Pressure (MAP), Cardiac Output, mild hypoxemia, and hypercapnia. Here we tested the correlation between RI and the following parameters: MAP, Cardiac output (only for 40 patients who needed monitoring with swan Ganz catheter or vigileo® system), PaO₂, PaCO₂. MAP values were statistically correlated with RI values (p=0.03): when MAP decreased RI increased (figure 6).

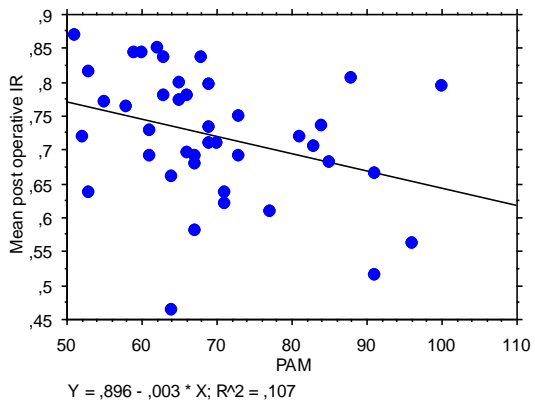


Figure 6a: RI values are correlated with MAP(mmHg) values ($R^2=0.1$, $p=0.03$) ★

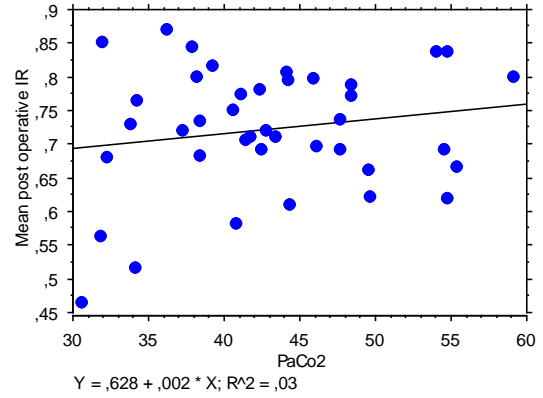


Figure 6b: RI values are not correlated with PaCO2 (mmHg) values ($R^2=0.04$, $p=0.28$)

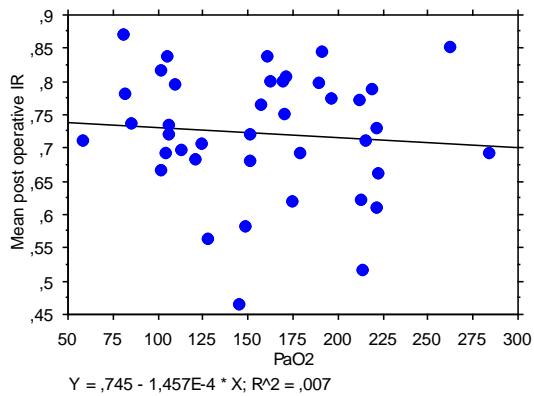


Figure 6c: RI values are not correlated with PaO2(mmHg) values ($R^2=0.007$, $p=0.67$)

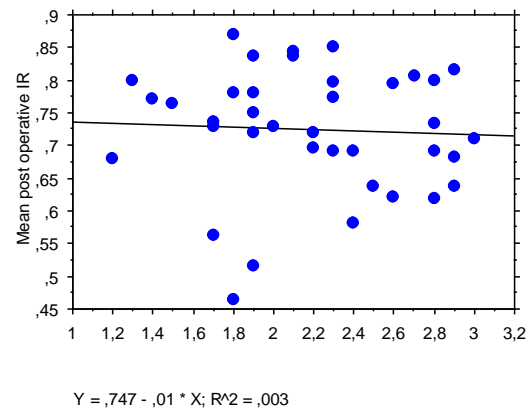
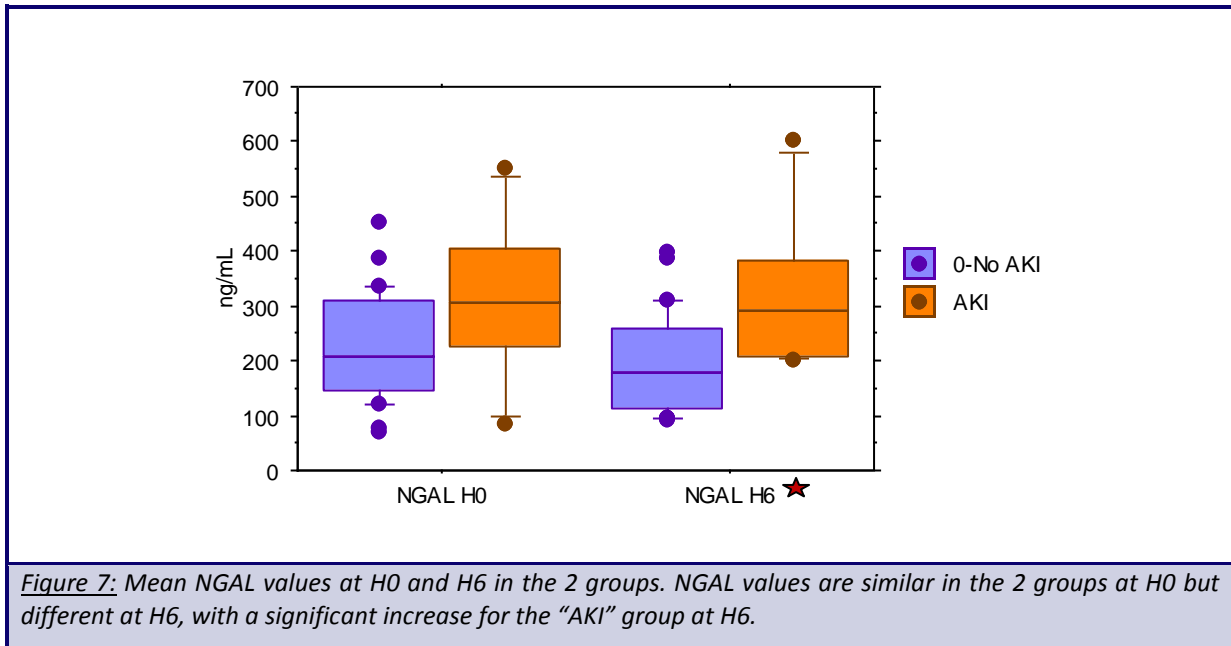


