



HAL
open science

Intérêt de la mesure des index de résistance rénaux en péri-opératoire de chirurgie aortique

Arnaud Élicagaray

► **To cite this version:**

Arnaud Élicagaray. Intérêt de la mesure des index de résistance rénaux en péri-opératoire de chirurgie aortique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245147

HAL Id: dumas-01245147

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245147>

Submitted on 16 Dec 2015

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.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° 3139

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
Par **Arnaud ELICAGARAY**
Né le 13/08/1984 à Bayonne (64)
Le 07/10/2015

<p>Intérêt de la mesure des index de résistance rénaux en péri-opératoire de chirurgie aortique</p>
--

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Laurent STECKEN

Rapporteur :
Monsieur le Docteur Xavier BERARD

Jury

Monsieur le Professeur	François SZTARK	Président
Monsieur le Professeur	Eric DUCASSE	Jury
Monsieur le Professeur	Nicolas GRENIER	Jury
Madame le Docteur	Alice QUINART	Jury
Madame le Docteur	Claire RIGOTHIER	Jury
Monsieur le Docteur	Antoine DEWITTE	Jury
Monsieur le Docteur	Laurent STECKEN	Jury

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur François SZTARK, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous remercie pour votre enseignement et votre disponibilité tout au long de ces études. J'espère avoir été digne de vos attentes. Vous trouverez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Eric DUCASSE, membre du Jury

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Vos qualités de chirurgien vasculaire sont un atout indéniable pour appréhender d'un autre point de vue l'intérêt de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma franche reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Votre expertise en radiologie est essentielle pour apprécier ce travail sous un autre angle. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le docteur Alice QUINART, membre du jury

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et je t'en remercie. Ce fut un réel plaisir de travailler au sein de ton équipe. Je tiens à te remercier d'accepter de m'y accueillir par la suite.

A Madame le docteur Claire RIGHOTIER, membre du jury

Votre présence au sein du jury nous honore. Sans nous connaître, vous avez spontanément accepté d'être juge de ce travail. Veuillez croire en l'expression de nos plus sincères remerciements.

A Monsieur le docteur Antoine DEWITTE.

Je suis honoré que tu aies accepté de juger ce travail. J'ai eu le plaisir de pouvoir travailler et apprendre avec toi. Ton expertise sur le sujet nous paraît primordiale à l'évaluation de notre étude. Je t'en remercie encore.

A Monsieur le Docteur Laurent STECKEN, directeur de thèse et membre du jury

Je te remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail, de m'avoir encadré et soutenu pour mener ce projet à terme. Je me souviendrai toujours de notre escapade américaine... Encore merci à toi.

A Monsieur le Docteur Xavier BERARD, rapporteur de thèse

Recevez toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail. Je suis ravi de pouvoir travailler avec vous par la suite. En vous remerciant encore.

A ma Lucie pour toujours avoir été à mes côtés, m'avoir soutenu malgré ce travail pas toujours facile, j'en suis extrêmement touché tu as été exceptionnelle. A toutes les belles années qui s'offrent maintenant à nous, pleines d'aventures, d'amour...

A Mame et Aitaxi pour leur soutien inconditionnel et toutes leurs attentions.

A ma mère et Bertrand par ton calme, tes conseils tu m'as permis d'avancer, d'arriver jusque là, de ne pas baisser les bras

A mon père et Marie Paule merci de m'avoir donné le goût du métier sans toi je n'en serais certainement pas là.

A ma sœur pour tout ton soutien, ta fraîcheur, tes gauffres en lendemain de garde difficile..

A mon frère pour m'avoir supporté durant mes premières années de médecine, je vous souhaite plein de bonheur avec Elo et Patxi !

A Nadine, Jean et Clément vous avez été fantastiques par votre disponibilité et pour les précieuses corrections, je vous suis très reconnaissant. Vivement de goûter la prochaine verveine

A Adeline pour ton aide appréciable.

A Célment et mini pour cette amitié de toujours, tous ces bons moments partagés et encore de nombreux à venir.

A mes sous colleur Doudal, Fourcil, Ed, Frifri Tonio j'ai passé des années de fac fantastiques grace à vous..

A tous mes amis bayonnais, cocoche, tom, vinvine, ricky, dédé, mermit, beber, flo, Kzam, marco, larry, Max pour tous ces moments inoubliables et encore de nombreux à venir.

A Odile, Olivianne, Flo, Bertrand, Hélène pour les after work au Dick

A Jeanno pour tes précieux conseils professionnels et surtout toutes ces soirées inoubliables.

A tout mes co-internes pour ces bons moments passés durant ces 5 ans en espérant encore travailler avec vous par la suite.

Aux équipes : des urgences, réanimation digestive, réanimation chirurgicale, le 5^{ème} étage (j'arrive !), réanimation médicale (merci Peter pour le Marrakech Tea), Robert Picqué... pour vos accueils chaleureux

Table des matières

I. RESUME	8
II. INTRODUCTION	9
1. La chirurgie aortique	9
A. <i>Aorte, rappels anatomiques : de sa naissance à la vascularisation rénale</i>	9
B. <i>Généralités : les différentes pathologies aortiques</i>	11
C. <i>Les techniques chirurgicales</i>	14
D. <i>Complications chirurgicales</i>	18
2. L'insuffisance rénale aigüe et chirurgie aortique	21
A. <i>Pourquoi la dépister ?</i>	21
B. <i>Physiopathologie de l'insuffisance rénale en chirurgie aortique</i>	23
C. <i>Facteurs de risques, scores prédictifs et mesures préventives</i>	31
3. Comment diagnostiquer cette IRA ?	36
A. <i>Définition de l'AKI :</i>	36
B. <i>Les biomarqueurs classiques et diagnostic retardé ?</i>	38
C. <i>Les nouveaux biomarqueurs d'AKI</i>	41
D. <i>L'index de résistance rénale (IRR)</i>	47
III. Hypothèses et objectifs	55
IV. Matériel et Méthode	56
1. Population étudiée	56
A. <i>Critères d'inclusion</i>	56
B. <i>Critères d'exclusion</i>	56
2. Déroulement de l'étude	56
A. <i>Inclusion</i>	56
B. <i>Procédure péri-opératoire :</i>	56
C. <i>Mesures échographiques</i>	57
D. <i>Prélèvements sanguins</i>	57
E. <i>Recueil des données péri-opératoires</i>	58
F. <i>Protocole de l'étude</i>	59
G. <i>Définition de l'insuffisance rénale</i>	59
3. Critères de jugement	60
A. <i>Critère de jugement principal</i>	60
B. <i>Critères de jugement secondaire</i>	60
4. Analyses statistiques	61
A. <i>Tests utilisés</i>	61
B. <i>Variabilité inter-observateur</i>	61
C. <i>Calcul d'effectif</i>	61
V. Résultats	62
1. Patients inclus	62
2. Critère de jugement principal	64
3. Critères de jugement secondaire	66
A. <i>IRR à J-1 et J1</i>	66
B. <i>NGAL plasmatique</i>	67
C. <i>Analyses en sous groupes</i>	67
D. <i>Variation de créatinine</i>	70
E. <i>Variation des IRR</i>	70
VI. Discussion	71

1. Données, démographiques, incidence d'AKI	71
2. Mesures de l'IRR à J-1	72
3. Mesures des IRR post-opératoire.....	72
4. NGAL plasmatique.....	74
5. Variation d'IRR.....	75
6. Variation de créatinine.....	76
7. Perspectives :	76
VII. Conclusion	77
VIII. Abréviations.....	78
IX. Références.....	79
Annexe 1.....	88
Annexe 2.....	89
Annexe 3.....	90
Annexe 4.....	91
Annexe 5.....	92

RESUME

Introduction : L'incidence de l'insuffisance rénale post-opératoire de chirurgie aortique est de 5,5 à 20% ((1),(2)) et de 30% dans notre service. L'étiologie est multifactorielle. Les biomarqueurs d'insuffisance rénale disponibles ont encore un intérêt limité avec une cinétique retardée. Un diagnostic plus précoce pourrait permettre aux praticiens d'améliorer le pronostic de ces patients. La mesure des index de résistance rénaux (IRR) paraît intéressante en chirurgie cardiaque (3). L'objectif de notre étude était de démontrer la pertinence de ce marqueur échographique en périopératoire d'une chirurgie aortique (prothèse aortique par voie conventionnelle ou endovasculaire).

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle chez tous les patients opérés dans notre service de chirurgie vasculaire du CHU Pellegrin de Bordeaux après obtention de leur consentement éclairé. Un écho-doppler rénal était réalisé la veille de l'intervention (J-1), en SSPI (J0) et le lendemain (J1). Le patient bénéficiait d'une surveillance quotidienne biologique de la fonction rénale (créatininémie, urémie) ainsi que d'un dosage du NGAL plasmatique à J0. Nous avons comparé les IRR dans deux groupes de patients selon la présence ou non d'une insuffisance rénale aiguë (AKI) au cinquième jour post opératoire (score de KDIGO \geq 2) (4).

Résultats : De Décembre 2013 à Juillet 2014, 111 patients ont été inclus (70 opérés par voie endovasculaire, 41 par voie conventionnelle). La mortalité globale était de 8,1% (9/111). L'incidence des patients présentant une AKI était de 9,9% (11/111). La mortalité des patients ayant une AKI était de 45,4% (5/11). Nous avons retrouvé une différence significative du taux de NGAL plasmatique (349 ± 253 AKI vs 166 ± 126 non AKI, $p < 0,01$) à J0, des IRR moyens en préopératoire ($0,706 \pm 0,104$ AKI vs $0,65 \pm 0,061$ non AKI, $p < 0,05$) et des IRR moyens en postopératoire immédiat ($0,745 \pm 0,123$ AKI vs $0,658 \pm 0,061$ non AKI, $p = 0,0001$) et des IRR moyens à J1 post-opératoire ($0,75 \pm 0,139$ AKI vs $0,669 \pm 0,63$ non AKI, $p < 0,01$).

Discussion : Cette étude confirme l'intérêt de la mesure des IRR en péri opératoire de chirurgie aortique. Cet outil simple et non invasif pourrait permettre le dépistage préopératoire des patients à risque d'insuffisance rénale; de même des index élevés en post opératoire peuvent alerter le clinicien sur l'évolution de la fonction rénale. D'autres études sont toutefois nécessaires afin de déterminer leur place au sein d'un algorithme de prise en charge de ces patients.

I. INTRODUCTION

1. La chirurgie aortique

A. Aorte, rappels anatomiques : de sa naissance à la vascularisation rénale

L'aorte naît du ventricule gauche, juste au-dessus des valvules semi-lunaires de la valve aortique. Elle présente à ce niveau une légère dilatation : le sinus de l'aorte. Elle est successivement (figure 1) :

- Ascendante, en haut et en arrière, située dans le médiastin antérieur, depuis le sinus aortique jusqu'au tronc brachio-céphalique.
- Horizontale, oblique vers l'arrière et la gauche. Elle passe alors dans le médiastin moyen. A l'union de la portion ascendante et de la portion horizontale, on trouve également une dilatation : le grand sinus de l'aorte ou bulbe de l'aorte (c'est là que s'exerce le maximum de pression lors de la systole -> rupture d'anévrisme).
- Descendante : oblique en bas et à droite, pour se rapprocher de la ligne médiane. Elle se situe alors dans le médiastin postérieur. Entre la portion horizontale et la portion descendante se trouve un léger rétrécissement : l'isthme de l'aorte
- Elle est ensuite verticale, couchée sur la partie gauche du rachis vertébral.

En fait, l'aorte thoracique se divise en 2 parties :

- la crosse aortique: de l'origine jusqu'à un plan passant par T4.
- L'aorte thoracique descendante : depuis un plan passant par T4 jusqu'à l'orifice aortique du diaphragme en T 12.

A partir de l'orifice diaphragmatique débute l' "aorte abdominale" (figure 2).L'aorte abdominale s'étend du diaphragme jusqu'au niveau du disque intervertébral entre les vertèbres L4 et L5 s'y divisant en deux artères iliaques communes et une artère médiane : l'artère sacrée médiane. Durant son trajet dans l'abdomen, l'aorte court à gauche de la veine cave inférieure et en avant de la colonne vertébrale. La totalité des vaisseaux irriguant les organes abdominaux naissent de l'aorte abdominale. Bien qu'il existe de nombreuses variantes anatomiques reconnues, la topographie vasculaire la plus fréquente est, de haut en bas : le tronc cœliaque, l'artère mésentérique supérieure, les artères rénales (délimitant les segments 4 et 5), les artères gonadiques et l'artère mésentérique inférieure.

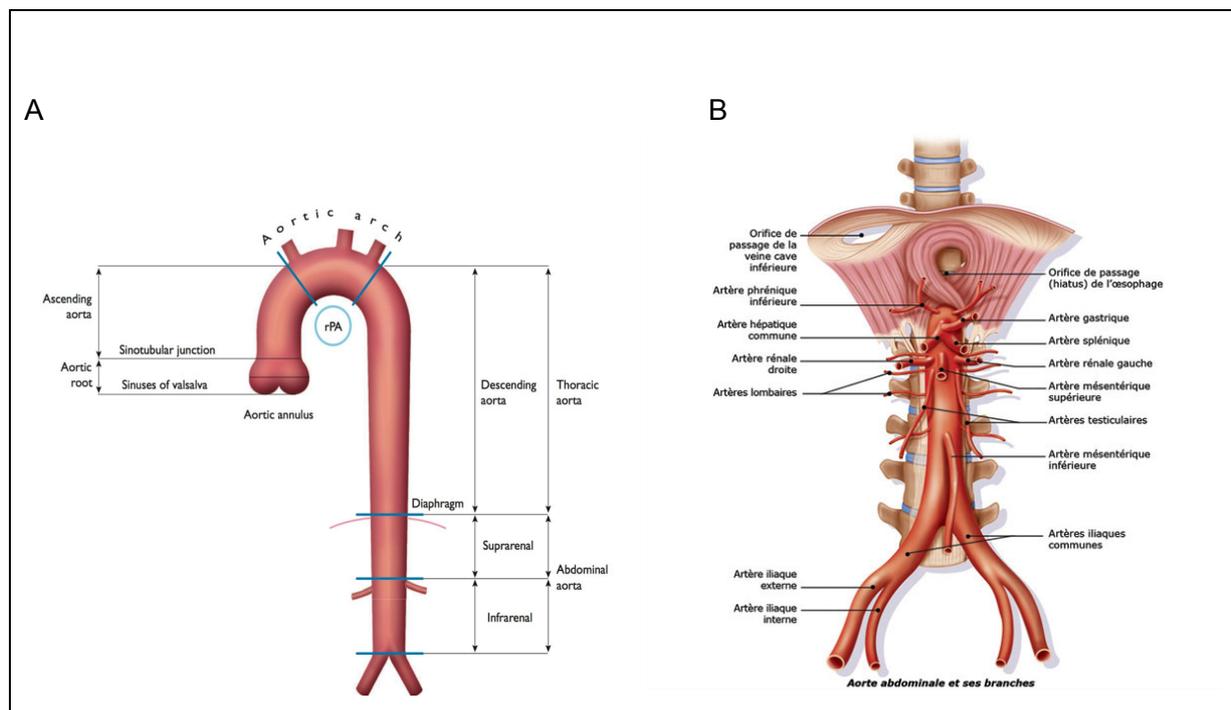


Figure 1 : A -L'aorte avec ses différents segments. rPA = artère pulmonaire droite. B- Aorte abdominale et ses différentes collatérales. Issue 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases.

La vascularisation rénale provient des artères rénales droite et gauche qui naissent des bords externes de l'aorte abdominale. Ces artères rénales se divisent en artères interlobaires qui se divisent ensuite en artères arquées au niveau de la jonction cortico-médullaire. Les artères interlobulaires sont issues de ces dernières et donnent naissance aux artérioles afférentes glomérulaires qui vascularisent les capillaires glomérulaires. Les artérioles efférentes naissent de ces capillaires glomérulaires pour former ensuite les capillaires péri-tubulaires, site d'échange de l'oxygène et d'eau entre tubule et capillaire. Puis le système veineux se formera avec la veine interlobulaire et enfin la veine rénale (Figure 2).

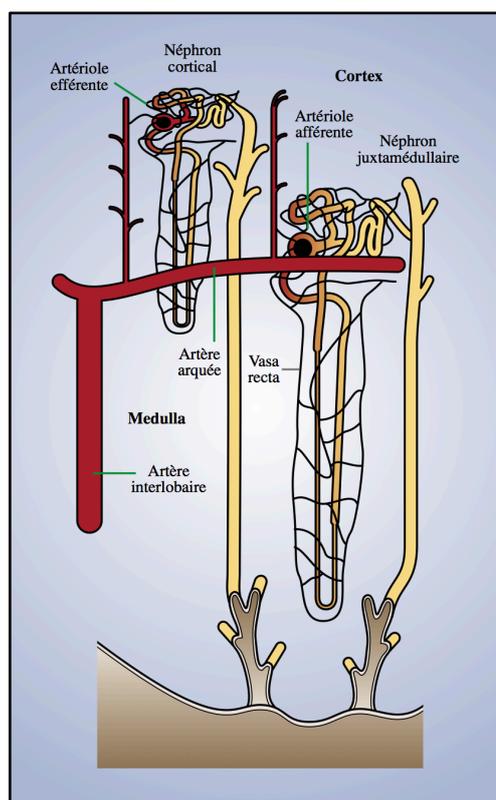


Figure 2: La vascularisation du néphron. Issue du Dallens traité d'anesthésie générale de 2004.

B. Généralités : les différentes pathologies aortiques

Les atteintes aortiques peuvent être chroniques ou aiguës. Les pathologies aiguës ou syndrome aortique aigue (SAA) sont des urgences chirurgicales immédiates. Elles regroupent : les dissections aortiques, les hématomes intra-muraux, les ulcérations aortiques, les pseudo-anévrismes, les anévrismes rompus, les traumatismes aortiques et les dissections iatrogènes.

Les pathologies chroniques regroupent quant à elles la pathologie anévrismale, les affections génétiques de l'aorte, l'athérosclérose aortique et les tumeurs.

Ces pathologies peuvent s'acquérir au cours de l'existence, favorisées par des facteurs tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou le tabagisme, ou bien être d'origine génétique. Nous distinguerons principalement les deux pathologies aortiques les plus fréquemment rencontrées dans notre service : la pathologie anévrismale et les pathologies liées à l'athérosclérose.

- *La pathologie anévrismale*

La pathologie anévrismale est la seconde affection aortique en fréquence après l'athérosclérose. La prise en charge est différente selon la localisation thoracique ou abdominale. Même si ces 2 localisations ne sont pas tout à fait dissociables. En effet dans 20 % des cas un anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est associé à un thoracique plus particulièrement chez les femmes et les patients les plus âgés. Ils sont également fréquemment associés à d'autres localisations anévrismales périphériques et augmentent de 15 fois le risque de mortalité par événements cardiovasculaires dans les 10 ans (5). Nous nous intéresserons plus particulièrement aux localisations abdominales car elles sont les plus fréquemment prises en charge dans notre unité. Elles se classent en 3 types : supra-rénale, juxta rénale ou sous rénale. L'anévrisme est dit « complexe » lorsqu'il est juxta-rénal et « simple » quand il est sous-rénal.

Un anévrisme artériel se définit comme une dilatation focale et permanente dont le diamètre est supérieur à une fois et demie le diamètre normal de l'artère. En pratique, une aorte abdominale sous-rénale est considérée comme anévrismale à partir d'un diamètre de 3 cm. Sont exclus de cette définition, les faux-anévrismes anastomotiques ou post-traumatiques (la paroi de ces faux anévrismes n'étant pas constituée de tissu artériel mais d'une organisation conjonctive à la périphérie de l'hématome formé par la déchirure artérielle) et les doligo-méga-artères ou artériomégalies (les lésions étant diffuses sans dilatation focale). La maladie anévrismale de l'aorte est le plus souvent la conséquence d'un processus dégénératif chronique de la paroi artérielle ; bien que souvent associée à de l'athérosclérose, sa prévalence augmente donc avec l'âge et avec le vieillissement de la population. Les principaux facteurs de risques sont l'âge, le sexe masculin, la présence d'athérosclérose ou autres maladies cardio-vasculaires, tabac, HTA, dyslipidémie et les antécédents familiaux d'anévrisme. 5 à 10% des sujets âgés de plus de 65 ans sont ainsi atteints par un AAA. 90% des AAA sont sous-rénaux. Ils se développent contre l'adventice et augmentent de taille progressivement (entre 1 à 6mm/an) jusqu'à entraîner des complications. Celles-ci sont principalement la rupture ou fissuration (surtout à partir d'un diamètre supérieur à 50 mm), la thrombose et les embolie distal. L'imagerie pré-opératoire est importante, le gold standard est actuellement l'angio TDM ou IRM, éléments clés dans la prise en charge afin de déterminer la technique chirurgicale adéquate. Devant le risque élevé de mortalité après rupture il paraît intéressant d'instaurer un dépistage systématique chez les sujets à risques (>65 ans, tabagique, antécédents familiaux d'AAA).

L'évaluation pré-opératoire des patients est également importante influant sur le choix chirurgical. 2/3 des patients ont des lésions coronaires souvent asymptomatiques et la chirurgie conventionnelle (OR) est à plus haut risque cardio-vasculaire que l'endovasculaire (EVAR).

L'indication chirurgicale est retenue pour des anévrismes supérieurs à 55 mm ou ayant une croissance > à 10 mm/an chez l'homme. Chez la femme il est raisonnable de traiter à partir de 50 mm. Les deux grandes techniques chirurgicales sont l'EVAR ou l'OR paraissant encore le gold standard.

- *L'artérite oblitérante*

La symptomatologie de l'artérite oblitérante est due à l'évolutivité de l'athérosclérose. Celle-ci entraîne une diminution progressive du calibre de la lumière interne aortique et donc une diminution de la vascularisation d'aval.

Deux modes de survenue peuvent se rencontrer :

- la pathologie oblitérante aiguë qui se manifeste par un déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs d'apparition brutale. Les étiologies sont :
 - la maladie thrombo-embolique : résultante de l'athérosclérose causant des thromboses périphériques par embolies importants ou embolies de cholestérol. Les facteurs de risques sont identiques à l'athérosclérose des autres vaisseaux. Le traitement médical repose sur les antiagrégants, les hypolipémiants. Le traitement chirurgical est seulement recommandé pour les atteintes sévères.
 - Les thrombus flottant.
- l'atteinte chronique et progressive est représentée par le syndrome de « Leriche ». Il se manifeste par une claudication intermittente des membres inférieurs, de la fesse associée à une impuissance. Il est la résultante d'une ischémie en aval de la lésion aortique.

Le traitement de ces symptômes est basé sur la réalisation d'un pontage de la lésion artérielle afin de rétablir la vascularisation d'aval.

Au cours des lésions aorto-iliaques diffuses, le traitement considéré comme référence est le pontage aorto-bi-fémoral ou aorto-bi-iliaque. Le type de montage dépend des types et des localisations des lésions ainsi que des possibilités techniques. Les pontages extra-anatomiques comme le pontage axillo-fémoral ont des taux de perméabilité médiocres avec des taux de complications élevés.

En 2011, les recommandations de l'European Society for Vascular Surgery (ESVS) laissent une grande place pour les techniques EVAR (6) .

C. Les techniques chirurgicales

Il existe deux types de technique chirurgicale aortique ayant des degrés d'invasivité différents : la chirurgie ouverte dite "conventionnelle" ou "Open Repair" (OR) et la chirurgie "endovasculaire" ou EndoVascular Aortic Repair (EVAR).

- *La chirurgie aortique conventionnelle : Open Repair (OR)*

Au cours de cette chirurgie, l'aorte est abordée directement. Cette technique chirurgicale a un taux de mortalité aux alentours de 5% en lien direct avec le terrain du patient (cardiopathie, pathologies respiratoires) et les complications post-opératoires (insuffisance rénale aiguë, ischémie digestive...) (7), la mortalité est bien évidemment supérieure pour les anévrismes rompus allant jusqu'à plus de 40%(8). Elle représente à l'heure actuelle le traitement classique ou « gold standard » de l'AAA même si le traitement par voie endoluminale est de plus en plus utilisé. L'AAA peut être abordé selon sa localisation par thoracotomie gauche et laparotomie paramédiane si lésion thoraco-abdominale (permettant de s'exposer depuis la sous-clavière gauche jusqu'en iliaque) ou bien par laparotomie médiane ou voie rétro-péritonéale gauche en cas de lésion abdominale. Aucune voie d'abord ne semble privilégiée. La cure chirurgicale par voie coelioscopique plus ou moins assistée reste encore une technique en cours d'évaluation. Une fois l'aorte exposée, les collets contrôlés, l'aorte est clampée (après héparinisation) au-dessus, en dessous ou entre les artères rénales. Il est important de ne pas dépasser 30 minutes d'ischémie rénale. L'AAA est incisé pour évacuation du thrombus intra-anévrismal, ligature des orifices des artères lombaires, restitution de la continuité vasculaire par la mise en place d'une prothèse aorto-aortique ou bi-iliaque, vérification de l'hémostase, fermeture du sac sur la prothèse puis rétro-péritonisation permettant un effet hémostatique et d'empêcher le contact avec le duodénum, source de fistule aorto-digestive. (figure 3)

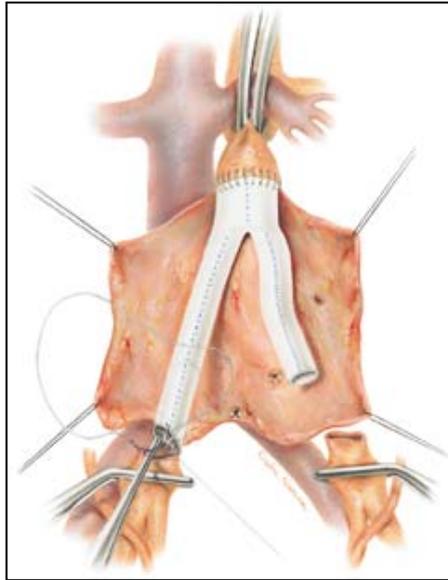


Figure 3 : Technique OR. Mise en place d'un élément prothétique après ouverture du sac anévrismal.

