



**FACULTE DE MEDECINE**

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**Vincent Marcel Pascal CASANOVA**  
Né le 7 Septembre 1988 à Nice

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2017 à Nice

**INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LES ILEOSTOMISES**  
Revue rétrospective d'un évènement significatif

-----  
Directeur de Thèse

**Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI**

-----

**Jury**

Monsieur le Professeur Patrick BAQUE

**Président**

Monsieur le Professeur Éric RULLIER

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Jérôme MOUROUX

**Juge**

Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI

**Juge**

Monsieur le Professeur Réda HASSEN-KODJA

**Juge**

Monsieur le Docteur Guillaume FAVRE

**Juge**



Année 2017

Thèse N°



**FACULTE DE MEDECINE**

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

Par

**Vincent Marcel Pascal CASANOVA**  
Né le 7 Septembre 1988 à Nice

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2017 à Nice

**INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LES ILEOSTOMISES**  
Revue rétrospective d'un évènement significatif

-----  
Directeur de Thèse

**Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI**

-----  
**Jury**

Monsieur le Professeur Patrick BAQUE

**Président**

Monsieur le Professeur Éric RULLIER

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Jérôme MOURoux

**Juge**

Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI

**Juge**

Monsieur le Professeur Réda HASSEN-KODJA

**Juge**

Monsieur le Docteur Guillaume FAVRE

**Juge**



## FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Vice-Doyen</b>	M. BOILEAU Pascal
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Anne-Lyse
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
<b>Professeurs Honoraires</b>	
M ALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel  
M.GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement, de la Reproduction
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. HASSEN KHODJA Réda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie- médecine vasculaire
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. TRAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand Anatomie-Chirurgie	Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme ICHIAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé (46.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète (54.04)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète (54.04)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

## PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe

Médecine Générale

## PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca

Anglais

Mme ROSE Patricia

Anglais

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique

Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)

M. AMBROSETTI Damien

Cytologie et Histologie (42.02)

Mme BANNWARTH Sylvie

Génétique (47.04)

M. BENOLIEL José

Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme BERNARD-POMIER Ghislaine

Immunologie (47.03)

Mme BUREL-VANDENBOS Fanny

Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. DARMON David

Médecine Générale

M. DOGLIO Alain

Bactériologie-Virologie (45.01)

M DOYEN Jérôme

Radiothérapie (47.02)

M FAVRE Guillaume

Néphrologie (52.03)

M. FOSSE Thierry

Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)

M. GARRAFFO Rodolphe

Pharmacologie Fondamentale (48.03)

Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa

Pédiatrie (54.01)

Mme HINAULT Charlotte

Biochimie et biologie moléculaire (44.01)

M. HUMBERT Olivier

Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme LAMY Brigitte

Bactériologie-virologie (45.01)

Mme LEGROS Laurence

Hématologie et Transfusion (47.01)

Mme LONG-MIRA Elodie

Cytologie et Histologie (42.02)

Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle

Physiologie (44.02)

Mme MOCERI Pamela

Cardiologie (51.02)

Mme MUSSO-LASSALLE Sandra

Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. NAÏMI Mourad

Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)

Mme POMARES Christelle

Parasitologie et mycologie (45.02)

Mme SEITZ-POLSKI Barbara

Immunologie (47.03)

M. TESTA Jean

Épidémiologie, Économie de la Santé (46.01)

M. TOULON Pierre

Hématologie et Transfusion (47.01)

## PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu

Urologie (52.04)



### **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles	Médecine Générale
M. GONZALEZ Jean-François	Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M. PAPA Michel	Médecine Générale
M. WELLS Michael	Anatomie-Cytologie (42.03)

### **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

M BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
Mme CASTA Céline	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale

### **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume	Chirurgie maxillo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Oncohématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## **Remerciements**

« Acqua cheta sfonda ripa »

**A mon directeur de thèse,  
Monsieur le Professeur Emmanuel BENIZRI,**  
Chirurgien,  
Professeur des universités,

Vous m'avez fait l'honneur de fournir l'idée directrice de ce travail et d'en assurer la gouvernance. Je vous remercie pour votre patience, votre soutien et votre disponibilité qui m'ont permis de le mener à terme. La rigueur et la volonté dont vous faites preuve au quotidien sont un exemple.

**A notre maitre et Président du jury,  
Monsieur le Professeur Patrick BAQUE,**  
Chirurgien,  
Professeur des universités,

Doyen,  
Il y a déjà 10 ans vous nous avez ouvert les portes du laboratoire d'anatomie qui nous a donné le goût de l'effort et de la découverte en médecine,  
Pour la vocation que vous avez suscitée je vous remercie.

**Aux rapporteurs de cette thèse,  
Monsieur le Professeur Éric RULLIER et Monsieur le Docteur Quentin DENOST**

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir au sein de votre service et je vous en remercie.  
Pendant ces 6 mois bordelais, j'ai approché l'excellence en termes de recherche clinique. Pour les possibilités que cela ouvre, je vous remercie.  
Je suivrai avec grande attention la poursuite de vos travaux à l'avenir.

## **Aux membres du jury,**

### **Monsieur le Professeur Jérôme MOURoux,**

Chirurgien,

Professeur des universités,

Chef de service,

« Manus curat verbum sedat », appliqué, enseigné et surtout transmis dans votre service et c'est tout à votre honneur,

Je vous remercie pour votre sérieux et votre rigueur qui sont un exemple à suivre, ainsi que pour l'héritage chirurgical que vous avez su nous transmettre.

### **Monsieur le Professeur Réda HASSEN-KODJA,**

Chirurgien,

Professeur des universités,

Chef de service, Chef de pôle,

Président du CNU,

Autant d'attributions qui soulignent un peu plus le rayonnement de votre service et de votre école au sein de laquelle j'ai eu l'honneur d'être accueilli.

### **Monsieur le Docteur Guillaume FAVRE,**

Néphrologue,

Maitre de conférences, Praticien hospitalier,

Et bientôt professeur des universités je vous le souhaite.

Nous nous connaissons peu mais la qualité et la pertinence de vos réponses à mes questions « néphrologiques » ont été d'un grand secours. Merci.

## **A l'ensemble des chirurgiens qui m'ont accueilli dans leur service :**

- Monsieur le Professeur Daniel Benchimol,
- Monsieur le Docteur Maurice Chazal,
- Monsieur le Professeur Jean Gugenheim,
- Monsieur le Professeur Réda Hassen-Kodja,
- Messieurs les Professeurs Jérôme Mouroux et Nicolas Venissac
- Monsieur le Docteur Joseph Lucciardi,
- Monsieur le Professeur Éric Rullier,
- Madame le Docteur Florence Bastiani et Monsieur le Professeur Jean Bréaud,

A mon père, ma mère et ma sœur, « Bandera vechja, onore di capitanu »,

A Jeanne, pour le goût de la lecture que tu m'as transmis,

A Marcel et les siens avec qui je partage plus qu'un prénom,

A mes amis et collègues, dans l'ordre chronologique pour ne fâcher personne,

Marianne, six premiers mois que l'on n'oubliera pas et une amitié à vie,

Jeremy, (et non je n'ai pas oublié) et six de plus avec Lalalia,

Florence et Saleh, mes codétenus,

Yohann, en souvenir des « déménagements » de bureau et du tir aux pigeons,

Tristan, 6 mois à supporter un gones,

Les Bordelais, Flor, Eva, Hélène, Olivier, Soline, Blanche, Agathe, Céline, Marie, Thomas et Julien,

Géraldine, Julien et Emmanuel, capables de me supporter ces 6 derniers mois,

A tous ceux avec qui j'ai partagé un semestre et que j'ai oublié de citer (parce que vous êtes sûrement sans intérêt...ou parce que l'on n'a pas assez mangé de sel ensemble),

A Caroline, Benjamin, Marie-Anne, Christophe, Nirvana, Yohan, Khalid, Alexandre,

Aux infirmiers(es), aides-soignants et secrétaires de chirurgie digestive, du bloc, et de l'ensemble des services où l'on m'a toujours chaleureusement accueilli,

A mes maîtres successifs,

Messieurs les Docteurs Bernard et Bereder pour m'avoir enseigné que le chemin le plus court est aussi le meilleur,

Messieurs les Docteurs Chazal, Vartolomei, Fabiani et Thouvenin pour m'avoir montré qu'avec peu on peut beaucoup,

Messieurs les Professeurs Gugenheim et Iannelli, les Docteurs Ben Amor, Sejour, Myx et Martini,

Messieurs les Professeurs et Docteurs Hassen-Kodja, Jean-Baptiste, Declémy, Brizi pour nous avoir démystifié les vaisseaux et à Monsieur le Docteur Haudebourg en souvenir de l'éternelle et répétitive fistule du Lundi soir,

Messieurs les Professeurs Mouroux et Venissac pour m'avoir laissé faire autant sans être de la spécialité,

Monsieur le Docteur Pop (tes hectares sont réservés avec vue mer),

Madame le Docteur Cohen, en souvenir de nos interventions sous locale...

Monsieur le Docteur Rahili, votre passion pour le métier est un exemple,

Madame le Docteur Schneck que je remercie pour ses conseils avisés même à distance,

Madame le Docteur Desantis, sans ton compagnonnage nous n'aurions pas poursuivi,

Monsieur le Docteur Birtwisle, pour les séances d'humour au bloc mais avec concentration,

Monsieur le Docteur Lucciardi, pour m'avoir rappelé qu'il faut laisser agir le temps,

Messieurs les Docteurs Ognois-Ausset et Tsiklauri, pour leur compagnonnage,

Messieurs les Docteurs Chevallier et Didaiier, pour l'évaluation du syndrome du masque,

Madame le Docteur Bastiani et Messieurs les Docteurs Kurzene, Lecompte, Bréaud et Bensaid pour avoir accepté un vieux fainéant même pas de la spécialité,

Monsieur le Docteur Massalou, pour sa volonté tenace,

Lisa et Antoine, pour la validation de mon script original et l'efficacité de machine,



Au fratellu Parcimoni de la piève de Vico  
Pour ses opinions toujours tranchées  
« Strada bella ùn fù mai longa »



# **Table des Matières**

<b>I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Matériel et méthodes .....</b>	<b>3</b>
A. Composition de la cohorte .....	3
B. Critères d'exclusion .....	3
C. Recueil des données .....	4
D. Critère de jugement .....	5
E. Analyse statistique .....	5
<b>III. Résultats .....</b>	<b>7</b>
A. Population .....	7
B. Insuffisance rénale aigue .....	10
C. Analyse univariée .....	11
D. Analyse multivariée .....	14
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>16</b>
A. Synthèse des résultats .....	16
B. Validité interne .....	17
C. Validité externe .....	19
D. Implications pratiques .....	21
E. Perspectives de recherche .....	22
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>23</b>
<b>VI. Références bibliographiques .....</b>	<b>24</b>
<b>VII. Article .....</b>	<b>27</b>
<b>VIII. Serment d'Hippocrate .....</b>	<b>41</b>

## **I. Introduction**

En chirurgie générale et a fortiori en chirurgie colorectale, la confection d'une iléostomie est un acte courant. Les données épidémiologiques sont anciennes et imprécises, mais la prévalence en France des iléostomies était estimée à 80 000 patients, avec une incidence annuelle de 16 000 patients [1]. On évalue l'augmentation de cette incidence à 3% par an [2]. Il s'agit donc d'une situation pathologique relativement fréquente.

