



HAL
open science

Effet de l'Hydroxyéthylamidon 6% 130/0,4 sur la fonction rénale après chirurgie cardiaque

Evodie Bouilly-Courtiol

► **To cite this version:**

Evodie Bouilly-Courtiol. Effet de l'Hydroxyéthylamidon 6% 130/0,4 sur la fonction rénale après chirurgie cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00693306

HAL Id: dumas-00693306

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00693306v1>

Submitted on 2 May 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

<p style="text-align:center">Effet de l'Hydroxyéthylamidon 6% 130/0.4 sur la fonction rénale après chirurgie cardiaque</p>

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Evodie Bouilly – Courtiol

Née le 28 janvier 1982 à Lons le Saunier (39)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble

Le mardi 24 avril 2012

Devant le jury composé de :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-François Payen

Monsieur le Professeur Olivier Chavanon

Monsieur le Docteur Michel Durand (Directeur de thèse)



**Liste des Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
2011-2012**

Doyen de la Faculté de Médecine :

Monsieur le Professeur Jean-Paul ROMANET

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	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Clinique Chirurgie Cardiaque
BOLLA	Michel	Centre Coordonation 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
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
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
CHIROSEL	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 Addictologie
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
FERRETTI	Gilbert	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Clinique Nutrition Artificielle
FRANCOIS	Patrice	Dpt de Veille Sanitaire
GARBAN	Frédéric	Hématologie Transfusion
GAUDIN	Philippe	Clinique de Rhumatologie
GAVAZZI	Gaëtan	Gériatrie et Biologie du vieillissement
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
LEROUX	Dominique	Photobiologie Allergologie
LEROY	Vincent	Département Biologie et Pathologie de la Cellule
LETOUBLON	Christian	Clinique d'Hépatogastroentérologie
LEVY	Patrick	Clinique Chirurgie Digestive et Urgence
LUNARDI	Joël	Physiologie
MACHECOURT	Jacques	Biochimie ADN
MAGNE	Jean-Luc	Clinique de Cardiologie
MAITRE	Anne	Clinique Chirurgie Vasculaire et Thoracique
MAURIN	Max	Médecine du Travail EPSP / Dpt de Biologie Intégrée
MERLOZ	Philippe	Département des Agents Infectieux / Bactériologie
MORAND	Patrice	Clinique Chir. Orthopédie Traumatologie
MORO-SIBILOT	Denis	Dpt des Agents Infectieux / Virologie
MOUSSEAU	Mireille	Pneumologie Physiologie
MOUTET	François	Oncologie Médicale
PALOMBI	Olivier	Chir. Plastique et Reconstructrice et Esthétique
PASSAGIA	Jean-Guy	Clinique neurochirurgie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Hervé	Anatomie
PELLOUX	Hervé	Jean-François Clinique Réanimation
PEPIN	Jean-Louis	Département des Agents Infectieux
PERENNOU	Dominique	Parasitologie et Mycologie
PERNOD	Gilles	Clinique Physiologie Sommeil et Exercice
		Clinique MPR
		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
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
SCHMERBER	Sébastien	Clinique ORL
SEIGNEURIN	Daniel	Dpt Anatomie et Cytologie Pathologiques
SEIGNEURIN	Jean-Marie	Clinique Neurochirurgie
SELE	Bernard	Dpt Génétique et Procréation
SERGENT	Fabrice	Clinique Gyn. Obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie Thoracique Vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Clinique Infectiologie
STANKE	Françoise	Pharmacologie Fondamentale
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
WEIL	Georges	Épidémiologie
ZAOUI	Philippe	Clinique Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Clinique Hépatogastro-entérologie

**Liste des Maîtres de Conférence des Universités – Praticiens Hospitaliers
2011-2012**

BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie, transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie – Virologie
DERANSART	Colin	Cancérologie et Hématologie
DETANTE	Olivier	Neurologie LAPSEN
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale
FAURE	Julien	Département de Génétique et Procréation
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
LABARERE	José	Dpt de Veille Sanitaire
LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire
LARDY	Bernard	Laboratoire d'Enzymologie
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
McLEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et Histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'Innovations Technologiques
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
PASQUIER	Dominique	UM Ana. Path.
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire
RAY	Pierre	Génétique BDR
RIALLE	Vincent	Information et Informatique Médicale
SATRE	Véronique	Génétique Chromosomique
STASIA	Marie-Josée	UM Diagnostic et Recherche Granulomatose Septique
TAMISIER	Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

Au président de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Tout au long de ces années d'internat, votre savoir, votre pédagogie et votre écoute ont largement contribué à ma formation. Je vous en remercie car votre enseignement a été précieux tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. Enfin pour l'attention que vous m'avez toujours apportée, soyez assuré de ma sincère gratitude.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean François Payen de la Garanderie,

Pour votre pédagogie, votre enseignement et vos conseils lors de ces cinq années d'internat, je vous remercie sincèrement. Vous m'avez aidée à apprendre mon métier. Soyez assuré également de toute ma reconnaissance, pour votre gentillesse, votre écoute et votre prévenance quant à ma situation personnelle.

Monsieur le Professeur Olivier Chavanon,

Votre présence dans le jury est un honneur pour moi et je vous en remercie. Je garderai le souvenir de votre gentillesse, de votre pédagogie et de vos conseils durant mon stage en chirurgie cardiaque et mes gardes en URCVT.

Monsieur le Docteur Michel Durand,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour l'avoir relue et commentée avec attention malgré tout le travail qui t'incombe, reçois mes plus sincères remerciements. Pour ton enseignement, ton savoir médical et pour tout ce que tu m'as appris au cours de ces années d'internat, reçois l'expression de toute mon admiration. Merci de la confiance que tu m'as accordée en me permettant de faire des gardes à l'URCVT pendant 1 an. Quitter le chu m'est difficile, en grande partie car cela implique de ne plus avoir à mes côtés des références comme celle que tu as été pour moi.

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

A mon mari, Guillaume,

Merci pour toutes ces années ensemble, pour ton amour tout simplement, pour le petit bouchon qui fait notre bonheur, pour toutes ces années à venir qui seront j'en suis sûre plus belles encore...

Merci pour ton soutien dans ce travail tant informatique, que logistique, que moral face aux craquages... ; sans toi il n'aurait tout simplement pas été possible ! Je t'aime mon cœur.

A mon fils, Simon,

Mon petit boubou, merci de m'avoir distraite pendant ce travail, de m'avoir fait rire avec tes bêtises. Merci juste d'être là.

A mes parents,

Pour votre soutien sans faille, vos encouragements depuis la P1 (et même après le choix de Grenoble...) et pour votre présence à nos côtés qui nous est précieuse, je ne sais comment vous montrer ma reconnaissance et ma gratitude. Pour votre éducation et parce que si je suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous, merci. Voilà une nouvelle page qui se tourne et une aventure haute savoyarde qui commence !

A mes grands-parents,

Tous aujourd'hui partis, je pense que vous auriez été fiers un jour pareil, votre petite fille prêtant serment. Pépé, mémé, grand-père, grand-mère vous me manquez.

A Marie, une amie précieuse,

Plus de 20 ans d'amitiés, plus de 20 ans pendant lesquelles malgré nos vies personnelles et surtout professionnelles bien remplies tu as toujours répondu présente. Merci pour ta gentillesse et ton soutien. Merci juste d'être toi !

Aux girls de Dijon,

Vous m'avez manquée pendant l'internat et vous me manquerez en Haute-Savoie. Laetitia, Léa, Marie soyez toujours fortes, belles, drôles, attachantes... bref restez vous-même !

Aux grenoblois ou « assimilés » qui m'ont si bien accueillie,

A mes co-internes de la RPC, Etienne, Arnaud et Cécile,

Je ne crois pas avoir jamais connu équipe si barge... (Surtout Etienne...). Nos 6 mois ensemble sont un de mes meilleurs souvenirs d'interne ! Avec même une récidive pour Cécile qui a aussi marqué les esprits à Annecy ! On va se retrouver ma Cécile ... et avec le grand barbu d'ébéniste quand il aura assez détruit d'arbres ... Arnaud, on t'attend avec toute ta petite famille pour les barbecues au bord du lac !

A mes co-internes de la Réa 9,

Thomas et Laetitia, merci pour votre bonne humeur et pour m'avoir permis de rentrer les données de ma thèse en me laissant du temps face à mes piles de dossiers.... Thomas ta maman d'anesthésie s'en va mais je ne m'inquiète pas tu es grand maintenant !

Au petit club girly du PAR,

Noémie, Lulu, Gégé, Marine, Juju et les Amélie. Merci pour votre soutien, merci pour votre présence. Vous avez été à mes côtés, sans faille, pendant mon hospitalisation et cela m'a énormément touché... je ne l'oublierai jamais... Vous me manquerez comme personne, vous serez toujours dans mon cœur... Et ce n'est pas parce que je vais habiter le 74 que je ne serai pas là pour les petites soirées filles qui font tellement du bien au moral !

A tous mes autres co-internes,

Faire des remerciements de 4 pages je crois que cela ne se fait pas, mais tant pis. Vous me manquerez tous. Cloclo (toi aussi comme thomas tu es grande maintenant), Seb, Christine et Luc, Isa, Sylvain et Sylvain, Marie-Cécile, Jérôme, Sophie, Julien, Jules, TTB, Yvonnick Et tous ceux que j'oublie, vous verrez 5 ans c'est court !!

A l'équipe médicale et paramédicale de la réa 9 et du bloc cardiaque,

Merci pour tous ces bons moments partagés en stage comme en garde. Vous êtes une équipe formidable, conviviale créant un accueil et une ambiance de travail géniale. Merci aux IDE et aux AS pour votre soutien pendant mes gardes...pas très calmes !!!