- *La chirurgie aortique endovasculaire : EndoVascular Aortic Repair (EVAR)*

Cette technique a pour but d'aborder l'aorte par voie endovasculaire à l'aide d'introducteur mis en place au sein d'artères périphériques (fémorales, humérales...). Actuellement, deux principales techniques permettent de traiter les AAA complexes : les endoprothèses fenestrées (FEVAR) et les endoprothèses avec cheminée. En effet ; malgré ces performances et l'amélioration du matériel, les AAA strictement juxtarénaux ne peuvent être traités par une endoprothèse seule. Celle-ci doit obligatoirement être associée à un ou plusieurs stents déployés dans les artères rénales et/ou viscérales. Les endoprothèses avec cheminée permettent d'utiliser des endoprothèses standard couvrant en totalité ou partiellement une ou plusieurs artères viscérales. Celles-ci sont elles-mêmes protégées par des stents auto-expansifs. Cette technique est une alternative à la voie conventionnelle. Elles nécessitent au préalable une évaluation minutieuse de la lésion par un angio-TDM en coupe fine afin d'en définir la faisabilité. Les anévrismes doivent présenter des caractéristiques particulières pour être éligible à l'EVAR. Actuellement avec le développement des prothèses sur mesures comportant des fenêtres ou cheminées les indications se sont élargies. Le contrôle angiographique per-opératoire permettra la recherche d'endofuites traitables immédiatement. Il s'agit d'une chirurgie en plein essor. Elle a l'avantage d'être donc moins invasive (les incisions sont moins importantes et il n'y a pas de clampage aortique). Néanmoins la mortalité reste aux alentours de 1,5%. (figure 4)

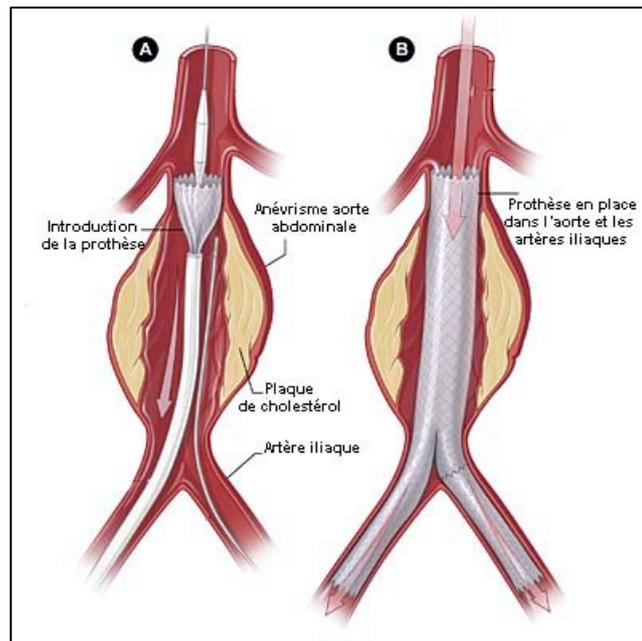


Figure 4 : Technique EVAR. A- Mise en place des introducteurs et de l'endoprothèse. B- Déploiement de l'endoprothèse dans la lumière aortique.

- *Endovasculaire ou chirurgie conventionnelle : Que choisir ?*

De très nombreuses études ont été menées concernant le traitement des anévrismes simples (sous-rénaux), les plus importantes randomisées contrôlées sont au Royaume-Uni EVAR 1 (9), en Hollande l'étude DREAM (10), aux Etats-unis l'étude OVER (11) et en France ACE (12). Par exemple dans l'étude EVAR 1 le taux de mortalité à 30 jours était de 4,3% en chirurgie ouverte contre 1,8% pour l'EVAR (9). Une méta-analyse intégrant ces résultats a permis la comparaison des données de 1470 patients du groupe EVAR à celles de 1429 patients dans le groupe OR. L'étude s'intéressait à la survie à court terme (30 jours), moyen terme (≤ 2 ans) et long terme (≥ 3 ans). La mortalité toutes causes confondues à court terme était plus basse dans le groupe EVAR (RR 0,35 ; IC 95% 0,19-0,64). Seule une étude française (ACE) ne retrouvait pas de différence en terme de mortalité à court terme. Le bénéfice de l'EVAR s'estompait progressivement à moyen terme avec un RR à 0,78 (IC 95% 0,57-1,08) et à long terme avec un RR à 0,99 (IC 95% 0,85-1,15). Dans l'étude OVER la mortalité à 3 ans rattrapait celle de la chirurgie ouverte. Ceci en lien avec le taux de ré-intervention considérablement supérieur dans le groupe EVAR à moyen terme (RR 1,48 ; IC 95% 1,06-2,08) et à long terme RR 2,53 (IC 95% 1,58-4,05). Ce meilleur taux de survie à court terme est probablement lié à la réduction des complications post-opératoires, des besoins transfusionnels ainsi que de la durée de séjour en soins intensif et à l'hôpital (10).

La technique EVAR semblerait donc être la plus adaptée aux patients fragiles non éligibles à l'OR. C'est la question à laquelle a voulu répondre l'étude EVAR 2 recherchant un

bénéfice au traitement EVAR d'un AAA sous rénal chez les patients récusés de OR par rapport à un traitement médical optimal. Les résultats retrouvaient un taux de mortalité à 30 jours non négligeable à 7,3% post EVAR. La mortalité directement liée à l'anévrisme était plus basse dans le groupe EVAR (OR 0,53 ; IC 95% 0,32-0,89 ; p=0,02) mais le bénéfice disparaissait sur la mortalité toutes causes confondues (OR : 0,99 ; IC 95% 0,78-1,27 ; p=0,97). Ceci était accompagné d'un coût beaucoup plus élevé dans le groupe EVAR (13). Ces résultats sont confortés par l'étude observationnelle de De Martino et al. incluant 1652 patients (14). La question reste donc ouverte quant à l'intérêt de cette chirurgie chez les patients les plus vulnérables.

Concernant le bénéfice à réaliser une chirurgie EVAR pour les anévrismes complexes par rapport à l'OR la réponse n'est toujours pas claire probablement par le manque d'études randomisées contrôlées. Une étude française récente a comparé un groupe de 47 bénéficiaires d'endoprothèses fenêtrées (fEVAR) à un groupe de 147 patients bénéficiant d'une chirurgie ouverte dans le traitement d'anévrismes complexes. Grâce à l'utilisation d'un score de propension, les auteurs montrent qu'en analyse multivariée fEVAR était associée à une augmentation de la mortalité à 30 jours (OR= 5,1 ; IC 95% ; 1,1-24 ; p=0,04) , ainsi qu'une augmentation de toutes complications confondues (OR 2,3 ; IC 95% , 1,1 – 4,9 ; p=0,01) et des complications directement liées à la prothèse (OR 24 ; IC 95% , 4,8-66 ; p=0,01) (15). Une autre étude française multicentrique prospective comparant 268 patients bénéficiant de fEVAR à 1678 d'une chirurgie ouverte (issue d'une base de données) ne retrouvait pas de différence sur la mortalité à 30 jours (6,7% Vs 5,4%, p=0,4). Par contre le coût était bien plus élevé dans le groupe fEVAR (38 212€ vs 16 497€ p<0,001) (16). Il manque donc toujours des essais randomisés contrôlés pour répondre à cette question.

Dans le cadre des anévrismes rompus une méta-analyse sur plusieurs études observationnelles comparant l'EVAR à l'OR conclut à l'absence d'infériorité de l'EVAR (17). Plus récemment deux études multicentriques randomisées contrôlées se sont intéressées à ce sujet. L'étude IMPROVE regroupant 613 patients ne retrouvait pas de différence significative en termes de mortalité à 30 jours ou de coût (18). L'étude française ECAR regroupant 107 patients confirmait ces résultats ainsi qu'à 1 an. Par contre celle-ci retrouvait une durée d'hospitalisation en réanimation, de ventilation mécanique, un taux de complications pulmonaires, de transfusions moindres dans le groupe EVAR (19). Les résultats français ont été eux-mêmes confirmés par le suivi à un an de l'étude IMPROVE (20).

Ainsi il est difficile à l'heure actuelle d'établir des recommandations claires sur la technique de prise en charge chirurgicale des AAA. Ces techniques restent opérateur ainsi

que centre dépendant et doivent être la réponse à une concertation collégiale entre chirurgiens et anesthésistes prenant en charge ces patients.

D. Complications chirurgicales

Nous développerons seulement celles spécifiques aux techniques chirurgicales.

- *Les complications de la chirurgie conventionnelle :*

Les complications cardiaques représentent la première cause de morbi-mortalité en chirurgie d'AAA, en lien direct avec le stress global péri-opératoire et le terrain à risque cardio-vasculaire de la majorité des patients.

Viennent ensuite les complications respiratoires également liées au terrain des patients souvent tabagiques plus ou moins BPCO associées à la voie d'abord médiane entraînant une limitation du travail respiratoire et donc faisant le lit aux complications (pneumopathies, atélectasies).

Sont présentes évidemment les complications rénales que nous détaillerons par la suite.

Il existe également des complications plus spécifiques de cette chirurgie, comme l'ischémie digestive post-opératoire colique gauche relativement plus rare mais grave. Son incidence serait de 0,5 à 1% (cliniquement parlante). Elle s'explique aisément car la vascularisation est dépendante de l'artère mésentérique inférieure (AMI) elle-même en rapport avec l'artère mésentérique supérieure (AMS) via l'arcade de Riolan et également avec l'artère rectale supérieure et moyenne naissant des artères iliaques internes. Sachant que chez un sur deux des patients opérés d'AAA, l'AMI est occluse nous comprenons le haut risque ischémique.

L'ischémie médullaire est une autre complication ischémique. Elle est responsable d'une paraplégie. Elle est due à l'occlusion d'une artère lombaire ou inter-costale (entre T8 et L2) donnant naissance à l'artère d'Adamkiewicz permettant la vascularisation médullaire spinale antérieure, chez 6 à 8 % des patients. Des mesures préventives existent comme la mise en place d'un système de drainage lombaire en pré-opératoire et l'optimisation hémodynamique per-opératoire afin de préserver une bonne pression de perfusion médullaire. Dans certains cas il est nécessaire de réaliser une réimplantation des artères lombaires de T8 à L1. Ces complications neurologiques se retrouvent principalement au cours de la prise en charge des anévrysmes thoraco-abdominaux.

Les complications infectieuses restent assez exceptionnelles mais de très mauvais pronostic.

Toutes ces complications ainsi que leur incidence sont résumées dans le tableau 1.

Table 7 Perioperative complications following open aneurysm repair²⁴²

Cardiac complications in 5.4% of patients: arrhythmia 3% myocardial infarction 1.4% congestive heart failure 1%
Pulmonary complications in 4.2% of patients pneumonia 3% adult respiratory distress syndrome 1% pulmonary embolism 0.2%
Renal complications with renal insufficiency in 1.7% of patients
Sepsis in 0.7% of patients
Stroke in 0.4% of patients
Local complications were observed as: Wound complications in 3.3% Intestinal obstruction and ischemia in 2% Retroperitoneal bleeding in 0.4% Amputation in 0.1% ²⁷⁴

Tableau 1: Complications liées à l'OR issu des recommandations ESVS 2011

- *Les complications liées à la chirurgie endovasculaire :*

La morbi-mortalité peri-opératoire dans les 30 jours ainsi que les temps de séjour à l'hôpital sont diminués par rapport à l'OR grâce à la diminution des complications cardiovasculaires, respiratoires du fait d'une moindre invasivité.

Les complications rénales sont quant à elles encore présentes. Malgré l'absence de clampage aortique, l'utilisation de produit de contraste, les embolies de cholestérol, la migration ou la malposition de la prothèse peuvent être sources d'agressions rénales. Le saignement per-opératoire est souvent moins important qu'en OR.

Les complications plus spécifiques de cette technique sont :

- au point de ponction : hématome, saignement, dissection
- la conversion en laparotomie par échec de traitement mais son incidence est de nos jours de 0,6%
- les complications neurologiques : à type de paraplégie (0,8 à 1,4%) ou paraparésie (2,1 à 3,5 %) pour les lésions thoraciques motivant la mise en place d'un drainage lombaire en pré-opératoire
- les endofuites (figure 5), pouvant être responsables de rupture tardive du sac anévrisimal
- les dissections rétro-grades (1,3% des cas en thoracique)
- les infections de prothèse moins de 1% des patients mais avec un taux de mortalité élevée
- les migrations de prothèse à long terme

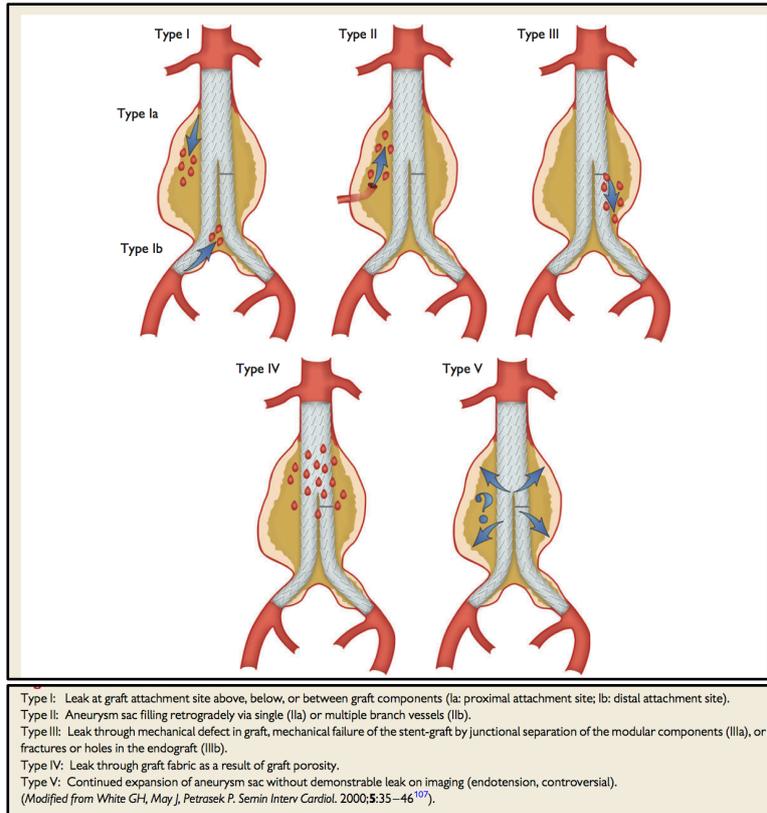


Figure 5: Classification des endofuites. Issue de ESC 2014.

2. L'insuffisance rénale aigüe et chirurgie aortique

A. Pourquoi la dépister ?

- Insuffisance rénale aigüe et hospitalisation :

La plupart des cas d'insuffisance rénale aigüe (IRA) surviennent en milieu hospitalier. L'incidence de ces IRA est variable de 4 à 7 % chez les patients hospitalisés (21). Cette variabilité est expliquée par une très grande hétérogénéité des définitions de l'IRA. En effet en 2002 on dénombrait pas moins de 35 définitions d'IRA (22). Depuis la publication de la classification de RIFLE par le groupe « Acute Dialysis Quality Initiative » (ADQI) en 2004 (23), de nouvelles études ont été menées. En 2006 Uchino et al. retrouvaient dans une étude rétrospective sur plus de 20 000 admissions hospitalières, une incidence d'IRA de 9,1% au stade « Risk », 5,2% au stade « Injury » et 3,7% au stade « Failure » (24). Plus récemment ont été développés à partir des critères RIFLE, les critères de l'« Acute Kidney Injury Network » (AKIN) (25) avec lesquels une étude coréenne retrouvait une incidence d'IRA de 1,2% sur plus de 8 000 admissions (26).

- IRA et morbi-mortalité :

Toutes les études s'accordent sur le mauvais pronostic lié à l'IRA. Déjà en 1987 Shusterman et al. retrouvaient une mortalité multipliée par 10 chez les patients développant une IRA intra-hospitalière avec un RR à 15,1 (IC 95% 3,1-73,5). La définition de l'IRA reposait sur une augmentation de créatinine de plus de 0,9 mg/dL (27). Plus récemment Chertow et al. le confirmaient sur 19 982 patients montrant qu'une faible variation de créatinine $\geq 0,3$ mg/dl était associée à une augmentation de la mortalité (OR à 4,1 (IC 95% 3,1-5,5) et une aire sous la courbe (AUC) à 0,84). La mortalité augmentait linéairement avec la créatininémie. Cette étude montrait également qu'une faible augmentation de créatinine (0,3 mg/dl) était associée à une augmentation de la durée de l'hospitalisation impactant directement sur son coût (28). Dans leur travail Uchino et al. confirmaient ce lien direct entre mortalité et stades croissants de RIFLE avec respectivement une mortalité pour « Normal » à : 4,4% , « Risk » à : 15,1% , « Injury » à : 29,2% et « Failure » à : 41,1 % (24). Ceci est confirmé par la méta-analyse de Ricci et al de 2008 qui retrouvaient une mortalité à 31,2% chez les patients atteints d'IRA avec des RR de 2,4 ; 4,15 et 6,15 ; $p < 0,0001$ (pour tous) respectivement pour les stades Risk, Injury et Failure (29). Plus récemment selon les critères AKIN cette surmortalité a été confirmée avec des taux allant jusqu'à 51,5% chez les patients au stade 3 (26). Ces résultats sont confortés par deux études de grande ampleur européenne et américaine (30,31) en soins intensifs retrouvant également un lien direct entre l'élévation des critères AKIN et la mortalité.

L'IRA acquise lors d'une hospitalisation est un réel problème de santé publique car elle est responsable d'une augmentation importante de la morbi-mortalité.

- Etiologies des IRA :

Dès 1983, 18% des IRA acquises en hospitalisation l'étaient en post opératoire de chirurgie majeure auxquelles on peut rajouter 12% après injection de produit de contraste (21). En 2015 nous retrouvons des incidences relativement proches, selon la classification AKIN 16,7% de patients développant une IRA étaient issus de services chirurgicaux (32) .

- IRA et chirurgie aortique :

En chirurgie aortique l'incidence de ces IRA est très variable étant donnée la diversité des définitions. Il est certain que c'est une complication fréquente quelle que soit la technique (OR ou EVAR) ou le contexte (urgence ou programmée). Les incidences varient de 3,5% à 18,5% toutes chirurgies confondues et ont tendance à augmenter en utilisant les définitions récentes proposées par l'AKIN (33–35) . Ellenberg et al en 2006 retrouvaient une augmentation de 0,5mg/dl chez 15% des patients en post-opératoire de chirurgie de l'aorte abdominale. Cette augmentation était directement corrélée à une plus haute mortalité (36). Pour Tallgren et al. l'incidence d'IRA était de 22% en chirurgie d'AAA (37).

En chirurgie, EVAR semblant être moins invasive, elle reste associée à des complications rénales dans 18,8 % des cas pour les prothèses sous rénales, également associée à la morbi-mortalité à moyen terme (38). Dans l'étude randomisée contrôlée américaine OVER il y avait 1,1% des patients bénéficiant d'EVAR nécessitant une épuration extra-rénale post-opératoire contre 0,7% en OR (11). Le débat semble également toujours d'actualité sur la majoration du risque par les prothèses sus-rénales car en 2004 (39) Mehta et al ne retrouvaient pas d'impact différent sur la fonction rénale d'un anévrisme sous ou juxta-rénal, ce que retrouvaient Michel et al en 2015 : il n'y avait pas de différence sur l'incidence des IRA, celle-ci était de 15% (16).

Dans notre service sur 271 patients opérés entre Septembre 2011 et Novembre 2013. 29 patients ont présenté un doublement de leur taux de créatininémie en post opératoire avec une différence significative en faveur de l'EVAR : 6,7% versus 24,2%, $p < 0,01$. De même, la durée d'hospitalisation était significativement différente 10 ± 12 jours versus 15 ± 11 jours, $p < 0,01$. Le dédoublement du taux de créatininémie en post-opératoire était associé à une augmentation significative de la mortalité au cours de l'hospitalisation, 48,3% versus 4,5 % en l'absence d'insuffisance rénale, $p < 0,0001$.

Dans une étude de cohorte observationnelle regroupant 362 patients en chirurgie urgente (68 EVAR versus 294 OR), le taux d'IRA post-opératoire était de 74% (267/362 ; IC 95% 69%-78%). (68/294) utilisant le score de RIFLE (27% Risk (71/267 ; IC 95% 22%-32%), 39 % Injury (104/267, IC 95% 33%-45%) , 34 % Failure (92/267 ; IC 95%,45%-60%), avec confirmation du lien direct avec la mortalité (40). Le recours à l'épuration extra-rénale (EER) après rupture varie de 2-8% des cas. Ce que confirme l'étude française multicentrique randomisée contrôlée (ECAR) qui retrouvait 6% d'EER post-opératoire avec l'EVAR contre 2% pour l'OR (19).

Au total les IRA survenant en post-opératoires de chirurgie aortique sont fréquentes et impactent directement sur le pronostic vital à court et long terme en lien direct avec sa gravité. Elles peuvent se chroniciser (41), elles sont directement liées à l'augmentation de la morbidité notamment par ses complications cardio-vasculaires (42), bien évidemment ceci est associé à un impact économique sur le coût des soins.

B. Physiopathologie de l'insuffisance rénale en chirurgie aortique

L'IRA peut se décliner en trois catégories : pré-rénale (fonctionnelle), rénale (organique), post-rénale (obstructive). Cette classification est importante car la prise en charge thérapeutique en découle.

- Rappels physiologie rénale, phénomène d'auto régulation :

L'IRA peut se définir comme une altération aiguë du débit de filtration glomérulaire (DFG). Un des points clé dans la physiologie rénale est le phénomène d'autorégulation du débit sanguin rénal (DSR) pour maintenir un DFG. En effet, chez le sujet sain, le rein est capable de maintenir un DFG constant pour des pressions moyennes artérielles variant de 60 à 150 mmHg.

Les deux principaux phénomènes permettant la régulation du DSR sont d'une part un réflexe local myogénique faisant intervenir les cellules musculaires lisses de la paroi des artérioles afférentes via l'activation de canaux calciques sensibles à l'étirement, jouant sur la vasomotricité de ces artérioles, associé au rôle important des prostaglandines empêchant une vasoconstriction trop importante (expliquant la néphrotoxicité des AINS). D'autre part le système rénine et angiotensine joue un rôle très important au niveau des barorécepteurs de l'appareil juxta-glomérulaire permettant entre autre une vasoconstriction prédominante de l'artériole efférente, pour augmentation de la pression hydrostatique intra glomérulaire et

maintien du DFG. D'où le rôle délétère des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'adaptation rénale.

D'autres facteurs influencent également la régulation du DFG par le DSR comme le système nerveux végétatif via ses catécholamines ou encore des facteurs hormonaux tels que le monoxyde d'azote (NO), l'endothéline, le facteur natriurétique auriculaire ou la dopamine.

Tous ces phénomènes de régulation de pression permettent in fine de maintenir une pression hydrostatique constante.

La formule du DFG illustre les différents acteurs.

$$\text{DFG} = k \cdot S \cdot [(P_{\text{cap}} - P_{\text{gl}}) - (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{gl}})]$$

(K: coefficient de perméabilité ; S: surface de la membrane glomérulaire ; P_{cap} et P_{gl}: pression hydrostatique respectivement capillaire glomérulaire et urinaire ; π_{cap} et π_{gl} : pression oncotique dans les deux mêmes compartiments du glomérule).

Ces rapides rappels physiologiques permettront de mieux appréhender l'IRA en péri-opératoire surtout en soulignant la place prépondérante des variations de résistance vasculaire intra-rénale afin de maintenir un DFG par le DSR.

- Les étiologies pré-rénales :

Les étiologies pré-rénales en sont la grande majorité : soit 30 à 60 % des cas chez les patients hospitalisés et jusqu'à 90% en post-opératoire. Elles correspondent à une diminution du DFG liée à un dépassement des systèmes d'autorégulation du DSR se compliquant d'une hypo-perfusion rénale. Ces étiologies sont réversibles et sans séquelle si la prise en charge est rapide.

L'implication en péri-opératoire est évidente, liée à :

- l'hypovolémie vraie dans ce contexte de jeûne préopératoire, de prise de diurétiques, de saignement per-opératoire ou des pertes insensibles.
- l'hypovolémie relative en rapport avec la vasoplégie par sympatholyse pharmaco-induite (drogues anesthésiques) ou séquestration.
- vasoconstriction des artères rénales secondaire à l'utilisation de médicaments vasoconstricteurs (noradrénaline, adrénaline).

Dans ce contexte de chirurgie aortique et d'hypoperfusion rénale il ne faut pas oublier le clampage aortique. L'hypoperfusion provoquée par le clampage supra-rénal est facilement compréhensible. Une étude s'est intéressée aux complications rénales liées au temps de clampage. De très rares cas d'IRA étaient retrouvés lorsque le clampage aortique était inférieur à 25 minutes. Le risque était multiplié par 2 lorsque sa durée était entre 25 à 50 min

et par 10 lorsqu'il excédait 50 minutes (43) . Mais ce risque n'est pas limité au clampage supra-rénal. Ce que confirme une étude récente en ne retrouvant pas de différence en terme d'insuffisance rénale sur des clampages infra versus supra rénaux (44). En effet le clampage sous-rénal entraîne également de fortes modifications des débits de perfusion. On retrouvait une diminution du DSR de l'ordre de $38\pm 14\%$ ($p < 0,001$), une augmentation des résistances vasculaires périphériques allant de $75\pm 31\%$ et une diminution de la clairance de l'ordre de $29\pm 15\%$ ($p < 0,05$) durant le clampage. Ces phénomènes persistaient jusqu'à au moins 1h après le déclampage (45) allant jusqu'à 6 mois post opératoire (46). Le mécanisme physiopathologique de ces modifications n'est pas complètement élucidé mais le DFG est altéré par diminution de la perfusion rénale. Ceci est majoré par une augmentation des résistances vasculaires liée à une vasoconstriction excessive par mise en jeu du système rénine angiotensine aldostérone, des substances neuro hormonales (neutrophil), l'endothéline , la réaction entre le NO et la myoglobine libérée par l'ischémie sous clampage et peut-être une part du système nerveux sympathique (47). Il existerait également une toxicité directement tubulaire du clampage.

Ces IRA fonctionnelles sont rapidement réversibles si la prise en charge est immédiate mais peuvent évoluer vers une insuffisance rénale organique par nécrose tubulaire aigüe (NTA).

- Etiologies organiques :

L'incidence d'IRA organique varie de 20 à 40 % au cours des hospitalisations, dans le cadre du péri-opératoire. La principale étiologie est la NTA, liée à une hypoperfusion prolongée d'où son autre appellation d'ischémie reperfusion (figure 6).

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

○ Phénomène d'ischémie reperfusion.