Figure 6d: RI values are not correlated with Cardiac output (L/min/m2). ($R^2=0.003$ and $p=0.75$)

NGAL measurement

NGAL values were measured twice per patients: on arrival in ICU (POD-0, H0) (mean time of 117 minutes after CABG) and 6 hours after arrival in ICU (POD-0, H6). NGAL measured at H0 was not different between the 2 groups of patients, but increased significantly (at H6) for patients who eventually developed AKI. (Table 6, figure7)



	All n = 32	No AKI n= 26	AKI n=6	p
NGAL H0 (ng/mL) (SD)	243 (114)	227.5 (98)	299 (148.9)	0.13
NGAL H6 (ng/mL) (SD)	219 (115)	194 (91)	329 (150.3)	0.007 ★

Table 6: NGAL values compared between the 2 groups "AKI" and "No AKI", at H0 and H6.

As performed before, in order to study how NGAL values could predict AKI we have separated the 32 patients who had NGAL measurements into 2 groups: one with NGAL value under 150 ng/mL, and one with NGAL values above 150 ng/mL ; we studied how SCr changed from POD-0 to POD-5 for each group (Table 7, figure 8).

	All n=32	NGAL H6<150 n=12	NGAL H6≥150 n=20	p
Preoperative SCr	243(114)	107 (30)	112 (61)	0.83
SCr POD-0	109(50)	98 (24)	112 (59)	0.45
SCr POD-1	107(48)	93 (25)	136 (62)	0.03 ★
SCr POD-2	128(63)	97 (40)	148 (68)	0.03 ★
SCr POD-3	132(75)	100 (38)	153 (85)	0.05 ★
SCr POD-4	123(67)	94 (35)	143 (76)	0.05 ★
SCr POD-5	119(60)	94 (32)	137 (68)	0.05 ★
SCr Max	149(68)	115 (35)	170 (76)	0.03 ★
AKI	6	0	6	0.03 ★

Table 7: evolution of the SCr at each POD compared between 2 groups of patients: those with a NGAL value at POD-0, H6 <150 ng/mL and those with a value ≥150 ng/mL. Maximum SCr value and POD-1, POD-2, POD-3, POD-5 SCr are significantly higher in the group ≥150 ng/mL.