A l'équipe d'anesthésie obstétricale,

Sabine, Christine, Françoise, Hélène, Dominique, Ana... mes mamans de la mat' !
Mon stage restera un de mes meilleurs souvenirs du CHU, votre sollicitude et votre présence pendant mon hospitalisation m'a énormément touchée. Vous savez comme j'aime l'anesthésie obstétricale et comme j'ai aimé travailler à vos côtés. Christine, merci pour le mémoire, pour ta disponibilité, pour ton enthousiasme !

Aux IADE et médecins anesthésistes du PAR,

Je n'ai pas assez de place pour remercier tout le monde et pour citer toutes les personnes qui m'ont appris mon métier ! Merci à tous, pour tout !
Merci à toutes les IADE que j'ai rencontré au cours de ces 5 années. J'ai adoré bosser avec vous, avec ceux qui m'ont connu bébé interne et m'ont tant appris, avec ceux qui m'ont connu plus tard et m'ont toujours tant appris !!
Merci à tous les médecins du PAR, pour votre enseignement, pour vos encouragements, pour avoir fait que tous mes stages se soient si bien passés !!
Vous quittez est difficile et vous exprimez combien vous me manquerez tous encore plus !

Au Docteur Claude Jacquot,

Vous avez toujours su prendre soin de vos internes, nous écouter, vous intéresser à nous tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel. Merci pour votre sollicitude pendant mon hospitalisation. Je vous souhaite une retraite aussi riche que votre vie professionnelle.

Effet de l'HEA 6% 130/0,4 sur la fonction rénale après chirurgie cardiaque

Thèse médecine Grenoble Avril 2012 : E.Bouilly-Courtiol

Introduction :

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente en chirurgie cardiaque, associée à une morbidité et une mortalité importante. L'impact des hydroxyéthylamidons (HEA) sur la fonction rénale est actuellement très discuté. Nous avons évalué, rétrospectivement, le risque d'IRA après emploi d'HEA 6 % 130/0,4 (Voluven®, Fresenius-Kabi, Allemagne) parmi une cohorte de 597 patients de chirurgie cardiaque.

Matériel et Méthode:

Tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque de janvier 2008 à mars 2009 ont été inclus dans notre étude. Ont été collectés les facteurs de risque péri opératoires d'IRA et le volume total d'HEA reçu jusqu'au premier jour postopératoire inclus. La défaillance rénale était définie par une augmentation d'au moins 50 % de la créatininémie jusqu'au 3^{ème} jour suivant la chirurgie ou la nécessité de recours à la dialyse. Une analyse par régression logistique a été faite de manière à isoler l'effet indépendant des HEA sur la fonction rénale. En utilisant un score de propension, deux groupes de patients comparables, exposés ou non à plus de 15 ml/kg d'HEA, ont été définis. L'évolution des taux de créatininémie jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire a été comparée dans ces deux groupes.

Résultats :

61 patients (10,2 %) ont développé une IRA. Les facteurs de risque d'IRA retrouvés après analyse univariée sont l'âge, le traitement par diurétique, la créatininémie préopératoire, la fraction d'éjection du ventricule gauche, une chirurgie valvulaire, la durée des différents temps chirurgicaux, l'emploi en postopératoire de vasopresseur et d'inotrope, la transfusion et la chirurgie en urgence. Les patients développant une IRA reçoivent 15 ± 11 ml/kg d'HEA, ceux ne développant pas d'IRA 9 ± 3 mL/kg ($p < 0.0001$). Les taux de créatininémie dans les 2 groupes ajustés selon un score de propension étaient similaires jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire. Après analyse multivariée, l'HEA n'est pas un facteur de risque indépendant d'IRA.

Conclusion :

Dans notre étude, l'utilisation de l'HEA 6% 130/0,4 n'est pas un facteur de risque indépendant d'IRA après chirurgie cardiaque.

Mots clefs : HEA 6% 130/0,4 - insuffisance rénale aiguë - chirurgie cardiaque - classification de RIFLE

Effect of the hydroxyethylstarch 6% 130/0,4 on the renal function after cardiac surgery

Thèse médecine Grenoble Avril 2012 : E.Bouilly-Courtiol

Background

Acute renal failure (ARF) following cardiac surgery is a severe complication, associated with significant morbidity and mortality. The renal impact of hydroxyethylstarch (HES) is at present controversial. We evaluated retrospectively the renal risk of using HES 6% 130/0,4 (Voluven®, Fresenius-Kabi, Germany) in a cohort of 597 adult patients who underwent cardiac surgery.

Methods

We studied all patients who underwent cardiac surgery from January 2008 to March 2009. We recorded the perioperative risk factors of ARF and the volume of HES administered until the end of the first postoperative day. Renal dysfunction was defined by a rise of 50 % in creatinine within three days following surgery or the need of renal replacement therapy. Multivariate analysis was performed using logistic regression model to isolate the independent effect of HES on renal function. Using a propensity score, we matched two groups of patients, exposed and unexposed to a dose equal or greater than 15 ml/kg of HES. We compared the rates of creatinine between those two groups until the 10th day following surgery.

Results

ARF developed in 61 patients (10.2%). Risk factors identified in univariate analysis were age, diuretic use, preoperative creatinine rate, left ventricular ejection fraction, valvular surgery, duration of surgical times, postoperative vasopressor or inotrope support, transfusion and emergent procedures. Patients with ARF received 15 ± 11 ml/kg of HES compared to 9 ± 3 ml/kg in patients without ARF ($p < 0,0001$). The rates of creatinine in the two groups matched using a propensity score were similar until the 10th postoperative day. We did not find HES as an independent risk factor of ARF in multivariate analysis.

Conclusion

In our study, HES 6% 130/0,4 is not an independent risk factor of ARF following cardiac surgery.

Keywords: Acute kidney failure – HES 6% 130/0,4 – cardiac surgery – RIFLE staging criteria

SOMMAIRE

GLOSSAIRE

<u>I) LES HYDROXYETHYL AMIDONS</u>	Page 15
1. Définition	Page 16
2. Caractéristiques	Page 16
3. Composition de l'HEA 6%130/0.4	Page 18
4. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques	Page 18
5. Utilisation	Page 19
6. Contre-indications	Page 19
7. Effets secondaires	Page 20
• Coagulation	
• Fonction rénale	
• Allergie	
• Prurit	
• Amylasémie	
<u>II) ETUDE</u>	Page 23
1. Introduction	Page 24
2. Méthode	Page 26
3. Résultats	Page 28
4. Discussion	Page 37
5. Conclusion	Page 41
<u>III) CONCLUSION</u>	Page 42
<u>IV) BIBLIOGRAPHIE</u>	Page 45
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	Page 50

GLOSSAIRE

AKR: Acute Kidney Risk

CEC: Circulation Extra-Corporelle

ECMO: Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

EER: Epuration Extra-Rénale

FEVG: Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

HEA: Hydroxyéthylamidon

IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IRA: Insuffisance Rénale Aiguë

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

N-GAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

TCA: Temps de Céphaline Activé

VWF: Facteur Von Willebrand

I) LES HYDROXYETHYLAMIDONS

1) Définition :

Les hydroxyéthylamidons ou HEA sont des colloïdes synthétiques issus de polysaccharides naturels modifiés. Ils sont obtenus après traitement chimique de l'amidon de pomme de terre ou de maïs. Leur structure moléculaire s'apparente à celle du glycogène. Leur classification repose sur la description de leurs caractéristiques chimiques.

2) Caractéristiques :

Les HEA se divisent en trois groupes principaux basés sur leur concentration en amidon :

- Hypo oncotique : 3 %
- Iso oncotique : 6%
- Hyper oncotique : 10 %

Ils se singularisent également par leurs poids moléculaires :

- Bas poids moléculaire : 70 kilo dalton
- Poids moléculaire moyen : 130 à 264 kilo dalton
- Haut poids moléculaire : plus de 450 kilo dalton

La troisième caractéristique rentrant dans leur description chimique est leur substitution molaire. Contrairement aux polysaccharides naturels, les polysaccharides naturels modifiés possèdent un groupe hydroxyéthyl à la place du groupe hydroxyl. Cette modification augmente leur solubilité et ralentit leur hydrolyse par l'amylase circulante. Leur dégradation dépend donc de l'extension de l'hydroxyéthylation (substitution molaire).

Cette substitution divise la catégorie des HEA en 3 classes selon le nombre de groupes hydroxyéthyl par molécule de glucose :

- Bas degré de substitution : 0,4 à 0,42
- Degré de substitution moyen : 0,5
- Haut degré de substitution : 0,62 à 0,7