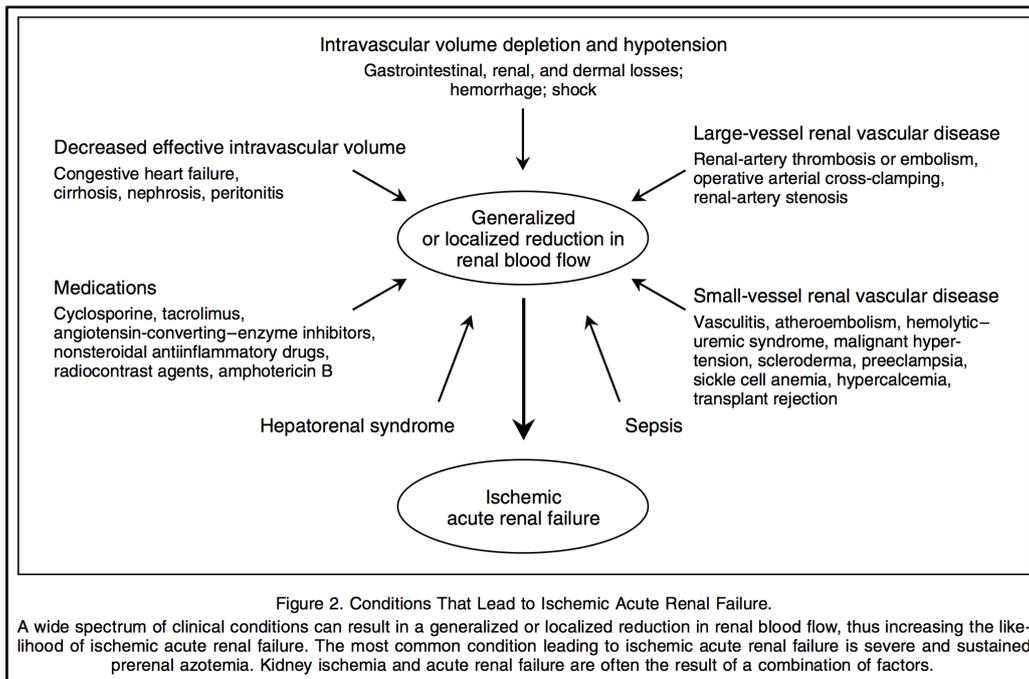


Figure 6 : Conditions entraînant une NTA. Issue de « Acute renal Failure » R. Thadhani and al. NEJM 1996

Le mécanisme débute par une hypoxie prolongée liée à une diminution du DSR suite à une vasoconstriction intense, en rapport avec un déséquilibre entre vasoconstriction et vasodilatation (figure 7). La zone la plus touchée du rein est la médullaire externe car mal oxygénée alors qu'elle a le métabolisme le plus important. Suite à l'hypoxie, il y a souffrance cellulaire et gonflement jusqu'à l'apoptose. La particularité est la possibilité de régénération du rein. En bref, les modifications anatomiques et physiologiques du rein post-ischémique sont caractérisées par une vasoconstriction intra-rénale, localisée surtout au niveau cortical, une desquamation des cellules tubulaires, une obstruction tubulaire intraluminale et une rétrodiffusion transtubulaire du filtrat glomérulaire. Initialement confinée à une théorie purement hémodynamique, la physiopathologie de l'IRA post-ischémique a été largement étendue ces dernières années à la suite de travaux portant sur les anomalies cellulaires, biochimiques et immunologiques. En particulier, le rôle des modifications du cytosquelette, des médiateurs agissant sur le lit vasculaire et des molécules d'adhésion est apparu fondamental, ouvrant la porte à de nouvelles voies thérapeutiques. Des études expérimentales ont permis d'identifier la localisation préférentielle des lésions cellulaires au niveau de la portion droite (segment S3) du tubule contourné proximal, dans des modèles d'insuffisance rénale post-ischémique ou toxique. Les cellules des segments contournés corticaux S1 et S2 semblent moins touchées. Elles perdent également leur bordure en brosse, mais les lésions de nécrose sont moins étendues. Le degré d'atteinte des autres

segments tubulaires est plus controversé notamment en ce qui concerne la partie médullaire de la branche fine ascendante de l'anse de Henle. Cependant les différents modèles expérimentaux donnent des résultats discordants et leur signification pour la clinique humaine est discutable. Lors d'une baisse significative du DSR la partie externe de la médullaire, qui fonctionne physiologiquement dans un état d'hypoxie chronique relatif (PO₂ à 10-20 mmHg), est bien plus exposée à une diminution de la tension en oxygène que les structures corticales. Cette situation est aggravée par la forte demande métabolique des cellules de la pars recta du tubule contourné proximal et de la branche ascendante de l'anse de Henle. La persistance d'une anomalie de perfusion médullaire est due à la conjonction d'au moins deux facteurs : une vasoconstriction intra-rénale par lésions endothéliales, responsables d'un équilibre entre la production de NO vasodilatateur et d'endothéline vasoconstrictrice et la congestion des vaisseaux médullaires par un afflux d'éléments figurés du sang. L'adhérence des leucocytes (surtout des neutrophiles) à la surface de l'endothélium vasculaire est une étape essentielle précédant l'extravasation de ces cellules dans les tissus ischémiques. Le chimiotactisme des neutrophiles est en partie lié à l'activation de la cascade du complément avec formation locale de C5a. Après adhésion, les neutrophiles relarguent des radicaux oxygénés réactifs, et diverses enzymes (protéases, élastase, myéloperoxydase...) qui endommagent les tissus. Ces substances ainsi que le leucotriène B₄ et le *platelet-activating-factor* augmentent la perméabilité vasculaire et surexpriment les molécules d'adhésion qui amplifient l'inflammation. L'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales se fait par l'intermédiaire d'adhésines exprimées sur les cellules endothéliales comme ICAM1. Celle-ci interagit avec son ligand CD11b/CD18 sur les polynucléaires neutrophiles dont l'expression est stimulée par l'anaphylatoxine C5a. Les lésions tubulaires se caractérisent par des modifications morphologiques précoces, notamment la formation de vésicules sur les membranes apicales des cellules tubulaires proximales avec perte de la bordure en brosse. Les cellules tubulaires proximales perdent ainsi leur polarité et l'intégrité des jonctions serrées, conséquence probable de l'altération de l'interaction entre l'actine et le cytosquelette microtubulaire. La Na-K-ATPase se redistribue alors de la membrane baso-latérale vers le pôle apical contribuant à la diminution de l'extrusion du sodium de la cellule. De plus, les anomalies fonctionnelles des jonctions serrées favorisent la rétrofiltration massive du filtrat glomérulaire avant la nécrose effective des cellules tubulaires. Les cellules épithéliales tubulaires sont attachées aux protéines de la matrice (comme la fibronectine ou le collagène) par des protéines transmembranaires de la famille des β 1-intégrines. Au cours d'une agression ischémique ou toxique des cellules tubulaires, une redistribution des intégrines β 1 vers la surface apicale facilite le détachement de la membrane basale des cellules épithéliales vivantes ou nécrosées qui sont libérées dans la lumière tubulaire. Cela favorise la formation de cylindres tubulaires obstructifs. Ces cylindres augmentent la

pression intratubulaire et réduisent encore davantage la filtration glomérulaire. La perte de la barrière épithéliale et des jonctions serrées entre des cellules viables aboutit à une rétrofiltration du filtrat glomérulaire aggravant la baisse du débit de filtration glomérulaire. La déplétion rapide des stocks d'ATP cellulaire, qui accompagne l'ischémie, conduit à des lésions irréversibles de la bicouche lipidique cellulaire et des organites intracellulaires au niveau des cellules tubulaires. Ces événements entraînent une rupture de l'intégrité de la membrane cellulaire, bloquent les phénomènes de transport conduisant à l'accumulation d'eau et de sodium dans la cellule et aboutissent à la mort cellulaire. Certains phénomènes métaboliques ont été particulièrement étudiés et sont en partie responsables de la nécrose cellulaire, notamment au moment de la reperfusion. Ainsi, l'augmentation de la concentration du calcium cytosolique active un certain nombre de protéases ou de phospholipases et la dégradation de l'ATP en adénosine et en hypoxanthine contribue à la vasoconstriction des artérioles intra-rénales et à la formation de radicaux oxygénés. De nombreuses tentatives de prévention de la NTA par l'administration d'inhibiteurs spécifiques de ces médiateurs toxiques (capteurs de radicaux libres, anticalciques, inhibiteurs de phospholipase, ...) ont été menées avec des résultats encourageants sur des modèles expérimentaux définis, mais en restant d'une manière générale inefficaces chez l'homme.

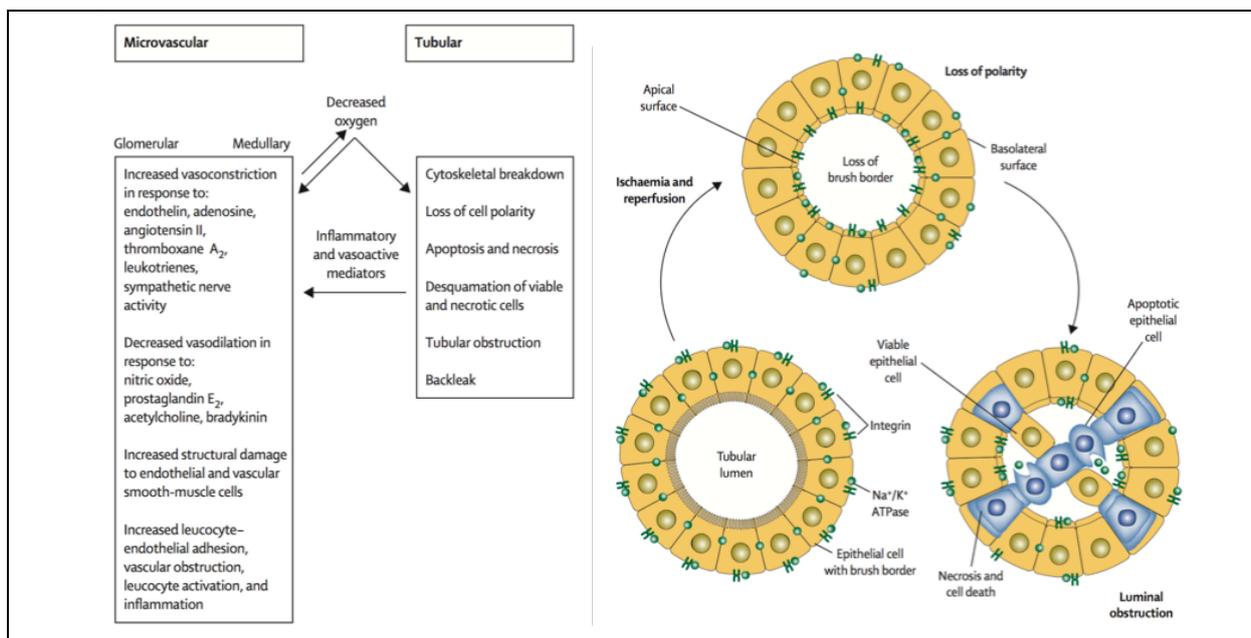


Figure7: Physiopathologie de la NTA, Issue du Lancet 2005 « Acute renal failure »

- Agents néphrotoxiques

Dans notre contexte le principal agent néphrotoxique est le produit de contraste (PDC) iodé. L'incidence des IRA imputables aux PDC est d'environ 11% (48) . L'explication physiopathologique est une toxicité directe du PDC. Ce mécanisme est biphasique après injection, il y a d'abord une vasodilatation puis rapidement une vasoconstriction intense entraînant une baisse du DSR. La zone souffrant le plus de cette vasoconstriction est la médullaire externe. La baisse du DSR entraîne une hypoxie se compliquant in fine d'une NTA. L'endothéline joue probablement un rôle dans cette vasoconstriction alors que le système de vasodilatation par le NO est bloqué nous assistons à une perte de l'autorégulation. La souffrance hypoxique conduit à la production de déchets oxydatifs dépassant rapidement le pouvoir d'épuration par les anti-oxydants (49). Ces mécanismes sont résumés dans la figure 8

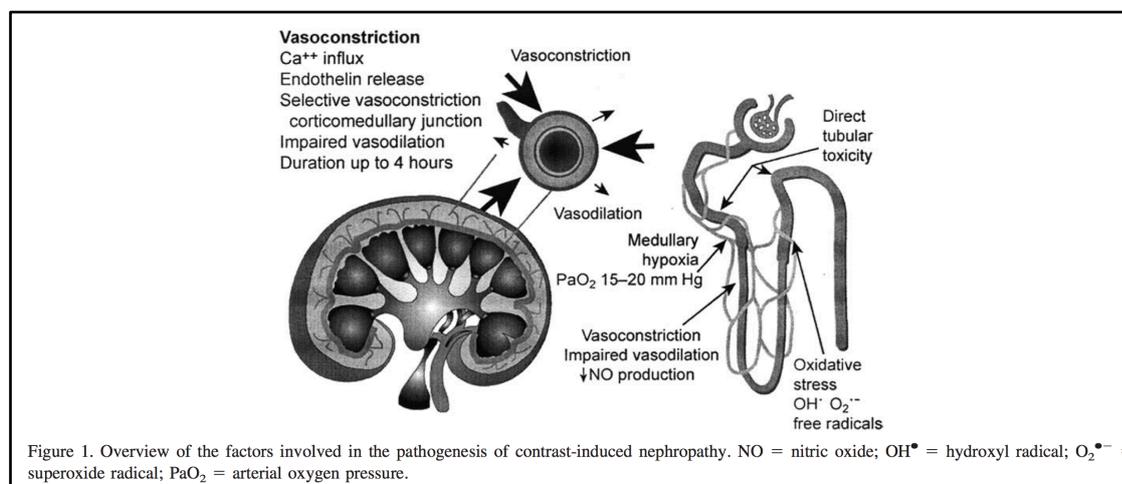


Figure 8 : Physiopathologie de la néphrotoxicité du PDC. Issue de « Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy » par Tumlin et al.

- Emboles de cholestérol

Sa physiopathologie est proche de celle du PDC (50). Son incidence varie de 12 à 77% selon des séries autopsiques pratiquées en post opératoire de chirurgie aortique de sujets âgés (51–53), soit une incidence de 5 à 10 % sur toutes les IRA explorées en néphrologie (54). Les principaux facteurs de risques sont l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin, le diabète, l'HTA, le tabac, une histoire athéromateuse connue et la race blanche. Tout débute de la plaque d'athérosclérose recouverte d'un tissu fibreux composé de débris cellulaires nécrotiques, de cellules FOAM et de lipides incluant les cristaux de cholestérols. Cette plaque d'athérome peut devenir instable suite aux multiples stress (hémodynamique, inflammation, hémorragie). Elle est à risque emboligène majeur. Les principales causes sont

iatrogènes : procédures vasculaires, anticoagulation ou thrombolyse. Les procédures vasculaires sont les plus pourvoyeuses d'embolies de cholestérol par l'incision vasculaire, le clampage ou par les gestes endoluminaux (guides, prothèses). Les anticoagulants aggravent le phénomène en inhibant la formation d'un thrombus sur la plaque ulcérée. Au niveau des tissus cibles, une obstruction mécanique se fait par les cristaux de cholestérol et une réponse inflammatoire médiée par les neutrophiles et éosinophiles puis les cellules mononucléées et cellules géantes se développe. Cette obstruction est irréversible car elle est liée à l'impossibilité de phagocytose des cristaux de cholestérol. Les lésions rénales débutent par l'ischémie puis s'infarcissent et évoluent dans de rares cas vers la nécrose. Nous observerons par la suite une atteinte glomérulaire associée à une atteinte interstitielle mais à la phase précoce c'est une NTA. L'atteinte rénale peut être très grave allant jusqu'à la dialyse chez 28 à 61% des patients avec une IRA et dont seulement 20 à 30 % des cas retrouveront une fonction rénale correcte. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments : un terrain à risque, un facteur précipitant, une IRA, des signes périphériques, une atteinte gastro-intestinale ou neurologique, une hyper éosinophilie. La confirmation histologique est possible. L'objectif du traitement est d'arrêter l'extension de l'ischémie et de prévenir de nouvelles embolies. Le traitement est basé sur l'éviction du facteur précipitant, l'arrêt des anticoagulants et le traitement des symptômes : l'HTA, l'insuffisance cardiaque et dialyser si nécessaire. L'emploi des statines ou encore des stéroïdes reste controversé. Le traitement repose donc essentiellement sur la protection rénale.

- Rhabdomyolyse :

Elle est présente en chirurgie aortique comme pour toute chirurgie de longue durée, pouvant être plus marquée si utilisation d'un billot lombaire ou chez les patients obèses. Elle est d'autant plus présente en cas de clampage aortique.

La rhabdomyolyse est une destruction des muscles striés ayant pour conséquence une libération dans le sang et l'espace extracellulaire de myoglobine, d'enzymes, d'électrolytes et d'autres constituants des cellules musculaires. Environ 30% des patients avec une rhabdomyolyse développent une IRA. Les facteurs prédisposant à l'IRA induite par la rhabdomyolyse incluent l'hypovolémie, l'hypotension, l'hypokaliémie et l'acidurie. La myoglobine est filtrée librement dans les urines et forme des précipitations dans les tubules causant une obstruction tubulaire. La dégradation de la myoglobine va ensuite libérer du fer libre qui va catalyser la production de radicaux libres et entraîner de nouvelles destructions tissulaires. Certains types de chirurgie augmentent le risque de rhabdomyolyse en particulier les interventions de longue durée. Néanmoins, le pronostic est bon, même si une période de dialyse est nécessaire. Dans un contexte postopératoire, le diagnostic devrait être établi rapidement. Une hydratation appropriée peut réduire le besoin de dialyse. Le diagnostic

biologique repose sur le dosage de la myoglobine et des enzymes musculaires sériques comme la créatine-phosphokinase (CPK) et les transaminases. Elle est définie par un taux sérique de CPK >5N et de myoglobine > 10 000.

- Post-rénal : obstructif

Correspondant à 1 à 10% des cas (55). Il s'agit d'une urgence diagnostique. Les principales étiologies sont : la compression chirurgicale, une sonde urinaire bouchée, la section ou ligature chirurgicale d'un uretère, des calculs, la compression extrinsèque par l'anévrisme lui même ou encore la fibrose rétro péritonéale.

C. Facteurs de risques, scores prédictifs et mesures préventives

- **Facteurs de risques :**

Ils existent plusieurs facteurs de risque d'insuffisance rénale identifiés dans la littérature. Ils peuvent être liés au patient, ou au per-opératoire ou au post-opératoire.

Concernant les facteurs liés au patient on retrouve principalement (55,35) :

- l'âge avancé (> 75 ans).
- l'existence d'une atteinte rénale préalable.
- un terrain coronarien ou score de Lee ≥ 2 .
- le sexe masculin.
- le diabète.
- la race africaine
- l'HTA
- BPCO ou tabagisme
- un antécédent d'AVC ou paraplégie

Dans les facteurs liés au per-opératoires on retrouve (34,36,37,56,57):

- l'OR même si le débat n'est pas encore clos
- l'instabilité hémodynamique per-opératoire
- la durée opératoire
- la durée de clampage
- le saignement per-opératoire avec le recours à la transfusion,
- les complications rythmiques à type ACFA

- l'utilisation d'agents néphrotoxiques
- le nombre élevé de stents en cas d'EVAR
- le contexte d'urgence.

Pour la période post opératoire :

- le sepsis
- les AVC peri-opératoires
- la rhabdomyolyse

Dans notre service, ressortaient uniquement comme facteurs en OR: l'âge ≥ 75 ans, les antécédents de coronaropathie, le contexte infectieux. Pour la chirurgie EVAR ressortaient un score de Lee ≥ 2 , une endoprothèse trans-rénale et la couverture d'une artère rénale. Nous retrouvons également une incidence d'IRA post-opératoire plus élevée dans le groupe OR par rapport à l'EVAR.

Ces facteurs de risque se retrouvent pour la plupart dans les RFE de la SFAR-SRLF de 2015 sur l'IRA en péri-opératoire et réanimation (tableau 2)

Terrain/Pathologies sous-jacentes	Procédures/contextes
Age ≥ 65 ans *	Sepsis*
Insuffisance rénale chronique*	Instabilité hémodynamique
Sexe masculin	Période périopératoire*
	Chirurgie majeure* (en urgence, abdominopelvienne, cardiovasculaire, thoracique, hémorragique)
Origine ethnique africaine	Brûlures étendues
Obésité (IMC > 40 kg/m ²)	Traumatismes graves
Hypertension artérielle	Agents néphrotoxiques (médicaments, produits de contraste iodés)
Insuffisance cardiaque congestive	
Insuffisance hépatocellulaire	
Insuffisance respiratoire sévère	
Diabète	
Cancer	
Anémie	
* : facteurs de risque les plus importants	

Tableau 2: Principaux facteurs de risques d'IRA liés au terrain et aux procédures chez les patients hospitalisés. Issu des RFE SFAR 2015

- **Scores prédictifs :**

A partir de ces facteurs de risques il paraît intéressant d'établir des scores permettant de prédire le risque d'IRA, comme en chirurgie cardiaque avec le score développé par Thakar (58) à partir des critères de Cleavland. Des scores tendent à se développer en chirurgie aortique comme celui proposé par Kim et al. sur une chirurgie aortique sous CEC . Le score de RIFLE était utilisé pour définir l'IRA. L'analyse multivariée (tableau 3) permettait d'identifier 6 critères coûtant un point chacun. Une bonne corrélation était observée entre ce score et l'apparition d'une IRA avec une AUC de 0.74 (IC 95% 0.69-0.79)(59).

Covariate	β -coefficient	Odds Ratio	95% CI	p Value	Points	AUC for single variable
Preoperative						
Age older than 60 years	0.60	1.83	1.13-2.96	0.015	1	0.58
Preoperative GFR < 60 mL/min/1.73 m ²	0.86	2.36	1.40-3.96	0.001	1	0.61
Preoperative LVEF < 55%	0.73	2.08	1.14-3.79	0.017	1	0.56
Intraoperative						
Operation time > 7 hours	0.97	2.63	1.63-4.24	<0.001	1	0.61
Intraoperative oliguria (< 0.5 mL/kg/h)	1.03	2.81	1.37-5.77	0.005	1	0.56
Intraoperative furosemide use	0.69	1.99	1.25-3.16	0.004	1	0.61
Constant	-2.54	0.079		<0.001		

Abbreviations: AUC, area under receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Tableau 3:Facteurs de risques d'IRA en analyse multivariée. Issue de « Simplified Clinical Risk Score to Predict Acute Kidney Injury After Aortic Surgery » de Kim and al. Journal of cardiothoracic and Vascular Anesthesia. Decembre 2013.

Devant cette absence de score clinique en chirurgie aortique et cette morbi-mortalité importante il paraît intéressant de travailler sur le sujet pour en optimiser le dépistage puis la prise en charge.

- **Mesures préventives :**

- Temps de clampage :

Ce critère ne ressort plus dans les dernières études comme facteur de risque d'IRA. Ce qui peut être expliqué par une meilleure prise en compte des mesures préventives associées à une évolution des techniques chirurgicales. En effet plusieurs travaux mettaient en évidence l'intérêt de limiter la durée d'ischémie rénale recommandant de ne pas dépasser 30 minutes de clampage sus rénal (43). Nos équipes chirurgicales étant sensibilisées à la prévention de l'IRA, elles limitent la durée des clampages supra-rénaux en modifiant dès que possible le site de clampage afin de passer en infra-rénal pour la fin de l'intervention.

- Produit de contraste :

L'avènement de la chirurgie EVAR s'accompagne d'une augmentation de consommation de PDC mais la prévention semble efficace car dans les dernières études ce facteur ne ressort plus. Ces résultats peuvent s'expliquer dans notre service par une

limitation de la quantité de PDC utilisée selon la clairance de la créatinine pré-opératoire : volume maximum injecté (mL) = 2 x clairance. Ce protocole permet d'attirer l'attention de toute l'équipe chirurgicale et anesthésique sur la fonction rénale du patient en début d'intervention et de limiter les facteurs d'agression rénale pendant toute la durée de la procédure. La prévention repose essentiellement sur une optimisation volémique peri-opératoire et une limitation des doses administrées. Il est bien entendu conseillé d'interrompre tous médicaments néphrotoxiques au préalable. De multiples thérapeutiques préventives ont été testées. Parmi ces nombreux produits, l'acide ascorbique a permis de réduire l'incidence d'IRA post-PDC dans un essai randomisé contrôlé. La dose de vitamine C utilisée dans cet essai était de 3 g per os la nuit avant et 2 g per os 2 fois le jour suivant la procédure. Bien que très populaire, la N-acétyl-cystéine (NAC) n'est pas considérée comme efficace par la plupart des experts. La NAC semble diminuer la créatinine par un effet tubulaire et une réduction de la production musculaire sans exercer d'effet néphroprotecteur propre. Neuf méta-analyses ont déjà été publiées, mais avec des résultats divergents. Le recours à la NAC, si elle est employée, doit impérativement se faire en complément de l'expansion volémique, seule mesure vraiment validée. L'alcalinisation par bicarbonate de sodium a été proposée en prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste iodés. Deux méta-analyses récentes ont retrouvé un bénéfice de l'utilisation du bicarbonate de sodium dans cette indication en terme de diminution de l'incidence d'IRA, sans effet sur le recours à l'EER ni sur la mortalité hospitalière (60,61). Ces résultats n'ont pas été confirmés par 2 études prospectives randomisées récentes. Dans la première, l'hydratation par du soluté salé 0,9% était associée à une moindre baisse du DFG et à une moindre incidence de néphropathie liée aux PDC iodés en comparaison au bicarbonate de sodium (1% versus 9%, $p = 0,02$)(62). Dans la seconde étude (63), les résultats concluaient à une non-infériorité du bicarbonate par rapport au soluté salé isotonique sans différence d'incidence de la néphropathie liée aux produits de contraste iodés (3% versus 5,1%, $p = 0,23$). En l'état, si l'utilisation de bicarbonate est une alternative tout à fait satisfaisante au sérum salé 0,9%, il est impossible à ce jour d'affirmer la supériorité de cette stratégie de prévention.

La théophylline qui interfère avec l'adénosine, un médiateur vasoconstricteur du rétrocontrôle tubuloglomérulaire, a été étudiée, mais avec des résultats contradictoires.

Le fénoldopam, la dopamine, les bloqueurs des canaux calcium, l'ANP (nésiritide) et l'arginine n'ont pas d'effet bénéfique démontré.

Le furosémide, le manitol sont délétères et exercent un effet aggravant, probablement en raison de la majoration de l'hypovolémie.

- Recommandation d'expert SFAR et SRLF 2015 :

Le point clé est le maintien d'une pression de perfusion rénale par un objectif de PAM [60-70] mmHg voire > 70 mmHg chez l'hypertendu. Il est conseillé de monitorer le volume d'éjection systolique en per-opératoire ou ses dérivés afin de guider nos thérapeutiques. Pour le remplissage vasculaire il faut utiliser des solutés balancés et réserver les hydroxyethylamidons seulement après leurs échecs dans le seul cas de choc hémorragique, en limitant leur utilisation à 24h et en surveillant la fonction rénale de 90 jours.