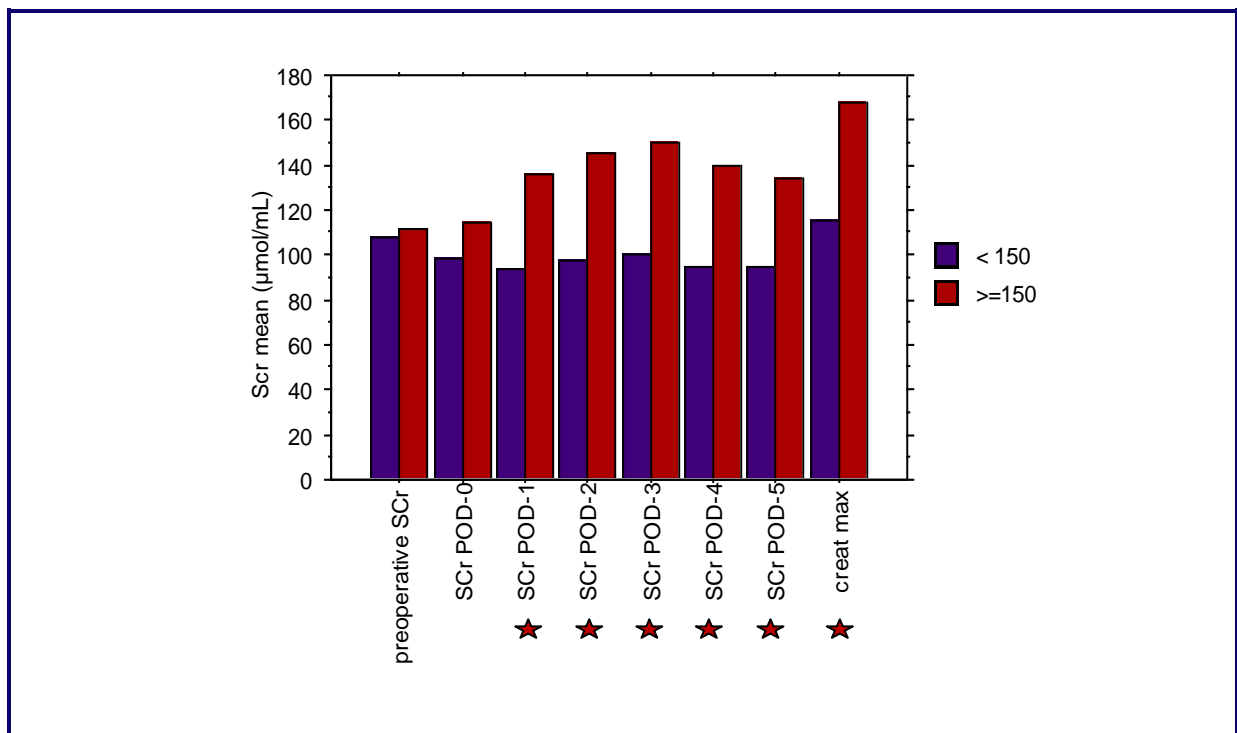


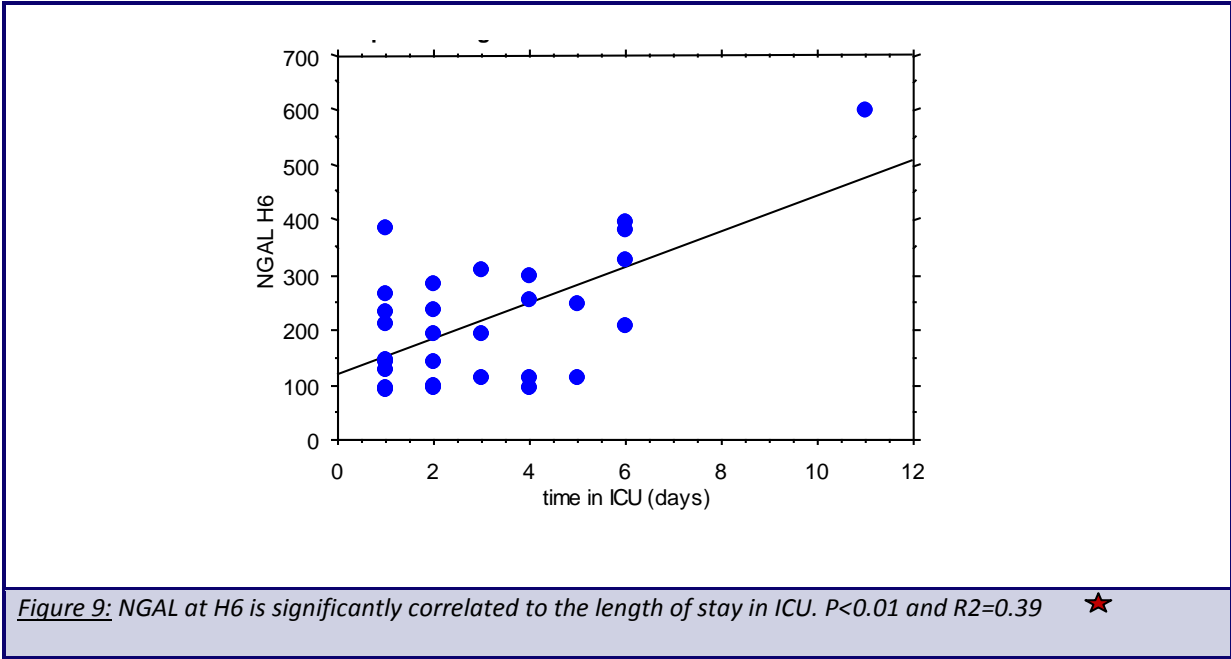
Figure 8: Evolution of mean SCr compared in the 2 groups determined on the NGAL measured at POD-0, H6. Patients with a NGAL value ≥ 150 ng/mL had significantly higher values of SCr on POD-1, POD-2, POD-3, POD-4, POD-5 and a significantly higher maximum SCr value.

Other thresholds for predicting AKI are used in the literature. The 3 most used thresholds are 150 ng/mL^{43,45}, 245 ng/mL⁴⁴ and 353 ng/mL²⁶. Of the 3 thresholds tested here the only one which proved significant was 150 ng/mL. Using this threshold we could define AKI with a good sensibility but a poor specificity. According to previous studies using standardized platforms, there is a large agreement on a NGAL cutoff value > 150 ng/mL⁴⁶. Results with these 3 thresholds are presented in table 7.

	All n = 32	No AKI n= 26	AKI n=6	p
NGAL H6 <150 ng/mL	12	12	0	0.03 ★
NGAL H6 ≥150 ng/mL	20	14	6	
NGAL H6 < 245 ng/mL	20	18	2	0.10
NGAL H6 ≥ 245 ng/mL	12	8	4	
NGAL H6 < 353 ng/mL	28	24	4	0.09
NGAL H6 ≥ 353 ng/mL	4	2	2	

Table 8: incidence of AKI depending on the 3 NGAL thresholds used in the literature. To compare the different groups we used a chi square test.

Finally we tested how NGAL values on POD-0, H6 could be correlated to outcome: NGAL values correlated significantly with length of stay in ICU and SAPS II on arrival in ICU. (figure 9 and 10).



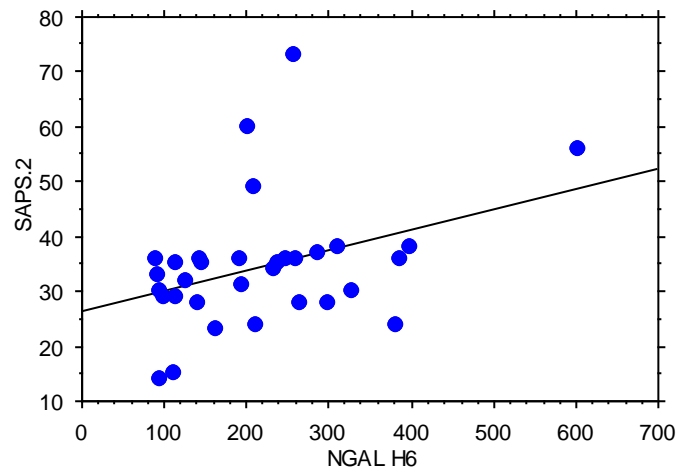


Figure 10: NGAL at H6 is significantly correlated to SAPS II on arrival in ICU $p=0.04$ and $R^2=0.13$ ★

Other biological measurements

To complete our study we analysed some other urinary markers of AKI. The first one, the fractional excretion of sodium (FeNa) is known to be a marker of acute tubular necrosis. FeNa is calculated as: $\frac{UNa \times SCr}{PNa \times UCr} \times 100$. In urinary samples we also measured albumin and $\beta 2$ microglobulin. Results of these measurements are presented in [table 9](#).