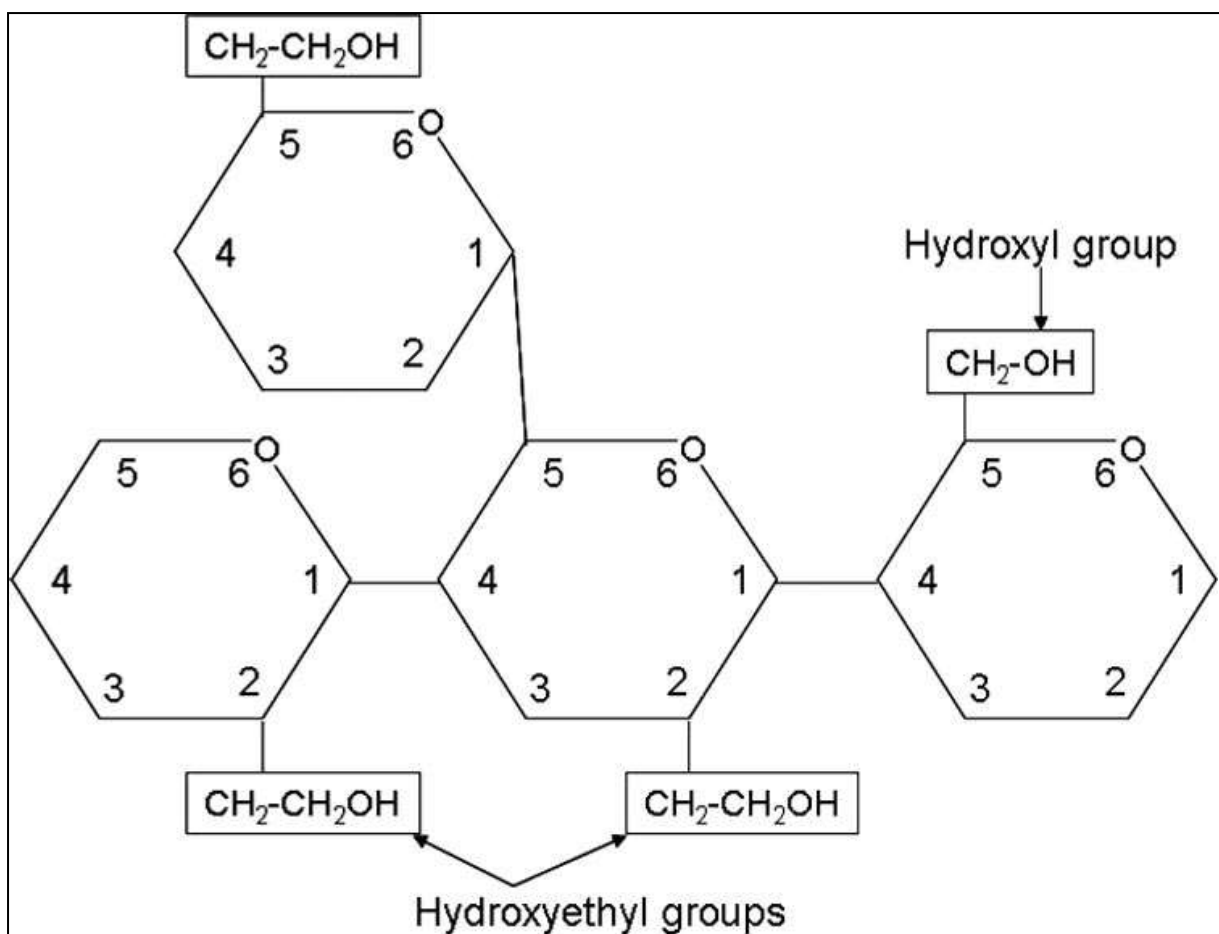
Les groupes hydroxyéthyl peuvent être portés par les différents carbones de la molécule de glucose, mais plus particulièrement en C2 et C6. L'activité de l'amylase qui dégrade l'HEA est conditionnée par la position du groupe hydroxyéthyl sur la

molécule. L'hydroxylation en C2 offrant la plus grande résistance à cette dégradation enzymatique ; plus le rapport C2/C6 est élevé, plus l'hydrolyse est ralentie.

Les HEA se classent ainsi en 2 groupes :

- Rapport C2/C6 élevé (supérieur ou égal à 8)
- Rapport C2/C6 bas (inférieur à 8)

Figure 1 : Structure moléculaire d'un HEA



3) Composition de l'HEA 6 % 130/0,4 :

L'HEA 6 % 130/0,4 se compose de 60 grammes d'Hydroxyéthylamidon et de 9 grammes de chlorure de sodium pour 1000 ml. Sa composition molaire associe du sodium à 154 mmol/l avec du chlorure à 154 mmol/l pour une osmolarité théorique de 308 mOsm/l. Son taux de substitution molaire est de 0,42 avec un rapport C2/C6 à 9.

4) Propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques :

La molécule d'HEA est hydrolysée en petits fragments dans le plasma par l'amylase circulante. Les HEA sont d'autant plus vite dégradés par l'amylase sérique que leur taux de substitution moyen est bas. Ainsi les molécules de nouvelle génération sont plus vite métabolisées.

Une administration itérative et prolongée induit un risque d'accumulation dans le foie, principalement dans les cellules du système macrophagique (cellules de Küpffer). Une altération de l'état général, une dysfonction hépatique et l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension portale ont été rapportés avec des amidons de poids moléculaire et de taux de substitution molaire élevés (1). En 2007, Lehmann compare dans une étude prospective les taux résiduels d'HEA 6% 130/0,4 versus l'HEA 10% 200/0,5 chez 9 volontaires sains recevant 500 ml de soluté par jour pendant 4 jours. Il montre une absence d'accumulation dans le groupe HEA 6% 130/0,4 contrairement au groupe HEA 10% 200/0,5 (2).

L'élimination des HEA est essentiellement rénale, les autres modes d'excrétion étant négligeables. La demi-vie d'élimination de l'HEA 6% 130/0,4 est de 12 heures.

En 2001, Dehne a étudié l'utilisation de trois différents HEA chez des patients de chirurgie ORL à fonction rénale normale. Il ne relève pas de modification de la fonction rénale ni d'élévation des marqueurs tubulaires de défaillance rénale en postopératoire (3).

En 2002, chez 19 volontaires avec une insuffisance rénale modérée à sévère, le taux résiduel plasmatique de l'HEA 6 % 130/0,4 à 24 heures d'une administration de 500 ml était inférieur à 0,6 mg/ml (4). Chez ces volontaires à diurèse préservée, il n'est pas observé de dégradation de la fonction rénale après administration de l'HEA. L'auteur observe même une clairance de l'HEA plus haute que prévue. En effet, son bas degré de substitution permet une augmentation de la dégradation métabolique. Or cette dégradation est majorée chez les sujets présentant une dysfonction rénale du fait d'une augmentation de leur taux d'amylase circulante. Une dysfonction rénale a donc peu d'influence que ce soit sur la demi vie terminale ou le pic de concentration de l'HEA 6 % 130/0,4.

Comme tous les HEA, l'HEA 6% 130/0,4 contient de l'éthylène glycol à un taux résiduel de 0.08% (exposition quotidienne autorisée = 6,2 mg). Il est donc recommandé d'en limiter son administration à 72 heures pour une dose totale cumulée de 80 ml/kg.

5) Utilisation :

Les HEA appartiennent à la famille des colloïdes. L'objectif d'utilisation est l'amélioration du statut hémodynamique des patients. Ils assurent en effet une expansion volumique intravasculaire supérieure à celle des cristalloïdes (5,6). L'emploi des HEA est fréquent en Europe (7,8).

De nombreuses études ont analysé les HEA depuis leur mise sur le marché dans les années 70 et cela, dans de nombreux contextes cliniques : sepsis, chirurgie cardiaque, plasmaphérèse, transplantation, pédiatrie.

Les doses maximales recommandées sont de 33 ml/kg le premier jour ce qui correspond à 2500 ml pour un adulte de 75 kg et 20 ml/kg/24 heures les deux jours suivants.

En cas d'administration en urgence chez des patients dont on ne connaît pas le groupe sanguin, les prélèvements de détermination du groupe et de recherche d'agglutinines irrégulières doivent être effectués avant la perfusion d'HEA.

Les études animales n'ont pas démontré d'effet tératogène des amidons. Les études cliniques ne notent aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier en cas d'administration au cours d'une grossesse. Néanmoins, les HEA ne sont pas recommandés en préventif, leur utilisation en curatif reste possible quel que soit le terme de la grossesse.

6) Contre-indications :

Les HEA présentent peu de contre-indications absolues ou relatives :

- Hypersensibilité connue aux Hydroxyéthylamidons
- Surcharge circulatoire
- Insuffisance rénale chronique en cours d'hémodialyse
- Troubles de l'hémostase constitutionnels ou acquis (hémophilie, maladie de Willebrand connue ou suspectée)

7) Effets secondaires :

• Coagulation :

Les études incriminant les HEA dans des troubles de la coagulation concernent des molécules de haut poids moléculaire et de haut degré de substitution (9,10). Le principal trouble de la coagulation observé est une maladie de Willebrand type 1 acquise avec un allongement du TCA et du temps de saignement, une diminution du taux de facteur Von Willebrand et de son complexe avec le facteur VIII activé.

Il est à noter que les patients de groupe sanguin O peuvent potentiellement présenter un déficit génétique en facteurs VIII et vWF. L'administration d'HEA chez ces personnes porteuses d'une pseudo maladie de Willebrand type1 doit donc s'entourer de précautions particulières quant au suivi de la coagulation (11).

Ces constatations ont conduit la FDA à interdire l'usage des HEA de haut poids moléculaire et de haut degré de substitution en chirurgie cardiaque nécessitant une circulation extracorporelle (12).

En ce qui concerne les nouvelles générations d'HEA de poids moléculaire égal à 130 kD et de substitution inférieure à 0.5, une méta analyse menée par Hartog et comprenant 17 études in vitro retrouve une altération moins importante de l'hémostase notamment au niveau de la formation du caillot par rapport aux HEA plus anciens (13). Les études cliniques en chirurgie cardiaque et en chirurgie orthopédique ne relèvent pas de majoration du saignement ou des besoins transfusionnels (14,15).

• Fonction rénale :

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer la survenue d'une dysfonction rénale en lien avec l'utilisation d'HEA.

Le premier évoqué est une modification de l'hémodynamique intra-rénale. La pression de filtration glomérulaire résulte de l'opposition entre, d'une part, la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires et, d'autre part, la pression de l'ultra filtrat dans la capsule de Bowman et la pression oncotique plasmatique. Au cours de la filtration glomérulaire, la pression oncotique augmente entre artériole afférente et efférente. Ainsi la pression de filtration glomérulaire diminue progressivement jusqu'à s'annuler en sortie de capillaire. La pression de filtration glomérulaire physiologique est de 45 mmHg. En dessous de 25 mmHg, la pression est insuffisante pour assurer une filtration efficace. L'augmentation de la pression oncotique induite par l'administration d'HEA va diminuer la filtration avant que le sang ne quitte les capillaires glomérulaires. L'effet de cette variation de pression de filtration sera d'autant plus délétère que d'autres mécanismes lésionnels lui sont associés (état de choc, lésions rénales pré existantes, atteinte de la vascularisation rénal). Une anurie due à une augmentation de la pression oncotique est une complication connue

depuis longtemps et publiée avec divers colloïdes tels que les dextrans et l'albumine à 20 % (16).