3. Comment diagnostiquer cette IRA ?

Au cours de ces dernières années, nous avons assisté à de nombreuses avancées dans le domaine de la défaillance rénale aiguë avec en 2005 la naissance du terme « Acute Kidney Injury » (AKI) harmonisant les innombrables définitions des IRA existantes dans la littérature médicale et permettant ainsi la réalisation de grandes études épidémiologiques.

A. Définition de l'AKI :

La définition de l'AKI a été modifiée en 2012 par les experts internationaux du groupe KDIGO. Pour mémoire, le terme « Insuffisance Rénale Aiguë » n'est plus utilisé dans la littérature médicale. Une AKI est une entité clinico-biologique englobant tout le spectre de la défaillance rénale aiguë, depuis des modifications mineures du DFG jusqu'à la nécessité d'une épuration extra-rénale (EER) reposant sur des critères biologiques (la créatinine) et clinique (la diurèse). L'AKI se définit donc comme : une augmentation de la créatinine plasmatique $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ au cours des 48 dernières heures ou une augmentation récente (ou présumée récente) de la créatinine plasmatique $\geq 1,5$ fois la créatinine de base, survenue au cours des 7 derniers jours ou une diurèse inférieure à $0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant au moins 6 h (4). Cette définition suit la classification KDIGO composée de 3 stades de sévérité croissante de AKI (tableau 4).

Stade	Créatininémie	Diurèse
1	$\times 1,5 - 1,9$ fois la créatinine de base en 7 jours OU $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ en 48 h	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 à 12 h
2	$\times 2,0 - 2,9$ fois la créatinine de base	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant plus de 12 h
3	$\times 3,0$ fois la créatinine de base OU Augmentation de la créatinine $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ OU Mise en place de l'EER OU En pédiatrie, baisse du débit de filtration glomérulaire jusqu'à $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ pendant plus de 24 h OU Anurie pendant plus de 12 h

Tableau 4: Classification des AKI selon KDIGO. Issu des recommandations du groupe KDIGO de 2012

Si cette définition inclut des situations qui s'accompagnent quasi systématiquement d'une atteinte parenchymateuse rénale, elle reste axée sur des marqueurs de fonction et donc d'insuffisance rénale aiguë (au sens de l'incapacité du rein à assurer l'homéostasie du

fait de la chute du DFG). La notion d'atteinte rénale aiguë (ou *acute kidney damage*) fait référence à l'atteinte parenchymateuse rénale qui pourrait être mise en évidence par l'histologie ou plus facilement par des biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë, marqueurs non pas de fonction mais d'atteinte tissulaire. Enfin, la notion d'agression rénale aiguë (ou *kidney attack*) fait référence aux situations exposant le rein aux atteintes rénales et situations d'insuffisance rénale. Ces situations sont nombreuses et incluent par exemple le sepsis, les chirurgies majeures, les agents dits néphrotoxiques,... (figure 9). Les notions d'agression et d'atteinte rénale aiguës ont émergé ces dernières années, en partie du fait de la découverte de biomarqueurs rénaux permettant d'évaluer précocément l'atteinte rénale aiguë, avant même l'altération des paramètres de diagnostic d'IRA.

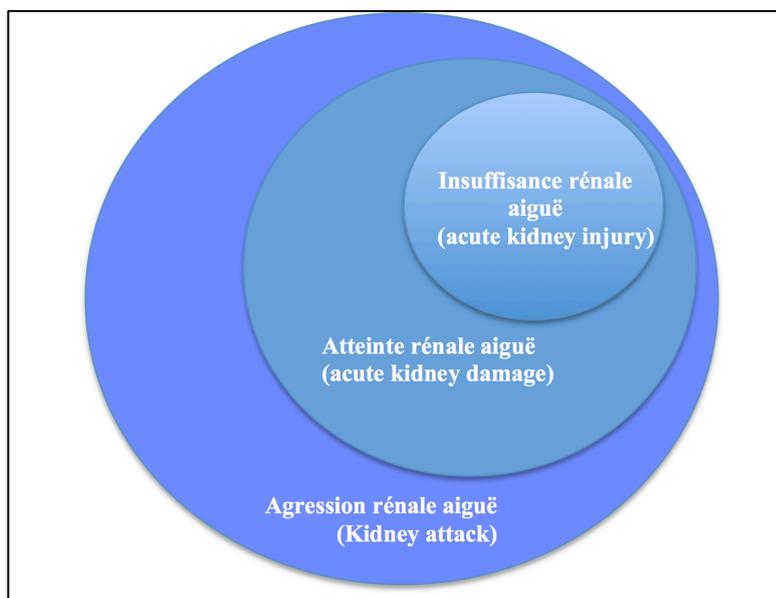


Figure 9 : L'insuffisance rénale aiguë: de l'agression à la dysfonction rénale. Issue des RFE sur l'IRA en péri-opératoire et réanimation de la SFAR et SRLF.

La classification KDIGO est issue d'une synthèse de RIFLE et AKIN (RIFLE de l'*Acute Dialysis Quality Initiative* et AKIN de l'*Acute Kidney Injury Network*), en s'affranchissant de certaines de leurs limites. Elle évite de ne considérer que la forme la plus sévère d'un AKI ce qui est fondamental puisqu'il est maintenant admis que des modifications mineures de la fonction rénale ont un retentissement significatif sur le devenir des patients non seulement à court terme mais aussi à long terme (28). Enfin, on rappelle qu'il faut toujours prendre le critère de la classification le plus grave (créatininémie *versus* diurèse) pour déterminer le stade KDIGO de l'AKI du patient.

A notre connaissance le score KDIGO n'a pas été étudié en chirurgie aortique par contre la classification RIFLE a été validée dans de nombreuses études que ce soit en urgence ou en chirurgie programmée (40,64,65). Chaque stade croissant d'AKI correspondait à un plus mauvais pronostic. C'est également le cas de la classification AKIN où une étude récente sur des anévrismes infra-rénaux retrouvait une meilleure prédiction de mortalité par la classification AKIN (34) que par la classification RIFLE.

B. Les biomarqueurs classiques et diagnostic retardé ?

Ainsi, comme nous venons de le voir, le diagnostic d'AKI est actuellement uniquement basé sur les variations de la créatininémie et/ou de débit urinaire. 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 bon marqueur du taux de filtration glomérulaire en situation stable mais est un marqueur retardé et peu fiable d'agression rénale aigue.

Tout d'abord la concentration sérique de créatinine est fortement influencée par de nombreux facteurs extra rénaux tels que l'âge, le sexe, la masse musculaire, le métabolisme musculaire, les traitements, l'état d'hydratation, de nutrition, la race et la sécrétion tubulaire. Son élévation ne dépend pas seulement de la filtration glomérulaire mais également du taux de production (catabolisme, conversion de la créatine en créatinine au niveau musculaire), du volume de distribution et de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine.

De ce fait en situation aiguë son élévation peut se voir plusieurs heures à plusieurs jours après la survenue des premières lésions tubulaires rénales. De plus l'agression rénale tant chronique qu'aiguë, 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 (par exemple si augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine).

Enfin l'augmentation de la créatininémie n'indique la baisse de l'excrétion rénale que bien après la constitution des lésions parenchymateuses : 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.

Comme vu précédemment on distingue 3 mécanismes à l'origine de l'AKI : fonctionnel, post rénal et parenchymateux. Il est très important de déterminer rapidement au cours de la prise en charge lequel de ces 3 mécanismes est impliqué puisque les 2 premiers

requièrent un traitement spécifique en urgence (amélioration des paramètres hémodynamiques d'une part et levée d'obstacle d'autre part) alors que 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 sa clairance. 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, la masse musculaire, le sexe.

Elle est calculée de la manière suivante :

$$C = \frac{U_{créat}}{P_{créat}} \times V$$

Où: C= clairance de créatinine

U= concentration de créatinine urinaire en $\mu\text{mole/L}$

P= concentration en créatinine plasmatique en $\mu\text{mole/L}$

V= débit urinaire en ml/min

Cette formule est en général appliquée sur des recueils urinaires de 24 heures ou au moins sur 1 heure.

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

La formule de Cockroft et Gault :

$$C = \frac{\alpha \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{créatinine plasmatique}}$$

Avec $\alpha = 1,25$ chez l'homme et $1,04$ chez la femme

Créatinine plasmatique en $\mu\text{mole/l}$

La formule MDRD :

$$C = 186 \times (\text{créatinine plasmatique} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

Créatinine en $\mu\text{mole/L}$.

Cette formule permet d'estimer la clairance chez l'homme. 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 et permet de s'affranchir des facteurs démographiques influençant la créatininémie. Cependant, elle reste très peu applicable en situation aigue (nécessité d'un prélèvement urinaire de 24 heures dans l'idéal...) 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. Elle nécessite du temps pour s'accumuler. Elle ne reflète pas les altérations du débit de filtration glomérulaire en temps réel et donc, retarde le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (66).

Le débit urinaire quant à lui, 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 aiguë et, inversement certains patients présentant une insuffisance rénale aiguë ont un débit urinaire non altéré (66).

C. Les nouveaux biomarqueurs d'AKI.

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 la Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) apparaît comme l'un des plus prometteurs.

- *NGAL données fondamentales :*

La NGAL ou Lipocaline-2 ou sidéocaline est une protéine de 25k Da appartenant à la super-famille des lipocalines, mise en évidence initialement dans les granules des polynucléaires neutrophiles. Les lipocalines sont des protéines, constituées de huit feuillets β parallèles, avec une zone calicielle, site de liaison à des molécules de bas poids moléculaires, hydrophobes telles que prostaglandines, stéroïdes et fer. La NGAL est exprimée dans de nombreux tissus sains ou pathologiques (Tableau5), mais son rôle exact dans ces divers tissus reste souvent peu clair. Par exemple dans le contexte de chirurgie vasculaire la NGAL est exprimée par l'anévrisme lui même : en effet en 2015 (67) Serra et al. ont mis en évidence une augmentation des taux de NGAL régulant les matrices métalloprotéinases (MMP-9) chez les patients porteurs d'anévrismes centraux ou périphériques en comparaison avec des patients sains. Il avait été décrit auparavant des associations entre ces MMP-9 et les anévrismes vasculaires d'où la NGAL. Ramos et al. retrouvaient (68) en 2012 déjà ces résultats.

Tissus sains exprimant NGAL [53]	Tissus pathologiques exprimant NGAL
Trachée	Pancréas [53]
Moelle osseuse	Leucémie myéloïde chronique [54]
Poumons	Tumeurs cérébrales [55]
Estomac	Estomac
Glandes salivaires	Reins [56]
Prostate	Côlon [10]
Utérus	Seins [57]
Appendice	Thyroïde [58]
Côlon	Ovaires [59]
Poumon	
Foie [60] (insuffisance hépatocellulaire)	
Rein (IRA)	

Tableau 5 : Tissus sains et tumoraux exprimant la NGAL. Issu de « NGAL, biomarker of acute kidney injury in 2012 » Amandine Gagneux-Brunon et al.

La NGAL pourrait jouer un rôle anti-inflammatoire en se liant aux lipopolysaccharides et aux formylpeptides bactériens, empêchant ainsi leur interaction avec leur ligand exprimé sur la membrane des macrophages et des polynucléaires neutrophiles. Par ce mécanisme,

NGAL limiterait l'activation de ces cellules et la libération de cytokines pro-inflammatoires. La NGAL présenterait également des propriétés antibactériennes, essentiellement bactériostatiques en se liant aux sidérophores bactériens, réduisant ainsi le stock en fer utilisable par les bactéries pour leur croissance.

Au niveau des cellules tumorales, NGAL est également mis en évidence et semble jouer un double rôle. En se liant à la métalloprotéine MMP-9, elle empêche ainsi sa dégradation alors que MMP-9 favorise la destruction de la matrice extracellulaire et la production de vascular endothelial growth factor (VEGF), facilitant ainsi l'angiogenèse, l'invasion tumorale et la formation de métastases. Une forte concentration de NGAL, dans le sérum des patientes atteintes de cancers du sein, est associée à un haut degré de sévérité de la lésion. A l'inverse, NGAL serait capable de jouer un rôle protecteur dans le cas de certaines tumeurs (cancer colique par exemple), en favorisant la réparation tissulaire. Le complexe NGAL/sidérophore/fer permettrait la libération de fer dans le secteur intracellulaire, favorisant la survie et la prolifération des cellules épithéliales normales.

Dans un autre ordre d'idée, il a été décrit que NGAL pourrait contribuer au développement embryonnaire rénal en favorisant la conversion de cellules mésenchymales tubulaires en cellules épithéliales.

- *NGAL et AKI :*
-

Experimentalement :

La découverte de l'intérêt du NGAL comme biomarqueur d'AKI est récente, ceci en étudiant près de 9000 gènes, par puces à ADN, au niveau rénal, dans le modèle expérimental classique d'AKI : le modèle d'ischémie/reperfusion (clampage artériel rénal chez la souris). L'objectif de ce type d'étude était d'identifier les gènes dont l'expression est nettement augmentée en cas d'agression, et dont les protéines ainsi codées, sont libérées dans le sang ou les urines. Ces protéines synthétisées sont des candidats comme biomarqueurs de l'atteinte rénale, car, potentiellement, en lien direct avec les conséquences cellulaires de l'agression. Le gène codant pour la NGAL est rapidement surexprimé dans les trois heures suivant le déclampage de l'artère rénale, cette expression persistant après 12 et 24 heures (69). Une fois ce gène déterminé, le même type d'étude a été mené en permettant de visualiser en temps réel l'expression au niveau cellulaire de NGAL en insérant à proximité de son promoteur les gènes de protéines lumineuse et fluorescente. Ce modèle a permis de mettre en évidence (70) :

- une expression de NGAL au niveau des cellules tubulaires (branche ascendante de l'anse de Henle, macula densa, et des cellules des tubes collecteurs) après clampage de l'artère rénale
- une expression limitée au territoire ischémique
- une corrélation entre niveau d'expression de NGAL et durée d'ischémie.

Par ailleurs, dans ce modèle expérimental, NGAL, mis en évidence dans les urines, provient de la production par les cellules tubulaires lésées. En cas d'atteinte purement fonctionnelle, aucune expression de NGAL n'est observée au niveau rénal. Au total, cette étude confirmait, chez la souris, que la NGAL urinaire présentait des propriétés de bio-marqueurs d'atteinte rénale aiguë : elle est synthétisée au niveau du rein après une agression, sa synthèse est limitée aux cellules lésées et corrélée à l'intensité de l'agression.

Bien qu'expérimentalement, le dosage urinaire du NGAL comme bio-marqueur d'atteinte rénale aiguë ait été privilégié, en clinique, le dosage de NGAL a été développé à la fois dans le sérum et les urines. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour justifier l'intérêt du NGAL sérique :

- l'atteinte rénale aiguë réduirait la filtration du NGAL, produit physiologiquement par les autres organes, entraînant ainsi une augmentation de sa concentration sérique ;
- la destruction des cellules tubulaires pourrait conduire à un relargage de NGAL, produit en leur sein, dans la circulation ;
- l'IRA est souvent intégrée dans un syndrome de défaillance multi viscérale, défaillance qui, en elle-même, pourrait être à l'origine d'une production extra rénale accrue de NGAL.

En pratique clinique :

Les premières études ont été réalisées en chirurgie cardiaque sous CEC sur des populations pédiatriques. Il s'agit en effet de conditions idéales : le patient peut être considéré, le plus souvent, comme « néphrologiquement » sain, le mécanisme et la chronologie de l'agression sont connus. La première d'entre elles (71) a été réalisée chez des enfants opérés d'une cardiopathie congénitale sous CEC. Elle montrait 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^{ème} heure. Le taux de NGAL plasmatique s'élevait lui aussi mais le NGAL urinaire semblait être plus prédictif. L'AUC ROC était de 0,99 pour le dosage urinaire de NGAL et 0,91 pour le dosage sanguin,

témoignant d'une excellente valeur diagnostique de NGAL.

Chez l'adulte, la performance diagnostique est plus aléatoire avec des AUC comprises entre 0,57 et 0,85. La plus grande étude monocentrique en chirurgie cardiaque a été publiée en 2008 et incluait 426 patients (72). La performance diagnostique du dosage urinaire de NGAL s'est avérée médiocre avec des AUC comprises entre 0,57 et 0,61, avec des variations de performances, notamment en fonction du délai observé entre la chirurgie et la mesure de NGAL. Par contre le « Translational Research Investigating Biomarkers Endpoint in Acute Kidney Injury » (TRIBE-AKI consortium) a publié deux études prospectives multicentriques en chirurgie cardiaque, l'une en population adulte, l'autre en population pédiatrique (73,74). Chez l'adulte, le dosage plasmatique était supérieur au dosage urinaire (0,70 versus 0,67), à l'inverse, chez l'enfant, le dosage urinaire était supérieur (0,71 et 0,56). Dans ces deux études, la performance diagnostique de NGAL demeurait sub-optimale.

Kokot, en 2012, s'est intéressé aux nouveaux marqueurs de l'insuffisance rénale dans le contexte de chirurgie d'anévrisme de l'aorte abdominale et retrouvait sur un faible effectif (14 patients) un intérêt du dosage de NGAL notamment urinaire (2). Cet intérêt a été confirmé par Lacquanti que ce soit urinaire ou plasmatique (75). Mais surtout une étude très récente de Brinkman et al en chirurgie AAA par OR (76) où l'AKI était définie par les critères AKIN et le dosage de NGAL était réalisé au niveau urinaire en pré-opératoire, en post-opératoire immédiat, à 6h et à 24h, retrouvait une AUC pour la NGAL post opératoire immédiat à 0.81(IC 95% 0.66-0.96). Ils avaient également recherché si des facteurs cliniques tels que une hypotension per-opératoire (PAM< 65 mmHg), une diminution de l'index cardiaque ou de la PVC étaient liés à l'apparition d'une IRA post-opératoire et seule l'hypotension ressortait.

Son intérêt a également été recherché dans d'autres domaines comme en service d'urgence où l'étude la plus intéressante incluait 635 patients en 2008 et l'AUC du NGAL urinaire s'élevait à 0,95 pour le diagnostic des AKI non fonctionnelles (77). Cependant, il faut noter que, dans cette étude, le taux de créatinine sérique révélait une bonne performance diagnostique pour la prédiction d'AKI (AUC calculée à 0,92). Une autre étude dans un service d'urgence a évalué le dosage plasmatique de NGAL comme marqueur d'IRA (définie comme une augmentation de 0,5 mg/dL de la créatinine sérique, ou la nécessité de recours à l'EER dans les 72 heures suivant l'admission) chez 661 patients se présentant avec un tableau de sepsis (78). L'AUC calculée du NGAL était de 0,82 témoignant d'une bonne performance du NGAL plasmatique pour prédire l'AKI. Le dosage plasmatique de NGAL était aussi prédictif de la mortalité intra hospitalière.

En réanimation les résultats paraissent également intéressants bien que très discutés du fait des nombreux facteurs confondants. Le dosage plasmatique semble intéressant. L'intérêt du NGAL a été évalué également en transplantation rénale (modèle idéal d'ischémie reperfusion). La NGAL aurait un intérêt de valeur prédictive de retard de reprise de fonction du greffon, la valeur prédictive du dosage plasmatique serait supérieure à la créatinine notamment pour prédire le recours à l'EER (79)(80)(81). Pour les atteintes secondaires aux produits de contraste iodés, les données cliniques sont un peu plus nombreuses. Certaines études retiennent une bonne performance diagnostique de l'augmentation de NGAL urinaire et/ou plasmatique entre les valeurs mesurées avant et après le geste. D'autres études montrent l'intérêt du dosage réalisé deux heures et 24 heures après le geste. La plupart de ces études ont à la fois évalué NGAL urinaire et plasmatique. La performance diagnostique est dans cette situation relativement comparable (82–85).

De toutes ces études ont pu découler des méta-analyses. Une première regroupant les patients de chirurgie cardiaque, réanimation et urgences trouvait la NGAL comme un outil plus performant que la créatinine sérique pour prédire le développement d'une IRA avec une performance diagnostique meilleure chez l'enfant et le dosage urinaire serait légèrement plus performant que le dosage plasmatique (86). Une seconde soulignait l'intérêt du dosage plasmatique et urinaire de NGAL à l'admission en réanimation pour le pronostic global des patients que ce soit sur la mortalité, la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital et la nécessité de recours à l'EER (87).

La NGAL paraîtrait donc être un outil intéressant pour établir le diagnostic différentiel des AKI organiques des AKI purement fonctionnelles et de façon plus précoce que la créatinine.

Limites du NGAL :

La NGAL rencontre de nombreuses limites empêchant son dosage au quotidien. Tout d'abord les études le comparent au dosage de la créatinine et jamais à une méthode de référence de mesure du DFG. La NGAL manque également de spécificité car la source de NGAL sérique n'est pas exclusivement rénale notamment lors des épisodes d'agression. Il n'existe pas de valeur seuil universelle et les techniques de dosage manquent de précision notamment au niveau plasmatique par le kit Biosite® (88). La performance diagnostique est modifiée par de nombreux facteurs comme la sévérité de l'atteinte rénale aigue, l'existence d'une maladie rénale antérieure notamment le niveau de DFG avant l'agression ou également le délai entre agression et dosage (sa performance maximale serait à 12h).

L'ensemble des facteurs modifiant cette performance diagnostique contribue aux différences observées entre les études pédiatriques et adultes, entre les études en chirurgie cardiaque et en réanimation. Chez l'enfant, l'absence de néphropathie préexistante est la situation la plus fréquente. En chirurgie cardiaque, le niveau de DFG antérieur est le plus souvent connu, le mécanisme de l'atteinte rénale aiguë est clair, la chronologie de l'agression est parfaitement connue. En réanimation, l'agression rénale est souvent multifactorielle (défaillance multi-viscérale, atteintes néphrotoxiques) et le moment précis de l'agression rénale reste plus aléatoire.

- *Autres nouveaux biomarqueurs d'AKI:*

Même si la NGAL est un marqueur reconnu d'AKI, de nombreux autres marqueurs ont été testés. L'intérêt de posséder un tel échantillon de marqueurs serait, outre de pouvoir prédire plus précocément la survenue d'une AKI, de pouvoir déterminer son étiologie et de contrôler la réponse aux différents traitements mis en œuvre. Les autres marqueurs précoces d'AKI étudiés à ce jour sont nombreux et sont résumés dans le tableau 6. Cependant parmi ces marqueurs, seule la NGAL peut être utilisée en pratique courante, les autres marqueurs n'ayant fait l'objet aujourd'hui, que de très peu d'études cliniques.

Functional biomarkers	Tubular enzymes	Upregulated proteins
Creatinine	Alanine aminopeptidase (AAP)	KIM-1
Cystatin C	Alkaline phosphatase (AP)	Clusterin
β 2-microglobulin	α -glutathione-S-transferase (α -GST)	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
α 1-microglobulin	γ -glutamyl transpeptidase (γ IT)	IL-18
Retinol-binding-protein (RBP)	N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG)	Cysteine-rich protein (CYR-61)
Microalbumin		Osteopontin FABP Sodium/hydrogen exchanger isoform (NHE3) Exosomal fetuin A

Tableau 6 : Différents biomarqueurs d'AKI, classés selon leur cible. Issue de « A basic science view of AKI biomarkers » Jennifer R.Charlton , Nephrol Dial Transplant 2014.

A notre connaissance peu d'études se sont intéressées à ces autres biomarqueurs en chirurgie aortique. Kokot, dans son étude, a retrouvé un intérêt pour le L-FABP et l'IL-18 urinaire IL-18 à 2 heures (51.60 [12.12–527.16] vs. 25.99 [9.34–187.80] pg/ml de base, $p < 0.05$); L-FABP à 2 heures (47.10 [5.40–500.00] vs. 5.50 (2.20–27.20) ng/ml de base, $p < 0.05$) et 12 heures (39.00 [5.20–500.00] vs. baseline, $p < 0.05$) après le déclampage (2). En 2014, il a reconduit le même type d'étude en s'intéressant seulement au L-FABP urinaire et H-FABP urinaire. Le pic de L-FABP se retrouvait à 2heures après le déclampage aortique [137,79 (38,57-451,79) vs 9,94 (6,82-12,42)ng/mg de base, $p < 0,05$ (médiane et quartile inférieur et supérieur)], le pic de H-FABP se retrouvait à 72heures [16,462 (4,182-37,595) vs 0,141 (0,014-0,927) ng/mg de base, $p < 0,05$], alors que le niveau de créatinine ne changeait pas significativement durant cette période (89).

D. L'index de résistance rénale (IRR)

L'IRR ou indice de Pourcelot pourrait être un outil intéressant pour monitorer de manière non invasive les modifications de l'hémodynamique intra-rénale, car comme vu précédemment il existe une vasoconstriction intense à l'origine de la plupart des mécanismes d'AKI que ce soit dans le cadre d'une NTA, d'embolies de cholestérol, de rhabdomyolyse ou encore d'injection de PDC (étiologies les plus fréquentes en post-opératoire de chirurgie aortique).

- *Recueil de l'IRR :*

L'IRR est obtenu au cours de l'enregistrement en doppler pulsé du flux artériel intrarénal. En pratique, les reins sont repérés en échographie bidimensionnelle, idéalement avec une sonde abdominale de 5 MHz, puis les artères inter-lobaires sont visualisées en doppler couleur. Le tir Doppler pulsé est alors aligné sur une de ces artères, permettant d'enregistrer les vitesses vasculaires artérielles. La plupart des échographes offrent un mode avec des préréglages (échelle de vitesse, filtre) adaptés au doppler rénal. La figure 10 nous rappelle la vascularisation rénale notamment en distalité et la figure 11 nous montre un exemple de doppler pulsé.

L'IRR est alors calculé selon la formule :

$$IRR = \frac{\text{Pic de vitesse systolique} - \text{vitesse télédiastolique minimale}}{\text{Pic de vitesse systolique}}$$

Il convient de moyenniser cet index sur au moins trois cycles sur chaque rein. Les valeurs usuellement rencontrées chez le sujet sain sont comprises entre 0,5 et 0,7 (90). Nous avons pu observer que les variabilités intra et interobservateurs de l'IRR étaient tout à fait satisfaisantes (coefficients de corrélation et intervalle de confiance à 95%: 94%; 86-99% et 93%; 70-99%, respectivement). L'IRR peut être aisément obtenu par tout réanimateur formé à l'utilisation d'un échographe, par exemple dans le cadre de l'échocardiographie. Nous observons dans une étude récente de Schnell et al. qu'après une brève formation d'une demi-journée les performances d'un junior sont équivalentes à celles d'un sénior pour calculer cet IRR (91).