	All n = 32	No AKI n= 26	AKI n=6	p
FeNa H0 (SD)	19.1 (20.6)	18.7(20)	20.4 (23.6)	0.85
FeNa POD 1 (SD)	11.1 (11.6)	8 (8.6)	19.9 (15)	0.03 ★
$\beta 2$ microglobulinuria H0 (SD)	1011 (3029)	1237 (3444)	269 (120)	0.47
$\beta 2$ microglobulinuria POD-1 (SD)	913 (1679)	1030 (1889)	511 (399)	0.48
Albuminuria H0 (SD)	91 (197)	97(218)	70 (114)	0.76
Albuminuria POD-1 (SD)	60 (84)	61 (92)	55 (49)	0.86

Table 9: Values of urinary markers of AKI compared in the 2 groups "AKI" and "No AKI"

As FeNa is a marker of acute tubular necrosis we tested the correlation between NGAL value at H6 and FeNa. Results are presented in [figure 11](#).

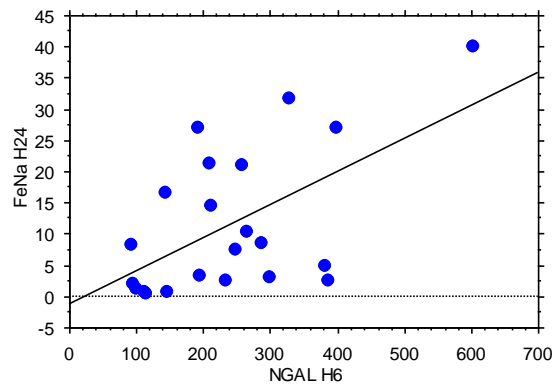


Figure 11: NGAL at H6 is significantly correlated to FeNa on POD-1 $p=0.005$ and $R^2=0.32$ ★

NGAL Measurements combined with renal RI

In order to improve the specificity of our tests we combined NGAL values on POD-0, H6 and post operative RI but using a different threshold for NGAL. Using the combination of RI and NGAL we sought to improve the performance of the NGAL threshold of 245 ng/mL. As the RI threshold of 0.70 is considered as the upper normal value for radiologists and seems to have a good sensibility we combined NGAL threshold of 245 ng/mL and RI threshold of 0.70. Results are presented in [Table 10](#).

None of the 10 patients with $RI < 0.7$ and $NGAL < 245$ ng/mL developed AKI.

	All n=32	No AKI n=26	AKI n=6	p
RI<0.7 and NGAL <245	10	10	0	0.18
RI>0.7 and NGAL >245	8	6	2	
Other	14	10	4	

Table 10: combined results of NGAL and RI

IV. Discussion

Demography, incidence of AKI and Outcome

We observe that the rate of AKI in our study was lower than the rate of post cardiac surgery AKI described in previous studies. Indeed, in a study including 813 non selected consecutive patients undergoing cardiac surgery, Kuitinen and al⁴ used RIFLE classification to assess AKI and found a rate of 19.3% of postoperative AKI. Although our study involved 48 subjects at high risk of postoperative AKI (Cleveland score > 3), AKI occurred only for 10 patients (21%) and none required RRT.

According to the study of Thakar and al¹³, the incidence of AKI requiring RRT for patients with a Cleveland score >3 is >1.8%. A more recently published study¹⁹ which has studied post cardiac surgery renal failure, showed a low incidence of severe ARF, defined by the need for RRT: 1.16% among the 9,222 cardiac surgical patients. This study enrolled all patients undergoing cardiac surgery with CPB during a period of 6 years. In this study the type of surgery was the main risk factor of AKI (CABG < heart valves < Aorta < Ventricular Septal Rupture), and the study mainly enrolled CABG surgery (69% of the patients enrolled). Due to our selection criteria the proportion of CABG patients was only 6/48 (12.5%), so our rate of RRT should have been more than 1.16%.

Concerning the preoperative risk factors of developing AKI, our study was unable to assess as significant most of the factors mentioned in the literature ; previous chronic renal dysfunction, which proved to be the main risk factor of AKI did not stand out in our study (decrease in glomerular filtration compared to the based level)^{14,17}. In previous studies with large cohorts of patients^{13,15,48,49} multivariate analysis found several strong risk factors of AKI such as COPB, diabetes, peripheral vascular disease, congestive heart failure or reduced left ventricular function, female gender, Euroscore.

Concerning the perioperative risk factors the only one which could be found here was surgery for active endocarditis. The increase risk of AKI for patients with active endocarditis could be explained by several factors: use of nephrotoxic drugs (antibiotics, radiocontrast agent) and sepsis. None of the perioperative risk factors found in previous studies such as CPB time, cross clamp time, need for exogenous transfusion, type of surgery could be found here. However our study was not designed to demonstrate any risk factors of AKI, as we included from the start, patients at high risk of AKI. In our study, a high level of arterial lactate on arrival on ICU is associated with the development of ARF, as found in another study¹⁰. The inability of our study to demonstrate a correlation between AKI and the classical

risk factors of AKI found in previous studies is probably due to the small sample of patients, the selected patients at high risk of AKI and the low rate of AKI in our study.

Our study confirmed that AKI penalized patients' outcome, as found in previous studies^{10,11,17,18}: patients who presented AKI had a higher length of stay in ICU, a higher length of stay under mechanical ventilation, and needed more vasopressive drugs.