Le second mécanisme évoqué est une filtration des molécules de 50 à 60 kD, qui en augmentant la viscosité urinaire, gêne l'écoulement et réduit encore la pression de filtration efficace.

Le troisième mécanisme a été décrit par Legendre en 1993 dans une étude rétrospective (17). Des lésions histologiques rénales ont été retrouvées chez 80% des patients greffés dont le donneur avait reçu des HEA avant le prélèvement. Ces lésions nommées « osmotic nephrosis like lesions » (vacuolisation des cellules tubulaires proximales) ont également été décrites après perfusion de substance osmotiquement active tel le mannitol ou les dextrans (18). Leur formation semble être liée à une accumulation de vacuoles dans les cellules rénales en contact avec ces molécules. Ces vacuoles se regroupent créant alors un gonflement cellulaire.

Néanmoins, les études ne démontrent pas formellement de conséquences cliniques de ces lésions. En effet, Legendre ne note pas de dysfonction du greffon ou de majoration de la créatininémie après perfusion d'HEA 6% 200/0,62 tandis que Cittanova montre une dysfonction avec le même colloïde (17,19). Dans une étude rétrospective incluant 113 patients greffés de 2003 à 2007, Hokema ne montre pas d'effet négatif de l'HEA 6% 130/0,4 sur le débit de filtration glomérulaire (20). Aucune molécule d'HEA n'a encore été mise en évidence dans ces vacuoles. De même, aucune lésion histologique n'a pour l'instant été rapportée lors de l'utilisation d'HEA faiblement substitués. Une étude française montre une amélioration de la fonction rénale après transplantation avec l'utilisation d'un HEA 6% 130/0,4 par rapport à un groupe historique ayant reçu un HEA 200/0,5 (21).

L'utilisation large des colloïdes de synthèse a conduit à des études dans d'autres contextes cliniques.

En 2008, Brunkhorst s'est intéressée à l'usage de l'HEA 10% 200/0,5 dans le cadre d'une étude multicentrique sur le sepsis (22). Elle note une augmentation de l'insuffisance rénale dans le groupe HEA (34,9%) par rapport à un groupe recevant du Ringer Lactate (22,8%). Différents problèmes grèvent les résultats de cette étude : le choix d'un HEA hyper oncotique administré à des doses très supérieures aux doses limite recommandées par le laboratoire et l'inclusion de patients aux taux de créatininémie déjà augmentés. De plus, d'autres colloïdes dont des dextrans ont été utilisés chez près de 30% des patients du groupe HEA.

En 2006 et 2008, deux méta analyses menées respectivement par Davidson et Wiedermann, concernant différents types d'HEA donnés à des patients avec et sans dysfonction rénale pré-existante regroupent des contextes cliniques très variés (chirurgie abdominale, sepsis, traumatisme, chirurgie cardiaque). Ils montrent des effets négatifs des HEA sur la fonction rénale (23,24). Il est à noter cependant que les définitions de la dysfonction rénale étaient différentes selon les études. De plus, l'étude de Brunkhorst a un poids élevé dans la dernière méta analyse (22). On retrouve aussi dans ces méta analyses l'étude prospective randomisée de Schortgen, comparant HEA 200/0,62 et gélatine dans le contexte de sepsis (25). Pour cette dernière étude, la conclusion de majoration de l'insuffisance rénale aigue

dans le groupe HEA a été fortement critiquée du fait de groupes rendus difficilement comparables par des niveaux de créatininémie différents à l'inclusion (26).

En 2007, une large étude observationnelle concernant 3147 patients de soins intensifs dont 1075 recevant des HEA de différents types ne retrouve pas d'augmentation significative du recours à l'épuration extra-rénale dans le groupe HEA (27). En 2012, Muller dans une étude prospective multicentrique concernant 435 patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour sepsis ou choc septique ne retient pas l'HEA 6% 130/0,4 comme facteur de risque de défaillance rénale. 117 patients soit 33% développent une dysfonction rénale. 80% des patients reçoivent des HEA. Les facteurs de risque d'IRA nécessitant dialyse sont dans cette étude le recours aux vasopresseurs et le niveau de créatininémie initial (28).

La littérature reste donc très partagée quant aux conséquences rénales des HEA en particulier et plus largement des colloïdes (29). Des études prospectives de grandes ampleurs sont donc nécessaires pour résoudre cette question car en pratique clinique, et ce malgré une utilisation très large, les effets rénaux des HEA demeurent peu apparents.

- **Allergie :**

Comme tous les colloïdes, il existe un risque allergique lors de l'utilisation d'HEA. Néanmoins une étude de grande ampleur concernant 20 000 patients montre que le taux de réaction anaphylactique avec les HEA est très bas, comparable à celui de l'albumine humaine et significativement inférieur aux autres colloïdes (30).

Le mécanisme pathogène de cette réaction anaphylactoïde reste à ce jour inconnu. L'administration d'HEA ne fait pas apparaître d'anticorps spécifiques.

- **Prurit :**

Un prurit occasionnel est observé en cas d'administration prolongée de doses élevées d'HEA d'ancienne génération par un effet d'accumulation.

- **Amylasémie :**

Une augmentation transitoire de l'amylasémie est habituelle. Elle résulte de la formation d'un complexe entre l'HEA et l'amylase dont l'élimination est ainsi retardée.

II) ETUDE

Introduction :

L'insuffisance rénale aigüe est une complication fréquente en chirurgie cardiaque. Son incidence exacte reste débattue, essentiellement en raison d'un problème de définition. Elle varie selon les études de 1%, si on considère uniquement le recours à l'épuration extrarénale ; à 20 - 30%, si on prend en compte les variations de la créatininémie des patients (31-35).

Cette complication est associée à un pronostic défavorable à court comme à long terme (31-33,35-37). Cette notion était démontrée pour les défaillances rénales graves nécessitant une épuration extra-rénale avec une mortalité supérieure à 50% (31-33). Elle a été récemment démontrée pour les dysfonctions rénales postopératoires moins sévères (34,38,39). En effet, une augmentation de la mortalité est observable dès qu'une augmentation même minime du taux de créatininémie survient en postopératoire (39).

De nombreux facteurs de risques sont incriminés dans la survenue de cette complication (31,40). Ils sont bien cernés par la littérature mais peu d'entre eux sont contrôlables. Effectivement, certains sont liés aux antécédents des patients tels le diabète, l'hypertension artérielle, la dysfonction rénale pré existante ; d'autres sont inhérents à la chirurgie cardiaque : chirurgie longue, athérome aortique, chirurgie sous circulation extra corporelle. Cependant la principale cause d'insuffisance rénale aigüe dans ce contexte reste une hémodynamique péri opératoire inadéquate avec une hypovolémie et un défaut de perfusion rénale (40).

Pour le maintien d'une volémie satisfaisante, le recours à des colloïdes de synthèse est fréquent en Europe (7,8). Ils sont efficaces, ont un faible risque allergique et un coût inférieur à celui de l'albumine. Or un autre facteur de risque potentiel de dysfonction rénale, souvent incriminé dans la littérature, concerne le produit de remplissage choisi pour cette chirurgie et l'utilisation des HEA (29,41).

De nombreuses études imputent à ces produits un effet néfaste sur la fonction rénale (13,22-25,42-44). En effet, les HEA sont éliminés par les reins, ceci pouvant induire des effets délétères au niveau tubulaire. Une étude dans la transplantation rénale observe des lésions histologiques spécifiques décrites sous le terme d'« osmotic nephrotic lesion » avec l'HEA 6% 200/0,6 aujourd'hui retiré du marché (17).

Les effets secondaires rénaux des HEA ont été décrits essentiellement avec ces molécules anciennes, au poids moléculaire élevé et à haut degré de substitution. Cette composition avait des conséquences sur leur dégradation plasmatique, plus lente, et sur le risque d'accumulation. L'arrivée d'une molécule de bas poids moléculaire et de bas degré de substitution a ainsi permis de diminuer ces effets secondaires grâce à une élimination plus rapide tout en conservant une efficacité identique (2-4). Gallandat, en 2000, dans une étude prospective randomisée en double aveugle, compare l'efficacité d'un HEA de deuxième génération 200/0,5 à un HEA 6%130/0,4 en chirurgie coronarienne. Il conclut à une efficacité similaire de l'HEA 6%130/0,4 (14).

En chirurgie cardiaque, où l'utilisation de colloïdes est fréquente et le risque d'insuffisance rénale élevé, le choix du produit de remplissage est donc crucial. Rioux a analysé l'effet d'un HEA 10 % 250 /0,45 et constate une majoration de l'insuffisance rénale postopératoire (42). L'ensemble des autres études réalisées en péri opératoire avec les HEA ne retrouvent pas d'augmentation de la fréquence de l'insuffisance rénale et la Cochrane database confirme ce résultat (45-47) .

Le but de cette étude était donc de rechercher si l'administration d'un HEA 6% 130/0,4, molécule de nouvelle génération, avait un effet défavorable sur la fonction rénale en chirurgie cardiaque.

Méthode :

Nous avons effectué une analyse rétrospective, à l'aide d'une base de données prospective, de tous les patients opérés dans le centre de chirurgie cardiaque du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble de janvier 2008 à mars 2009. Seuls les dossiers concernant des patients bénéficiant d'une greffe cardiaque ou de la mise en place d'une assistance cardiaque longue durée (type Thoratec® ou Heartmate®) n'ont pas été analysés compte tenu des particularités de ces prises en charge.

627 patients ont bénéficié d'une intervention de chirurgie cardiaque durant cette période. 30 patients ont été exclus de l'étude : 19 car ils étaient insuffisants rénaux chroniques dialysés, 2 car il s'agissait d'une chirurgie de dissection aortique, 1 car une ECMO avait été mise en place en préopératoire et 7 du fait de données manquantes.