Fig. 1 Vasculature of the kidney. (Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Nephrology; Mimura and Nangaku 2010 [81])

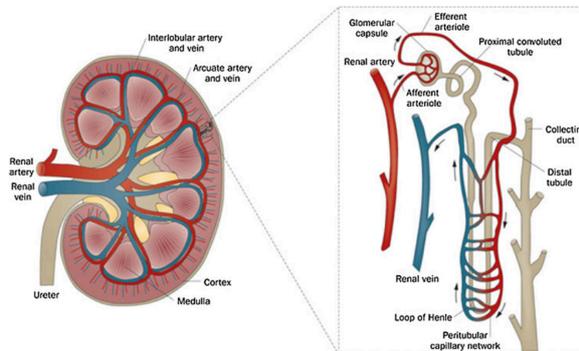


Figure 10 : Vasularisation rénale.

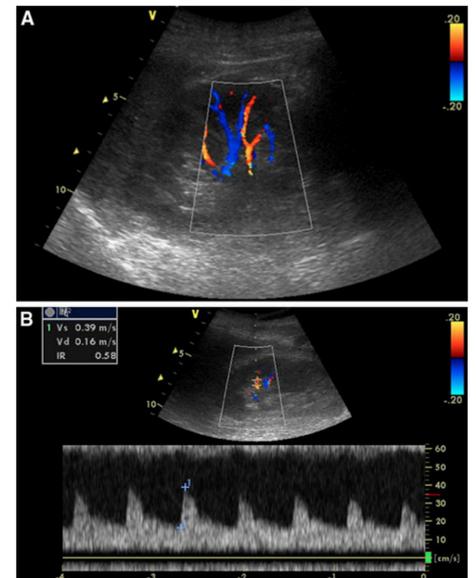


Figure 11: Echographie rénale A- en mode bidimensionnel. B- En mode de doppler pulsé

- *Physiopathologie :*

L'utilisation de l'IRR en clinique humaine pour le diagnostic précoce de l'AKI est étayée par l'étude de cet index dans un modèle animal de NTA. Une NTA était induite chez des lapins par injection de glycerol. Chez ces lapins l'IRR augmentait plus rapidement que la créatininémie après l'agression rénale (92).

Plusieurs études humaines ont étudié la valeur de l'IRR au cours de l'AKI pour la distinction entre insuffisance rénale organique et fonctionnelle et pour la prédiction de la récupération de la fonction rénale. Dans une étude chez 91 patients examinés dans les 24 premières heures du diagnostic d'AKI, il a été observé qu'un IRR supérieur à 0,7 permettait de prédire une insuffisance rénale prolongée organique alors qu'un index inférieur à 0,7 était associé à une insuffisance rénale fonctionnelle rapidement réversible (93). Ce seuil d'IRR pour la distinction entre insuffisance rénale organique et fonctionnelle a également été retrouvé dans une autre étude portant sur 40 patients dans laquelle il était également observé une corrélation entre l'élévation de l'IRR et de la fraction excrétée de sodium urinaire (94). Ceci est conforté par les résultats de l'étude préliminaire de Darmon et al retrouvant chez les patients de réanimation une très bonne corrélation entre élévation de l'IRR et IRA persistante (95). Finalement, il était montré que chez les patients en insuffisance rénale aiguë organique, la baisse de l'IRR accompagnait la reprise de la fonction rénale et pouvait même la précéder de trois à sept jours.

Les raisons pour lesquelles l'insuffisance rénale s'accompagne d'une élévation précoce de l'IRR restent encore mal élucidées. Une des hypothèses est que l'IRR révèle la vasoconstriction rénale associée aux insuffisances rénales organiques que cette vasoconstriction soit cause ou conséquence des lésions rénales (96) . En effet cette corrélation entre IRR et résistance vasculaire rénale est démontrée depuis longtemps notamment par une étude réalisée chez le chien par Norris et al (97) puis confortée par plusieurs études cliniques retrouvant par conséquent une corrélation avec le débit sanguin rénal (98–101). Plus récemment de multiples études expérimentales ou cliniques démontrent que cette corrélation est faible (102,103). Ces contradictions sont dues aux nombreux facteurs influençant la courbe de doppler artérielle intra-rénale d'où l'IRR et il paraît donc très important de s'interroger sur l'ensemble des déterminants de cet index afin d'en améliorer la performance diagnostique. Mais l'explication physiopathologique reste donc encore incertaine.

- *Les différents déterminants de l'IRR :*

D'après schnell et al (104) nous pouvons regrouper les différents facteurs influençant l'IRR dans le tableau 7

Table 3 Physiological factors influencing the Doppler-based renal resistive index [14, 24, 34–38]		Table 4 Pathological factors influencing the Doppler-based renal resistive index [14, 24, 34–38]	
Physiological factors	Vascular compliance (arterial stiffness) Vascular resistances Pulse pressure Renal blood flow Heart rate Oxygen and carbon dioxide levels Age	Pathological factors	Interstitial pressure Ureteral pressure Intra-abdominal pressure Mechanical ventilation with positive pressure

Tableau 7 : différents facteurs influençant l'IRR

- La compliance vasculaire (104) :

Plusieurs études ont établi que la compliance vasculaire était cruciale pour interpréter les valeurs d'IRR (105)(106)(107). En effet dans une étude in vitro il est établi que la relation entre résistance vasculaire et IRR est linéaire uniquement quand la compliance artérielle est normale (107). Ces résultats ont été confirmés dans des études chez le lapin (105,106). Egalement dans un excellent modèle in vivo qu'est la transplantation rénale, l'IRR mesuré est plus élevé lorsqu'il est transplanté chez un patient présentant un athérome sévère que chez un patient sain (108). Ces études ont permis aussi de mettre en évidence une relation entre l'IRR et la pression pulsée systémique délivrée aux reins : plus la pression pulsée aortique augmentait, plus l'IRR augmentait également. Cette dernière constatation montre que l'IRR est dépendant non seulement de la compliance vasculaire rénale mais aussi de la compliance aortique (109). De nombreuses autres études confirment une association entre rigidité de la paroi vasculaire et augmentation de l'IRR.

Shimizu retrouve une corrélation entre élévation de l'IRR et athérosclérose carotidienne, hypertrophie ventriculaire gauche et diminution de la clairance de la créatinine (110). Pantemoli montre de même et conclut que chez les patients atteints d'hypertension essentielle, l'IRR augmenté était associé à des lésions précoces rénales (111). Ce qui est confirmé par de nombreuses études récentes. L'IRR paraît être un bon marqueur de sévérité de l'HTA.

- Pression artérielle moyenne et IRR :

L'impact de la pression artérielle moyenne sur l'IRR observé dans l'étude chez les patients en choc septique a été confirmé sur une série de patients de réanimation dont la pression artérielle était modifiée par des doses variables de noradrénaline(112). Ceci paraissait intéressant comme outil de monitoring non invasif à la recherche d'une PAM optimale afin d'obtenir une perfusion rénale optimale. En 2012, Dewitte et al retrouvaient une faible corrélation entre PAM et IRR chez des patients de réanimation en choc septique. Une corrélation n'était retrouvée que chez les patients indemnes d'AKI. Ces résultats pourraient être expliqués par un grand nombre de facteurs influençant l'IRR(113).

- Fréquence cardiaque, formule corrigée :

En 1991 Mostbeck et al. montraient une diminution de l'IRR lorsque la fréquence cardiaque augmentait. Ce qui a permis d'établir une formule permettant le calcul d'un IRR corrigé à la fréquence cardiaque :

$$\text{IRR corrigé} = \text{IRR observé} - 0,0026 \times (80 - \text{fréquence cardiaque observée})$$

Cependant son impact in vivo reste flou (104).

- Respiratoire :

Il a été montré une corrélation entre Index de pulsatilité (IP) (index corrélé directement à l'IRR) et PaO₂ et PaCO₂ (114–116). Ces études étaient réalisées chez des patients sains, BPCO, transplantés ou en SDRA et suggèrent que l'hypoxémie et l'hypercapnie augmentaient l'IRR avec une prédominance sur l'hypercapnie. Une autre étude démontrait qu'une augmentation de PEEP était associée à une augmentation de l'IRR chez des patients ventilés en CPAP (117). De manière similaire nous pouvons penser qu'une pression intra-thoracique élevée en lien avec une ventilation mécanique protectrice plus particulièrement chez les patients en SDRA doit élever l'IRR (104).

- Age :

L'âge est associé à une augmentation de l'IRR. Ceci peut être expliqué par une altération de la compliance artérielle avec l'âge. Le même phénomène est retrouvé dans certaines pathologies comme le diabète ou l'hypertension artérielle (104).

- Pression interstitielle :

Une augmentation de la pression interstitielle réduit la pression transmurale des artérioles rénales et ainsi la distensibilité artérielle. Par conséquent, on note une diminution du flux sanguin par diminution de la compliance vasculaire : d'où l'augmentation de l'IRR. L'IRR serait affecté de la même façon lors d'augmentation de la pression intra-abdominale chez des patients cirrhotiques. Au final c'est par le même mécanisme que l'augmentation de la pression urétrale au travers l'élévation de la pression interstitielle affecte l'IRR (104).

- *Les différentes applications de l'IRR :*

- En pathologie rénale (104):

Récemment une revue Italienne (118) résumait dans le tableau 8 les différentes applications de l'IRR.

Clinical setting		RI	Proposed clinical value
All nephropathies		>0.75	Indicator of tubulointerstitial nephropathy ¹
AKI		>0.75	Useful in discriminating between ATN and pre-renal form ²
Chronic renal failure		>0.80	Indicator of irreversible damage
		>0.70	Independent risk factor for worsening function ³⁻⁶
Renal colic		>0.70	Signs of complete ureteral obstruction ^{7,8}
		Δ RI > 0.08–0.10	
Kidney transplantation		>0.80	In SKT graft, unfavourable prognostic factor ⁹
		>0.80	Association with recipient survival ¹⁰
		>0.75	Long-term RF for NODAT ¹¹
Diabetes	Type 1—children 7–15 years old	>0.64	Risk factor for diabetic nephropathy ¹²
	Type 2	>0.70	Indicator of advanced glomerular lesions and/or arteriosclerotic lesions ¹³
		>0.73	Predictor of DN and its progression ¹⁴
Renal artery stenosis		>0.80	Poor renal improvement after PTA ¹⁵
Cirrhosis		>0.78	Risk factor for HRS ¹²

Δ RI, difference in resistive index; AKI, acute kidney injury; ATN, acute tubular necrosis; DN, diabetic nephropathy; HRS, hepatorenal syndrome; NODAT, new-onset diabetes after transplantation; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; SKT, single kidney transplantation.

Tableau 8 : différentes applications de l'IRR. Issu de « Resistive intrarenal index : myth or reality ? », A.Granata and al., Br J Radiol , 2014.

Pour les pathologies rénales non obstructives, l'IRR paraît intéressant pour suivre l'évolution et la progression de l'atteinte rénale (par exemple dans les pathologies sclérosantes, le lupus néphrotique). Il permettrait également de prédire la récupération rénale dans le SHU. Chez les patients allogreffés rénaux, la mortalité est supérieure chez ceux ayant un IRR > 0,8, à 3, 12 et 24 mois. Par contre l'IRR ne semble pas associé aux différentes lésions histologiques retrouvées. Cela donc paraît être plutôt lié aux caractéristiques du receveur et non à celle du greffon (119).

Pour les pathologies obstructives il semble être intéressant pour distinguer les ectasies pyéliqués de réelle pathologie aiguë obstructive. En effet une élévation de l'IRR serait en faveur d'une obstruction. Des études récentes nuancent un peu ces résultats en le qualifiant d'un marqueur très spécifique mais peu sensible.

- En réanimation :

La possible utilisation de l'IRR a été étudiée récemment dans le contexte particulier de la réanimation, afin d'essayer de déterminer son intérêt dans le diagnostic précoce de l'AKI. En effet comme nous l'avons vu précédemment les éléments validés permettant le diagnostic de l'AKI sont d'apparition retardée et ne permettent qu'un diagnostic tardif rendant le traitement de l'AKI difficile.

L'étude de Lerolle (96) a été réalisée chez des patients présentant un choc septique. L'IRR était mesuré dès les premières heures de prise en charge de ces patients et une valeur de l'IRR supérieure à 0.74 était associée à la présence d'une AKI au 5^{ème} jour. Il s'agit d'une étude préliminaire qui ne suffit pas à recommander son utilisation en pratique courante. Elle souligne cependant son intérêt dans le diagnostic précoce par rapport aux marqueurs conventionnels.

Il paraît également intéressant de l'utiliser en réanimation pour distinguer le caractère persistant ou transitoire d'une AKI. Dans une étude récente chez des patients de réanimation ventilés, l'IRR mesuré à l'admission était significativement plus élevé chez ceux avec une AKI persistante comparé à ceux sans AKI ou AKI transitoire (95). Ces résultats sont confirmés par une méta-analyse française (120) avec une très bonne sensibilité et spécificité bien que les résultats soient très hétérogènes selon les études.

Une étude de 2013 ne retrouve aucun intérêt au monitoring de l'IRR dans le but de guider la réponse au remplissage vasculaire que ce soit chez les patients présentant une AKI ou pas (121).

- En peri-opératoire :

Les études sont encore peu nombreuses dans le contexte peri-opératoire. Une étude publiée en 2011, en chirurgie cardiaque retrouvait chez les patients présentant une AKI dans les 5 jours suivant l'intervention un IRR significativement plus élevé que ceux n'en développant pas. Ces résultats étaient plus marqués chez les patients ayant nécessité un traitement par EER (122). Une étude plus récente de 2013 conforte ces conclusions (3) également en chirurgie cardiaque et donne une valeur seuil de 0,73.

Une autre étude datant de 2014 (123) s'intéressait au post-opératoire de chirurgie majeure à haut risque, au lien entre les complications post-opératoires de J1 à J7 et un IRR supérieur à 0,7 en SSPI. Il en ressort une différence significative de complication dans le groupe IRR>0,7. Les principales complications étaient les pneumopathies, le choc septique

et l'AKI.

Une étude (124) a également été réalisée chez des patients à risque d'AKI bénéficiant de chirurgie de hanche ou de genou. Les patients faisant une AKI avaient significativement un IRR pré et post opératoire plus élevé, avec un seuil à 0,705.

En résumé :

La physiologie de l'index de résistance rénale reste encore incertaine, plus particulièrement en situation pathologique. En effet il ne refléterait pas les résistances, ni le débit sanguin rénal. C'est pour cela que Lerolle (125) a réfléchi à une autre appellation comme par exemple « rénal vasculaire index » (RVI). Malgré ceci, l'IRR paraît intéressant pour diagnostiquer précocement une AKI et son caractère organique ou fonctionnel.

II. Hypothèses et objectifs

Comme nous venons de le décrire, l'AKI tient une place importante dans le péri-opératoire de chirurgie aortique, impactant directement sur la morbi-mortalité. Les méthodes diagnostiques actuelles étant imparfaites, elles entraînent régulièrement un retard diagnostic et ne permettent pas de faire la distinction entre AKI organique ou fonctionnelle, point clé de sa prise en charge. Un marqueur échographique d'AKI (IRR) et un marqueur biologique (NGAL) paraissaient intéressants.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'intérêt de la mesure de cet IRR en post-opératoire immédiat d'une chirurgie aortique dans le dépistage précoce de l'agression rénale afin peut-être d'identifier les patients à risque et ainsi optimiser leur prise en charge. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer : l'intérêt des IRR de J-1 et J1, l'intérêt du dosage du NGAL plasmatique en post-opératoire, la variation de la créatinine à J1, ainsi que de la variation des IRR entre les différents jours. Nous nous étions également intéressés aux IRR dans les sous-groupes chirurgie conventionnelle et chirurgie endovasculaire.

III. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, sans modification de la prise en charge habituelle des patients, considérée comme hors loi Huriet par le comité de protection des personnes Sud-ouest et Outre mer III (Annexe 1).

1. Population étudiée

A. Critères d'inclusion

Patients majeurs bénéficiant d'une chirurgie aortique par EVAR ou OR entre Décembre 2013 et Juillet 2014 dans le service de chirurgie vasculaire du CHU de Bordeaux Pellegrin.

B. Critères d'exclusion

Ont été exclus tous les patients ayant une insuffisance rénale chronique préterminale ou dialysés (clairance < 30 ml/min), les patients transplantés rénaux, les femmes enceintes ou les patients ayant un rythme cardiaque non sinusal ou les refus.

2. Déroulement de l'étude

A. Inclusion

Ont été inclus consécutivement tous les patients bénéficiant d'une chirurgie aortique dans le service de chirurgie vasculaire du CHU de Bordeaux Pellegrin sur une période de 8 mois (Décembre 2013 à Juillet 2014) que ce soit pour une chirurgie par EVAR (supra, juxta ou sous rénal) ou OR dans le cadre du traitement d'une pathologie aortique, en urgence ou en programmée. L'inclusion se déroulait la veille de la chirurgie lors de la visite pré-anesthésique après avoir obtenu un consentement oral suite à une information et la remise d'un document explicatif (Annexe 2).

B. Procédure péri-opératoire :

La prise en charge anesthésique était adaptée au patient selon ses antécédents, son score ASA et la technique chirurgicale. Le monitoring péri-opératoire et la technique anesthésique étaient standardisés, en accord avec les recommandations internationales. En cas d'instabilité hémodynamique l'utilisation de vasoconstricteurs (éphédrine ou norépinéphrine) et l'expansion volumique étaient adaptées aux données cliniques et para-cliniques. Pour la chirurgie EVAR, la quantité maximale autorisée de produit de contraste iodé était calculée à partir de la clairance de la créatinine pré-opératoire ($2 \times$ clairance, en mL). Il s'agit d'un protocole habituel de service. A la fin de l'intervention, les patients nécessitant une sédation et une ventilation mécanique prolongées étaient transférés directement en réanimation, les autres passaient par la salle de soins post-interventionnels

où ils étaient réveillés après vérification de l'absence de curarisation et de la normothermie. Les patients étaient ensuite transférés en soins intensifs ou en secteur de chirurgie lorsque le risque chirurgical et lié au patient ne nécessitait pas une surveillance continue en post-opératoire immédiat.

C. Mesures échographiques

Les mesures échographiques étaient réalisées par 2 opérateurs titulaires d'un diplôme universitaire en échocardiographie (L.S et A.E) et ayant bénéficié d'une formation à l'échographie rénale par l'équipe de radiologie du Pr Grenier. Une sonde courbe de 5MHz permettant de réaliser des doppler pulsés était utilisée sur 2 échographes de même type (GE Healthcare LOGIQe®). Le doppler pulsé était réalisé sur les artères inter-lobaires ou centro-médullaires à trois reprises par rein. Il était ensuite réalisé une moyenne par rein puis un IRR global par patients. Nous utilisons la voie postéro latérale en décubitus dorsal car le patient était difficilement mobilisable du fait de la chirurgie récente. Les mesures étaient réalisées à trois temps différents, la veille (soit J-1), en post-opératoire (en SSPI ou à l'arrivée en soins intensifs) une fois les patients stabilisés au niveau hémodynamique (soit J0) et le lendemain de l'intervention (soit J1). Si les patients étaient encore sous ventilation mécanique une gazométrie sanguine confirmait la normocapnie et l'absence d'hypoxémie.

La formule utilisée était :

$$IRR = \frac{\text{Pic de vitesse systolique} - \text{vitesse télédiastolique minimale}}{\text{Pic de vitesse systolique}}$$

Il avait été décidé que si un rein devenait muet en post-opératoire suite à une couverture d'une artère rénale ou d'un défaut de perfusion après réimplantation vasculaire nous prendrions une valeur d'IRR égale à 1.

D. Prélèvements sanguins

La NGAL était prélevée à J0 en post-opératoire en même temps que le premier doppler (≈2h post-opératoire) au cours du premier bilan biologique habituel. Le dosage plasmatique de NGAL était réalisé avec le test Alere triage® NGAL. Ce test est un dosage par immunofluorescence pour la détermination quantitative rapide de la NGAL.

La créatinine plasmatique, l'urée de base étaient définies par le bilan préopératoire prescrit lors de la consultation d'anesthésie, elles étaient ensuite mesurées à J0, à J1 et à J5. Des mesures supplémentaires entre J1 et J5 étaient réalisées si le praticien le jugeait nécessaire.

Tous les prélèvements étaient réalisés dans le même laboratoire à l'exception du bilan rénal préopératoire.

E. Recueil des données péri-opératoires

- *Relevé des caractéristiques générales des patients*

Les caractéristiques générales des patients étaient relevées : l'âge, le sexe, le BMI, les antécédents de diabète, de pathologies respiratoire ou cardiaque, d'AVC, d'hépatopathie, le tabagisme, le score ASA, la prise préopératoire d'IEC, d'ARA2, de diurétiques, de bêta-bloqueurs, et de statines, le caractère urgent, le sepsis. La clairance de la créatininémie préopératoire était calculée par la formule MDRD. (ANNEXE 3).

- *Relevé des données per-opératoires*

Les données per-opératoires suivantes étaient relevées : le type de chirurgie, les durées de chirurgie et d'anesthésie, les localisations et temps de clampage aortique, le volume de saignement, l'utilisation d'amines (noradrénaline, adrénaline, dobutamine, ou dopamine), le nombre de produits sanguins labiles administrés (nombre de culots globulaires, de plasma frais congelés, de concentrés plaquettaires), la quantité d'autotransfusion par récupération peropératoire (Cell Saver), le remplissage vasculaire avec le type de solutés (cristalloïdes ou macromolécules), la quantité de produit de contraste et la diurèse horaire per-opératoire.

- *Relevé des données post-opératoires*

Les données postopératoires relevées pendant les 24 premières heures post-opératoires étaient principalement le débit urinaire moyen. L'administration post-opératoire de diurétiques, d'AINS, d'aminosides, de vancomycine ou d'iode était relevée ainsi que les recours à l'EER ou la durée hospitalisation en réanimation, à l'hôpital, la mortalité intra-hospitalière et à J28. Il était également réalisé une échocardiographie évaluant la FeVG et le débit cardiaque concomitant de chaque mesure d'IRR.

Toutes ces données ont été recueillies prospectivement, par 2 praticiens (L.S et A.E) sur papier puis rapporté dans un tableur Excel.

F. Protocole de l'étude

Le protocole d'étude pouvait se résumer par le schéma ci-dessous (figure 12) et détaillé sur la feuille en Annexe 4.

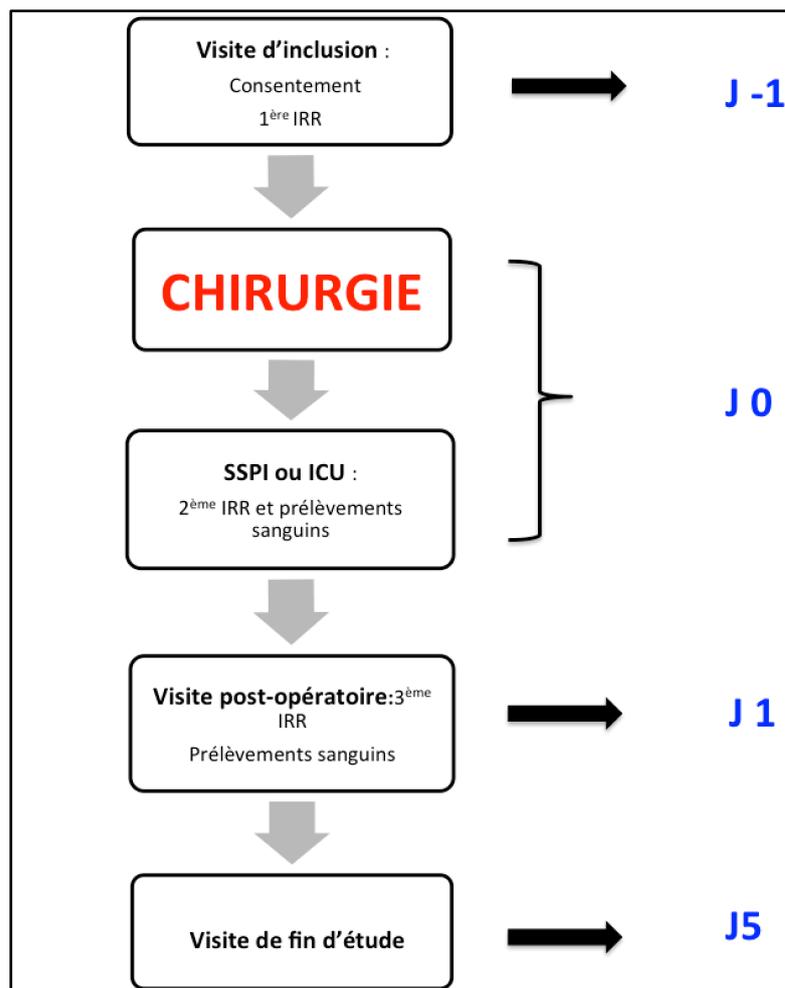


Figure12: Déroulement de l'étude

G. Définition de l'insuffisance rénale

Nous avons décidé d'utiliser le score KDIGO établi par les experts de ce groupe en 2012. Ce score récent est issu de la combinaison du score RIFLE et AKIN, tous deux ayant déjà été étudiés en chirurgie aortique, score se divisant en trois niveaux croissants d'AKI. Le seuil de $KDIGO \geq 2$ à J5 a été pris comme définition d'AKI. En effet ce stade se rapproche du stade Injury de RIFLE pour lequel on trouvait une mortalité à 29,2% contre 15,1% au stade Risk toutes étiologies confondues(24). L'étude de Bossard et al. de 2011 sur l'IRR en chirurgie cardiaque (122) retrouvait une corrélation d'autant plus forte des IRR et de l'AKI chez les patients nécessitant une EER. Ce qui confortait notre choix. Nous y avons associé les résultats d'une étude préliminaire réalisée dans notre service qui trouvait une mortalité de 48,3 % chez les patients ayant une atteinte rénale équivalente à un $KDIGO \geq 2$ dans les 5

jours post-opératoire (créatinine x2) contre 4,5% chez les autres. L'effectif était de 271 patients à avoir bénéficié de chirurgie aortique entre Septembre 2011 et Novembre 2013. L'incidence d'AKI était de 10,7%.

Ce score KDIGO n'a, à notre connaissance, jamais été étudié en chirurgie vasculaire. Néanmoins, une étude réalisée en réanimation retrouvait une équivalence entre le RIFLE, l'AKIN et le KDIGO en prédiction de mortalité(126).

3. Critères de jugement

A. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était de rechercher une différence significative entre l'IRR global mesuré à J0 de chirurgie aortique chez les patients ayant une AKI par rapport à ceux des patients non AKI, puis d'en construire une courbe ROC afin de déterminer des seuils.

B. Critères de jugement secondaires

- *IRR à J-1, à J1, NGAL post-opératoire, variation de créatinine*

Les IRR à J-1, J1, le NGAL plasmatique à J0 et la variation de créatinine ont été comparés entre les deux groupes, puis ont permis de réaliser des courbes ROC.