As already known, SCr is a very late marker of AKI, beginning to rise on POD-1 and reaching its peak on POD-2 or POD-3 for most of the patients who presented AKI. In our study, post operative AKI is transient for about half of the patients who presented AKI (SCr returning at basal level on POD-5).

Preoperative RI measurements

Interestingly, for the first time our study showed a correlation between preoperative RI values and incidence of AKI, although this measure was done before the renal insult. This could suggest a high susceptibility to renal insult in the group with high RI, as shown by studies performed on patients with chronic renal dysfunction⁵⁰.

Postoperative RI measurements

Few studies used the Renal RI to predict AKI in ICU. The first one⁴¹ was undertaken to predict renal injury in the context of septic shock. In this study there was a significant difference in RI obtained at inclusion between patients with no RIFLE criteria (RI=0.68 [\pm 0.08]) and those with RIFLE I or F (0.78 [\pm 0.08]). RI value >0.74 was the best cut-off for renal dysfunction prediction although they observed a large overlap in RI values.

The second study⁴² included consecutive patients admitted in ICU and requiring mechanical ventilation. They used Renal RI to differentiate transient AKI (urine output normalization and/or serum creatinine decrease by 50%, and/or normalization to its basal level) from persistent AKI. There were no differences between RI values for patients who presented no AKI or transient AKI, but RI values were significantly different for patients with persistent AKI. In this study a RI value >0.795 could predict persistent AKI with a high probability, although, as in the previous study there was a large overlap of the RI values.

The third and last study was undertaken with patients undergoing cardiac surgery with CPB⁴⁷. Renal RI significantly differed between the subjects with or without AKI (respectively 0.79[0.08] and 0.68[0.06]). In this study AKI was defined as baseline SCr x 1.3, and patients were then separated into 2 groups “requiring RRT” and “No requiring RRT”.

In all these 3 studies there was a significant difference between patients who presented AKI and those who did not. In our study there is a tendency to a higher RI in the group of patients presenting AKI. As in all the previous studies RI values presented a large overlap. Furthermore, unlike the previous studies, our patients did not have severe AKI: none required RRT and only 6 patients did not recover their baseline SCr value after 5 days. In previous studies RI could predict AKI with a high probability for the most severe renal impairment (persistent AKI, AKI requiring RRT...). Furthermore physiological studies^{36,37} found a correlation between high values of renal RI and AKI associated with tubular necrosis. The low incidence of severe persistent AKI in our study could suggest that the etiology of AKI was less due to major tubular necrosis than acute prerenal injury. On the other hand we know that RI can be influenced by several factors such as MAP, PaCO₂, aortic compliance... Our study demonstrated the correlation between MAP and RI. This factor should have probably to be corrected before we performed the measurements of RI. In our population aortic compliance and peripheral vascular compliance is probably altered, inducing modification of RI without renal lesions.

Most sonographers consider 0.70 to be the upper threshold of the normal RI in adults. That is why, we first compared 2 groups of patients based on this threshold. SCr increased more significantly in the group with RI \geq 0.7, but only 7 patients out of the 27 from this group developed AKI. This threshold seems to have a good sensibility but a poor specificity. That is why we chose to study another threshold, 0.74 found to be the best one in 2 of the 3 studies performed in ICU^{41,47}.

When we separated our population in 2 groups “post operative RI <0.74” and “post operative RI \geq 0.74” we found a significant increase in post operative SCr values for patients with “post operative RI \geq 0.74”. This result suggests a higher risk of AKI for patients with RI \geq 0.74, but as shown with the threshold used before, specificity remains poor (5/18 patients).

Whether we used 0.70 or 0.74 we could define a group at high risk of AKI, even though the specificity of these tests remains poor, and even though we were not able to find a significant difference in mean post operative RI between the “AKI” group and the “no AKI” group. This is probably due to our small sample of patient who did develop AKI.

Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin (NGAL) measurements

Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) is rapidly released by renal tubule in response to injury. An acute rise in both plasma and urinary NGAL has been reported to accurately identify evolving AKI in both pediatric and adult population. NGAL is one of the most studied biomarkers, and the interest for this protein has increased a lot as standardized clinical platform needing only small samples of blood or urine and with fast results have developed.

Patients who developed postoperative AKI had a NGAL value 6 hours after surgery significantly higher than patients who did not develop AKI. NGAL on arrival in ICU was not significantly different between the 2 groups probably because it was measured too early after surgery.

In some recent studies NGAL level seems to be a useful early predictor of AKI, either if measured in plasma or in urine. When NGAL is measured in standardized clinical laboratory platforms (like in our study using Triage®) and using a cutoff NGAL concentration > 150ng/mL, the performance increases as compared to research-based assay. Finally, NGAL level has shown to have a prognostic value for clinical outcomes, such as initiation of RRT and mortality⁴⁶.

No patient with a low level of NGAL at H6 (<150 ng/mL) presented postoperative AKI. But for the patients with a NGAL value at H6 \geq 150ng/mL (n=20), only 6 developed AKI. This reflects the high sensitivity of NGAL > 150 ng/mL to detect patients at high risk of developing AKI but a poor specificity. A similar result was found by Wagener and Al²², although this study used urinary NGAL ; the authors explain that its poor specificity is due to numerous confounding variables such as old age, preexisting kidney disease, prolonged by-pass time, chronic illness and diabetes. Some studies using plasma or urinary NGAL as an early biomarker of AKI found very good sensibility and sensitivity of NGAL to predict AKI, but frequently these studies enrolled patients without comorbidities (children, exclusion of chronic kidney disease...). The last studies performed on a large sample of patients, without any selection criteria found a lower specificity of NGAL to predict AKI⁴³.

To confirm this fact, another study found a good positive relationship between NGAL values and AKI only for patients with a basal glomerular filtration rate >60 ml/min, but a poor relationship for patients with a basal glomerular filtration rate < 60 ml/min. Our study involved many patients with preexisting chronic kidney disease, which could explain part of the results⁵¹.