Les données préopératoires collectées étaient les données démographiques, les facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension, artériopathie), les traitements anti hypertenseurs préopératoires, le taux de créatininémie avec calcul de la clairance selon Cockcroft-Gault et MDRD et la fonction d'éjection du ventricule gauche avant la chirurgie.

Les données peropératoires analysées étaient le type de chirurgie (avec pour la chirurgie coronarienne le nombre de pontage), la chirurgie en urgence et les différents temps opératoires (durées de la chirurgie, de clampage aortique et de circulation extracorporelle).

Les données périopératoires recueillies étaient le volume du saignement à la 24^{ème} heure, le recours à un vasopresseur pendant plus de 6 heures ou à un inotrope à une dose supérieure à 5µg/kg/min et les durées de ventilation mécanique et de séjour à l'hôpital.

Le volume total d' HEA 6% 130/0,4 et de cristalloïdes administrés, de même que le recours à la transfusion (nombre de culots globulaires et de plasma frais congelés), étaient collectés pendant la chirurgie et jusqu'à la fin du premier jour postopératoire.

Les taux de créatininémie ont été recueillis jusqu'au 10ème jour postopératoire. L'analyse de la fonction rénale postopératoire a été réalisée selon la classification de RIFLE qui définit cinq niveaux dans la dysfonction rénale selon l'évolution de la créatininémie : Risk, Injury , Failure, Loss et End stage kidney. Nous avons défini la dysfonction rénale postopératoire par une majoration de 50 % du taux de créatininémie au troisième jour par rapport à son taux préopératoire (soit le stade Risk).

Classification RIFLE

<u>R</u> isk	Créatininémie x 1,5
<u>I</u> njury	Créatininémie x 2
<u>F</u> ailure	Créatininémie x 3
<u>L</u> oss	Perte de la fonction rénale > 4 semaines
<u>E</u> nd stage	EER > 3 mois

Pour l'analyse statistique, les variables continues, exprimées en moyenne + déviation standard, ont été comparées par le test t de Student et les variables catégorielles, exprimées en pourcentage, par le test du chi-2.

Pour identifier les facteurs de risque indépendants d'insuffisance rénale aigüe, nous avons effectué une analyse multi variée utilisant une régression logistique intégrant les variables ayant une valeur de $p < 0,1$ en analyse uni variée. Dans cette analyse, la dose d'HEA 6% 130/0,4 était exprimée soit en ml/kg, soit en choisissant une dose seuil de 15 ml/kg. Toutes les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

Secondairement, nous avons utilisé un score de propension pour déterminer la probabilité pour chaque patient de recevoir plus de 15 ml/kg d'HEA. En utilisant un appariement validé par ce score, deux groupes de patients, exposés ou non à plus de 15 ml/kg d'HES, ont été définis. L'évolution des taux de créatininémie jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire a été comparée dans ces deux groupes.

Résultats :

597 patients ont été inclus dans notre étude.

Leurs caractéristiques ont été regroupées dans le tableau 1. Il s'agit majoritairement d'hommes, âgés en moyenne de 67 ans (16 – 91). 64 % des patients sont hypertendus, 26% diabétiques. La moitié des patients était sous traitement diurétique (47%) ou sous IEC (54%) avant la chirurgie. La clairance de la créatininémie préopératoire était en moyenne de 73 ml/min/m² (12 – 284) selon Cockcroft-Gault et 75 ml/min/m² (15 - 204) selon MDRD.

Tableau 1: Caractéristiques préopératoires de la population d'étude

Sexe (%)	24
Age (années)	67 (16 - 91)
BMI (kg/m ²)	26
HTA (%)	64
Diabète (%)	26
IEC (%)	54
Diurétique (%)	47
Créatininémie (μmol/l)	95 (32 – 272)
Clairance Cockcroft (ml/min/m ²)	73 (12 – 284)
Clairance MDRD (ml/min/m ²)	75 (15 – 204)
FEVG (%)	55 (20 – 84)

Le tableau 2 présente les principales données chirurgicales de notre cohorte.

8% des chirurgies ont eu lieu en urgence, 26% étaient des chirurgies valvulaires et 14% des chirurgies combinées. Pour les patients bénéficiant de chirurgie coronarienne (56%), la médiane du nombre de pontage était de 3.

En ce qui concerne les temps chirurgicaux, la durée moyenne de chirurgie était de 168 minutes avec 93 minutes de circulation extracorporelle et 56 minutes de clampage aortique.

Tableau 2: Données chirurgicales de la population d'étude

Bentall (%)	4
Chirurgie combinée (%)	14
Chirurgie coronaire (%)	56
Chirurgie valvulaire (%)	26
Urgence (%)	8
Nombre de pontages	3 (0 – 7)
Durée CEC (min)	93 (0 – 371)
Durée clampage aortique (min)	56 (0 – 183)
Durée chirurgie (min)	168 (76 – 461)

Les données péri et postopératoires sont regroupées dans le tableau 3.

29 % des patients étaient transfusés avec environ un culot globulaire en moyenne et un maximum de 18 culots. Le saignement moyen à 24 heures était de 530 ml.

38% des patients nécessitaient plus de 6 heures de traitement par vasopresseurs et 8% une perfusion de plus de 5 µg/kg/min d'inotrope.

Les patients recevaient en moyenne 9,9 ml/kg d' HEA 6% 130/0,4 avec des extrêmes allant de 0 à 57,7 ml/kg. La dose moyenne de cristalloïde administrée était de 14,2 ml/kg (0 – 45,5).

La durée de ventilation moyenne était de 8 heures et la durée de séjour de 13 jours.

Tableau 3: Données péri- et post-opératoires

Transfusion (%)	29
Culots globulaires (unité)	0,99 (0 – 18)
PFC (unité)	0,17 (0 – 10)
Saignement à H24 (ml)	530 (25 – 2620)
Vasopresseurs > 6h (%)	38
Inotropes > 5 µg/kg/min (%)	8
Durée ventilation (h)	8 (1 – 480)
Durée séjour (j)	13 (0 – 97)
Augmentation créatininémie (%)	8 (-57 – 407)
Voluven (ml/kg)	9,9 (0 – 57,7)
Cristalloïdes (ml/kg)	14,2 (0 – 45,5)

61 patients (10,2%) ont développé une IRA au stade « Acute Kidney Risk » (AKR) de la classification de RIFLE (augmentation de 50 % de la créatininémie postopératoire). 12 patients, soit 2%, ont nécessité le recours à l'épuration extrarénale durant leur séjour en réanimation.

129 patients, soit 22 %, ont reçu plus de 15 ml/kg d'HEA et 14 patients ont reçu plus de 30ml/kg, dont un a reçu plus de 50 ml/kg. Cette patiente qui a reçu 57,7 ml/kg était opérée d'un remplacement valvulaire. Elle avait déjà bénéficié d'une chirurgie cardiaque pour un premier remplacement valvulaire. Son poids était de 45 kg au moment de la chirurgie.

Les facteurs de risque d'IRA stade AKR retrouvés après analyse uni variée sont détaillés dans le tableau 4.

L'âge, la fraction d'éjection du ventricule gauche préopératoire, le traitement par diurétique et la créatininémie préopératoire étaient retrouvés comme facteurs de risque d'IRA avec notamment 70 % des patients traités par diurétique dans le groupe développant une IRA. Il faut noter que le diabète, l'hypertension et le traitement préopératoire par IEC n'étaient pas des facteurs de risque d'IRA après analyse uni variée.

Une chirurgie valvulaire, la durée des différents temps chirurgicaux, l'emploi en postopératoire de vasopresseur et d'inotrope étaient également des facteurs de risque d'IRA avec 72 % des patients sous vasopresseurs pendant plus de 6 heures dans le groupe AKR (versus 35%), 39 % ayant plus de 5 µg/kg/min d'inotrope dans le groupe avec IRA (versus 4%).

Le volume du saignement postopératoire, la transfusion avec le nombre de culots globulaires et la chirurgie en urgence constituaient également des facteurs de risque après analyse uni variée de manière significative ($p < 0,001$).

La quantité d'HEA 6 % 130/0,4 perfusée était un facteur de risque d'IRA stade AKR en analyse uni variée. Les patients développant une IRA recevaient 15 ± 11 ml/kg d'HEA, ceux ne développant pas d'IRA 9 ± 7 ml/kg ($p < 0,0001$). La quantité de cristalloïde perfusée était aussi retrouvée comme facteur de risque avec 13 ± 7 ml/kg dans le groupe sans IRA, versus 16 ± 9 ml/kg dans le groupe IRA ($p = 0,017$).

Tableau 4: Facteurs de risque AKR (analyse uni variée)

	Pas d'AKR (n = 536)	AKR (n = 61)	p
Age (années)	67 ± 11	73 ± 10	0,013
Sexe féminin (%)	30	29	0,36
Euroscore	5,5 ± 3,8	8,7 ± 3,1	<0,0001
HTA (%)	64	67	0,72
Diabète (%)	26	31	0,51
Diurétiques (%)	45	70	0,0003
IEC (%)	55	46	0,22
Créatininémie préopératoire (µmol/l)	94 ± 32	106 ± 38	0,013
Clairance Cockcroft (ml/min/m²)	74 ± 29	62 ± 29	0,0014
Clairance MDRD (ml/min/m²)	76 ± 23	67 ± 26	0,0061
FEVG (%)	55 ± 12	52 ± 12	0,032
Chirurgie valvulaire (%)	25	36	0,02
Durée de clampage (min)	58 ± 27	67± 26	0,014
Durée de CEC (min)	91 ± 40	118 ± 50	< 0,0001
Durée de chirurgie (min)	165 ± 44	197 ± 61	< 0,0001
Vasopresseurs > 6h (%)	35	72	< 0,0001
Inotropes > 5 µg/kg/min (%)	4	39	< 0,0001
Saignement H 24 (ml)	500 ± 300	770 ± 620	< 0,0001
Culot globulaire (unité)	0,6 ± 1,6	3,9 ± 4,3	< 0,0001
Chirurgie en urgence (%)	6	29	0,0004
Voluven® (ml/kg)	9 ± 7	15 ± 11	< 0,0001
Cristalloïdes (ml/kg)	13 ± 7	16 ± 9	0,017

Parmi ces 17 facteurs de risque significatifs, 8 ont été inclus dans une régression logistique.