La variation de créatinine était calculée par la formule :

$$\text{Variation de créatinine} = \frac{\text{Créatinine J1} - \text{Créatinine J-1}}{\text{Créatinine J-1}}$$

Créatinine en $\mu\text{mol/l}$

- *Evolution des IRR*

L'intérêt de la variation d'IRR chez un même patient entre J-1, J0 et J1 a été étudié qu'il y ait ou non une AKI.

- *Analyse en sous-groupe*

L'intérêt de l'IRR à J0 ainsi que du NGAL plasmatique a été évalué en sous-groupe selon le type de chirurgie OR ou EVAR, associé également à des courbes ROC.

4. Analyses statistiques

A. Tests utilisés

La comparaison des données quantitatives a été effectuée grâce à un test de Student pour les valeurs à distribution paramétrique et par un test de Mann-Whitney pour celles non-paramétriques. Les données qualitatives ont été comparés grâce à un test de Chi-2 ou avec un test exact de Fisher. Nous avons effectué une analyse par courbe ROC, des seuils d'IRR ont été déterminés à partir de ces courbes. Les corrélations ont été effectuées grâce à un test de Spearman ou Pearson. Les logiciels informatiques suivants ont été utilisés : StatView version 5, Epi Info™ version 7 et GraphPad Prism 5.

B. Variabilité inter-observateur

Au cours de cette étude, deux praticiens avaient réalisé les mesures (L.S et A.E) après une évaluation sur 10 patients simultanément et en aveugle. Il n'y avait pas différence significative entre les deux opérateurs, la variabilité était de 1%.

C. Calcul d'effectif.

Un effectif de 16 patients, 8 par groupe était nécessaire pour trouver une différence significative entre les deux groupes. Nous avons émis l'hypothèse d'IRR moyen à 0,75 dans le groupe AKI et 0,6 dans le groupe non AKI avec un risque α à 5% et β à 90% pour un écart type à 0,1.

IV. Résultats

1. Patients inclus

Le diagramme de flux ci dessous décrit notre population (figure 13). De Décembre 2013 à Juillet 2014, 124 patients ont bénéficié de chirurgie aortique dans le service de chirurgie vasculaire du CHU de Bordeaux Pellegrin, 13 ont été exclus (10 pour des problèmes logistiques, 1 ne remplissant pas les critères chirurgicaux et 2 insuffisants rénaux terminaux dialysés). Au total 111 patients ont été inclus, 70 ont bénéficié d'EVAR et 41 d'OR. La mortalité globale était de 8,1%, l'incidence des patients présentant une AKI de 9,9 % (11/111), la mortalité de ces derniers patients était de 45,4% (5/11).

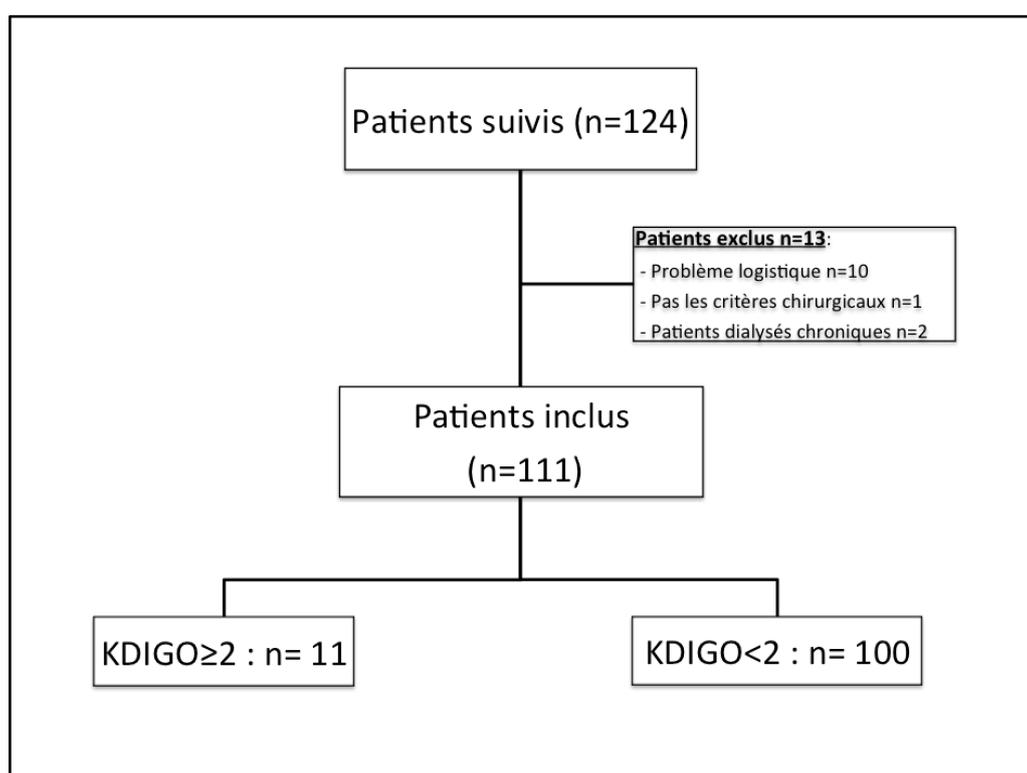


Figure 13 : Diagramme de Flux de la population de l'étude.

Toutes les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le tableau 9. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les données préopératoires des deux groupes de patients (AKI/non AKI). Concernant les données peropératoires, seuls le caractère d'urgence, la durée de chirurgie, le saignement peropératoire et le nombre de concentrés érythrocytaires étaient significativement différents. Les durées de séjour en réanimation ou à l'hôpital, le score IGS2, le taux de décès ou d'EER étaient plus importants dans le groupe AKI. Cinq patients ont nécessité un recours à l'EER : 4 dans le groupe AKI et 1 dans le groupe non AKI.

	KDIGO \leq 2 (n = 100)	KDIGO \geq 2 (n = 11)	P
<u>Données préopératoires</u>			
Age (ans)	69 \pm 10	71 \pm 8	0,41
Poids (kg)	76 \pm 15	68 \pm 14	0,07
BMI (kg/m ²)	26 \pm 4	23 \pm 4	0,056
Ratio H/F	90/10	10/1	0,7
ASA	3 [2-3]	3 [2-3]	0,9
Clairance créatinine préopératoire (mL/min)	87,4 \pm 33,6	79 \pm 19,3	0,41
HTA	70 (70%)	8 (72,7%)	0,6
Tabagisme actif	30 (30%)	4 (36,3%)	0,44
IEC	28 (28%)	3 (27,2%)	0,57
ARA II	19 (19%)	4 (36,3%)	0,12
Ethylisme chronique	6 (6%)	0 (0%)	0,52
Score de Lee	1 [1-2]	1 [1-2]	0,8
Coronaropathie	31 (31%)	4 (36%)	0,47
Antécédent d'OAP	3 (3%)	0	0,72
Antécédent d'AVC	13 (13%)	2 (18%)	0,45
Insulinothérapie	7 (7%)	1 (8,3%)	0,52
<u>Données peropératoires</u>			
EVAR / OR	66/34	4/7 (36,3%)	0,056
Chirurgie en urgence	12 (12%)	5 (45,4%)	0,0083
Contexte infectieux	10 (10%)	3 (27,2%)	0,17
Anévrysme	82 (82%)	8 (72,7%)	0,34
Saignement (mL)	480 \pm 690	1150 \pm 700	0,0028
HEA (mL)	255 \pm 469	389 \pm 546	0,41
Durée de chirurgie (min)	176 \pm 93	258 \pm 123	0,0091
Transfusion de CGR	0 [0-0]	2 [1-4]	<0,0001
<u>Données postopératoires</u>			
IGS 2	23 \pm 13	34 \pm 19	0,01
Durée d'hospitalisation en réa (jours)	3 \pm 5	11 \pm 14	0,0002
Durée d'hospitalisation totale (jours)	11 \pm 7	19 \pm 24	0,0086
Décès	4 (4%)	5 (45,4%)	0,0003
Epuration extra-rénale	1 (1%)	4 (36,3%)	0,0002

Tableau 9- Comparaisons des caractéristiques des patients en péri-opératoire de chirurgie aortique selon une valeur de score KDIGO \geq 2 à J5. Les données quantitatives paramétriques ont été comparées par un t-test tandis que les non paramétriques par un test de Mann Whitney. Les données quantitatives étaient comparées par un test de Chi-2 ou un test exact de Fisher.

Les patients bénéficiaient de différents types de chirurgies illustrés dans le tableau 10.

	AKI n=11	non AKI n=100
OR	7	34
EVAR		
Sus-rénale	0	8
Trans-rénale	4	38
Sous-rénale	0	20

Tableau10: Répartition des patients selon le type de chirurgie.
 Trans-rénal signifie une prothèse avec fenêtre ou cheminée rénale; sus rénal signifie une prothèse au-dessus des artères rénales ; sous-rénales signifie que la prothèse est en dessous des artères rénales .

2. Critère de jugement principal

Nous n'avons pas eu d'échec de réalisation des échographies rénales .La totalité de l'effectif a bénéficié des mesures de l'IRR à J0. 4 patients ont eu un rein muet en post-opératoire, 3 dans le groupe AKI et 1 dans le groupe non AKI. Il s'agissait de 2 patients en OR dans un contexte d'urgence et de 2 patients en EVAR se compliquant d'une couverture accidentelle d'une artère rénale. Il existe une différence significative des IRR moyens à J0 ($0,745 \pm 0,123$ vs $0,658 \pm 0,061$, $p = 0,0001$) respectivement entre le groupe AKI et non AKI .Ces résultats sont illustrés sur la figure 14.

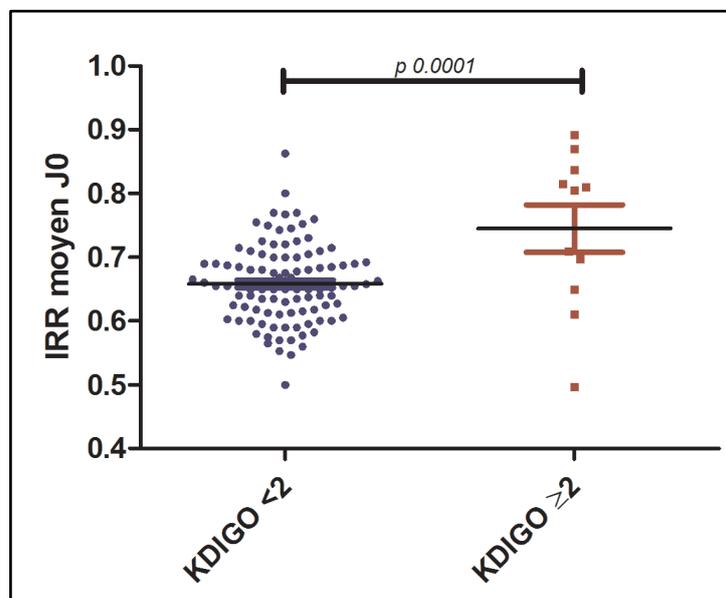


Figure14: Comparaison des IRR moyens à J0.

L'IRR à J0 permet de prédire une AKI à J5 avec des AUC de 0,74 [IC 95% : 0,54-0,95] avec ($p= 0,0079$), un seuil à 0,69 prédisait une AKI avec une sensibilité de 72,7% et spécificité de 74%. Courbe ROC ci dessous.

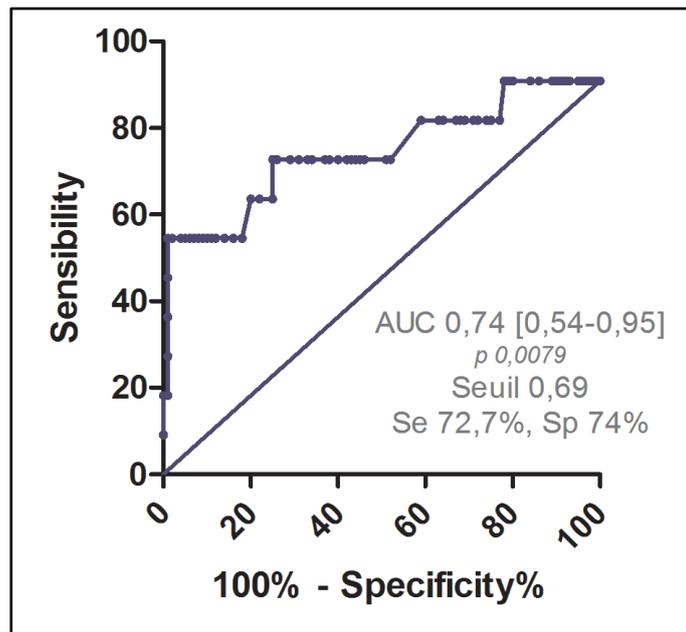


Figure15: Courbe ROC de l'IRR moyen à J0

3. Critères de jugement secondaire

A. IRR à J-1 et J1

Sur les 111 patients 96 avaient bénéficié de l'IRR à J-1 et 100 de l'IRR à J1. Une différence significative était également retrouvée entre ces mesures d'IRR selon les groupes AKI et non AKI respectivement J-1 : ($0,706 \pm 0,104$ vs $0,65 \pm 0,061$, $p = 0,0173$) et J1 : ($0,75 \pm 0,139$ vs $0,669 \pm 0,63$, $p = 0,0013$). L'IRR à J-1 et J1 permettait de prédire une AKI à J5 avec respectivement AUC 0,66 [IC 95% :0,41-0,91] ($p=0,1$) et 0,72 [IC 95% :0,49-0,96] ($p=0,018$), et un seuil à J-1 de 0,66 pour une sensibilité de 66,7% et spécificité de 67,8% et à J1 un seuil à 0,68 pour une sensibilité de 80% et spécificité de 77,1%. Courbes ROC Figure 16.

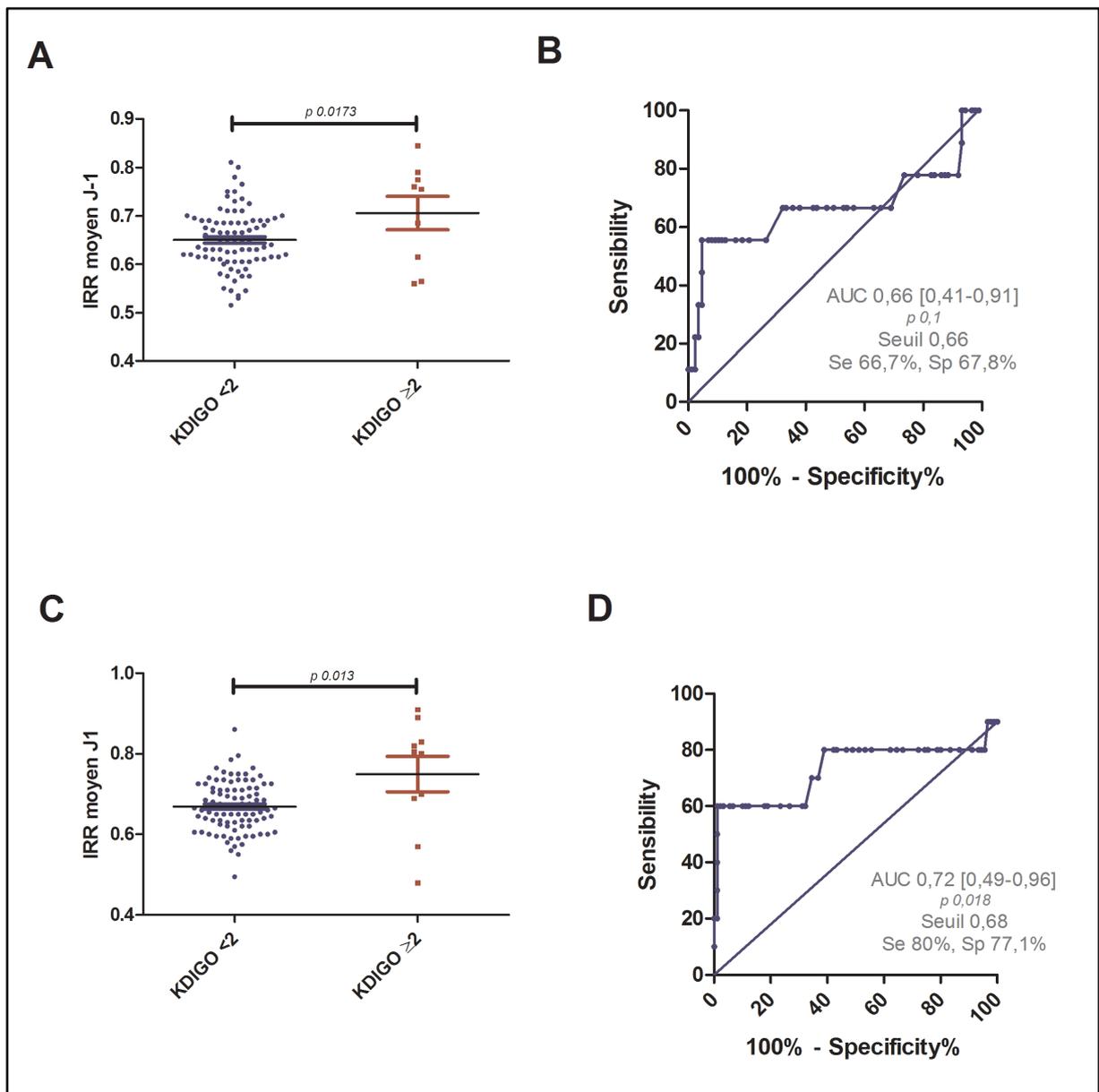


Figure 16: A : Comparaison des IRR moyens à J-1 ; B : Courbe ROC des IRR moyen à J-1 ; C : Comparaison des IRR moyen à J1 ; D : Courbe ROC des IRR moyen à J1.

B. NGAL plasmatique

Le dosage du NGAL plasmatique a pu être réalisé chez 93 patients soit 83 dans le groupe non AKI et 10 dans le groupe AKI. Il est retrouvé une différence significative ($349,4 \pm 252,9$ vs $165,9 \pm 126,1$, $p=0,0002$) entre les 2 groupes de patients. Avec une AUC de prédiction d'AKI qui était de $0,83[0,72-0,94]$ ($p=0,00059$) et un seuil à 195 ayant une sensibilité de 80% et une spécificité de 77,1% (figure 17).

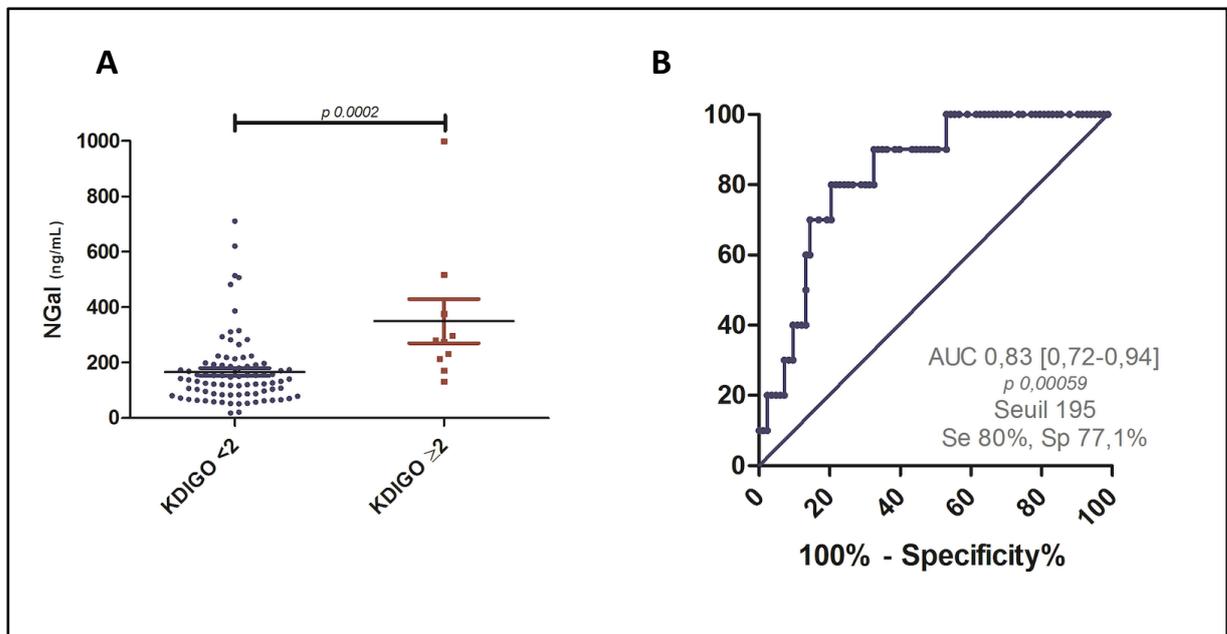


Figure17: A : comparaison du NGAL post-opératoire ; B : courbeROC du NGAL à J0

C. Analyses en sous groupes

- OR

41 patients ont bénéficié d'une OR, 34 dans le groupe non AKI et 7 AKI. Il est retrouvé une différence significative d'IRR à J0 ($0,77 \pm 0,05$ vs $0,64 \pm 0,01$, $p=0,0002$) et une prédiction d'AKI ayant une AUC à $0,83$ [IC 95% : $0,58-1,09$] ($p=0,005$) avec un seuil à $0,7$ pour une sensibilité de 85,7% et spécificité de 85,3%. Concernant les valeurs de NGAL une différence significative était également retrouvée (352 ± 132 vs $186,5 \pm 26,64$, $p=0,0051$) avec une AUC à $0,77$ [IC 95% : $0,58-0,95$] ($p=0,037$) , avec un seuil à 227 ayant une sensibilité de 66,6 % et spécificité de 83,3% (figure 18).

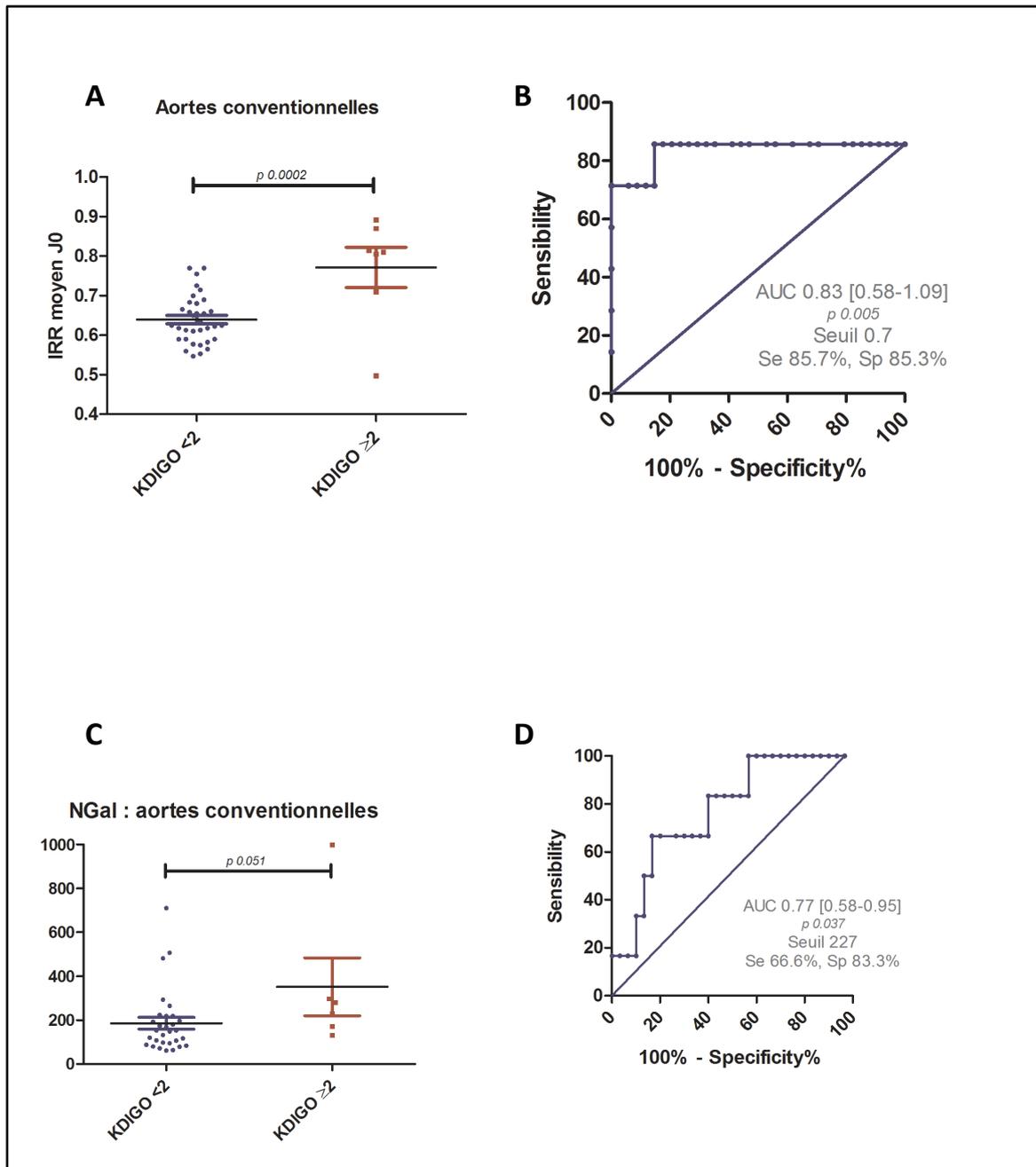


Figure 18: A : Comparaison des IRR moyen à J0 dans le groupe OR ; B Courbe ROC des IRR moyen à J0 dans le groupe OR ; C : Comparaison du NGAL à J0 dans le groupe OR ; D : Courbe ROC du NGAL à J0 dans le groupe.

- **EVAR**

70 patients ont bénéficié d'EVAR soit 66 dans le groupe non AKI et 4 dans le groupe AKI. Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les IRR à J0 ($0,69 \pm 0,05$ vs $0,67 \pm 0,007$, $p=0,34$) et une AUC de $0,56$ [IC 95% : $0,25-0,87$] ($p=0,66$). Par contre une différence significative entre les valeurs de NGAL plasmatique ($345,5 \pm 66,59$ vs $154,4 \pm 15,55$, $p=0,0021$) avec une AUC ROC à $0,9$ [IC 95% : $0,81-0,99$] ($p=0,0072$), un seuil à 206 avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 83% (figure 19).