De plus, en chirurgie colorectale, une iléostomie peut être utilisée pour dériver le flux fécal de manière permanente palliative, temporaire en protection d'une anastomose digestive d'aval, ou temporaire après une complication digestive (fistule anastomotique). En effet, l'intérêt de celles-ci a été démontré après résection antérieure du rectum pour cancer avec anastomose colorectale basse, où les iléostomies réduisent le taux de fistules anastomotiques symptomatiques [3]. De même, après une anastomose iléo-anale post coloproctectomie totale pour MICI, elles diminuent le taux de pouchites [4].

La tendance actuelle favorise la confection d'iléostomies plutôt que de colostomies dans l'indication spécifique de la protection des anastomoses colorectales ; en effet, la confection d'iléostomies se complique moins souvent que celle de colostomies [5], en termes de prolapsus stomial [6], d'hernie peristomiale, de sténose, de rétraction, d'hémorragie et d'infection du site opératoire au rétablissement [7]. La morbidité globale des iléostomies est ainsi inférieure à celle des colostomies [7]. L'ensemble de ces arguments tend à augmenter l'incidence des iléostomies.

Cependant, si elles peuvent être élaborées avec une morbidité chirurgicale acceptable, les iléostomies ne sont pas dénuées de complications médicales propres, source de réadmission en milieu hospitalier ; 19 à 43% de celles-ci se compliquent, toutes causes confondues au cours de



leur existence [8-9].

Outre les complications locales, la présence d'une iléostomie « court-circuite » la déshydratation colique des selles avec pour conséquence une déplétion hydro-sodée chronique. Il n'est donc pas étonnant de constater que la cause la plus fréquente de réadmission chez ces patients soit une déshydratation [10] avec une prévalence de celle-ci chez au moins 20% des iléostomisés [11]. De plus, probablement par le même mécanisme, il existe une atteinte organique fonctionnelle avec une insuffisance rénale aiguë détectée chez 20% de cette population [12] ; l'impact sur le long terme de cette situation clinique est méconnu, avec une potentielle diminution de la filtration glomérulaire [13] dont les conséquences sont graves et connues : augmentation de la mortalité [14] et en particulier d'origine cardiovasculaire [15].

Par ailleurs, ces événements aigus qui émaillent l'existence d'une iléostomie sont pourvoyeurs de réadmissions non programmées. En effet, si le taux de ré hospitalisation non prévue chez les patients colectomisés est de 16%, et comparable au reste de la population chirurgicale, il passe à 43% chez les patients porteurs d'une stomie [16]. Ces séjours non planifiés sont donc nombreux, coûteux et potentiellement évitables.

Afin d'établir des stratégies de prévention des insuffisances rénales aiguës chez les patients iléostomisés qui sont sources de séjours imprévus, il convient d'en déterminer les facteurs de risque.

L'objectif de cette étude est d'établir les facteurs prédictifs d'insuffisance rénale aiguë chez les patients iléostomisés issus d'une cohorte historique bi centrique.

## **II. Matériel et méthodes**

### **A. Composition de la cohorte :**

Une cohorte historique a été assemblée à partir de deux centres hospitaliers universitaires ; le service de chirurgie générale et d'oncologie digestive de l'Archet2 (Nice, France) et le service de chirurgie colorectale du Haut-Lévêque (Pessac, France). Tous les patients opérés consécutivement de Janvier 2013 à Décembre 2015 ont été identifiés rétrospectivement à partir de la base de données des cancers colorectaux de Bordeaux et des archives des actes chirurgicaux de Nice. Les patients avec la création d'une iléostomie étaient sélectionnés quand le compte-rendu opératoire le mentionnait. Les pratiques de gestion anesthésique péri-opératoire étaient hétérogènes entre les deux centres mais les principes d'antibioprophylaxie, d'analgésie péri-opératoire, de déambulation précoce, de prophylaxie anti thrombotique et d'éducation post opératoire par une infirmière stomathérapeute étaient communs.

### **B. Critères d'exclusion :**

Les dossiers ont été préalablement revus et exclus si le patient avait déjà été porteur d'une stomie documentée et en l'absence de mesure de la créatininémie en préopératoire ainsi qu'avant le rétablissement de la continuité digestive. Les iléostomies de dérivation à visée palliative, associées à un diagnostic non gastro-intestinal (carcinose d'origine diverse) ou à un âge inférieur à 18 ans ont été incluses dans le but d'analyser la population la plus large et représentative possible.

### **C. Recueil des données :**

Chaque dossier a été revu par un observateur unique. Les variables sources et les critères de jugement ont été sélectionnés a priori sur l'expertise clinique et la revue de la littérature. Un examen de chaque dossier patient informatisé a été conduit de manière à extraire les variables sources basées sur les caractéristiques cliniques, les comorbidités, les données opératoires et post opératoires. Les variables sources comprenaient ainsi l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'institution d'origine, les facteurs de risque cardiovasculaire et les maladies cardiovasculaires définies par la World Heart Federation, l'alcoolisme chronique (définition World Health Organisation), toute maladie rénale (définie par toute néphropathie avec ou sans diminution de la filtration glomérulaire), une maladie respiratoire (asthme ou bronchopneumopathie chronique oblitérante [BPCO]), une maladie psychiatrique (DSM-IV), une démence (MMSE<27, ou un diagnostic d'Alzheimer ou une institutionnalisation pour démence) et la prise de médicaments au long cours.

Les variables biologiques péri-opératoires étaient mesurées dans le mois précédant la chirurgie initiale. Les données opératoires incluaient l'indication princeps, la présence d'une iléostomie pendant la période « estivale » (stomie présente pendant au moins un des mois de Juin à Septembre inclus), le type de chirurgie initiale et le type d'iléostomie confectionnée. La date de la chirurgie princeps était considérée comme la date de création de l'iléostomie même en cas d'indication secondaire après une complication de l'acte initial.

Le score American Society of Anesthesiology (ASA), une classification pré-opératoire des comorbidités associées au risque opératoire [17], ainsi que le score de Clavien-Dindo modifié, classant les complications post-opératoires en fonction de la thérapeutique requise [18], étaient établis pour chaque patient. D'autres variables post opératoires telles que la durée

d'hospitalisation, le jour d'apparition d'une complication en relation avec la chirurgie princeps ou l'iléostomie, la prescription d'un traitement anti-diarrhéique, une stomie à haut débit (supérieur à 1.5L par 24 heures) ou la présence d'une déshydratation (définie comme un diagnostic clinique à la relecture du dossier) étaient colligées.

#### **D. Critère de jugement :**

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) était définie par une combinaison de critères basés sur la créatininémie et des caractéristiques cliniques [19] évaluée à tout moment (consultation externe, admission non programmée aux urgences, en service de chirurgie ou en réanimation) entre la création et la fermeture de l'iléostomie (Tableau 1). Les variables étaient collectées à partir du dossier médical informatisé commun et propre à chaque institution, les évènements détectés et traités hors centre étaient inclus lorsqu'ils étaient rapportés en détail dans ces dossiers.

---

**TABLEAU 1. Critère diagnostic d'insuffisance rénale aiguë**

- 1. Augmentation en valeur absolue de créatininémie  $\geq 26 \mu\text{mol/L}$  sur une période de 48 H**
- 2. Multiplication par un facteur 1,5 de la créatininémie de base sur une période de 48H**
- 3. Oligurie de  $\leq 0,5\text{mL/kg}$  sur  $\geq 6\text{H}$**

Une insuffisance rénale aiguë est diagnostiquée s'il existe au moins un critère sur trois

---

#### **E. Analyse statistique :**

Afin de permettre l'observation d'effets de taille moyenne [20], avec un maximum de 33 variables incluses en régression multiple pour une puissance de 90% et un seuil de significativité à 0.05, le nombre de sujets nécessaires était au minimum de 232 patients.

Les données collectées étaient stratifiées selon l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë au cours du suivi. Les variables continues étaient décrites par leur médiane et leur déviation standard, les variables catégorielles par leur effectif. Le test du  $X^2$  ou le test exact de Fisher étaient utilisés pour l'analyse descriptive des variables catégorielles entre les patients présentant une IRA et les patients indemnes. Le test t à deux échantillons de Welch et le test de la somme des rangs de

Wilcoxon étaient utilisés pour étudier les distributions des variables continues. Les variables sources estimées cliniquement pertinentes et toutes les variables significativement associées au critère de jugement principal en analyse uni variée ( $p \leq 0.10$ ) étaient sélectionnées pour la création des modèles de prédiction multivariés.

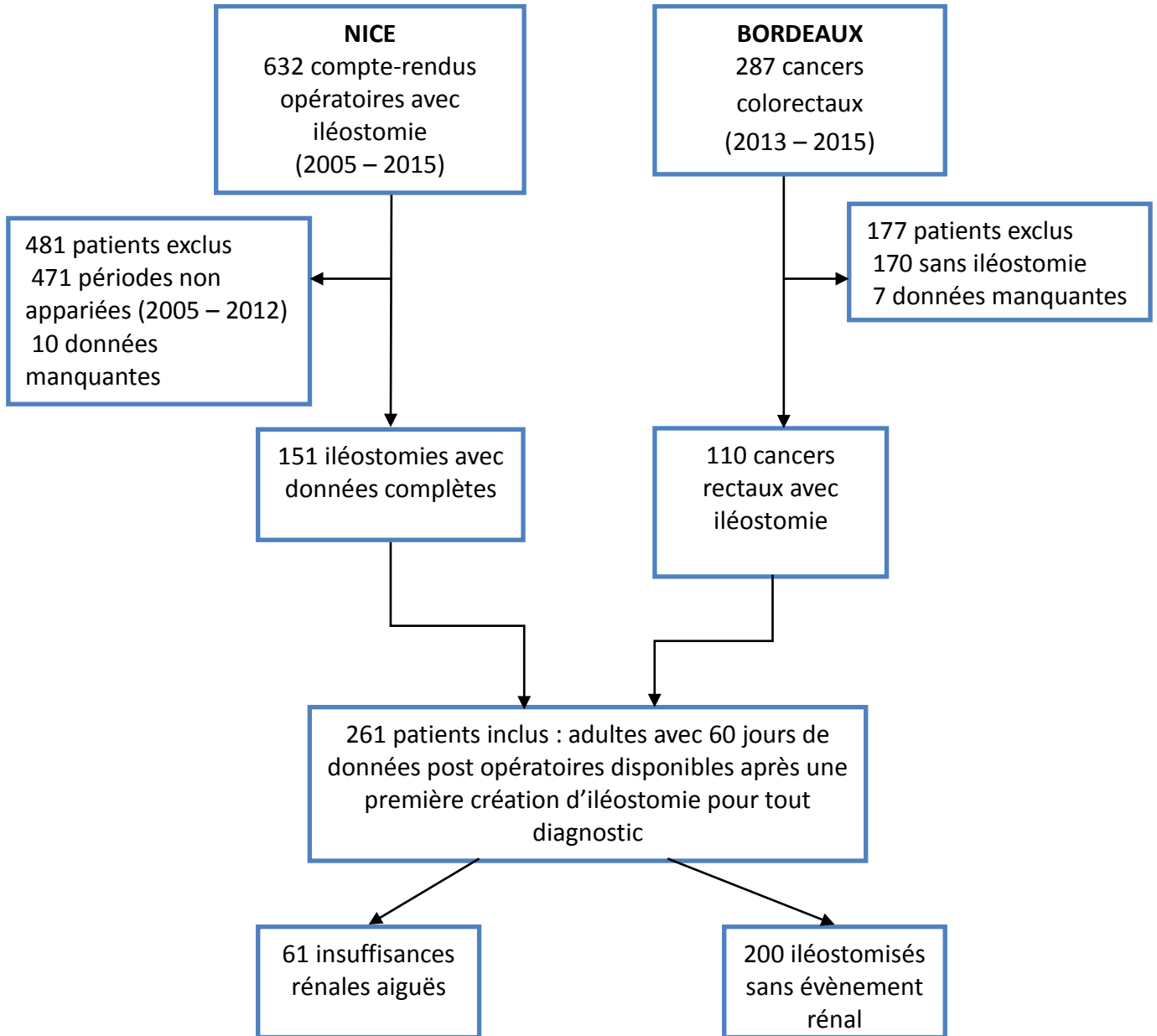
Les variables ainsi choisies étaient incluses dans les modèles de régression logistique multiple ; des modèles de régression à introduction ascendante des variables puis à élimination descendante et enfin à régression pénalisée (de type elastic net) étaient implémentés. Les données étaient divisées aléatoirement en un sous-ensemble d'entraînement et de test afin d'évaluer la performance prédictive des trois modèles successifs obtenus par régression. Le taux d'erreur moyen était calculé pour chaque modèle après l'implémentation de 250 itérations du processus. Le modèle le plus performant était retenu pour en extraire les variables avec un  $p \leq 0.10$ .