En plus de la dose d'HEA administrée, ont été choisis les variables importantes en analyse uni variée et sans colinéarité avec d'autres variables (exemple : durée de la chirurgie choisie et non durée de la circulation extracorporelle ou de clampage).

L'expression du facteur de risque HEA en ml/kg ne permet pas à lui seul d'exclure un seuil au-delà duquel la dysfonction rénale apparaît. Nous avons également recherché si l'exposition à plus de 15 ml/kg d'HEA était significativement associée à une élévation de la défaillance rénale. Après analyse multi variée, l'HEA 6% 130/0,4 n'était pas un facteur de risque indépendant d'IRA au stade AKR, que la dose d'HEA soit exprimée en ml/kg ou en catégorie exposé ou non à plus de 15 ml/kg.

Les facteurs de risque significatifs retrouvés étaient l'âge, la durée de la chirurgie, l'emploi de vasopresseurs et d'inotropes avec des odd ratio supérieurs à 2 ($p = 0,02$), la chirurgie en urgence et la transfusion avec des odd ratio supérieurs à 5 ($p < 0,001$).

Tableau 5: Facteurs de risque d'AKR en analyse multi variée en exprimant la dose d'HEA en deux catégories, plus ou moins 15 ml/kg

	Odds ratio (95% IC)	p
Age	1,06 (1,010 – 1,11)	0,031
Durée chirurgie	1,007 (1,001 – 1,013)	0,025
Vasopresseur > 6h	2,2 (1,1 – 4,5)	0,025
Inotrope > 5µg/kg/min	2,1 (1,1 – 4,2)	0,026
Transfusion	5,2 (2,6 – 10,3)	< 0,0001
Urgence	2,9 (1,3 – 6,7)	0,01
Clairance Cockcroft	1,01 (0,99 – 1,02)	0,28
Voluven® (15 ml/kg)	0,96 (0,48 – 1,9)	0,96

Tableau 6 : Facteurs de risque d'AKR en analyse multi variée en exprimant la dose d'HEA en ml/kg

	Odds ratio (95% IC)	p
Age	1,05 (1,01 – 1,09)	0,001
Durée chirurgie	1,006 (1,000 – 1,012)	0,05
Vasopresseur > 6h	2,3 (1,5 – 4,6)	0,02
Inotrope > 5µg/kg/min	2,4 (1,2 – 4,7)	0,001
Transfusion	5,6 (2,8 – 11,1)	< 0,0001
Urgence	2,9 (1,3 – 6,7)	0,01
Clairance Cockcroft	1,01 (0,99 – 1,02)	0,41
Voluven® (ml/kg)	1,0 (0,97 – 1,04)	0,98

Pour l'analyse du taux de créatininémie jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire, un score de propension a été créé afin d'établir la probabilité pour chaque patient de recevoir plus de 15 ml/kg d'HEA jusqu'à la fin du premier jour postopératoire. Cette valeur seuil de 15 ml/kg correspondait à une dose proche de celle utilisée par Rioux (14 ml/kg) et permet d'obtenir 129 patients soit plus de 20 % de notre effectif dans le groupe supérieur à 15 ml/kg (42).

Les variables ayant une valeur de $p < 0,10$ ont été retenues dans le modèle et finalement 6 variables ont été incluses dans le calcul du score de propension : la clairance de la créatininémie selon Cockcroft-Gault, le poids, le saignement à la 24^{ème} heure, le recours aux vasopresseurs pendant plus de 6 heures, l'hypertension et l'artériopathie préopératoire.

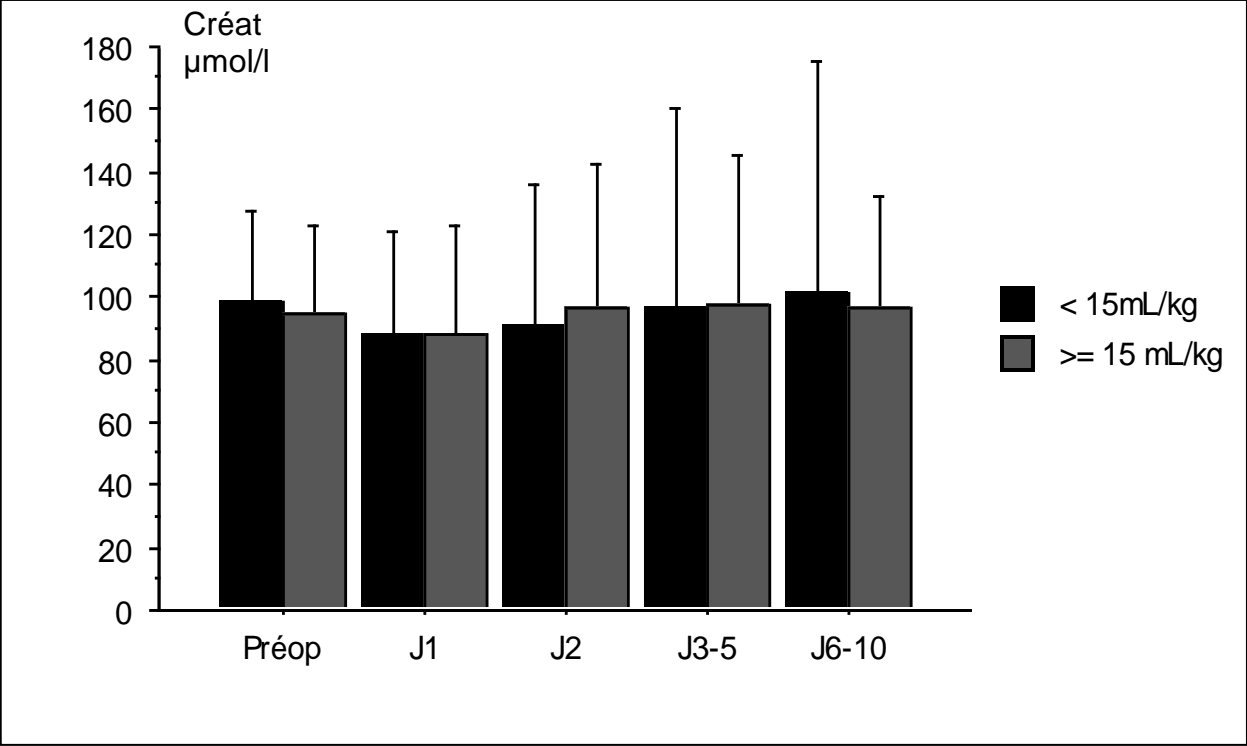
100 paires de patients appariés selon leur score de propension ont été formées. La comparaison de leurs caractéristiques est exposée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Données des groupes de patients appariés

	Groupe <15ml/kg	Groupe >15ml/kg	p
Nombre de patients	100	100	
Sexe féminin (%)	29	32	0,64
Age (années)	68 ± 11	70 ± 10	0,32
Poids (kg)	68 ± 12	68 ± 11	0,84
Artériopathie (%)	34	28	0,36
FEVG (%)	53 ± 11	54 ± 12	0,76
Diurétique (%)	56	46	0,15
IEC (%)	51	61	0,80
Euroscore	6 ± 4	7 ± 5	0,75
Chirurgie coronarienne(%)	53	60	0.31
Durée chirurgie (min)	170 ± 49	168 ± 52	0,78
Vasopresseur > 6h (%)	57	60	0,66
Saignement H24 (ml)	600 ± 390	590 ± 340	0,88
Cristalloïdes (ml)	790 ± 350	850 ± 360	0,27

Comme le montre la figure, le suivi de la créatininémie jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire est resté similaire entre les deux groupes.

Figure 1 : Suivi de la créatininémie jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire



Discussion :

Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de l'HEA 6% 130/0,4 n'était pas un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque. La quantité d'HEA perfusée était un facteur de risque en analyse uni variée mais n'était pas retrouvée après analyse multi variée. Le suivi jusqu'au 10ème jour postopératoire des créatininémies de deux groupes de patients appariés par un score de propension, exposés ou non à plus de 15 ml/kg de cet HEA, ne relevait pas non plus d'altération secondaire de la fonction rénale. Après analyse multi variée, les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë stade AKR dans notre étude étaient l'âge, la chirurgie en urgence, la durée de la chirurgie, le recours aux vasopresseurs pendant plus de 6 heures, l'emploi d'inotropes à plus de 5 µg/kg/min et la transfusion.

Notre population ne différait pas de celle des autres études en chirurgie cardiaque (33,35,37,39,42,43,48) en particulier pour l'âge et la clairance de la créatinine. La proportion d'urgence et de chirurgie valvulaire (26%) correspondaient aux valeurs habituellement retrouvées (35,39,42,49). Notre population présentait quelques particularités : plus de la moitié de nos patients étaient sous IEC en préopératoire, 47 % sous traitement diurétique et seulement 29% de nos patients étaient transfusés.