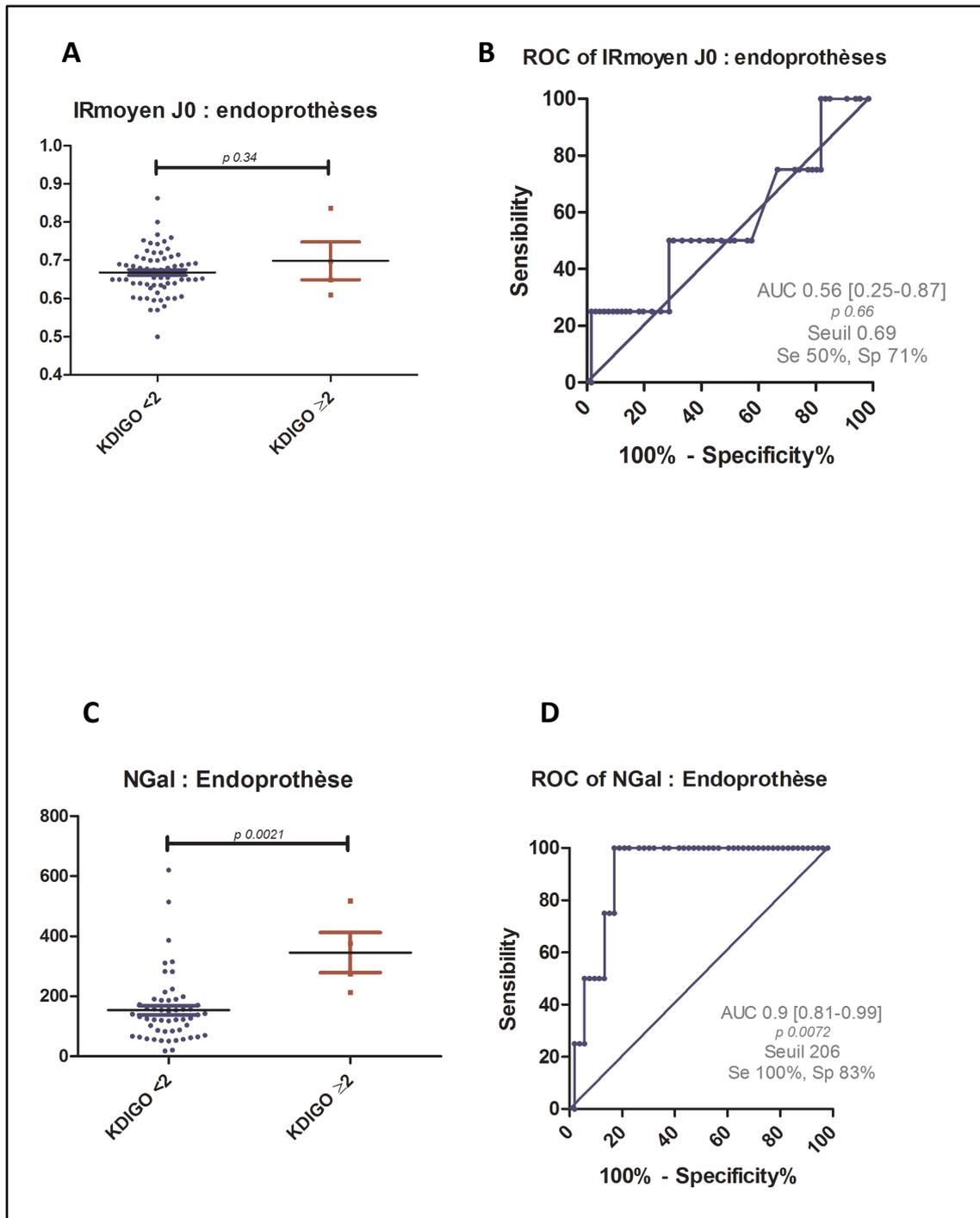


Figure 19 : A : Comparaison des IRR moyen à J0 en EVAR ; B : Courbe ROC des IRR moyen à J0 en EVAR ; C : Comparaison du NGAL à J0 en EVAR ; D : Courbe ROC du NGAL à J0 en EVAR .

D. Variation de créatinine

La variation de créatinine ressortait significativement ($0,84 \pm 0,15$ AKI vs $0,18 \pm 0,04$ non AKI, $p=0,0001$). Cette variation avait une AUC de 0,87 pour un seuil à 0,265 avec une sensibilité de 78,57% et spécificité de 90% (figure 20).

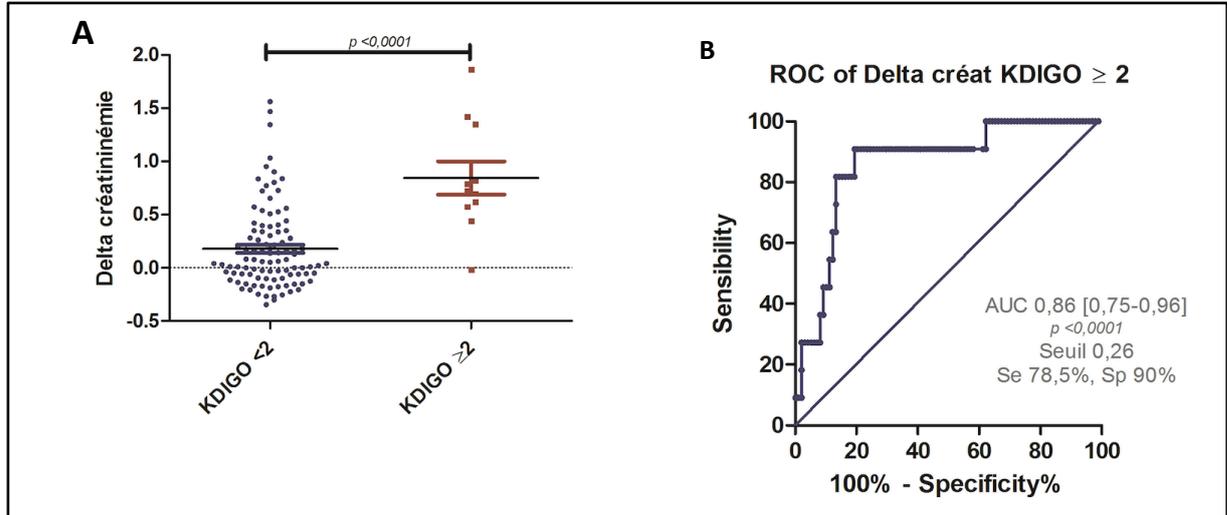


Figure20: : A : Comparaison des variation de créatinine ; B : Courbe ROC des variations de créatinine.

E. Variation des IRR

Il ne ressortait pas de différence significative de variation des IRR que ce soit entre J-1 et J0 ou J0 et J1 chez les patients AKI ou non AKI (figure 21)

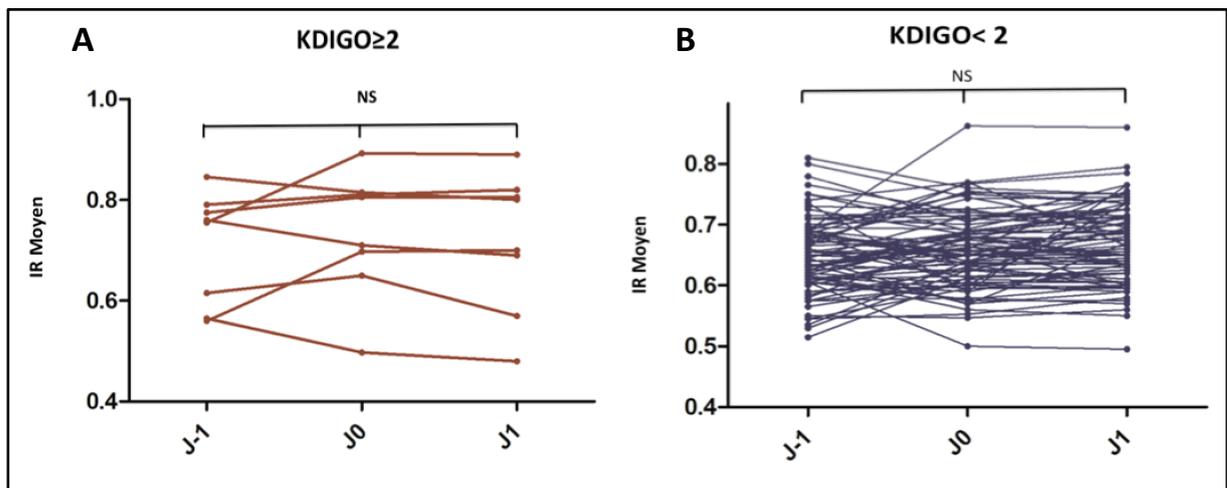


Figure21: A: Variation des IRR dans le groupe AKI; B: Variation des IRR dans le groupe non AKI.

V. Discussion

Cette étude permet de conclure à l'aptitude de la mesure des IRR à J-1, J0, J1, du NGAL plasmatique, de la variation de clairance de créatinine pour prédire un score de KDIGO ≥ 2 à J5 post-opératoire de chirurgie aortique. (Annexe 5 :synthèse des courbes ROC)

A notre connaissance, aucune étude dans la littérature n'a inclus autant de patients. Cependant, deux types de chirurgie ont été intégrés au sein de cette étude. En effet les mécanismes d'agression rénale sont très différents selon la procédure.

1. Données, démographiques, incidence d'AKI

L'incidence d'AKI était de 9,9% (11/111 patients), tous types de chirurgie confondus. Notre étude confirme le mauvais pronostic de ces patients (28). La mortalité était de 45,4% associée à une augmentation de durée de séjour en soins intensifs et à l'hôpital. Ce taux de mortalité était plus élevé que celui retrouvé par Uchino et al. (29,2% pour un stade I de RIFLE) mais chez des patients non exclusivement chirurgicaux (24).

L'incidence d'AKI est difficile à comparer à la littérature par l'absence pendant de nombreuses années de définition standardisée de l'AKI. Tallgren et al. retrouvaient une incidence de 22% dans les 5 jours post-opératoire de chirurgie aortique abdominale réalisée par OR(37). Bang et al. (34) dans une étude comparant le score AKIN et RIFLE toutes chirurgies confondues d'anévrisme de l'aorte abdominale retrouvaient respectivement des incidences de 18,5% et 12,4%. Ils définissaient une AKI par un score d'AKIN ≥ 1 ou RIFLE $\geq R$ sans préciser la répartition aux différents stades. Nos résultats inférieurs s'expliquent probablement par notre définition d'AKI par un KDIGO ≥ 2 à J5 post-opératoire. Concernant le recours à l'EER les résultats étaient proches de la littérature avec une incidence à 36,3% dans le groupe AKI et 1% dans le groupe non AKI soit une incidence globale à 4,5%. En effet l'étude OVER randomisée contrôlée comparant l'EVAR à l'OR retrouvait respectivement pour chaque technique une incidence d'EER à 1,1% et 0,7% dans un contexte de chirurgie aortique programmée(11). L'étude française ECAR comparant l'EVAR à l'OR dans une situation d'anévrisme rompu retrouvait une incidence d'EER à 6% contre 2% respectivement (19). Au vu de notre population comprenant de la chirurgie programmée et de l'urgence nos résultats étaient conformes à la littérature. Ces résultats comparant le recours à l'EER sont à modérer de par l'absence de standardisation des indications.

Nous ne trouvons pas de différence significative en terme d'âge avancé, du score de Lee, d'une cardiopathie sous jacente, d'un antécédent d'OAP, de sexe masculin, d'HTA, de BPCO, de tabac ou encore les antécédents d'AVC. Pourtant ces facteurs sont connus pour être à risque d'AKI (36,56). Alors que tous ces facteurs sont retrouvés dans la littérature. Ces divergences s'expliqueraient d'une part par notre définition de l'AKI déjà à un stade

sévère (KDIGO ≥ 2) et d'autre part par la sensibilisation de notre équipe à l'AKI envers ces patients à risque. De nombreuses précautions sont prises pour lutter contre la néphrotoxicité comme un clampage inférieur à 30 minutes, une limitation en agents néphrotoxiques, une optimisation volémique. Les facteurs de risque per-opératoires qui ressortaient dans notre travail étaient : la chirurgie réalisée en urgence, le saignement important, la transfusion de produits sanguins labiles et la durée de chirurgie. Ces facteurs sont déjà retrouvés dans la littérature (34,36,37). Il est à noter que nous trouvons une tendance en faveur de l'EVAR .

Néanmoins il est difficile de tirer des conclusions à partir de toutes ces données démographiques car l'étude n'était pas désignée dans cet objectif.

2. Mesures de l'IRR à J-1

Dans cette étude, nous retrouvons une différence significative des index de résistance préopératoires alors qu'il n'y avait pas de différence en termes de clairance de la créatininémie initiale. La mesure des IRR pré-opératoires paraît donc intéressante dans le dépistage de l'AKI post-opératoire. La comparaison est possible avec une étude chez les patients insuffisants rénaux montrant qu'un IRR élevé était associé à un plus mauvais pronostic rénal, une dégradation plus importante du DFG dans les 24 mois et un plus fort recours à l'EER (127). Cela a également été étudié en chirurgie orthopédique par Marty et al. chez des patients à risque d'AKI bénéficiant d'une chirurgie de hanche ou de genou. Ils retrouvaient des aires sous la courbe de l'IRR préopératoire à 0.72 (IC95%: 0.58-0.84) pour prédire la survenue d'une AKI post-opératoire (définie par un score AKIN ≥ 1) (124). Ces résultats devraient être confortés par une étude prospective de dépistage des patients à risque.

3. Mesures des IRR post-opératoire.

Les IRR à J0 et J1 post-opératoires étaient significativement supérieurs dans les groupes AKI. Les mesures post-opératoires permettent de prédire une AKI. Nos résultats encourageants se rapprochent de ceux retrouvés en post-opératoire de chirurgie cardiaque. En effet Bossard et al. retrouvaient des IRR à (0.79 \pm 0.08 AKI et 0.68 \pm 0.06 non AKI) en post-opératoire chez les patients AKI. L'AKI était définie par une augmentation de 30% de la créatinine. Ils retrouvaient également une corrélation directe des IRR avec la gravité des AKI. La gravité était définie par le recours à l'EER (122). Ces résultats sont confortés par le travail de Guinot et al. également en chirurgie cardiaque, l'IRR post-opératoire permettait de prédire une AKI persistante (Score de RIFLE \geq R sur plus de 3 jours) avec une AUC à 0,93 (IC 95% :0,85-0,98,p<0,0001) (3). L'étude de Marty en chirurgie orthopédique retrouvait également un intérêt des IRR à J0 (124). De plus dans une étude englobant toutes les chirurgies majeures , un IRR élevé post-opératoire (IRR> 0,7) était lié à plus de complications. Ces complications étaient à type de pneumopathie , choc septique ou AKI,

associées à une durée de séjour en réanimation ou de ventilation mécanique plus longue (123). Ces différentes études s'appuyaient sur des résultats de plusieurs travaux en réanimation. L'étude princeps de Lerolle et al. démontrait l'intérêt de l'IRR à prédire une AKI à J5 chez des patients admis en réanimation pour choc septique (96). Un autre travail réalisé chez des patients ventilés retrouvait une aire sous la courbe de 0.91 [95% IC(95% CI) 0.83-0.99; P < 0.0001] pour prédire une AKI persistante (AKI > à 3 jours) (95).

On peut penser que l'IRR est le reflet de la vasoconstriction artérielle rénale initiale qu'accompagne les AKI organiques (96). Les principales causes d'AKI en chirurgie aortique sont : la NTA, liée au PDC, la rhabdomyolyse ou encore les embolies de cholestérol. Ces agressions débutent par une vasoconstriction intense. En effet ce lien entre IRR et résistance rénale a été démontré expérimentalement chez le chien par Norris et al en 1984 (97) puis confirmé par de nombreuses études cliniques. Néanmoins ces corrélations ont été remises en question par la suite en lien avec les nombreux facteurs influençant cet IRR, la physiopathologie de cet IRR reste encore incertaine.

L'analyse en sous-groupes confirme l'intérêt de l'IRR en OR mais n'en retrouvait aucun pour la chirurgie EVAR. L'incidence d'AKI inférieure en EVAR (4/70 ; 5,7%) alors que (7/41 ; 20%) en OR pourrait expliquer ces résultats. Il serait nécessaire d'avoir un effectif beaucoup plus important en EVAR. L'impact des stents intra-rénaux n'a jamais été étudié à notre connaissance. Il est intéressant de noter que les 4 patients du groupe EVAR ayant développé une AKI , avaient bénéficié d'une prothèse trans-rénale.

Les sous-groupes ouvrent également le débat sur la pathologie aortique initiale pouvant impacter directement sur l'IRR par différentes atteintes de la paroi vasculaire. L'état hémodynamique peri-opératoire joue un rôle primordial dans l'incidence des AKI démontré à de nombreuses reprises dans la littérature. Il serait intéressant de comparer ces IRR en chirurgie urgence versus chirurgie programmée.

Concernant nos seuils pathologiques d'IRR les courbes ROC retrouvaient des seuils à 0,69 pour une sensibilité de 72,7% et une spécificité de 74% à J0 et 0,68 pour une sensibilité de 80% et spécificité de 77,1% à J1, se rapprochant des valeurs pathologiques retrouvées dans la littérature. En effet le seuil de 0,7 est communément considéré comme pathologique. Par contre ces seuils restent inférieurs à ceux en chirurgie cardiaque ou en réanimation à 0,74 (95,122).

Dans notre étude nous avons coté à 1 les IRR d'un rein pour 4 patients lié à l'absence de vascularisation. Ce choix peut être critiqué .Cependant par expérience nous savons que le sacrifice a des conséquences directes sur la fonction rénale. Ce point soulève même un

intérêt car ces échographies ont permis de confirmer précocement l'absence de vascularisation.

4. NGAL plasmatique

Le dosage de NGAL plasmatique ressortait fortement significatif dans notre étude, avec une aire sous la courbe à 0,83 [0,72-0,94] ($p=0,00059$). Nos résultats vont dans le sens de cette étude multicentrique prospective randomisée menée chez 1219 patients adultes de chirurgie cardiaque et recherchant des biomarqueurs permettant une détection précoce d'une AKI. IL 18 urinaire, le NGAL plasmatique et urinaire étaient étudiés, le NGAL plasmatique se retrouvait supérieur à l'urinaire avec des AUC [0.70±0.04 vs 0.67±0.04](73).

En chirurgie aortique 3 études s'y sont intéressé, l'une sur un effectif de 14 patients bénéficiant d'OR de l'aorte abdominale retrouvant un intérêt du NGAL à la détection précoce des AKI modérées (2). La seconde sur de l'OR d'anévrismes abdominaux a retrouvé un intérêt du NGAL plasmatique et urinaire à prédire une AKI post-opératoire (définition d'AKI par une diminution de 25% du DFG)(75). La troisième sur 40 patients bénéficiant d'OR sur des anévrismes infra rénaux retrouvait une AUC à 0.84, (95IC :0.70-0.97) pour le NGAL urinaire à prédire une AKI post-opératoire (AKI défini par la classification AKIN).

Nos résultats dans le sous groupe d'OR de 41 patients étaient moins intéressants avec une AUC à 0,77[IC 95% : 0,58-0,95] ($p=0,037$).

Nos résultats sont d'autant plus intéressants dans le groupe EVAR avec une AUC ROC à 0,9 [IC 95% :0,81-0,99] ($p=0,0072$), avec un seuil à 206 pour une sensibilité de 100% et une spécificité de 83%, aucune autre étude à notre connaissance ne l'a évalué auparavant dans ce contexte.

Le seuil pathologique de NGAL est très discuté dans la littérature et en fait une de ses limites car très variable selon les terrains et le type de dosage. Un seuil de 150 ng/ml est souvent évoqué. Nous retrouvons un seuil à 195 avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 77,1% soit légèrement supérieure. L'une des hypothèses est que la plupart de nos patients étaient opérés d'un anévrisme qui lui même est connu pour augmenter le NGAL plasmatique (67). La place du NGAL plasmatique reste à définir selon le contexte et le terrain.

Ce bio-marqueur est largement critiqué en réanimation de par ses nombreuses limites. La performance diagnostique est modifiée par la sévérité de l'atteinte rénale aiguë, l'existence d'une maladie rénale antérieure (niveau de DFG avant l'agression) ou également le délai entre agression et dosage (performance max serait à 12H). Il aurait été intéressant d'étudier la cinétique de ce biomarqueur.

Le recueil plasmatique est critiquable bien que chez l'adulte ses performances diagnostiques semblent équivalentes par rapport au dosage urinaire mais nous n'avions à notre disposition seulement ce dosage. La mesure était réalisée par le test Alere triage®. Il s'agit d'un test par immunofluorescence dont Cavalier et al. ont déjà montré ses limites, en le comparant avec un test de référence par ELISA, cette méthode permettrait d'obtenir des résultats précis seulement pour les valeurs comprises entre 619 et 722µg/l (88).

5. Variation d'IRR

L'étude de l'évolution des IRR chez les patients non AKI ou AKI s'est révélée inintéressante, différant avec certains résultats de la littérature. Marty et al en chirurgie orthopédique retrouvaient une augmentation significative de cet IRR dans le groupe de patients AKI (124). Nous pouvons évoquer plusieurs explications, la première est que notre étude n'était pas conçue en ce sens et par conséquent il nous manquait des données chez plusieurs patients. Secondairement nos patients ont une pathologie artérielle et nous savons que la compliance artérielle est un facteur influençant directement l'IRR.

La compliance est l'une des principales limites de notre étude. En effet il a été montré par Bude et al. (107) une linéarité entre l'IRR et les résistances vasculaires disparaissant si la compliance est altérée. Ceci est également retrouvé chez le patient transplanté. On observe un IRR plus élevé chez un receveur atteint d'athérosclérose par rapport à des receveurs sains (108). Une corrélation entre l'IRR et la compliance aortique est montrée. Une diminution de la compliance aortique entraîne une augmentation de l'IRR (109). Nous remarquons que nos valeurs d'IRR quel que soit le groupe, sont inférieures à celles retrouvées chez des patients atteints d'athérosclérose sévère ou de sténose des artères rénales (plutôt au dessus de 0,8) (128). De même dans le groupe non AKI les valeurs sont semblables aux valeurs non pathologiques entre [0,5-0,7]. Un autre facteur influence cette compliance en entraînant une vasoconstriction intense est le glaçage per-opératoire d'un rein nécessitant une réimplantation. En effet dans notre étude 3 patients ont nécessité une réimplantation rénale, 2 ont développé une AKI post-opératoire l'un avec des index élevés à 0,71 sur le rein réimplanté, l'autre par absence de flux vasculaire, le troisième n'a pas présenté d'AKI post-opératoire et avait des mesures d'IRR considérées comme normales. Ce glaçage pourrait jouer un rôle mais est opérateur dépendant.

6. Variation de créatinine

Malgré toutes les limites connues sur la créatinine comme marqueur d'AKI dans notre étude, la variation de créatinine ressortait comme critère fort. En effet on retrouvait une AUC ROC de 0,87 pour un seuil à 0,265 et une sensibilité de 78,57% et spécificité de 90%. Nous avons étudié ce paramètre car il est beaucoup utilisé en pratique courante. Ces résultats confortent notre pratique clinique.

7. Perspectives :

Cette confirmation de la morbi-mortalité liée à l'AKI sévère rend essentielle la réflexion sur l'optimisation de la prise en charge. Nos résultats laissent penser qu'intégrer ces nouveaux marqueurs échographiques ou biologiques pourrait améliorer cette prise en charge. En effet il serait intéressant de développer un circuit du patient débutant dès la consultation d'anesthésie par un dépistage des risques d'AKI selon les critères cliniques, biologiques connus pour en optimiser la néphroprotection. Cette néphroprotection se traduirait par l'application des dernières recommandations d'experts SFAR-SRLF de septembre 2015. Elles reposent en pré-opératoire sur un arrêt de tous les agents néphrotoxiques non indispensables et d'une orientation vers un néphrologue si le clinicien le juge nécessaire. En per-opératoire il est essentiel de monitorer le volume d'éjection systolique ou un de ses dérivés pour guider la stratégie de maintien d'une PAM adaptée. Le remplissage sera réalisé avec des solutés balancés et si nécessité de recours à des vasopresseurs on préférera la noradrénaline. Concernant la gestion des PDC, seule une bonne hydratation est recommandée. Aucun traitement médicamenteux n'a fait ses preuves en termes de néphroprotection.

Nous pourrions ajouter dans notre prise en charge la mesure des IRR à J0 en OR, une mesure du NGAL plasmatique en EVAR et surveiller la variation de créatinine entre J-1 et J1.

Il serait intéressant de développer une étude prospective en appliquant toutes ces mesures et d'en étudier les retombées.

VI. Conclusion

Cette étude confirme l'intérêt de la mesure des IRR en péri opératoire de chirurgie aortique. Cet outil simple et non invasif pourrait permettre le dépistage pré-opératoire des patients à risque d'insuffisance rénale; de même des index élevés en post opératoire et un dosage de NGAL plasmatique peuvent alerter le clinicien sur l'évolution de la fonction rénale. L'analyse en sous groupe suggèrerait un emploi de l'IRR à J0 en OR et plutôt du NGAL en EVAR. Il serait intéressant de réfléchir à un algorithme de prise en charge incluant ces marqueurs dès la consultation d'anesthésie . (figure22)

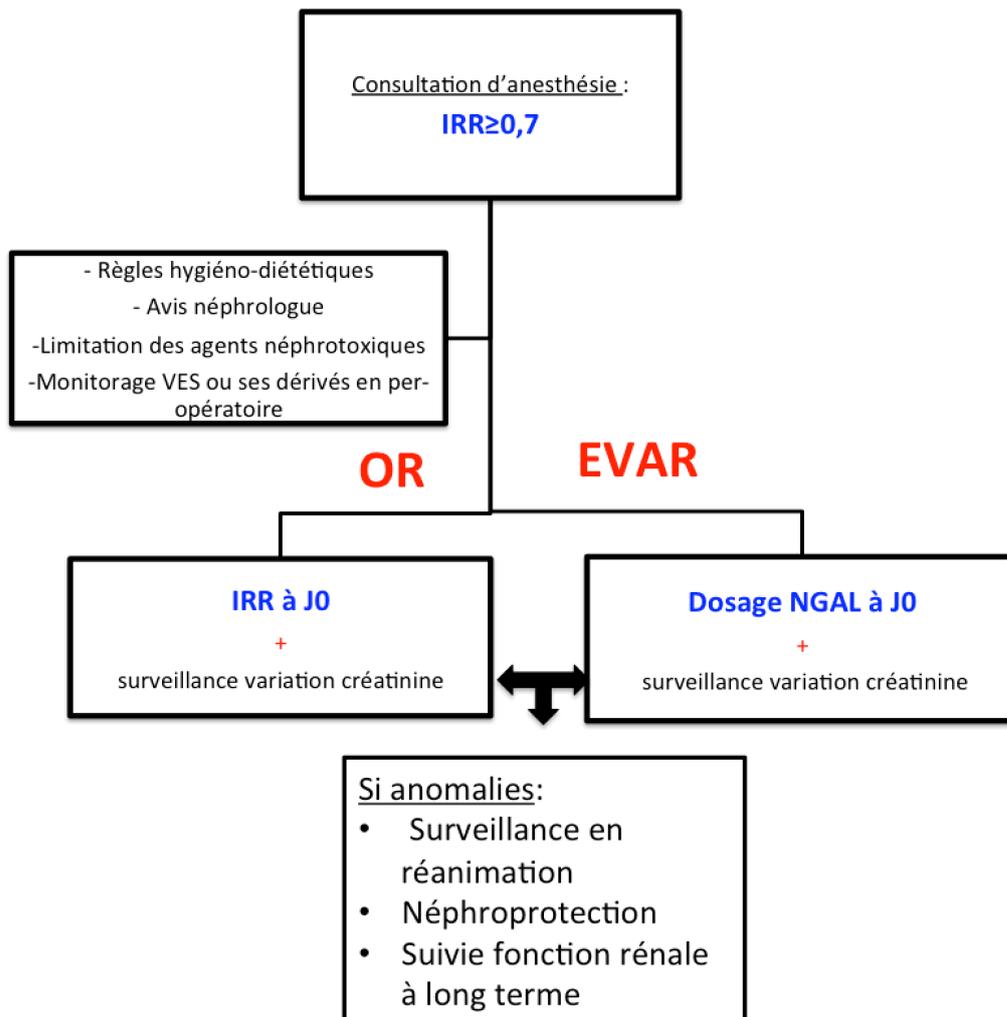


Figure 22: Protocole de prévention d'AKI en chirurgie aortique. OR= Open repair ; EVAR = endovascular aortic repair ; IRR index de résistance rénal.