Toutes les analyses statistiques étaient effectuées sous RStudio version 10.0.143 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### III. Résultats :

#### A. Population étudiée :

**FIGURE 1. Diagramme de flux**



Neuf cent dix-neuf dossiers ont été identifiés sur une période de dix ans dont 658 ont été exclus (Figure 1) créant ainsi une cohorte de 261 patients porteurs de leur première iléostomie.

L'analyse des caractéristiques des patients, de leurs comorbidités, des variables opératoires et post opératoires retrouvait un âge médian de la cohorte de 61 ans avec un IMC de 24 kg/m<sup>2</sup> pour une majorité d'hommes (62%) avec un diagnostic de cancer colorectal indiquant la chirurgie princeps (61%). Une hypertension artérielle essentielle (HTA) traitée était présente chez 37% de la cohorte, 31% des patients étaient tabagiques actifs, 21% présentaient une maladie cardiovasculaire en traitement et un traitement par diurétiques était le plus fréquent (14%). 52% des patients ont été traités par une chimiothérapie dans la période préopératoire et 21% pendant la période d'existence de l'iléostomie. La médiane des taux de filtration glomérulaire estimée (eGFR par la formule MDRD175 [21]) était de 93 mL/min/1.73m<sup>2</sup> avant la chirurgie princeps qui consistait principalement en une résection antérieure du rectum (61%) avec une iléostomie latérale et distale (74%). La stratification par institution révélait des différences attendues entre les populations liées à la constitution des deux cohortes. Comparé au service de chirurgie générale de Nice, les patients du service de chirurgie colorectale de Bordeaux étaient plus âgés (61 ans versus 57 ans) et l'iléostomie était créée dans le cadre d'une chirurgie programmée (100% vs 59%) correspondant à une résection antérieure du rectum avec exérèse totale du méso rectum (TME) (100% vs 33%) pour cancer du rectum (100% vs 32%). Les indications opératoires concernant la cohorte de Nice étaient plus hétérogènes et comprenaient des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI 34%), des cancers colorectaux (32%) ainsi que des carcinoses péritonéales (CP) de toute origine traitées par chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP). Les deux populations ne divergeaient pas en termes d'atteinte et de facteurs de risque cardiovasculaires, néanmoins les patients niçois présentaient plus souvent des morbidités rénales (11% vs 3%) et un eGFR moindre (86 vs 99 mL/min/m<sup>2</sup>).

**TABLEAU 2. Caractéristiques pré-opératoires de la population (Univarié)**

	Tous les patients (n=261)	Insuffisance rénale aiguë (n=61)	Absence d'insuffisance rénale aiguë (n=200)	Odds Ratios / t	Intervalle de confiance à 95%	p
<b>Age median (DS)</b>	61 (15)	69 (14)	58 (15)	<b>-4.7</b>	<b>-13.9 – -5.6</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexe</b>						
F	99 (38%)	18 (30%)	81 (41%)	Ref		
M	162 (62%)	43 (70%)	119 (59%)	1.6	0.8 - 3.2	0.13
<b>IMC médian (DS)</b>	23.8 (4.6)	23.9 (3.9)	23.9 (4.8)	-0.1	-1.5 - 1.4	0.93
<b>Institution</b>						
CHU Bordeaux	110 (42%)	14 (23%)	96 (48%)	Ref		
CHU Nice	151 (58%)	47 (77%)	104 (52%)	<b>3.1</b>	<b>1.6 - 6.5</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Facteurs de risque cardiovasculaires</b>						
Antécédent familial	1 (0.4%)	1 (2%)	0	∞	0.08 - ∞	0.23
Tabagisme	81 (31%)	18 (30%)	63 (32%)	0.9	0.5 - 1.8	0.87
Paquets. Années	7.5 (14)	8 (17)	7.3 (14)	-0.3	-5.6 - 4.2	0.78
HTA	96 (37%)	34 (56%)	62 (31%)	<b>2.8</b>	<b>1.5 - 5.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
Diabète (type 2)	26 (10%)	9 (15%)	17 (9%)	1.9	0.7 - 4.7	1.86
Hypercholestérolémie	38 (15%)	15 (25%)	23 (12%)	<b>2.5</b>	<b>1.1 - 5.5</b>	<b>0.02</b>
Syndrome métabolique	57 (22%)	14 (23%)	43 (22%)	1.1	0.5 - 2.2	0.86
<b>Alcoolisme chronique</b>	10 (4%)	5 (8%)	5 (3%)	3.5	0.8 - 15.6	0.06
<b>Maladie cardiovasculaire</b>	55 (21%)	22 (36%)	33 (17%)	<b>2.8</b>	<b>1.4 - 5.7</b>	<b>0.002</b>
ACFA	15 (6%)	9 (15%)	6 (3%)	<b>5.5</b>	<b>1.7 - 19.9</b>	<b>0.002</b>
SCA	19 (7%)	10 (16%)	9 (5%)	<b>4.1</b>	<b>1.4 - 12.2</b>	<b>0.004</b>
MTEV	10 (4%)	5 (8%)	5 (3%)	3.5	0.8 - 15.6	0.06
AOMI	4 (2%)	2 (3%)	2 (1%)	3.3	0.2 - 46.9	0.2
Valvulopathie	9 (3%)	5 (8%)	4 (2%)	4.3	0.9 - 22.7	0.03
<b>Maladie rénale</b>	20 (8%)	7 (11%)	13 (7%)	1.9	0.6 - 5.3	0.3
<b>Antécédent de dialyse</b>	2 (1%)	2 (3%)	0	∞	0.6 - ∞	0.05
<b>Maladie cérébrovasculaire</b>	9 (3%)	3 (5%)	6 (3%)	1.7	0.3 - 8.1	0.4
<b>BPCO / Asthme</b>	39 (15%)	5 (8%)	34 (17%)	0.4	0.1 - 1.2	0.1
<b>Maladie psychiatrique</b>	5 (2%)	0	5 (3%)	0	0 - 3.6	0.6
<b>Démence</b>	8 (3%)	4 (7%)	4 (2%)	3.4	0.6 - 19	0.09
<b>Médicaments</b>						
Diurétiques	37 (14%)	7 (11%)	30 (15%)	0.7	0.3 - 1.8	0.7
Antiagrégants	29 (11%)	13 (21%)	16 (8%)	<b>3.1</b>	<b>1.3 - 7.4</b>	<b>0.009</b>
AVK	11 (4%)	6 (10%)	5 (3%)	<b>4.2</b>	<b>1.0 - 18.2</b>	<b>0.02</b>
NACO	3 (1%)	2 (3%)	1 (0.5%)	6.7	0.3 - 398.8	0.1
Corticoïdes	27 (10%)	7 (11%)	20 (10%)	1.2	0.4 - 3.1	0.8
Chimiothérapie pré-opératoire	137 (52%)	25 (41%)	112 (56%)	<b>0.5</b>	<b>0.3 - 1</b>	<b>0.04</b>
CHIP	19 (7%)	7 (11%)	12 (6%)	2	0.6 - 5.9	0.16



Chimiothérapie per iléostomie	56 (21%)	7 (11%)	49 (25%)	<b>0.4</b>	<b>0.14 – 0.96</b>	<b>0.03</b>
ATCD de chimiothérapie	26 (10%)	10 (16%)	13 (7%)	<b>2.8</b>	<b>1.03 - 7.4</b>	<b>0.04</b>
Immunothérapie de MICI	40 (15%)	9 (15%)	31 (16%)	0.9	0.4 - 2.2	1
Autres immunosuppresseurs	5 (2%)	1 (2%)	4 (2%)	0.8	0.02 - 8.5	1
<b>ATCD de séjour en réanimation</b>	11 (4%)	4 (7%)	7 (4%)	1.9	0.4 - 7.9	0.3
<b>Urémie médiane (DS)</b>	4.9 (3.4)	6.1 (4.3)	4.8 (2.9)	<b>-2.8</b>	<b>-2.9 - -0.5</b>	<b>0.006</b>
<b>Créatininémie médiane</b>	68 (43)	73 (55)	67 (37)	<b>-2.6</b>	<b>-34.9 - -4.9</b>	<b>0.01</b>
<b>eGFR pré-opératoire</b>						
<b>Cockroft</b>	97 (37)	79 (35)	103 (36)	<b>5</b>	<b>15.6 – 36</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>MDRD 175</b>	93 (36)	80 (33)	95 (36)	<b>3.9</b>	<b>9.6 – 29.1</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Score ASA</b>						
1	76 (29%)	9 (15%)	67 (34%)	<b>0.3</b>	<b>0.1 – 0.8</b>	<b>0.006</b>
2	129 (49%)	23 (38%)	106 (53%)	<b>0.5</b>	<b>0.3 – 1</b>	<b>0.04</b>
3	44 (17%)	24 (39%)	20 (1%)	<b>5.8</b>	<b>2.8 – 12.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
4	12 (5%)	5 (8%)	7 (4%)	2.5	0.6 – 9.4	0.2

Les données en gras sont les variables statistiquement significatives en univarié.