As shown in other studies using NGAL as an early marker of AKI, we demonstrated that some patients did not develop postoperative AKI despite a high level of NGAL. This could be explained by our definition of AKI (only stage I or F from the RIFLE classification) which did not include patients with a small increase of SCr. NGAL is an ubiquitous protein, which is not only synthesized by kidneys (digestive tract, inflammatory...), therefore some authors suggested that NGAL could reflect a global injury, and not only a kidney injury. This is suggested in the study from Wagener and al²², with a NGAL value correlated with CPB time and cross clamp time. On the other hand, the definition of AKI is always made on SCr value, and, as we suggested before, SCr is not a good marker of kidney injury as half of the kidney can be destroyed before SCr increase. This last point is suggested by the good correlation between NGAL value and FeNa. However our study was not designed to demonstrate this point and further studies are needed. High NGAL values could signal kidney damage which is too minor to affect serum creatinine, but severe enough to influence a number of important clinical outcomes⁵². A recent study, performed by pooling analysis from several studies, found a good relationship between worst outcome and high NGAL values, suggesting acute tubular injury without loss of excretory function⁵³.

As shown in some previous studies, NGAL values are strongly correlated to the length of stay in ICU and to SAPS II (a clinical score of gravity on arrival in ICU)⁵⁴. Our study did not enroll enough patients to show a correlation between high NGAL values and other clinical outcomes, but recent studies found a correlation between NGAL and in-hospital-mortality, and RRT, proving that NGAL is a good marker for diagnosing AKI but, also, a good marker for prognosis. Although some authors suggested that this worst prognosis associated with increased NGAL value could be the result of acute tubular injury, this worst prognosis could be explained by an ubiquitous injury, with released NGAL from several tissues as neutrophils, digestive tract, lungs...

Combination of RI and NGAL

Neither RI nor NGAL alone could predict, with a high specificity, the occurrence of AKI. By combination of RI and NGAL we could determine, with a high specificity, patients who did not develop AKI, but we failed to determine with a high specificity those who developed AKI. In the group determined with RI threshold < 0.7 or NGAL < 245 ng/mL some patients developed AKI; when we combined these thresholds none developed AKI, but we failed to determine the occurrence of AKI, even by combination of NGAL and RI.

However, determining a group of patients who will not develop AKI, in this population at high risk of AKI is interesting: it could be helpful to determine which patients could be managed according to the new concept of fast track surgery: fast extubation, and short stay in ICU.

Other Biological measurements

Microalbuminuria is a well known consequence of many acute conditions such as sepsis, inflammatory diseases... Some studies have shown the predictive role of microalbuminuria for the development of multi-organ failure and mortality in critically ill subjects. Furthermore microalbuminuria could be an early marker of chronic renal dysfunction such as diabetic nephropathy. A recent study performed on children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass demonstrated an excellent separation between patients with and without AKI⁵⁵. Our study was not able to find any differences between the 2 groups of patients probably due to the high incidence of diabetes in our selected population. Studies which shown a predictive value of microalbuminuria for AKI were done on selected patients without confounding factors. Microalbuminuria could probably be used to predict AKI in pediatric population, as children usually don't have many comorbidities, but in aged adult population the lack of specificity of this marker makes it less useful.

β 2 microglobulin is found on urinary samples secondary to tubular disease. A recent study performed on adults undergoing cardiac surgery showed an increase in β 2 microglobulinuria on all patients on arrival in ICU, suggesting an intraoperative tubular stress; this study also shows that a quick return to base line occurs for the patients without AKI whereas the rate of β 2 microglobulin remains high for patients with AKI, suggesting a second phase of tubular injury⁵⁶. Another study performed on children showed again its ability to predict AKI with a good accuracy⁵⁷. Once again our study failed to demonstrate the same results: there were numerous patients with chronic renal dysfunction who could have a high baseline of urinary β 2 microglobulin. We did not measure the preoperative rate of β 2 microglobulinuria, so we were unable to compare pre and postoperative rate. In our selected population with many confounding factors, an isolated value of β 2 microglobulinuria could not be predictive of AKI.

FeNa, obtained by calculation from SCr, Serum Na, Urinary creatinine and Urinary Na, has shown to be a marker of acute tubular necrosis when > 1 . In the "AKI" group, FeNa on POD-1 was higher than in the "no AKI" group. This result could suggest that acute tubular necrosis could be at least partly responsible for AKI, but this has to be interpreted with care as most of the patients in the "AKI" group received diuretics. FeNa on POD-0, H0 is very high in the 2

groups probably due to the renal insult, secondary to CPB, but this high FeNa neither reflects a severe enough renal injury to result in an increase in SCr nor a severity in AKI.

Conclusion

Our study has several strengths. It was the first one which studied the combination of NGAL and RI to predict AKI. It was also the first time that we studied preoperative RI and demonstrated a correlation between high preoperative RI values and incidence of AKI.

Moreover a significant correlation was demonstrated between high NGAL values and incidence of AKI. As in previous studies a threshold of 150 ng/mL seemed to have the best sensitive value, but a poor specificity. The combination of NGAL and AKI enabled us to identify a new group of patients at high risk of AKI, contributing to improve the performance of NGAL alone.

As in a few past studies we demonstrated a correlation between high NGAL values and bad outcome (increase in length of stay in ICU and increase in SAPS II), and a correlation between NGAL values and FeNa, which suggests that NGAL could be a marker of acute tubular necrosis even if the renal insult was not large enough to affect Serum Creatinine.