Cette étude retrouve les facteurs de risque d'IRA habituellement incriminés en chirurgie cardiaque comme la chirurgie en urgence, la chirurgie valvulaire, la durée des différents temps chirurgicaux et le recours aux vasopresseurs ou aux inotropes (31,34,40). La transfusion, dans notre étude, était un facteur de risque significatif d'IRA en analyse uni variée ou multi variée, facteur de risque également évoqué dans la littérature (50). L'association transfusion et IRA en chirurgie cardiaque est une donnée récente. Comme le montre Murphy en 2007, la transfusion est corrélée à une morbi-mortalité importante en chirurgie cardiaque, expliquée par une augmentation des infections postopératoires, des événements ischémiques et des dysfonctions rénales. Dans une étude rétrospective concernant 12388 patients, les auteurs notent une augmentation de l'insuffisance rénale aiguë proportionnelle au nombre de culots globulaires transfusés (50). Le rapport bénéfice/risque de la transfusion est donc fondamental en chirurgie cardiaque tant pour la préservation de la fonction rénale que pour le pronostic global du patient. Les études tendent en effet à prouver que la transfusion n'est bénéfique qu'en cas de contexte hémorragique et non dans le cadre d'une correction de l'hématocrite en dehors de tout saignement actif.

Certains facteurs de risque connus d'insuffisance rénale postopératoire, en particulier le diabète, n'étaient pas retrouvés dans notre étude. Le diabète concernait 26 % nos patients mais englobait le diabète insulino et non insulino dépendant sans tenir compte de la gravité du diabète. Seul le diabète insulino dépendant est parfois pris en compte (42,49). Cela peut expliquer l'absence de résultat significatif pour ce facteur de risque dans notre étude.

Après analyse multi variée, la clairance préopératoire n'était pas un facteur de risque indépendant d'IRA. Cette constatation diffère des données habituelles de la littérature (40,42). Plusieurs explications sont possibles notamment le choix de la clairance de la créatinine et non de la créatininémie isolée parfois préférée (39,51). En effet, dans le calcul de la clairance entre en jeu un ratio selon le sexe, l'âge et le poids du patient. Or dans notre analyse l'âge était un facteur de risque significatif de défaillance rénale. On peut donc penser que des facteurs confondants sont à l'origine de ce résultat différent des données de la littérature.

Nous avons opté pour un critère d'insuffisance rénale aigue correspondant au stade Acute Kidney Risk (AKR) de la classification de RIFLE, soit une élévation de 50 % de la créatininémie par rapport à sa valeur préopératoire (52). Ce stade est souvent choisi dans la littérature concernant la chirurgie cardiaque pour laquelle la classification de RIFLE a été validée (42,49,53). Cette classification s'intéresse à la mesure de la créatininémie et à ses variations et suppose que toute augmentation de la créatininémie est un reflet d'une baisse du débit de filtration glomérulaire. Le débit urinaire, normalement présent dans cette classification, n'a pas été intégré à l'étude du fait du manque de fiabilité du recueil. Il est à noter que cette classification n'a pas pour objectif de donner une valeur fiable de la fonction rénale pour un individu donné. Son intérêt réside dans l'identification de sujets à risque et le suivi épidémiologique.

L'instabilité hémodynamique était illustrée dans notre étude par le recours aux vasopresseurs pendant plus de 6 heures en postopératoire et par la nécessité d'inotropes à plus de 5 µg/kg/min. Cette appréciation dans le temps de l'usage de vasopresseurs a été choisie car représentatif d'une hémodynamique précaire nécessitant un recours aux amines prolongé en postopératoire.

De nombreuses publications préconisent l'utilisation des colloïdes pour le maintien du statut hémodynamique, notamment durant la mise en route de la circulation extracorporelle (14,54). Les HEA sont habituellement choisis. La famille des HEA regroupe de nombreux produits se différenciant par leur pouvoir oncotique, leur poids moléculaire et leur degré de substitution molaire. Les HEA de nouvelle génération ont un poids moléculaire et un degré de substitution plus bas ; la littérature montre une non-infériorité sur le plan hémodynamique de ces produits par rapport aux molécules d'ancienne génération (14,55,56). En effet, c'est le nombre de molécules osmotiquement actives qui fait le pouvoir d'expansion volémique d'un produit et non son poids moléculaire. Ceci a conduit à une utilisation large à l'heure actuelle des HEA, notamment en raison de leur coût qui est inférieur à celui de l'albumine et de leur faible risque allergique.

La fréquence de l'insuffisance rénale retrouvée dans notre étude avec 10 % de stade AKR et 2% de recours à l'épuration extra-rénale en réanimation était conforme aux données habituellement rapportées dans la littérature (31,33,34,42). Cette fréquence dépend cependant beaucoup de la définition choisie. Depuis 2001, le consensus autour de la classification de RIFLE au stade risk ou injury clarifie le choix de la définition de l'IRA (52). Certaines études analysent même des variations plus minimes de la créatininémie (39). De plus le critère de diurèse est souvent absent. Ces différences de définition de la dysfonction rénale avant le consensus de 2001 font que les résultats des études publiées sont difficilement comparables.

L'effet sur la fonction rénale des HEA reste très controversé et les résultats publiés divergent selon les contextes cliniques (29,46,47,57). Au cours du sepsis, plusieurs études rapportent une augmentation de la fréquence de l'insuffisance rénale lors de l'utilisation d'HEA (29). L'étude VISEP, en 2008, comparant l'HEA 10% 200/0,5 au Ringer lactate au cours du sepsis montre une majoration de l'IRA et du recours à l'épuration extra rénale dans le groupe colloïde (22). Néanmoins, on peut reprocher à cette étude le choix d'un HEA hyper oncotique et surtout des doses supérieures aux recommandations (pouvant atteindre 70 ml/kg) et perfusés jusqu'à 21 jours après l'inclusion. Winkelmayr en 2003, dans une étude rétrospective de 238 patients, retrouve une majoration de l'IRA au troisième jour postopératoire de chirurgie coronarienne dans un groupe de patient ayant reçu 500 ml d'HEA 6% 670/0,75 (43).

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer cette dysfonction rénale induite par les HEA. Le premier est une hyperviscosité des urines induite par la filtration de molécules de 50 à 60 kDa entraînant un ralentissement du débit urinaire dans les tubules avec au maximum une obstruction de leur lumière. Le second mécanisme évoqué est la modification de l'hémodynamique intra rénale provoquée par les variations de pression oncotique. Ce mécanisme serait d'autant plus délétère que d'autres facteurs d'agression rénale lui serait associés. Legendre a décrit le troisième mécanisme potentiel en 1993 (17). Des lésions, décrites sous le terme d'« osmotic nephrotic lesion » sont observées après emploi de solutés colloïdes ou après perfusion d'immunoglobulines et elles pourraient correspondre à un stockage de ces molécules dans le parenchyme rénal.

Dans une étude animale portant sur un modèle de sepsis chez le rat, l'effet rénal des cristalloïdes et des colloïdes (HEA 6%130/0,4 et gélatine 4%) sur le rein a été comparé. Sur le plan histologique, les lésions rénales (œdème, dilatation des capillaires péri tubulaires, mort cellulaire et vacuolisation) étaient significativement plus importantes dans le groupe gélatine, mais observables dans tous les groupes en ce qui concerne l'œdème. Dans les groupes gélatine et HEA, une vacuolisation était présente alors qu'aucune vacuole n'était observable dans les groupes cristalloïde et contrôle. Sur le plan biologique, seul le groupe gélatine montrait une majoration de la créatininémie. Le taux de NGAL, marqueur précoce de dysfonction rénale, était augmenté dans le groupe gélatine. Dans le groupe HEA, son augmentation était significative par rapport au groupe contrôle mais restait très proche des résultats du groupe cristalloïde. La conclusion de cette expérimentation est que dans un contexte de sepsis aucun soluté n'est inerte sur le rein (58).

Les études concernant l'HEA 6% 130/0,4 chez l'homme, volontaire sain ou porteur d'une dysfonction rénale stable, ne trouvent pas de dysfonction rénale ou d'aggravation de la fonction antérieure après perfusion de 500ml (4,59). Ces constatations ont permis de conforter la sécurité d'emploi de ces molécules pour le péri et le postopératoire notamment en chirurgie générale et en chirurgie cardiaque.

L'inadéquation de la perfusion rénale résultant d'une hypotension ou d'une hypovolémie et le syndrome inflammatoire induit par la circulation extracorporelle, font de la chirurgie cardiaque une chirurgie à fort risque d'insuffisance rénale post opératoire. La dysfonction rénale postopératoire est un facteur majeur connu de

complication en chirurgie cardiaque (31,32). Sa présence est associée à une majoration de la mortalité et de la morbidité. Elle est définie selon les études par une augmentation même minime de la créatininémie postopératoire ou la nécessité d'une épuration extrarénale (33,39). Dans tous les cas, sa présence aggrave le pronostic du patient avec une mortalité pouvant atteindre 47% parmi les patients dialysés en postopératoire (48). Le pronostic à long terme est également pénalisé en cas d'une insuffisance rénale nécessitant dialyse avec 64% de nécessité de dialyse chronique et seulement 10% de survie à 1 an chez ces patients (60).

Malgré de nombreux progrès dans la prise en charge des patients en per opératoire et en réanimation, la morbi-mortalité n'a pas diminué de manière importante depuis 10 ans (33). Cette constatation impose de réfléchir à la physiopathologie de cette défaillance rénale dont les facteurs de risque sont nombreux et intriqués.

Notre étude présente certaines limites. Il s'agit en effet d'une étude rétrospective, même si la base de données est prospective. Notre étude n'a pas analysé les motivations de l'emploi des colloïdes et le statut hémodynamique des patients au moment de leur administration. Concernant le temps peropératoire, seul le remplissage a été colligé dans l'étude mais pas le recours temporaire aux amines pendant la chirurgie. Ainsi le décompte du temps passé sous vasopresseur débutait en postopératoire immédiat. L'étude du suivi de la créatininémie dans deux groupes exposés ou non à plus de 15 ml/kg d'HEA présentait des biais de sélection que nous avons minimisés en rendant les deux groupes comparables par un appariement selon leur score de propension. Bien que cette méthode ne s'affranchisse pas de facteurs de risque non mesurés, l'appariement des 100 paires a été le plus exhaustif possible.