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et déviation standard (DS), les variables qualitatives en compte et proportion par rapport au sous-groupe de la colonne correspondante (%). Age en années, IMC (Indice de masse corporelle) en kg/m<sup>2</sup>, urémie en mmol/L, créatininémie en µmol/L, eGFR Cockroft en mL/min, eGFR MDRD175 en mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

HTA (hypertension artérielle), ACFA (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire), SCA (antécédent (ATCD) de syndrome coronarien aigue), MTEV (maladie thrombo-embolique veineuse), AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs), BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive), AVK (anti vitamine K), NACO (nouveaux anticoagulants oraux), CHIP (chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique), MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), ASA (american society of anesthesiology)

Cependant, les sujets bordelais étaient plus exposés aux traitements diurétiques (27% vs 5%), à une chimiothérapie préopératoire (83% vs 30%) ainsi que lors de la présence de l'iléostomie (44% vs 5%). Malgré ces différences, les deux populations étaient jugées aptes à l'évaluation en tant que cohorte unique représentative de la population au sens large des porteurs d'iléostomie.

## **B. Insuffisance rénale aiguë :**

Soixante et un patients sur 261 (23%) correspondaient aux critères diagnostiques d'insuffisance rénale aiguë au cours de leur période de suivi précédant le rétablissement de la continuité digestive. Il existait une différence significative entre les deux cohortes d'origine concernant ce critère de jugement principal (13% pour Bordeaux vs 31% pour Nice ; odds ratio [OR] 3.1 ; intervalle de confiance [IC] à 95% 1.6-6.5 ; p<0.001). Une IRA était associée à une déshydratation au cours du suivi ou au moment du diagnostic dans 77% des cas et à une stomie à haut débit chez

57% des patients. 72% des complications en rapport avec l'iléostomie étaient de bas grade (Clavien-Dindo 1 ou 2) avec un nombre médian de ré hospitalisation de 3 (DS 0.6) significativement plus important que dans la population indemne d'IRA (médiane 2, DS 0.5,  $p < 0.001$ ). De plus, seulement 5% des patients réadmis l'étaient dans une unité de soins intensifs, 2% nécessitant une hémofiltration, les patients restant étant surveillés pendant une courte période pour des anomalies du rythme cardiaque (2% et principalement des arythmies cardiaques par fibrillation auriculaire [ACFA]) associées à des troubles hydro électrolytiques (une hyperkaliémie chez 3 patients). Chez les autres patients réadmis dans un état clinique précaire, l'IRA était satellite d'une autre complication médicale ou chirurgicale nécessitant un traitement et une surveillance en unité de soins intensifs ou de réanimation.

### **C. Analyse univariée :**

Une analyse univariée de toutes les variables collectées était réalisée (Tableaux 2, 3 et 4). Les paramètres préopératoires tels que l'institution d'origine correspondant au CHU de Nice, l'hypertension artérielle essentielle, une dyslipidémie, une maladie cardiovasculaire telle que l'ACFA ou l'insuffisance coronaire, un traitement par antiagrégants plaquettaires, anti vitamine K (AVK) ou un antécédent de chimiothérapie, un score ASA de trois et une chirurgie réalisée en urgence étaient significativement associés à l'apparition d'une insuffisance rénale aigüe au terme de la période de suivi. Au contraire, une chimiothérapie au cours de la période préopératoire ainsi que pendant l'existence de l'iléostomie, le jeune âge et un eGFR élevé semblaient être des facteurs protecteurs. Concernant la période post opératoire, une complication de haut grade en rapport avec la chirurgie princeps (Clavien Dindo 3 ou 4), un séjour hospitalier initial plus long étaient associés à une IRA de même qu'une stomie à haut débit, un traitement ralentisseur du transit et une déshydratation

**TABLEAU 3. Caractéristiques opératoires de la population (Univarié)**

	Tous les patients (n=261)	Insuffisance rénale aiguë (n=61)	Absence d'insuffisance rénale aiguë (n=200)	Odds Ratio / t	Intervalle de confiance à 95%	p
<b>Indication opératoire</b>						
Cancer colorectal	159 (61%)	27 (44%)	132 (66%)	<b>0.4</b>	<b>0.2 – 0.8</b>	<b>0.003</b>
CP colorectale	16 (6%)	4 (7%)	12 (6%)	1.1	0.2 – 3.8	1
CP ovarienne	5 (2%)	2 (3%)	3 (2%)	2.2	0.2 – 19.8	0.3
Autre CP	6 (2%)	3 (5%)	3 (2%)	3.4	0.4 – 25.9	0.1
MICI	51 (20%)	11 (18%)	40 (20%)	0.9	0.4 – 1.9	0.9
RCH	20 (8%)	5 (8%)	15 (8%)	1.1	0.3 – 3.4	0.8
Crohn	31 (12%)	6 (10%)	25 (13%)	0.8	0.2 – 2	0.7
Diverticulite	5 (2%)	2 (3%)	3 (2%)	2.2	0.2 – 19.8	0.3
Autre malin	25 (9%)	6 (10%)	19 (9%)	1	0.3 – 2.9	1
Autre bénin	73 (28%)	22 (36%)	51 (26%)	1.6	0.8 – 3.2	0.1
<b>Iléostomie "estivale"</b>	164 (63%)	42 (69%)	122 (61%)	1.4	0.7 – 2.8	0.3
<b>Chirurgie princeps</b>						
RAR	160 (61%)	30 (49%)	130 (65%)	<b>0.5</b>	<b>0.3 – 0.97</b>	<b>0.04</b>
Hémicolectomie droite	9 (3%)	4 (7%)	5 (3%)	2.7	0.5 – 13.1	0.2
Hémicolectomie gauche	16 (6%)	7 (11%)	9 (5%)	2.7	0.8 – 8.7	0.06
Sigmoïdectomie	18 (7%)	7 (11%)	11 (6%)	2.2	0.7 – 6.6	0.1
Colectomie subtotale	15 (6%)	6 (10%)	9 (5%)	2.3	0.6 – 7.6	0.1
Colectomie totale	15 (6%)	5 (8%)	15 (8%)	1.1	0.3 – 3.4	0.8
Dérivation digestive isolée	25 (9%)	5 (8%)	20 (10%)	0.8	0.2 – 2.3	0.8
Résection ileo-caecale ou greliqu	44 (17%)	13 (21%)	31 (16%)	1.5	0.7 – 3.2	0.3
Autre geste	3 (1%)	1 (2%)	2 (1%)	1.6	0.03 – 32.1	0.6
<b>Chirurgie programmée</b>	199 (76%)	40 (66%)	159 (80%)	Ref		
<b>Chirurgie en urgence</b>	62 (24%)	21 (34%)	41 (21%)	<b>2</b>	<b>1.02 – 4</b>	<b>0.04</b>
<b>Type d'iléostomie</b>						
Distale	254 (97%)	57 (93%)	197 (98%)	0.2	0.03 – 1.3	0.05
Terminale	30 (11%)	9 (15%)	21 (10%)	1.5	0.6 – 3.6	0.4
Latérale	193 (74%)	40 (66%)	153 (77%)	0.6	0.3 – 1.2	0.1
Ileocolostomie	32 (12%)	7 (11%)	25 (13%)	0.9	0.3 – 2.3	1
Distance au Treitz	6 (0.7)	6 (0.8)	6 (0.6)	0.5	-0.2 – 0.3	0.6

Les données en gras sont les variables statistiquement significatives en univarié.

CP (carcinose péritonéale), MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), RCH (rectocolite hémorragique), RAR (résection antérieure du rectum).

« Distance à l'angle de Treitz » en mètres.

« Autre CP » incluait des carcinoses péritonéales d'origine gastrique, intestinale, appendiculaire, primitives, endométriale et annexielle.

« Autre malin » incluait principalement des péritonites et des occlusions dans un contexte néoplasique (indications palliatives)

« Autre bénin » incluait des colites aiguës hors MICI, des péritonites et occlusions en dehors d'une néoplasie, des rétablissements de Hartmann protégés

« Autre geste » incluait des gestes combinés dans le cadre de pelvectomies ou de cytoréductions et des rétablissements de continuité protégés

<b>TABLEAU 4. Caractéristiques post-opératoires de la population (Univarié)</b>						
	<b>Tous les patients (n=261)</b>	<b>Insuffisance rénale aiguë (n=61)</b>	<b>Absence d'insuffisance rénale aiguë (n=200)</b>	<b>Odds Ratio / t</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>p</b>
<b>Complications post opératoire / Chirurgie princeps</b>	129 (49%)	40 (66%)	89 (45%)	<b>2.4</b>	<b>1.3 – 4.6</b>	<b>0.005</b>
Clavien-Dindo 1-2	69 (26%)	17 (28%)	52 (26%)	1.1	0.5 – 2.2	0.9
Clavien-Dindo 3-4	55 (21%)	20 (33%)	35 (18%)	<b>2.3</b>	<b>1.1 – 4.6</b>	<b>0.02</b>
Jour d'apparition	5 (8)	6 (3)	5 (11)	1.8	-0.3 – 4.9	0.08
<b>Durée d'hospitalisation</b>	11 (9)	16 (11)	10 (9)	<b>-3.9</b>	<b>-9 - -3</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Complications liées à l'iléostomie</b>	81 (31%)	61 (100%)	20 (10%)	<b>67</b>	<b>26 – 201</b>	<b>&lt;0.001</b>
Clavien-Dindo 1-2	60 (23%)	44 (72%)	16 (8%)	<b>29</b>	<b>13 – 68</b>	<b>&lt;0.001</b>
Clavien-Dindo 3-4	21 (8%)	17 (28%)	4 (2%)	<b>9.5</b>	<b>2.6 – 43</b>	<b>&lt;0.001</b>
Jour d'apparition	14 (42)	28 (31)	2 (10)	<b>-5.4</b>	<b>-70 - -32</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ralentisseurs du transit</b>	109 (42%)	36 (59%)	73 (37%)	<b>2.5</b>	<b>1.3 – 4.7</b>	<b>0.003</b>
<b>Stomie à haut débit</b>	63 (24%)	35 (57%)	28 (14%)	<b>8.2</b>	<b>4.1 – 16.6</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Deshydratation</b>	151 (58%)	47 (77%)	104 (52%)	<b>3.1</b>	<b>1.6 – 6.5</b>	<b>&lt;0.001</b>

Le « jour d'apparition » est compté à partir de la chirurgie princeps. Stomie à haut débit définie par un débit > 1.5L/24H. Ralentisseurs du transit définis par la prise de ceux-ci à tout moment du suivi post-opératoire (Lopéramide ou Diosmectite). Déshydratation de définition clinique par le praticien à tout moment du suivi.

#### **D. Analyse multivariée :**

Trente-trois variables sources étaient incluses dans les modèles de régression logistique multiple en fonction de leur importance clinique supposée, de leur association significative à une insuffisance rénale aigue en univarié et de leur multi colinéarité. Une régression à introduction ascendante des variables puis une régression à élimination descendante de celles-ci et enfin une régression logistique pénalisée (de type elastic net) étaient établies à partir de sous-ensembles d'entraînement aléatoires issus de la cohorte principale puis testés sur les sous-ensembles aléatoires de validation. Les taux d'erreur de prédiction d'évènement étaient calculés pour chaque modèle à chaque itération du processus et un taux d'erreur moyen était estimé au terme de 250 itérations. Celui-ci était de 16.9% pour le modèle de régression à introduction ascendante, de 22.1% pour le modèle à élimination descendante et de 19.5% pour le modèle de régression pénalisée.