VII. Abréviations

AAA : anévrisme de l'aorte abdominale	MDRD :modification of the diet in renal disease
ADN : acide désoxyribonucléique	NAC : N-acetyl-cystéine
AKI : acute kidney injury	NGAL :Neutrophil gélatinase associated lipocaline
AKIN : acute kidney injury network	NO :monoxyde d'azote
AMI : artère mésentérique inférieure	NTA :nécrose tubulaire aiguë
AMS : artère mésentérique supérieurs	OR :« open repair » chirurgie conventionnelle ou odds ratio
AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs	PAM : pression artérielle moyenne
ASA: American Society of Anesthesiology score	PDC : produit de contraste
AUC : aire sous la courbe	PEP pression expiratoire positive
AVC :accident vasculaire cérébral	RFE : recommandations formalisées d'experts
BPCO :broncho pneumopathie chronique obstructive	ROC : receiver operating characteristic
CEC : circulation extra-corporelle	RR : risque relatif
CPAP : Continuous Positive Airway Pressure	RVI : Renal Vasculair index
DFG : débit de filtration glomérulaire	SAA : Syndrome aortique aiguë
DSR : débit sanguin rénal	SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
EER : épuration extra-rénal	SFAR :société française d'anesthésie réanimation
EVAR : endo vascular aortic repair	SRLF : société de réanimation de langue française
FC : fréquence cardiaque	SSPI : salle su surveillance post-interventionnelle
HTA : hypertension artérielle	TDM : Tomodensitométrie
IC : intervalle de confiance	
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion	
IRA : insuffisance rénale aiguë	
IRR : Index de résistance rénal	
KDIGO : Kidney disease improving global outcomes	

VIII. Références

1. Brulotte V, Leblond FA, Elkouri S, Thérasse E, Pichette V, Beaulieu P. Bicarbonates for the prevention of postoperative renal failure in endovascular aortic aneurysm repair: a randomized pilot trial. *Anesthesiol Res Pract.* 2013;2013:467326.
2. Kokot M, Biolik G, Ziaja D, Fojt T, Cisak K, Antoniak K, et al. Acute kidney injury after abdominal aortic aneurysm surgery: detailed assessment of early effects using novel markers. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* 2012;122(7-8):353–60.
3. Guinot P-G, Bernard E, Abou Arab O, Badoux L, Diouf M, Zogheib E, et al. Doppler-based renal resistive index can assess progression of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Oct;27(5):890–6.
4. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012 Aug 7;120(4):179–84.
5. Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, Edwards MS, Kraemer KL, Kuller LH. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events: 10-year follow-up data from the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2008 Feb 26;117(8):1010–7.
6. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2011 Jan;41 Suppl 1:S1–58.
7. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GPS, Powell JT, Thompson SG, EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Sep 4;364(9437):843–8.
8. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PRF, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2002 Jun;89(6):714–30.
9. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010 May 20;362(20):1863–71.
10. Prinssen M, Verhoeven ELG, Buth J, Cuypers PWM, van Sambeek MRHM, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2004 Oct 14;351(16):1607–18.
11. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Matsumura JS, Kohler TR, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA.* 2009 Oct 14;302(14):1535–42.
12. Becquemin J-P, Pillet J-C, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5):1167–73.e1.
13. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med.* 2010 May 20;362(20):1872–80.
14. De Martino RR, Brooke BS, Robinson W, Schanzer A, Indes JE, Wallaert JB, et al. Designation as “unfit for open repair” is associated with poor outcomes after endovascular aortic aneurysm repair. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Sep 1;6(5):575–81.

15. Raux M, Patel VI, Cochenne F, Mukhopadhyay S, Desgranges P, Cambria RP, et al. A propensity-matched comparison of outcomes for fenestrated endovascular aneurysm repair and open surgical repair of complex abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2014 Oct;60(4):858–63; discussion 863–4.
16. Michel M, Becquemin J-P, Clément M-C, Marzelle J, Quelen C, Durand-Zaleski I, et al. Editor's Choice - Thirty day Outcomes and Costs of Fenestrated and Branched Stent Grafts versus Open Repair for Complex Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2015 Aug;50(2):189–96.
17. Van Beek SC, Conijn AP, Koelemay MJ, Balm R. Editor's Choice - Endovascular aneurysm repair versus open repair for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of short-term survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014 Jun;47(6):593–602.
18. IMPROVE Trial Investigators, Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, Ashleigh R, Bell R, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2014;348:f7661.
19. Desgranges P, Kobeiter H, Katsahian S, Bouffi M, Gouny P, Favre J-P, et al. ECAR (Endovasculaire ou Chirurgie dans les Anévrysmes aorto-iliaques Rompus): A French Randomized Controlled Trial of Endovascular Versus Open Surgical Repair of Ruptured Aorto-iliac Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2015 May 20;
20. IMPROVE Trial Investigators. Endovascular strategy or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: one-year outcomes from the IMPROVE randomized trial. *Eur Heart J*. 2015 Aug 14;36(31):2061–9.
21. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983 Feb;74(2):243–8.
22. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec;8(6):509–14.
23. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl*. 2004 Aug;8(4):R204–12.
24. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1913–7.
25. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(2):R31.
26. Kwon SH, Noh H, Jeon JS, Kim Y, Han DC. An assessment of AKIN criteria for hospital-acquired acute kidney injury: a prospective observational cohort study. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(3):c217–23.
27. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med*. 1987 Jul;83(1):65–71.
28. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Nov;16(11):3365–70.
29. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(5):538–46.

30. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2552–8.
31. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009 Oct;35(10):1692–702.
32. Koulouridis I, Price LL, Madias NE, Jaber BL. Hospital-acquired acute kidney injury and hospital readmission: a cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2015 Feb;65(2):275–82.
33. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2006 Mar;43(3):460–6; discussion 466.
34. Bang J-Y, Lee JB, Yoon Y, Seo H-S, Song J-G, Hwang GS. Acute kidney injury after infrarenal abdominal aortic aneurysm surgery: a comparison of AKIN and RIFLE criteria for risk prediction. *Br J Anaesth*. 2014 Dec;113(6):993–1000.
35. Lovegrove RE, Javid M, Magee TR, Galland RB. A meta-analysis of 21,178 patients undergoing open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2008 Jun;95(6):677–84.
36. Ellenberger C, Schweizer A, Diaper J, Kalangos A, Murith N, Katchatourian G, et al. Incidence, risk factors and prognosis of changes in serum creatinine early after aortic abdominal surgery. *Intensive Care Med*. 2006 Nov;32(11):1808–16.
37. Tallgren M, Niemi T, Pöyhiä R, Raininko E, Railo M, Salmenperä M, et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2007 May;33(5):550–5.
38. Saratzis A, Melas N, Mahmood A, Sarafidis P. Incidence of Acute Kidney Injury (AKI) after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair (EVAR) and Impact on Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2015 May;49(5):534–40.
39. Mehta M, Cayne N, Veith FJ, Darling RC, Roddy SP, Paty PSK, et al. Relationship of proximal fixation to renal dysfunction in patients undergoing endovascular aneurysm repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004 Aug;45(4):367–74.
40. Van Beek SC, Legemate DA, Vahl A, Bouman CSC, Vogt L, Wisselink W, et al. Acute kidney injury defined according to the “Risk,” “Injury,” “Failure,” “Loss,” and “End-stage” (RIFLE) criteria after repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2014 Nov;60(5):1159–67, 1167.e1.
41. Van Kuijk J-P, Flu W-J, Chonchol M, Hoeks SE, Winkel TA, Verhagen HJM, et al. Temporary perioperative decline of renal function is an independent predictor for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 Jul;5(7):1198–204.
42. Saratzis A, Sarafidis P, Melas N, Saratzis N, Kitas G. Impaired renal function is associated with mortality and morbidity after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2013 Oct;58(4):879–85.
43. Wahlberg E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg*. 2002 Jul;36(1):13–8.
44. Hoshina K, Nemoto M, Shigematsu K, Nishiyama A, Hosaka A, Miyahara T, et al. Effect of suprarenal aortic cross-clamping. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(9):2219–24.
45. Gamulin Z, Forster A, Morel D, Simonet F, Aymon E, Favre H. Effects of infrarenal aortic cross-clamping on renal hemodynamics in humans. *Anesthesiology*. 1984

Oct;61(4):394–9.

46. Awad RW, Barham WJ, Taylor DN, Woodward DA, Bullen BR. The effect of infrarenal aortic reconstruction on glomerular filtration rate and effective renal plasma flow. *Eur J Vasc Surg.* 1992 Jul;6(4):362–7.

47. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology.* 1995 Apr;82(4):1026–60.

48. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):5K – 13K.

49. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):14K – 20K.

50. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet Lond Engl.* 2010 May 8;375(9726):1650–60.

51. Thurlbeck WM, Castleman B. Atheromatous emboli to the kidneys after aortic surgery. *N Engl J Med.* 1957 Sep 5;257(10):442–7.

52. Kealy WF. Atheroembolism. *J Clin Pathol.* 1978 Oct;31(10):984–9.

53. Ramirez G, O’Neill WM, Lambert R, Bloomer HA. Cholesterol embolization: a complication of angiography. *Arch Intern Med.* 1978 Sep;138(9):1430–2.

54. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med.* 1996 May;100(5):524–9.

55. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1998 Apr;9(4):710–8.

56. Pisimisis GT, Khoyneshad A, Bashir K, Kruse MJ, Donayre CE, White RA. Incidence and risk factors of renal dysfunction after thoracic endovascular aortic repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Dec;140(6 Suppl):S161–7.

57. Zhu J-C, Chen S-L, Jin G-Z, Shao M-X, Kan J, Lu C-Y, et al. Acute renal injury after thoracic endovascular aortic repair of Stanford type B aortic dissection: incidence, risk factors, and prognosis. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2014 Sep;113(9):612–9.

58. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005 Jan;16(1):162–8.

59. Kim WH, Lee SM, Choi JW, Kim EH, Lee JH, Jung JW, et al. Simplified clinical risk score to predict acute kidney injury after aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Dec;27(6):1158–66.

60. Jang J-S, Jin H-Y, Seo J-S, Yang T-H, Kim D-K, Kim TH, et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis –. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76(9):2255–65.

61. Hoste EAJ, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2010 Mar;25(3):747–58.

62. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(16):2071–9.

63. Kooiman J, Sijpkens YWJ, de Vries J-PPM, Brulez HFH, Hamming JF, van der Molen AJ, et al. A randomized comparison of 1-h sodium bicarbonate hydration versus standard peri-procedural saline hydration in patients with chronic kidney disease undergoing

intravenous contrast-enhanced computerized tomography. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 May;29(5):1029–36.

64. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ, Klodell CT, Ejaz AA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Dec;134(6):1554–60; discussion 1560–1.

65. Yue J, Luo Z, Guo D, Xu X, Chen B, Jiang J, et al. Evaluation of acute kidney injury as defined by the risk, injury, failure, loss, and end-stage criteria in critically ill patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Feb;126(3):431–6.

66. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Jun;76(6):425–40.

67. Serra R, Grande R, Montemurro R, Butrico L, Calì FG, Mastrangelo D, et al. The role of matrix metalloproteinases and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in central and peripheral arterial aneurysms. *Surgery*. 2015 Jan;157(1):155–62.

68. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega de Ceniga M, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Feldman L, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2012 Feb;220(2):552–6.

69. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1714–24.

70. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng S-X, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):216–22.

71. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet Lond Engl*. 2005 Apr 2;365(9466):1231–8.

72. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008 Sep;52(3):425–33.

73. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Sep;22(9):1748–57.

74. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Sep;22(9):1737–47.

75. Lacquaniti A, Giardina M, Lucisano S, Messina R, Buemi A, Risitano CD, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and endothelial progenitor cells (EPCs) evaluation in aortic aneurysm repair. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Nov;11(6):1001–10.

76. Brinkman R, HayGlass KT, Mutch W a. C, Funk DJ. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Pilot Observational Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Apr 1;

77. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 3;148(11):810–9.

78. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of

acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010 Jul;56(1):52–9.e1.

79. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2006 Jul;6(7):1639–45.

80. Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant Proc.* 2009 Feb;41(1):154–7.

81. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2010 Jan;21(1):189–97.

82. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c176–81.

83. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2007 Dec;22(12):2089–95.

84. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):287–92.

85. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Pawlak K, et al. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol.* 2008 Jul 4;127(2):290–1.

86. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. 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 Off J Natl Kidney Found.* 2009 Dec;54(6):1012–24.

87. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Apr 26;57(17):1752–61.

88. Cavalier E, Bekaert A-C, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski J-M, Delanaye P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC.* 2011 Feb;49(2):339–41.

89. Kokot M, Biolik G, Ziaja D, Fojt T, Kędzierski L, Antoniuk K, et al. Assessment of subclinical acute kidney injury after abdominal aortic aneurysm surgery using novel markers: L-FABP and H-FABP. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol.* 2014 Sep 26;34(5):628–36.

90. Hélénon O, Dekeyser E, Correas J-M. [Doppler US of the urinary system and renal vessels in normal and pathologic conditions]. *Néphrologie Thérapeutique.* 2008 Oct;4(5):350–76.

91. Schnell D, Reynaud M, Venot M, Le Maho AL, Dinic M, Baulieu M, et al. Resistive Index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Dec;80(12):1273–81.

92. Yoon DY, Kim SH, Kim HD, Na DG, Goo JM, Choi HJ, et al. Doppler sonography in experimentally induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *Invest Radiol*. 1995 Mar;30(3):168–72.
93. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*. 1991 May;179(2):419–23.
94. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoya K, Imai E, Hori M. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2000 Apr;35(4):713–9.
95. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2011 Jan;37(1):68–76.
96. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl J-L, Fagon J-Y. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med*. 2006 Oct;32(10):1553–9.
97. Norris CS, Barnes RW. Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res*. 1984 Mar;36(3):230–6.
98. Platt JF. Doppler ultrasound of the kidney. *Semin Ultrasound CT MR*. 1997 Feb;18(1):22–32.
99. Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 May;158(5):1035–42.
100. Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 1991 Apr;10(4):189–94.
101. Jensen G, Bardelli M, Volkmann R, Caidahl K, Rose G, Aurell M. Renovascular resistance in primary hypertension: experimental variations detected by means of Doppler ultrasound. *J Hypertens*. 1994 Aug;12(8):959–64.
102. Wan L, Yang N, Hiew C-Y, Schelleman A, Johnson L, May C, et al. An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med*. 2008 Aug;34(8):1503–10.
103. Raff U, Schwarz TK, Schmidt BMW, Schneider MP, Schmieder RE. Renal resistive index—a valid tool to assess renal endothelial function in humans? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010 Jun;25(6):1869–74.
104. Schnell D, Darmon M. Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *Intensive Care Med*. 2012 Nov;38(11):1751–60.
105. Murphy ME, Tublin ME. Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2000 May;19(5):303–14.
106. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*. 1999 Oct;213(1):258–64.
107. Bude RO, Rubin JM. Stenosis of the main artery supplying an organ: effect of end-organ vascular compliance on the poststenotic peak systolic velocity. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 1999 Sep;18(9):603–13.
108. Krumme B. Renal Doppler sonography—update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract*. 2006;103(2):c24–8.
109. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler

sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Apr;180(4):885–92.

110. Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, Nagai Y, Hashimoto H, Sakaguchi M, et al. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2001 Jan;24(1):13–7.

111. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1999 Feb;14(2):360–5.

112. Derudder S, Cheisson G, Mazoit J-X, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. 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 Med.* 2007 Sep;33(9):1557–62.

113. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(5):R165.

114. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):1031–8.

115. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur Respir J.* 1998 Sep;12(3):653–7.

116. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest.* 1999 Jun;115(6):1588–92.

117. Sharkey null, Mulloy null, Long null, O'Neill null. The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on renal vascular resistance: the influence of renal denervation. *Crit Care Lond Engl.* 1999;3(1):33–7.

118. Granata A, Zanoli L, Clementi S, Fatuzzo P, Di Nicolò P, Fiorini F. Resistive intrarenal index: myth or reality? *Br J Radiol.* 2014 Jun;87(1038):20140004.

119. Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, et al. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 7;369(19):1797–806.

120. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2015 Jun;30(3):629–35.

121. Schnell D, Camous L, Guyomarc'h S, Duranteau J, Canet E, Gery P, et al. Renal perfusion assessment by renal Doppler during fluid challenge in sepsis. *Crit Care Med.* 2013 May;41(5):1214–20.

122. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2011 Dec;107(6):891–8.

123. Giustiniano E, Mecco M, Morengi E, Ruggieri N, Cosseta D, Cirri S, et al. May Renal Resistive Index be an early predictive tool of postoperative complications in major surgery? Preliminary results. *BioMed Res Int.* 2014;2014:917985.

124. Marty P, Szatjnic S, Ferre F, Conil J-M, Mayeur N, Fourcade O, et al. Doppler renal resistive index for early detection of acute kidney injury after major orthopaedic surgery: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Jan;32(1):37–43.

125. Lerolle N. Please don't call me RI anymore; I may not be the one you think I am!

Crit Care Lond Engl. 2012;16(6):174.

126. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGA de O, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(4):290–6.

127. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2009 Sep;24(9):2780–5.

128. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2001 Feb 8;344(6):410–7.

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Professeur Emmanuel CUNY

Docteur Laurent STECKEN
SAR I Professeur SZTARK
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex

Bordeaux, le 18 avril 2014.

Réf. CPP : DC 2014/35

Vos réf. : demande d'avis consultatif.

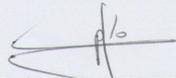
En date du 26 MARS 2014, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le CPP Sud-Ouest et Outre Mer III a examiné **la demande de conseil quant au cadre réglementaire** d'un projet de recherche intitulé :

"APPORT DE L'INDEX DE RESISTANCE RENAL EN CHIRURGIE AORTIQUE."

L'évaluation de la corrélation entre les index de résistance rénaux au 6^{ème} jour postopératoire en chirurgie aortique avec la présence d'une insuffisance rénale (complication de ce type de chirurgie) est une étude observationnelle sans interférence avec la prise en charge habituelle.

La recherche basée sur un recueil de données est hors du champ des dispositions régissant la recherche biomédicale et les soins courants.

Pour le Comité et le Président
Le Secrétaire général


Dr Roland-Igor GALPERINE

1/2

Annexe 2



Service d'Anesthésie-Réanimation1
Chirurgie vasculaire
CHU Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33000 Bordeaux

Madame, Monsieur,

Vous allez subir une intervention qui parfois peut se compliquer d'une difficulté pour vos reins à bien épurer les déchets. Il s'agit d'une complication relativement rare. Il existe aujourd'hui de nouveaux outils à notre disposition pour faire ce diagnostic le plus précocement et ainsi d'éviter l'aggravation de ces anomalies. A l'heure actuelle ces « marqueurs » n'ont pas été validés en post opératoire de cette chirurgie. C'est pour cela que nous réalisons dans notre service une étude consistant à évaluer ces outils diagnostic.

L'étude consiste en la réalisation d'une échographie des reins pour analyser leur perfusion sanguine avant et après l'intervention. Un dosage sanguin sera aussi réalisé en même temps que le bilan sanguin post opératoire. Les résultats seront analysés anonymement. L'étude est dirigée par le Dr Stecken (Anesthésiste/Réanimateur au sein du service). Pour toute information complémentaire vous pouvez le contacter au 0669175573.

Par ailleurs, il s'agit d'une étude qui n'aboutira à aucune modification de notre prise en charge habituelle.

Nous vous remercions de votre participation.

Date et signature patient

Date et signature médecin

Annexe 3

PROTOCOLE IR-AORTE

Nom

Prenom

Date de naissance	Age	ASA
Date de chir	Chir ref	Endoprothèse/Aorte laparo
Date admission	Sortie hopit	Durée et type de clampage
Date admission en réa	Durée de réa	Quantité de produit de contraste
Date sortie de réa	Durée de chir	Endoprothèse Sous/Trans rénale
Transfusion :	IGS2	saignement:
Poids	Durée de ventilation	
Taille	Date de décès	
ATCD	Cause décès	
	EER Oui/ Non	Nbre de j d'EER

Indication chirurgicale :

Tabagisme	Oui/Non/Sevré	Nbre de PA	DNID/DID/Non	Antidiabétiques oraux :
Statines	Oui/Non		Path respi :	
Coronaropathie	Oui/Non		Hépatopathie	
HTA	Oui/Non		Score de Lee :	
	IEC	Oui/Non	ATCD OAP : Oui /Non	
	ARA	Oui/Non	Urgence : Oui/Non	
AVC	Oui/Non		Infectieux : Oui/Non	

Date	J-1	J0	J1	J2	J3	J4	J5
IR droit							
IR gauche							
Creat							
Urée							
Cl creat MDRD							
FeVG							
E							
A							
Ea							
FC							
Sinusal Oui/Non							
Qcard/IC							
PAM/PP							
SpO2							
Noradré							
Ventilation meca							
RIFLE							
Score KDIGO							
Aminosides							
HEA							
AngioTDM							
Ngal plasmatique							
Protéinurie							
Diurèse des 24h							

Commentaires

Protocole IR Aorte

Objectif : Evaluer l'intérêt de la mesure des Index de résistances intraparenchymateux rénaux en périopératoire d'une chirurgie aortique dans la prédiction de l'insuffisance rénale post opératoire

Critères d'inclusion : Tout patient majeur bénéficiant d'une chirurgie aortique (endovasculaire ou conventionnelle) en urgence ou non.

Critères d'exclusion : Patient dialysé en préopératoire. Refus

Déroulement de l'étude

Consultation préanesthésie : Information et consentement du patient

J-1 :

- recueil constantes : TA/FC
- Echo rénale : 3IR à droite et 3IR à gauche
- Echocard : FeVG, E, A, Ea, Débit cardiaque
- Bilan biologique (ou bilan fait en externe) : Créat, Urée
- Bilan urinaire : Na, K, Urée, Créat, Protéinurie

J0 : en post opératoire

- Recueil constantes : TA/FC, diurèse horaire
- Recueil des données peropératoires
- Echo rénale : 3IR à droite et 3IR à gauche
- Echocard : FeVG, E, A, Ea, Débit cardiaque
- Bilan biologique (ou bilan fait en externe) : Créat, Urée, **NGal**
- Bilan urinaire : Na, K, Urée, Créat, Protéinurie

J1

- Recueil constantes : TA/FC, diurèse horaire
- Bilan biologique : Urée, Créat

J5

- Recueil constantes : TA/FC, diurèse horaire
- Bilan biologique : Urée, Créat

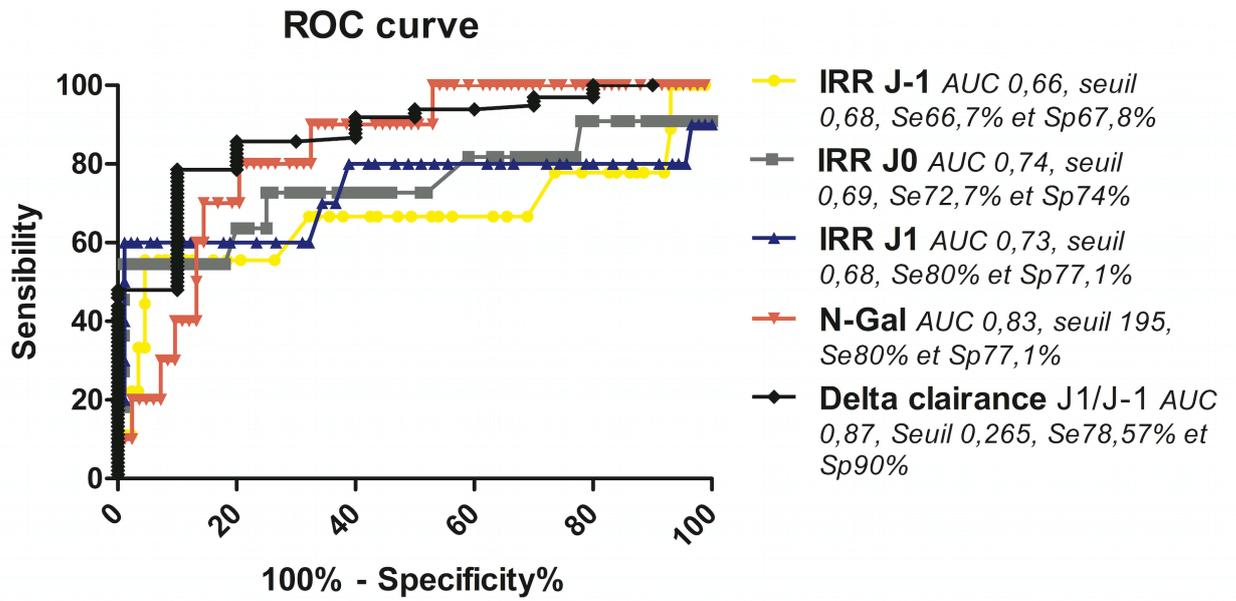


Figure 23 : Synthèse des courbes ROC des IRR à J0, J-1, J1 et variation de créatinine entre J-1 et J1

Serment Médical

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels ou sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.