This study has important limitations. As it was performed on a little sample of subjects some results are not significant probably due to a lack of power. AKI, in our study is quite frequent (20%), but for most of the patients AKI was transient and was less severe than in previous studies contributing to the lack of power. Our study was performed after cardiac surgery, only in a high risk population, and so, results cannot be applied to a less specific population. Further studies are needed to confirm these first results.

In conclusion, RI and NGAL, in our study, seem to be 2 early markers of acute renal failure, with a good sensitivity but a poor specificity. Early after renal insult (6 hours after surgery), these 2 markers are able to detect, in a high risk population, the patients who will not develop AKI. These markers could prove helpful in the postoperative management of patients.

V. Conclusion

Thèse soutenue par : Noémie AUDREN

Titre : L'index de résistance vasculaire rénal et le dosage du Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin sont ils des marqueurs d'Insuffisance Rénale Aigue après chirurgie cardiaque ?

Conclusion

L'insuffisance rénale aigue est une complication fréquente de la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) et, est grevée d'une lourde morbi-mortalité. Les marqueurs conventionnels d'insuffisance rénale aigue (la créatininémie et le débit urinaire) sont peu sensibles, peu spécifiques et ne s'élèvent que tardivement par rapport à la lésion rénale rendant tout traitement précoce difficile.

Deux marqueurs précoces ont été récemment évalués: un marqueur échographique, l'index de Résistance vasculaire rénal (IR) et un marqueur biologique, le Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL). Ces 2 marqueurs ont été étudiés dans diverses situations de réanimation et ont montré leur intérêt comme marqueur précoce d'insuffisance rénale aigue.

Le but de notre étude est de déterminer les performances diagnostiques de l'IR et du NGAL, seuls ou combinés, dans le contexte particulier de la chirurgie cardiaque.

Nous avons inclus dans cette étude prospective, 48 patients devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle et à haut risque d'insuffisance rénale aigue post opératoire, déterminé par un score de Cleveland > 3. L'insuffisance rénale aigue était définie par un score de RIFLE I ou F dans les cinq premiers jours post opératoires. Pour chaque patient inclus, nous avons réalisé une échographie doppler rénale la veille de l'intervention et immédiatement après la chirurgie. Les dosages de NGAL étaient réalisés immédiatement et 6 heures après la chirurgie.

Dix patients ont présenté une insuffisance rénale aigue post opératoire (20%), aucun n'a nécessité une épuration extrarénale. L'endocardite infectieuse et un taux de lactate élevé à l'admission étaient plus fréquemment associés au développement d'une insuffisance rénale aigue postopératoire. Les dix patients ayant présenté une insuffisance rénale aigue avaient une évolution marquée par une durée de séjour en réanimation augmentée, une ventilation mécanique plus longue et un recours prolongé aux amines vasopressives.

Les patients qui ont développé une insuffisance rénale aigue postopératoire avaient un IR préopératoire significativement plus élevé et un taux de NGAL significativement plus élevé, 6 heures après l'intervention chirurgicale.

Les patients ayant un IR postopératoire pathologique ($\geq 0,7$) avaient une créatinémie au 3^e jour postopératoire significativement plus élevée.

Aucun patient avec un taux de NGAL à la 6^e heure post opératoire < 150 ng/mL n'a présenté d'insuffisance rénale aigue.

Aucun patient avec des valeurs de NGAL < 245 ng/mL associé à un IR<0,7 n'a présenté d'insuffisance rénale aigue postopératoire.

La mesure de l'IR en préopératoire permet, dans notre population à risque, de repérer les patients les plus à risque de développer une insuffisance rénale aigue postopératoire.

Un taux faible de NGAL, 6 heures après l'intervention chirurgicale (<150 ng/mL) permet, avec une bonne spécificité de déterminer les patients qui ne présenteront pas d'insuffisance rénale aigue. Un taux élevé de NGAL (>353 ng/mL) pourrait identifier avec une bonne spécificité les patients à haut risque d'IRA.

La combinaison d'un taux faible de NGAL (<245 ng/mL) associé à un IR bas (<0,7) permet de déterminer avec une bonne spécificité les patients qui ne présenteront pas d'insuffisance rénale aigue.

La mesure de l'IR en préopératoire semble donc être un bon marqueur de risque d'insuffisance rénale aigue. En postopératoire la combinaison de l'IR et du NGAL permet de déterminer avec une bonne spécificité les patients qui ne développeront pas d'insuffisance rénale aigue, et avec une bonne sensibilité les patients les plus à risque.