Ainsi le modèle de régression logistique à introduction ascendante des variables prédictives était le plus performant et par conséquent le seul retenu pour l'extraction de 14 variables sources significativement associées ou présentant une tendance à l'association avec l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (Tableau 5). La déshydratation (OR 40; IC 95% 6.9-328; p=0.0002), Nice en tant qu'institution d'origine (OR 9.8; IC 95% 1.2-90; p=0.03), une créatininémie élevée en préopératoire (OR 1.07; CI 95% 1.03-1.12; p=0.003), l'âge élevé (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.1; p=0.01), une maladie thromboembolique veineuse (OR 18; IC 95% 1.2-413; p=0.05), une démence (OR 42; IC 95% 1.4-2159; p=0.04), un eGFR préopératoire bas selon la formule de calcul MDRD175 (OR 1.03; IC 95% 1.006-1.06; p=0.02) et une résection rectale antérieure étaient des facteurs prédictifs d'IRA chez les patients porteurs d'iléostomie tandis qu'un cancer colorectal en tant qu'indication à

la chirurgie princeps était un facteur protecteur (OR 0.05; IC 95% 0.005-0.3; p=0.002). Cependant, une maladie cardiovasculaire (p=0.5), une chirurgie initiale comprenant une héli colectomie gauche (p=0.2), une dyslipidémie (p=0.05), une chimiothérapie au cours de l'existence de l'iléostomie (p=0.06) ainsi qu'une stomie à haut débit (p=0.1) n'ont pas atteint le seuil de significativité de 0.05 mais amélioreraient la performance du modèle.

**TABLEAU 5. Régression Logistique Multiple**

Associé à une IRA	OR	IC 95%	p
<b>Déshydratation</b>	<b>40</b>	<b>6.9 - 328</b>	<b>0.0002</b>
Maladie cardiovasculaire	1.7	0.3 - 7.8	0.5
<b>Institution CHU de Nice</b>	<b>9.8</b>	<b>1.2 - 90</b>	<b>0.03</b>
<b>Créatininémie préopératoire</b>	<b>1.07</b>	<b>1.03 - 1.12</b>	<b>0.003</b>
Héli colectomie gauche	4.1	0.5 - 35	0.2
<b>Age</b>	<b>1.06</b>	<b>1.01 - 1.1</b>	<b>0.01</b>
<b>Cancer colorectal</b>	<b>0.05</b>	<b>0.005 - 0.3</b>	<b>0.002</b>
<b>Maladie thrombo-embolique veineuse</b>	<b>18</b>	<b>1.2 - 413</b>	<b>0.05</b>
<b>Démence</b>	<b>42</b>	<b>1.4 - 2 159</b>	<b>0.04</b>
Dyslipidémie	4.6	0.99 - 23	0.05
Chimiothérapie "per" iléostomie	6.1	0.99 - 45	0.06
<b>Résection rectale antérieure</b>	<b>8.9</b>	<b>1.5 - 66</b>	<b>0.02</b>
<b>eGFR préopératoire (MDRD175)</b>	<b>1.03</b>	<b>1.006 - 1.06</b>	<b>0.02</b>
Stomie à haut débit	3.4	0.67 - 17	0.1

## **IV. Discussion :**

### **A. Synthèse des résultats :**

Nous avons mis en évidence à partir d'une cohorte rétrospective de 261 iléostomisés issus de deux centres hospitalo-universitaires français, un taux de 23% d'insuffisance rénale aiguë avant le rétablissement de la continuité digestive. S'il s'agit d'un évènement post-opératoire fréquent, il était le plus souvent peu sévère cliniquement avec 72% d'évènements classés Clavien-Dindo 1 ou 2, et un taux d'hospitalisation en surveillance continue de 5%, principalement justifié par la présence de troubles du rythme cardiaque. Cependant, une IRA augmente significativement le nombre de réadmissions non prévues et le recours aux services d'urgences. Une déshydratation, Nice en tant qu'institution d'origine, un eGFR préopératoire bas, un âge élevé, une indication opératoire autre qu'un cancer colorectal, une maladie thromboembolique veineuse, une démence et une chirurgie princeps comprenant une résection rectale antérieure étaient les facteurs prédictifs indépendants d'IRA retrouvés à partir du modèle de régression logistique multiple. Ces affirmations s'appliquent à une population prédominante d'hommes de 61 ans avec un IMC de 24 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de d'hypertension artérielle et un eGFR de 93 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, présentant un cancer rectal avec des traitements néo-adjuvants incluant une chimiothérapie suivie d'une résection rectale basse associée à une anastomose protégée par une iléostomie latérale.

Les variables prédictives d'IRA chez les patients porteurs d'une iléostomie peuvent être répartis en facteurs de « fragilité rénale » (âge élevé, créatininémie élevée et eGFR bas) pouvant correspondre à des indicateurs « d'amputation » glomérulaire préopératoire ; en facteurs « d'agression fonctionnelle » rénale (déshydratation et démence) qui amplifient la perte d'eau et d'électrolytes induite par le court-circuit de la capacité absorbative du colon créant ainsi les conditions d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ; et en facteurs « discordants » (résection rectale antérieure

et Nice en tant qu'institution d'origine alors qu'un cancer colorectal est un facteur protecteur) qui ne correspondent à aucune réalité physiologique et qui pourraient être expliqués par la composition de la cohorte.

### **B. Validité interne :**

Cette étude est à notre connaissance l'une des rares cohortes étudiant l'impact d'une iléostomie sur la fonction rénale et recèle à ce titre de nombreux intérêts. A partir des dossiers cliniques, nous avons analysé toutes les iléostomies confectionnées par 12 chirurgiens dans deux CHU français sur une période de 3 ans, soit une cohorte certes hétérogène mais reflétant au mieux la population générale des iléostomisés tout en minimisant les biais de sélection. Les données des dossiers patients informatisés ont été rigoureusement collectées après une sélection a priori et une définition consensuelle des variables sources étudiées. L'évènement recherché était unique et défini à partir d'un consensus spécialisé [19] de manière à améliorer la reproductibilité et l'applicabilité des résultats. Les variables de prédiction étaient limitées aux données accessibles au moment de la sortie de façon à identifier les patients à haut risque susceptibles de bénéficier d'une intervention préventive à l'avenir.

Cependant, cette étude présente des limites. La nature rétrospective de la collecte des données dépend de la précision et du caractère complet des dossiers médicaux informatisés dont la performance ne peut pas être mesurée. Les patients avec des informations manquantes ont été exclus de l'analyse mais leur impact est négligeable dans la mesure où ils représentent moins de 7% de la cohorte initiale. De plus, la mesure par méthode enzymatique de la créatininémie participant à l'évaluation du critère de jugement principal est variable d'un laboratoire à l'autre et n'était pas standardisée. Néanmoins, la variabilité de mesure entre chaque laboratoire est peu importante et cette mesure constitue une base fiable pour l'évaluation de l'eGFR [22].



L'insuffisance rénale aiguë détectée et traitée en dehors de l'institution d'origine (en ambulatoire par le médecin traitant, en clinique privée ou en centre hospitalier périphérique) est un évènement particulièrement difficile à évaluer. Nonobstant, les évènements extérieurs connus étaient rapportés et insérés aux dossiers médicaux informatisés et étaient détectés en analysant systématiquement l'ensemble des comptes rendus incluant les notes de suivi des stomathérapeutes. Nous pouvons estimer la perte d'information à 20% du total des occurrences comme le rapportent Tyler et al [23].

Des variables telles que l'index de Charlson, l'évaluation de la fragilité et de la dépendance des patients âgés (grille AGGIR), leur statut (seuls ou entourés), ou le type de traitement anti-hypertenseur (diurétique thiazidique ou traitement agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone) [24] [25] semblent rétrospectivement pertinentes dans la recherche de facteurs prédictifs d'IRA et n'ont pu être évaluées dans notre étude.

Finalement, le taux d'IRA diffère significativement entre les deux cohortes d'origine (13% à Bordeaux et 31% à Nice). Une explication possible réside dans la constitution des deux cohortes ; la population de Bordeaux comporte exclusivement des cancers du rectum traités par résection rectale antérieure basse avec une iléostomie de protection alors que la population issue de Nice incluait des urgences, des dérivations palliatives, des MICI ainsi que des CHIP. Ces différences de sélection pourraient également expliquer les facteurs prédictifs « discordants » d'IRA (le centre d'origine, l'indication et le type de chirurgie princeps).

### C. Validité externe :

Les résultats de cette étude renforcent les découvertes des cohortes précédentes. Ainsi, notre taux d'insuffisance rénale aiguë de 23% est superposable aux résultats de Gessler et al (21%) [13] et de Beck-Kaltenbach et al (30%) [12], même si la définition d'IRA est différente dans ces deux études et repose sur l'eGFR à des moments de suivi prédéfinis par opposition à une mesure correspondant à un évènement clinique. La magnitude de l'interaction entre le rein et une iléostomie est ici une fois de plus soulignée.

La question a été tournée d'une manière différente par d'autres chercheurs. En effet, certains se sont concentrés sur les taux de réadmission et leurs causes. Nous avons vu que la population d'IRA était réadmise significativement plus souvent que la population indemne, ce qui est en résonance avec les données passées ; les taux de réadmission varient de 16.9% [10] à 28% [24], la déshydratation en étant la principale cause. Paquette et al [26] ont décrit un taux intermédiaire de réadmission à 30 jours à 17%, Hayden et al [27] à 20.1%.

Malgré l'hétérogénéité des définitions de la déshydratation et de l'IRA, force est de constater la fréquence du problème et le fait commun de ces évènements post opératoires : une iléostomie augmente artificiellement les pertes en eau et électrolytes dans le flux fécal créant ainsi un état de fragilité rénale et globale. La question en suspens est donc de détecter en amont les patients incapables de compenser ces pertes lors de la présence de l'iléostomie et donc susceptibles de présenter des complications en rapport.

Notre facteur prédictif principal d'insuffisance rénale aiguë était la déshydratation. Cette découverte est compatible avec les précédentes recherches publiées [10, 24, 26] malgré le manque de définition standardisée. En parallèle, l'existence d'une démence semble être un facteur de risque d'importance équivalente et cela représente à notre connaissance une donnée nouvelle.

Ces deux variables sont dans notre interprétation des facteurs d' « agression fonctionnelle » rénale car elles illustrent le déconditionnement post opératoire avec des patients inaptes à s'adapter au nouvel équilibre hydrique et électrolytique induit par la présence d'une iléostomie.

Concernant les facteurs impliquant un état de « fragilité rénale » sous-jacente, seul l'âge était une variable prédictive connue d'IRA [13, 26] retrouvée dans notre cohorte. L'hypertension artérielle [13], les diurétiques [10] ou une complication post opératoire de haut grade [24] n'étaient pas significativement associés à la survenue d'une IRA dans notre étude. Une créatininémie élevée, un eGFR bas et une maladie thromboembolique veineuse étaient au contraire des facteurs prédictifs. Ainsi, nous suspectons que ces variables sous-tendent la même réalité : elles sont des indices de fragilité rénale préopératoire, témoins d'agressions rénales passées non détectées par les outils d'évaluation disponibles.

L'institution d'origine, un cancer colorectal en tant qu'indication chirurgicale et une chirurgie princeps consistant en une résection rectale antérieure basse étaient des facteurs prédictifs plus inattendus. Ils n'ont jamais été décrits précédemment et ne correspondent à aucune réalité physiologique. De notre point de vue, ils sont apparus artificiellement statistiquement significatifs à cause de l'architecture bicentrique de la cohorte et ne devraient pas être considérés comme cliniquement pertinents.