Dans notre étude, l'HEA 6% 130/0,4 n'était donc pas un facteur de risque d'IRA en analyse multi variée. Ce résultat s'oppose à d'autres publications mais dans lesquelles le volume d'HEA perfusé était bien supérieur aux recommandations. Notre volume moyen perfusé est de 9,9 ml/kg avec des extrêmes allant de 0 à 57,7 ml/kg. Seuls 9 patients sur 597 ont reçu au-delà des recommandations ce qui montre le respect des règles de prescription de cette molécule de la part des praticiens. Le taux de défaillance rénale postopératoire était relativement bas par rapport à d'autres études en chirurgie cardiaque ce qui diminue la puissance de l'étude, le taux d'IRA retrouvé en chirurgie cardiaque étant généralement de 20-30%.

Bien que des millions d'unités d'HEA aient été administrés dans plusieurs pays depuis leur mise sur le marché, aucune étude prospective de grande ampleur n'a encore montré une augmentation de la mortalité avec les molécules de nouvelle génération (29,57). Nous attendons les résultats des études « Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST) » et « 6S—Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock trial » pour apporter plus de réponses (61-63).

Conclusion :

Dans notre étude, l'HEA 6% 130/0,4 n'était pas un facteur de risque indépendant d'IRA au stade AKR de la classification de RIFLE après chirurgie cardiaque.

Ce résultat montre que d'autres études sont nécessaires pour conforter l'usage de cette molécule. En effet, de nombreux auteurs mettent en avant ce potentiel effet secondaire et prônent un retrait de ce produit. Nos résultats illustrent qu'un emploi raisonné d'un produit de nouvelle génération avec respect de ses règles de prescription préserve d'une insuffisance rénale.

Une étude prospective de grande ampleur sur les HEA manque actuellement que ce soit dans le domaine de la chirurgie cardiaque mais également dans le cadre du sepsis, de la transplantation rénale ou de la pédiatrie.

A l'heure actuelle nous ne disposons pas de molécule équivalente que ce soit en termes de sécurité d'emploi, d'efficacité et bien sûr de coût. Notre étude nous permet donc de poursuivre nos pratiques tout en restant vigilant sur l'évolution des publications.

III) CONCLUSION

Effet de l'HEA 6% 130/0,4 sur la fonction rénale après chirurgie cardiaque

CONCLUSION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente en chirurgie cardiaque, associée à une morbidité et une mortalité importante. L'impact des hydroxyéthylamidons (HEA) sur la fonction rénale est actuellement très discuté.

Le but de notre étude est d'évaluer, rétrospectivement à l'aide d'une base de données prospective, le risque d'IRA après l'emploi d'HEA 6 % 130/0,4 (Voluven®, Fresenius-Kabi, Allemagne) parmi une cohorte de 597 patients de chirurgie cardiaque.

Tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque de janvier 2008 à mars 2009 ont été inclus dans notre étude. Ont été collectés les facteurs de risque péri opératoires d'IRA et le volume total d'HEA reçu jusqu'au premier jour postopératoire inclus.

La défaillance rénale était définie selon la classification de RIFLE au stade Acute Kidney Risk par une augmentation d'au moins 50 % de la créatininémie jusqu'au 3ème jour suivant la chirurgie ou la nécessité de recours à la dialyse en post-opératoire.

Une analyse par régression logistique a été faite de manière à isoler l'effet indépendant des HEA sur la fonction rénale. En utilisant un score de propension, deux groupes de patients comparables, exposés ou non à plus de 15 ml/kg d'HES, ont été définis. L'évolution des taux de créatininémie jusqu'au 10ème jour postopératoire a été comparée dans ces deux groupes.

61 patients (10,2 %) ont développé une IRA. Les facteurs de risque d'IRA retrouvés sont l'âge, le traitement par diurétique, la clairance de la créatininémie préopératoire, la fraction d'éjection du ventricule gauche, une chirurgie valvulaire, la durée des différents temps chirurgicaux, l'emploi en postopératoire de vasopresseur

et d'inotrope, le saignement à la 24^{ème} heure, la transfusion et la chirurgie en urgence.

Les patients développant une IRA reçoivent 15 ± 11 ml/kg d'HEA, ceux ne développant pas d'IRA 9 ± 3 ml/kg ($p < 0.0001$). Les taux de créatininémie dans les 2 groupes ajustés selon un score de propension étaient similaires jusqu'au 10ème jour postopératoire.

Après analyse multi variée, l'HEA 6% 130/0,4 n'est pas un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aigüe après chirurgie cardiaque.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 3/4/2012

Le doyen,

Le Président de la thèse,

Pr Jean Paul Romanet



Pr Pierre Albaladejo

Pierre Albaladejo
Pr Pierre ALBALADEJO
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU de GRENOBLE
38043 GRENOBLE Cedex
paibaladejo@chu-grenoble.fr
N° RPPS 10001267672

IV) BIBLIOGRAPHIE

1. Dienes HP, Gerharz CD, Wagner R et al. Accumulation of hydroxyethyl starch (HES) in the liver of patients with renal failure and portal hypertension. *J Hepatol* 1986;3:223-7.
2. Lehmann GB, Asskali F, Boll M et al. HES 130/0.42 shows less alteration of pharmacokinetics than HES 200/0.5 when dosed repeatedly. *Br J Anaesth* 2007;98:635-44.
3. Dehne MG, Muhling J, Sablotzki A et al. Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *J Clin Anesth* 2001;13:103-11.
4. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002;95:544-51, table of contents.
5. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258-68.
6. Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW et al. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med*;36:697-701.
7. Miletin MS, Stewart TE, Norton PG. Influences on physicians' choices of intravenous colloids. *Intensive Care Med* 2002;28:917-24.
8. Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004;30:2222-9.
9. Treib J, Haass A, Pindur G et al. Highly substituted hydroxyethyl starch (HES200/0.62) leads to Type-I von Willebrand syndrome after repeated administration. *Haemostasis* 1996;26:210-3.
10. Treib J, Haass A, Pindur G et al. All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 1996;36:450-5.
11. Huraux C, Ankri AA, Eyraud D et al. Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch: the influence of ABO blood group. *Anesth Analg* 2001;92:1396-401.
12. Administration USFaD. NDA BNO70012. December 16, 2011.
13. Hartog CS, Reuter D, Loesche W et al. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med*;37:1725-37.
14. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D et al. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000;47:1207-15.
15. Langeron O, Doelberg M, Ang ET et al. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-62.
16. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008;34: 2157-68.
17. Legendre C, Thervet E, Page B et al. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342:248-9.
18. Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008;51:491-503.
19. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C et al. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2.
20. Hokema F, Ziganshyna S, Bartels M et al. Is perioperative low molecular weight hydroxyethyl starch infusion a risk factor for delayed graft function in renal transplant recipients? *Nephrol Dial Transplant*;26:3373-8.

21. Blasco V, Leone M, Antonini F et al. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth* 2008;100:504-8.
22. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
23. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:721-38.
24. Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008;8:1.
25. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
26. Rittoo D, Gosling P, Simms MH et al. The effects of hydroxyethyl starch compared with gelofusine on activated endothelium and the systemic inflammatory response following aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:520-4.
27. Sakr Y, Payen D, Reinhart K et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216-24.
28. Muller L, Jaber S, Molinari N et al. Fluid management and risk factors for renal dysfunction in patients with severe sepsis and/or septic shock. *Crit Care*;16:R34.
29. Reinhart K, Perner A, Sprung CL et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*;38:368-83.
30. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:301-10.
31. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128:194-203.
32. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
33. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-8.
34. Ryckwaert F, Boccard G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2002;30:1495-8.
35. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006;113:1063-70.
36. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:195-200.
37. Hobson CE, Yavas S, Segal MS et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-53.
38. Thakar CV, Worley S, Arrigain S et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005;67:1112-9.
39. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36:1129-37.
40. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.

41. Hartog C, Reinhart K. CONTRA: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1337-42.
42. Rioux JP, Lessard M, De Bortoli B et al. Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Crit Care Med* 2009;37:1293-8.
43. Winkelmayr WC, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int* 2003;64:1046-9.
44. Davidson IJ. Deleterious renal effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 and 200/0.5 solutions. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:892-3.
45. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000567.
46. Roberts I, Alderson P, Bunn F et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000567.
47. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001319.
48. Wijesundera DN, Karkouti K, Beattie WS et al. Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;104:65-72.
49. Schwann NM, Horrow JC, Strong MD, 3rd et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg* 2004;99:959-64, table of contents.
50. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology*;115:523-30.
51. Schabinski F, Oishi J, Tuche F et al. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1539-47.
52. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685-8.
53. Ahlstrom A, Kuitunen A, Peltonen S et al. Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2006;48:262-8.
54. Niemi T, Schramko A, Kuitunen A et al. Haemodynamics and acid-base equilibrium after cardiac surgery: comparison of rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions and albumin. *Scand J Surg* 2008;97:259-65.
55. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery : a randomised, double-blind study. *Drugs R D* 2004;5:1-9.
56. James MF, Latoo MY, Mythen MG et al. Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers. *Anaesthesia* 2004;59:738-42.
57. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*;114:159-69.
58. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2009.
59. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G et al. Pharmacokinetics and Tolerability of a New Hydroxyethyl Starch (HES) Specification [HES (130/0.4)] after Single-Dose Infusion of 6% or 10% Solutions in Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig* 1998;16:151-60.
60. Leacche M, Winkelmayr WC, Paul S et al. Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1385-92.

61. The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial: protocol for a multi-centre randomised controlled trial of fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) compared to 0.9% sodium chloride (saline) in intensive care patients on mortality. *Intensive Care Med*;37:816-23.
62. Myburgh J, Li Q, Heritier S et al. Statistical analysis plan for the Crystalloid Versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST). *Crit Care Resusc*;14:52.
63. Perner A, Haase N, Wetterslev J et al. Comparing the effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 with balanced crystalloid solution on mortality and kidney failure in patients with severe sepsis (6S--Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock trial): study protocol, design and rationale for a double-blinded, randomised clinical trial. *Trials*;12:24.



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.