Vu et permis d'imprimer,

Grenoble, le 25/02/12

Le doyen,

Pr Jean Paul Romanet



Le président de thèse,

Pr Pierre Albaladejo



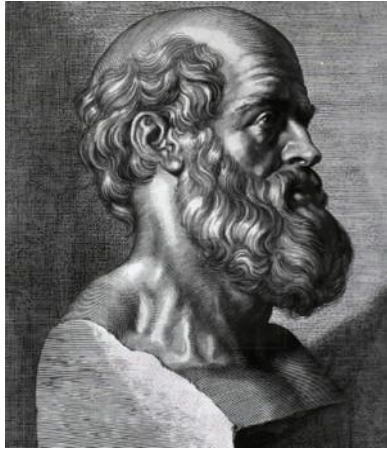
VI. Bibliography

1. Chew SL. outcome in acute renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1993;**8**:101-107.
2. Bellomo R. Acute renal failure-definition outcome measures, animals models, fluid therapy, and information technology needs: the second consensus conference of the acute dialysis quality initiative group. *critical care* 2004;**8**:R204-R212.
3. Bellomo R. defining and classifying acute renal failure from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive care medicine* 2007;**33**:409-13.
4. Kuitunen A. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Annals Thoracic Surgery* 2006;**81**(2):542-6.
5. Ricci Z. The RIFLE Criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney int* 2008;**73**(5):538-46.
6. Metha R. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *critical care* 2007;**11**:R31.
7. Soni S. early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood purification* 2009;**28**:165-174.
8. Lopes J. Acute kidney injury in intensive care units patients: a comparison between RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications. *Critical care* 2008;**12**:R110.
9. Moore E. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anestesiologica* 2010;**76**(6):425-440.
10. Hauer D. Risk and outcome analysis of renal replacement therapies in patients after cardiac surgery with preoperatively normal renal function. *Anaesthesia* 2009;**64**:615-619.
11. Rosner MH. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2006;**1**:19-32.
12. Chertow GM. independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery. *The American journal of Medicine* 1998;**104**:343-348.
13. Thakar CV. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:162-8.
14. Durmaz I. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *the journal of thoracic and cardio vascular surgery* 1999;**118**(2):307-315.
15. Colon PJ. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999;**14**:1158-1162.
16. Mishra J. neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *lancet* 2005;**365**:1231-8.
17. Mangano CM. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Annals of internal medicine* 1998;**128**:194-203.
18. Chertow G. Mortality after renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney int* 2006;**70**:1120 - 1126.
19. Kowalik MM. incidence and Mortality - related risk Factors of Acute Kidney injury Requiring Hemofiltration treatment in patients undergoing cardiac surgery: A single center 6-year experience. *Journal of cardiothoracic and vascular Anesthesia* 2011;**25**(4):619-24.
20. Malyszko J. Biomarkers of Acute Kidney injury in Different Clinical Settings: A time to Change the Paradigm? *Kidney and Blood Pressure Research* 2010;**33**:368-382.

21. Wagener G. association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *anesthesiology* 2006;**105**:485-91.
22. Wagener G. Urinary neutrophil-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2008;**52**:425-33.
23. Xin C. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukine-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *ren. fail.* 2008;**30**:904-13.
24. Tuladhar S. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiovas. Pharmacol.* 2009;**53**:261-6.
25. Haase-fielitz A. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-Aprospective cohort study. *Critical care medicine* 2009;**37**(2):553-60.
26. Perry TE. plasma Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and Acute Postopérative Kidney Injury in Adult Cardiac Surgical Patients. *anesthesia-analgesia* 2010.
27. McIlroy D. neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and acute kidney injury after cardiac surgery: The effect of baseline renal function on diagnostic performance. *clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;**5**:211-19.
28. Haase-Fielitz A. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;**24**:3349-54.
29. Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010;**15**:419-428.
30. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. *Am J Kidney Dis.* 2008;**52**:395-9.
31. Haase-Fielitz A. instability of urinary NGAL during long-term storage. *Am J Kidney Dis.* 2009;**53**:564-5.
32. Helenon O. Exploration par écho doppler de la vascularisation rénale et de l'appareil urinaire normaux et pathologiques. *EMC néphrologie et thérapeutique* 2008;**4**:350-76.
33. Tublin ME. the Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where do we stand. *AJR* 2003;**180**:885 - 892.
34. Lerolle N. utilisation de l'index de vasculaire rénal mesuré par échographie doppler au cours du choc septique. *reanimation* 2009;**18**(8):708-713.
35. Yoon D. Doppler sonography in experimentally-induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *invest radiol* 1995;**30**:168-172.
36. Izumi M. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by doppler ultrasound *Am J Kidney disease* 2000;**35**:713-9.
37. Platt J. Acute renal failure: possible role of dopplex doppler US in distinction between prerenal failure and acute tubular necrosis. *radiology* 1991;**179**:419-23.
38. Krumme B. Renal Doppler Sonography - Update in clinical Nephrology. *Nephron Clin Pract* 2006;**103**:c24-c28.
39. Deruddre S. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with doppler ultrasonography. *Intensive care medicine* 2007;**33**:1557-62.
40. Darmon M. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine* 2009;**35**:1031-1038.

41. Lerolle N. Renal failure in septic shock predictive value of doppler based renal arterial resistive index. *Intensive care medicine* 2006;**32**:1553-1559.
42. Darmon M. Diagnostic accuracy of doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2011;**37**(1):68-76.
43. Cruz DN. Plasma neutrophil gelatinase- associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Medicine* 2010;**36**:444-451.
44. Geus HRHd. neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin at ICU Admission Predicts for Acute Kidney Injury in Adult Patients. *Am J. Respir Crit Care Med* 2011;**183**:907-914.
45. Constantin J. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill aptients; a prospective study. *J. Crit Care Medicine* 2010;**25**(176):e1-e6.
46. Haase M. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute Kidney Injury: A systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;**54**(6):1012-1024.
47. Bossard G. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 2011;**107**(6):891-898.
48. Perez-Valdivieso JR. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A spanish case-cohort study. *BMC Nephrology* 2009;**10**(27).
49. Doddakula K. Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2007;**6**:314-318.
50. Sugiura T. resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney didease. *nephrol dial transplant* 2009;**24**:2780-5.
51. McIlroy DR. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaln and Acute Kidney injury after cardiac surgery: The effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance. *clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;**5**:211-219.
52. Devarajan p. NGAL in acute Kidney Injury: from serendipity to utility. *Am J Kidney Dis.* 2008;**52**(3):395-399.
53. Haase M. The outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated-Lipocalin - Positive Subclinical Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;**57**(17):1752-1761.
54. Le Gall J. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a european/ North American Multicenter Study. *JAMA* 1993;**270**(24):2957-2963.
55. Devarajan P. Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children. *Am J Kidney Dis.* 2010;**56**(4):632-42.
56. Ho J. Mass-spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2009;**53**(4):584-595.
57. Du Y. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol* 2011;**26**(2):267-274.

VII. Serment d'Hippocrate



Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.