Finalement, l'existence d'une stomie à haut débit n'a pas atteint le seuil de significativité mais reste selon nous un facteur de risque clinique important d'IRA dans la mesure où elle était retrouvée dans 57% d'entre elles. Celle-ci devrait à notre sens être considérée comme un signe d'alerte de complications futures plus significatives.

**D. Implications pratiques :**

Ce travail recèle de multiples implications cliniques. Premièrement, il renforce l'attention qui doit être portée aux patients porteurs d'iléostomie dans leur parcours post opératoire aussi bien à l'intérieur qu'en dehors de l'hôpital. Deuxièmement, il établit des facteurs de risque non modifiables de « fragilité rénale » qui peuvent être évalués en routine avant la sortie de manière à cibler les mesures de surveillance et de prévention sur les patients à haut risque ou de simplement préférer chez eux la réalisation d'une colostomie. Troisièmement, la déshydratation représente le seul facteur de risque modifiable et donc une opportunité importante d'amélioration des suites opératoires dans cette population. Ainsi, la majorité des patients présentant une insuffisance rénale aiguë ont été traités avec succès par une hydratation intraveineuse lors d'une courte surveillance hospitalière, une réadmission qui pourrait être évitée par des mesures ciblées. Ces actions de prévention devraient se concentrer sur les patients âgés, déments et fragiles.

### **E. Perspectives de recherche :**

Les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë chez les iléostomisés ici identifiés pourraient être convertis en un nomogramme de prédiction que nous évaluerions sur une autre cohorte. Les patients à haut risque ainsi repérés pourraient faire l'objet de mesures de prévention renforcées.

En outre, nous pourrions pousser les recherches dans notre base de données jusqu'à l'identification de facteurs de risque de déshydratation et de stomie à haut débit, qui sont les deux seuls événements potentiellement modifiables du parcours post opératoire. En effet, Nagle et al [28] ont montré qu'après la mise en place d'un simple parcours de soin des iléostomisés chez 42 patients, le taux de réadmission passait de 15.5% à 0%. Ils n'ont pas pu identifier de variables associées avec la réadmission au sein de leur série historique et leur parcours de soin incluait des séances d'éducation en stomathérapie et la visite d'infirmières spécialisées à domicile. Les patients étaient ainsi impliqués dans la gestion de leur appareillage immédiatement en post opératoire et sortaient avec carnet de suivi du débit stomial ainsi que des instructions écrites détaillées. Malgré le faible effectif et le caractère non randomisé de cette étude, il en ressort une modification drastique du taux de réadmission par une simple intervention d'éducation et de suivi. Un objectif de recherche future pourrait consister en l'évaluation dans un essai randomisé de l'efficacité sur le taux de réadmission et d'insuffisance rénale aiguë d'une prévention ciblée versus un suivi standard.

Finalement, l'impact de la présence d'une iléostomie sur la fonction rénale à long terme n'a jamais été évalué à notre connaissance. Une simple mesure de l'eGFR lors de la consultation de suivi après le rétablissement de la continuité digestive pourrait initier une réponse à cette question à l'occasion d'une future étude.

## **V. Conclusion :**

L'insuffisance rénale aiguë est un évènement prévalent et significatif dans le parcours post opératoire des patients porteurs d'une iléostomie apparaissant chez 23% d'entre eux. Les causes en sont hétérogènes mais les facteurs prédictifs les plus influents au moment de la sortie et au cours du suivi semblent être la déshydratation, l'existence d'une démence, l'âge et une fonction rénale préopératoire altérée. Ces facteurs de risque sont divisibles en facteurs de « fragilité rénale » non modifiables et en facteurs d'« agression fonctionnelle » potentiellement évitables. Les patients à haut risque devraient être repérés avant la sortie d'hospitalisation et bénéficier de mesures de prévention ciblées sur la déshydratation, le débit stomial et des apports suffisants en eau et électrolytes.

## **VI. Bibliographie :**

- [1] Berard Ph, Guyot M, Conge M, Verges J. La stomathérapie française face à 30 000 nouvelles stomies annuelles. Lyon Chir. 1991;87:505-508
- [2] Turnbull GB, Ostomy statistics : the \$64 000 question. Ostomy Wound Manage. 2003;49(6):22-23
- [3] Matthiessen P, Hallbook O, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer. Ann Surg. 2007;246(2):207-214
- [4] Mennigen R, Senninger N, Rijcken E. Impact of defunctioning loop ileostomy on outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis. 2011;26:627-633
- [5] Rondelli F, Becattini C, Noya G, Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis : a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2009;24:479–488
- [6] Güenaga KF, Lustosa SAS, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 1. Art. No.: CD004647
- [7] Tilney HS, Sains PS, Heriot AG, Tekkis PP. Comparison of outcomes following ileostomy versus colostomy for defunctioning colorectal anastomoses. World J Surg. 2007;31:1142–1151
- [8] Giannakopoulos GF, Veenhof AAFA, Cuesta MA. Morbidity and complications of protective loop ileostomy. Colorectal Disease. 2009 ;11:609–612
- [9] Feinberg SM, McLeod RS, Cohen Z. Complications of loop ileostomy. The American Journal of Surgery. 1987;153:102-107
- [10] Messaris E, Sehgal R, Deiling S. Dehydration is the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation. Dis Colon Rectum. 2012;55:175-180
- [11] Shabir J. Stoma complications : a literature overview. Colorectal Disease. 11(6):609-612

- [12] Beck-Kaltenbach N, Voigt K, Rumstadt B. Renal impairment caused by temporary loop ileostomy. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:623–626.
- [13] Gessler B, Haglind E, Angenete E. A temporary loop ileostomy affects renal function. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:1131–1135
- [14] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 ;351(13):1296–1305
- [15] National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1–S266
- [16] Poritz. et al. Ostomy creation significantly increases of visits and hospital readmission after colorectal resection. *Gastroenterology.* 2012;142(5 Suppl 1):S1029–S1030.
- [17] Ihedioha U, Gravante G, Lloyd G, Sangal S, Sorge R, Singh B, Chaudhri S. Curative colorectal resections in patients aged 80 years and older: clinical characteristics, morbidity, mortality and risk factors. *Int J Colorectal Dis* 2013 Jul;28(7):941-7.
- [18] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–213.
- [19] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- [20] Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- [21] Levey AS, Coresh J, Greene T, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007 Apr;53(4):766-72. Epub 2007 Mar 1.
- [22] Piéroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, Carlier MC, Hanser AM, Cavalier E, Froissart M, Cristol JP; Société Française de Biologie Clinique. A multicentric evaluation



of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20;412(23-24):2070-5.

[23] Tyler JA, Fox JP, Dharmarajan S, Silveira ML, Hunt SR, Wise PE, Mutch MG. Acute health care resource utilization for ileostomy patients is higher than expected. *Dis Colon Rectum*. 2014 Dec;57(12):1412-20.

[24] Fish DR, Mancuso CA, Garcia-Aguilar JE, Lee SW, Nash GM, Sonoda T, Charlson ME, Temple LK. Readmission After Ileostomy Creation: Retrospective Review of a Common and Significant Event. *Ann Surg* 2017 Feb;265(2):379-387.

[25] Charlson ME, Ales KA, Pompei P, et al. A new method of classification of prognostic comorbidity for longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–383.

[26] Paquette IM, Solan P, Rafferty JF, Ferguson MA, Davis BR. Readmission for dehydration or renal failure after ileostomy creation. *Dis Colon Rectum*. 2013 Aug;56(8):974-9.

[27] Hayden DM, Pinzon MC, Francescatti AB, Edquist SC, Malczewski MR, Jolley JM, Brand MI, Saclarides TJ. Hospital readmission for fluid and electrolyte abnormalities following ileostomy construction: preventable or unpredictable? *J Gastrointest Surg*. 2013 Feb;17(2):298-303.

[28] Nagle D, Pare T, Keenan E, Marcet K, Tizio S, Poylin V. Ileostomy pathway virtually eliminates readmissions for dehydration in new ostomates. *Dis Colon Rectum*. 2012 Dec;55(12):1266-72.

## ACUTE KIDNEY INJURY IN ILEOSTOMY PATIENTS

Retrospective review of a significant event

### **Introduction :**

In general surgery and particularly in colorectal surgery, the creation of an ileostomy is a frequent act. The prevalence of ileostomies in France is estimated around 80 000 patients with an annual incidence of 16 000 patients [1] which increases by 3% per year [2].

An ileostomy has several indications in colorectal surgery: a palliative procedure to derive the fecal stream permanently, a temporary diversion of a following digestive anastomosis or secondarily after an anastomotic leak. It has been shown that a diverting ileostomy in case of anterior resection of rectal cancer with low colorectal or colo-anal anastomosis reduces the risk of symptomatic anastomotic leak [3]. Furthermore, an ileostomy reduces the risk of pouchitis after an ileo-anal anastomosis following total colectomy for inflammatory bowel disease [4].

Actual literature favors the creation of ileostomies compared to transverse colostomies for the diversion of colorectal anastomosis. Indeed, ileostomies have less adverse events than colostomies [5] in terms of prolapse [6], parastomal hernia, stenosis, retraction, hemorrhage and wound infection at stoma reversal [7]. Overall morbidity is thus less important for ileostomies than for colostomies [7]. All the evidence suggests that the incidence of ileostomy creation might further increase.

However, ileostomies are not free of specific medical consequences implying unplanned hospital readmissions; 19 to 43% of them are complicated during their existence, all causes confounded [8-9]. The presence of an ileostomy artificially by-passes the colon and its ability to reabsorb water and electrolytes thus creating an experimental chronic deficit. Consequently, the most frequent cause of readmission in these patients is dehydration [10] with a minimum prevalence of 20%. Moreover, an acute renal failure may occur during the existence of an ileostomy in the same proportions [12]. The long-term effects of these events on the glomerular function are not well-known [13] but seem to reduce the renal capacity. The consequences of the slightest decrease of the glomerular filtration rate are on the other hand well described: an increase of mortality [14] mostly due to a cardiovascular event [15]. The influence of an ileostomy on the kidney function is therefore of primary importance.

All these acute clinical events are responsible for unplanned hospital readmissions. Thus, 15% of the patients who underwent a colectomy are readmitted for an acute event whereas this concerns 43% of those with an additional ileostomy [16]. These unexpected hospitalizations reduce quality of life, increase health care costs and may be preventable.

The main objective of the following study is therefore to determine the predictive factors of acute renal failure in patients with an ileostomy from a bicentric retrospective cohort.

## **Methods :**

### *Cohort Composition*

A historic cohort was assembled from two large, urban, academically affiliated hospitals; the department of general surgery and digestive oncology of the university hospital of l'Archet2 (Nice, France) and the department of colorectal surgery of the university hospital of Haut-Leveque (Bordeaux, France). Patients undergoing surgeries from January 2013 to December 2015 were retrospectively identified from the colorectal cancer surgery database in Bordeaux and from the surgical acts archives in Nice. All patients with the creation of an ileostomy were selected when the operative report mentioned it. Many heterogeneous postoperative management principles were practiced in the two institutions however, pre-incision antibiotics, intravenous or epidural patient-controlled analgesia, incentive spirometry, early ambulation, deep vein thrombosis prophylaxis and education by a wound ostomy certified nurse were common procedures. The approval of the Institutional Review Board for this study was obtained in both centers.

### *Exclusion Criteria*

Patients with history of a documented ostomy creation or without a known creatinine level prior to stoma closure were excluded. Palliative ileostomy or for a non-gastro-intestinal diagnosis and patients under 18 years old were included with the intent to analyze the widest ileostomy population possible.

### *Data Collection*

Each medical record was assessed by a single reviewer. Source and outcome variables were selected based on clinical expertise and literature review. The variables extracted from the patients' computed charts were the following : age, sex, body mass index (BMI), institution of origin, cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases as defined by the World Heart Federation, chronic alcoholism (WHO definition), renal disease (defined as any nephropathy with or without decreased renal function), respiratory illness, psychiatric disorders (DSM-V), dementia (MMSE<27, or a diagnosed Alzheimer's disease or living in institution for dementia) and medications. The pre-operative biological variables were measured in the month prior to the index surgery. Operative data included indication for index surgery, the presence of an ileostomy during the summer period (June to September included), the type of index surgery and ileostomy. The date of surgery was considered the date of the ileostomy creation even in case of a secondary indication after an index surgery complication. The ASA score, a comorbidity classification associated with post-operative morbidity [17] and the modified Clavien-Dindo complication scoring system, classifying postoperative complications based on therapy required [18] were calculated for each patient. Other post-operative variables included hospital length of stay, post-operative day of a complication either related to the index surgery or to the ileostomy, anti-diarrheal medication, a high output stoma (defined as an output superior to 1.5L per day) and dehydration (a clinical diagnosis based on chart review).

### *Outcome Measure*

Acute kidney injury (AKI) was defined as a combination of factors based on serum creatinine and clinical characteristics [19] measured at any endpoint (outpatient consultation, readmission in surgery, emergency or acute care unit) between ileostomy creation and reversal (Table 1). The variables were collected on the shared computed chart, and events occurring outside institution were included when inserted in detail within those charts.

---

**TABLE 1. Diagnostic criteria for acute kidney injury**

- 1. Absolute increase in serum creatinine by  $\geq 26 \mu\text{mol/L}$  in a 48-hour period**
- 2. 1.5-fold increase in serum creatinine level in a 48-hour period**
- 3. Oliguria of  $\leq 0,5\text{mL/kg}$  for  $\geq 6$  hours**

Acute kidney injury is diagnosed when at least 1 of the 3 criteria are met.

### Statistical Analysis

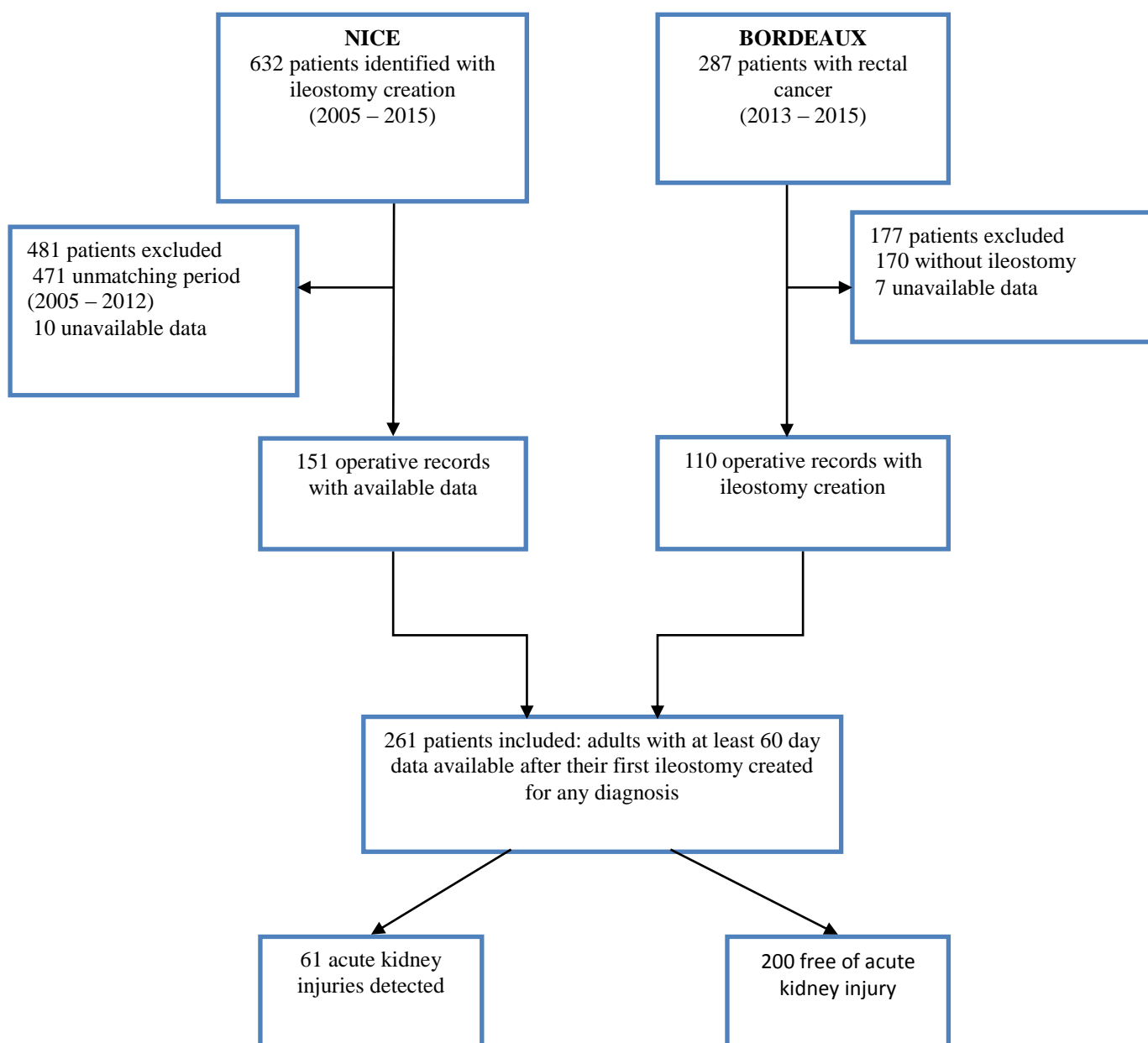
The study was powered to allow observation of medium-sized effects [20], with as many as 33 variables in multiple regressions, a power of 90% and a significance level of 0.05 thus requiring a sample size of at least 232 patients.

The data was stratified based on whether the patient presented acute kidney injury in the follow up. Continuous variables were described by median and standard deviation, categorical variables by effectiveness. A descriptive analysis with  $\chi^2$  tests or Fisher exact tests was used to compare categorical variables of patients with acute kidney injury versus those unscathed. Welch two sample t test or the Wilcoxon rank-sum tests were used as appropriate to study continuous variables. Predictor variables deemed clinically important and all variables significantly associated with the primary outcome on univariate analyses ( $p \leq 0.10$ ) were selected for potential inclusion in multivariable predictor models.

Remaining variables were entered into multivariable logistic regression; forward then, backward automated stepwise and penalized regressions (of elastic net type) were applied. Data was randomly split to training and validation subsets to evaluate the prediction performance of the three successive models obtained by regression. Mean error rates were calculated for each model after 250 iterations of the process and only the most performant regression model was selected to extract only variables with  $p$  values  $< 0.10$ . All statistical analysis was done under RStudio software version 1.0.143 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### Results :

**FIGURE 1. Inclusion and exclusion flow chart**



### *Population*

Nine hundred and nineteen records were identified over a 32 month period, of which 658 were excluded (Fig. 1), thus creating a cohort of 261 patients undergoing their first ileostomy creation.

The median age of the cohort was 61 years (IQR 57-66), the median BMI 24 kg/m<sup>2</sup> (IQR 21-28) and 62% were men. The most common reason for the creation of an ileostomy was a colorectal cancer (61%). The potential influential morbidities were present as follows: 37% had hypertension under medication, 31% were smokers, 21% presented a treated cardiovascular disease at the time of surgery and the most common medication were diuretics (14%). There were 52% of patients who had pre-operative chemotherapy and 21% while the ileostomy was present. The median estimated glomerular filtration rate (eGFR by the MDRD175 formula [21]) was of 93 mL/min/1.73m<sup>2</sup> before surgery, that consisted mainly in a low anterior rectal resection (61%) with a distal and lateral ileostomy (74%).

Stratifying the population by institution showed expected differences due to both cohort constitutions. Compared with the general surgery service, the patients at the colorectal surgery service of Bordeaux were older (61 vs 57 years,  $p=0.02$ ), undergoing an elective and planned surgery (100% vs 59%,  $p<0.001$ ) as a low anterior rectal resection (100%) for a colorectal cancer (100%). At the general surgery service of Nice, the indications for surgery were more heterogeneous including inflammatory bowel disease (IBD 34%), colorectal cancer (32%) and peritoneal carcinomatosis of any origin treated by hyper thermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The two cohorts did not differ in cardiovascular risk factors and disease rates but the patients from Nice had more frequent renal morbidities (11% vs 3%) and a lesser baseline eGFR (86 vs 99 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). The patients in Bordeaux were more exposed to medications such as diuretics (27% vs 5%) and chemotherapy in the pre-operative course (83% vs 30%) as well as during the existence of an ileostomy (44% vs 5%). Despite those expected differences, the two populations were considered appropriate for an evaluation as a single cohort deemed representative of the wider ileostomy population.

### *Acute Kidney Injury*

There were 61 out of the 261 patients (23%) that met the diagnosis criteria for acute kidney injury before the ileostomy closure. There was a significant difference in the outcome measure between the two cohorts of origin (13% for Bordeaux vs 31% for Nice, odds ratio [OR] 3.1; 95% confidence interval [CI] 1.6-6.5;  $p<0.001$ ). An AKI was associated with dehydration before and at the time of diagnosis in 77% of cases and a high output stoma in 57% of cases. The complications of an AKI were classified as low grade (Clavien Dindo 1 or 2) in 72% of the cases. The median number of readmissions was 3 (SD 0.6) which was significantly higher than in the population free of AKI ( $p<0.001$ ). Moreover, only 5% of all patients were readmitted in an intensive care unit, 2% needing a hemofiltration, 2% needing surveillance of cardiac rhythm abnormalities due to electrolytes irregularities or other cardiovascular events. For the remaining patients needing intensive care, the AKI was satellite to another surgical or medical complication.

### *Univariate Associations: Acute Kidney Injury*

Univariate analysis for all variables was performed (Tables 2, 3 and 4). The pre-operative factors such as institution of origin CHU Nice, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease (atrial fibrillation, coronary disease), medications (antiplatelet, anti-vitamin K, history of chemotherapy), ASA score of 3, were significantly associated with an AKI in the follow up course as well as a surgical procedure performed in emergency conditions. However, a pre-operative and per-ileostomy chemotherapy, young age and high pre-operative eGFR seemed to be protective items. A colorectal cancer with a low anterior rectal resection was also associated with the absence of AKI. Concerning the post-operative course, high grade (Clavien Dindo 3-4) inpatient complications and a longer length of stay after the initial surgery were linked to AKI as well as a high output stoma, antidiarrheal medication and dehydration.

**TABLE 2. Pre-operative Factors (Univariate)**

	All patients (n=261)	Acute kidney injury (n=61)	No acute kidney injury (n=200)	Odds Ratio / t	95% confidence interval	p
<b>Median age (SD)</b>	61 (15)	69 (14)	58 (15)	<b>-4.7</b>	<b>-13.9 – -5.6</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sex</b>						
F	90	18	81	Ref		
M	162	43	119	1.6	0.8 - 3.2	0.13
<b>Median BMI (SD)</b>	23.8 (4.6)	23.9 (3.9)	23.9 (4.8)	-0.1	-1.5 - 1.4	0.93
<b>Institution</b>						
CHU Bordeaux	110	14	96	Ref		
CHU Nice	151	47	104	<b>3.1</b>	<b>1.6 - 6.5</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cardiovascular risk factors</b>						
Familial history	1	1	0	$\infty$	0.08 - $\infty$	0.23
Smoking	81	18	63	0.9	0.5 - 1.8	0.87
Pack-years	7.5	8	7.3	-0.3	-5.6 - 4.2	0.78
Hypertension	96	34	62	<b>2.8</b>	<b>1.5 - 5.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes (type 2)	26	9	17	1.9	0.7 - 4.7	1.86
Dyslipidemia	38	15	23	<b>2.5</b>	<b>1.1 - 5.5</b>	<b>0.02</b>
Metabolic syndrome	57	14	43	1.1	0.5 - 2.2	0.86
<b>Chronic Alcoholism</b>	10	5	5	3.5	0.8 - 15.6	0.06
<b>Cardiovascular disease</b>	55	22	33	<b>2.8</b>	<b>1.4 - 5.7</b>	<b>0.002</b>
Atrial fibrillation	15	9	6	<b>5.5</b>	<b>1.7 - 19.9</b>	<b>0.002</b>
Coronary disease	19	10	9	<b>4.1</b>	<b>1.4 - 12.2</b>	<b>0.004</b>
Venous thromboembolic disease	10	5	5	3.5	0.8 - 15.6	0.06
Peripheral artery disease	4	2	2	3.3	0.2 - 46.9	0.2
Valvulopathy	9	5	4	4.3	0.9 - 22.7	0.03
<b>Renal disease</b>	20	7	13	1.9	0.6 - 5.3	0.3
<b>History of hemodialysis</b>	2	2	0	$\infty$	0.6 - $\infty$	0.05
<b>Cerebrovascular disease</b>	9	3	6	1.7	0.3 - 8.1	0.4
<b>COPD / Asthma</b>	39	5	34	0.4	0.1 - 1.2	0.1
<b>Psychiatric disease</b>	5	0	5	0	0 - 3.6	0.6

<b>TABLE 2.</b>						
<b>(Continued)</b>						
<b>Dementia</b>	8	4	4	3.4	0.6 - 19	0.09
<b>Medications</b>						
Diuretics	37	7	30	0.7	0.3 - 1.8	0.7
Antiplatelets	29	13	16	<b>3.1</b>	<b>1.3 - 7.4</b>	<b>0.009</b>
Anti Vitamin K	11	6	5	<b>4.2</b>	<b>1.0 - 18.2</b>	<b>0.02</b>
NACCO	3	2	1	6.7	0.3 - 398.8	0.1
Steroids	27	7	20	1.2	0.4 - 3.1	0.8
Pre-operative chemotherapy	137	25	112	<b>0.5</b>	<b>0.3 - 1</b>	<b>0.04</b>
HIPEC	19	7	12	2	0.6 - 5.9	0.16
Chemotherapy while ileostomy	56	7	49	<b>0.4</b>	<b>0.14 - 0.96</b>	<b>0.03</b>
History of chemotherapy	26	10	13	<b>2.8</b>	<b>1.03 - 7.4</b>	<b>0.04</b>
Immunotherapy for IBD	40	9	31	0.9	0.4 - 2.2	1
Other immunotherapy	5	1	4	0.8	0.02 - 8.5	1
<b>History of hospitalization intensive care unit</b>	11	4	7	1.9	0.4 - 7.9	0.3
<b>Median uremia (SD)</b>	4.9 (3.4)	6.1 (4.3)	4.8 (2.9)	<b>-2.8</b>	<b>-2.9 - -0.5</b>	<b>0.006</b>
<b>Median creatinine (SD)</b>	68 (43)	73 (55)	67 (37)	<b>-2.6</b>	<b>-34.9 - -4.9</b>	<b>0.01</b>
<b>Pre-operative eGFR</b>	97 (37)	79 (35)	103 (36)	<b>5</b>	<b>15.6 - 36</b>	<b>&lt;0.001</b>
Cockcroft MDRD 175	93 (36)	80 (33)	95 (36)	<b>3.9</b>	<b>9.6 - 29.1</b>	<b>&lt;0.001</b>

**TABLE 3. Operative Factors (Univariate)**

	All patients (n=261)	Acute kidney injury (n=61)	No acute kidney injury (n=200)	Odds Ratio / t	95% confidence interval	p
<b>Operative indication</b>						
Colorectal cancer	159	27	132	<b>0.4</b>	<b>0.2 – 0.8</b>	<b>0.003</b>
Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin	16	4	12	1.1	0.2 – 3.8	1
Peritoneal carcinomatosis of ovarian origin	5	2	3	2.2	0.2 – 19.8	0.3
Peritoneal carcinomatosis of other origin	6	3	3	3.4	0.4 – 25.9	0.1
IBD	51	11	40	0.9	0.4 – 1.9	0.9
Ulcerative colitis	20	5	15	1.1	0.3 – 3.4	0.8
Crohn	31	6	25	0.8	0.2 – 2	0.7
Diverticulitis	5	2	3	2.2	0.2 – 19.8	0.3
Other malignant	25	6	19	1	0.3 – 2.9	1
Other benign	73	22	51	1.6	0.8 – 3.2	0.1
<b>ASA Score</b>						
1	76	9	67	<b>0.3</b>	<b>0.1 – 0.8</b>	<b>0.006</b>
2	129	23	106	<b>0.5</b>	<b>0.3 – 1</b>	<b>0.04</b>
3	44	24	20	<b>5.8</b>	<b>2.8 – 12.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
4	12	5	7	2.5	0.6 – 9.4	0.2
<b>« Summer » ileostomy</b>	164	42	122	1.4	0.7 – 2.8	0.3
<b>Ileostomy procedure</b>						
Low ant. rectal resection	160	30	130	<b>0.5</b>	<b>0.3 – 0.97</b>	<b>0.04</b>
Right Hemicolectomy	9	4	5	2.7	0.5 – 13.1	0.2
Left Hemicolectomy	16	7	9	2.7	0.8 – 8.7	0.06
Sigmoidectomy	18	7	11	2.2	0.7 – 6.6	0.1
Subtotal colectomy	15	6	9	2.3	0.6 – 7.6	0.1
Total colectomy	15	5	15	1.1	0.3 – 3.4	0.8
Ileostomy alone	25	5	20	0.8	0.2 – 2.3	0.8
Ileo-caecal resection	44	13	31	1.5	0.7 – 3.2	0.3
Other	3	1	2	1.6	0.03 – 32.1	0.6
<b>Scheduled surgery</b>	199	40	159	Ref		
Emergency surgery	62	21	41	<b>2</b>	<b>1.02 – 4</b>	<b>0.04</b>
<b>Stoma type</b>						
Distal	254	57	197	0.2	0.03 – 1.3	0.05
Terminal	30	9	21	1.5	0.6 – 3.6	0.4
Lateral	193	40	153	0.6	0.3 – 1.2	0.1
Ileocolostomy	32	7	25	0.9	0.3 – 2.3	1
Treitz distance m (median-SD)	6 (0.7)	6 (0.8)	6 (0.6)	0.5	-0.2 – 0.3	0.6



**TABLE 4. Post-operative Factors (Univariate)**

	All patients (n=261)	Acute kidney injury (n=61)	No acute kidney injury (n=200)	Odds Ratio / t	95% confidence interval	p
<b>Inpatient complication grade</b>	129	40	89	<b>2.4</b>	<b>1.3 – 4.6</b>	<b>0.005</b>
Clavien-Dindo 1-2	69	17	52	1.1	0.5 – 2.2	0.9
Clavien-Dindo 3-4	55	20	35	<b>2.3</b>	<b>1.1 – 4.6</b>	<b>0.02</b>
Day of occurrence	5 (8)	6 (3)	5 (11)	1.8	-0.3 – 4.9	0.08
Length of stay (days)	11 (9)	16 (11)	10 (9)	<b>-3.9</b>	<b>-9 - -3</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Complication grade related to stoma</b>	81	61	<b>20</b>	<b>67</b>	<b>26 – 201</b>	<b>&lt;0.001</b>
Clavien-Dindo 1-2	60	44	<b>16</b>	<b>29</b>	<b>13 – 68</b>	<b>&lt;0.001</b>
Clavien-Dindo 3-4	21	17	<b>4</b>	<b>9.5</b>	<b>2.6 – 43</b>	<b>&lt;0.001</b>
Day of occurrence	14 (42)	28 (31)	<b>2 (10)</b>	<b>-5.4</b>	<b>-70 - -32</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Antidiarrheal</b>	109	36	73	<b>2.5</b>	<b>1.3 – 4.7</b>	<b>0.003</b>
<b>Dehydration</b>	151	47	104	<b>3.1</b>	<b>1.6 – 6.5</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>High output stoma</b>	63	35	28	<b>8.2</b>	<b>4.1 – 16.6</b>	<b>&lt;0.001</b>

#### *Multivariate Associations: Acute Renal Injury*

Thirty three predictor variables were included in the multiple logistic regression models after assessing them for univariate significance, clinical importance and multicollinearity. Forward stepwise, backward stepwise and penalized regressions (with elastic net regularization) were applied to a randomly created training subset and then tested on a validation subset. Error rates in prediction were calculated for each model at every iteration of the process. After 250 iterations, the mean error rate of the forward stepwise regression model was 16.9%, 22.1% for the backward stepwise model and 19.5% for the penalized regression model.

Thus, the forward stepwise logistic regression model was selected to extract 14 variables demonstrating significant or near significant association with an acute kidney injury (Table 5). Dehydration (OR 40; 95% CI 6.9-328; p=0.0002), Nice as institution of origin (OR 9.8; 95% CI 1.2-90; p=0.03), high pre-operative serum creatinine (OR 1.07; 95% CI 1.03-1.12; p=0.003), age (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.1; p=0.01), a thromboembolic disease (OR 18; 95% CI 1.2-413; p=0.05), dementia (OR 42; 95% CI 1.4-2159; p=0.04), a low pre-operative eGFR estimated by the MDRD 175 formula (OR 1.03; 95% CI 1.006-1.06; p=0.02) and a low anterior rectal resection (OR 8.9; 95% CI 1.5-66; p=0.02) were each predictive of AKI whereas a colorectal cancer as an indication for the initial surgery (OR 0.05; 95% CI 0.005-0.3; p=0.002) was protective. A cardiovascular disease (p=0.5), surgery comprising a left hemi colectomy (p=0.2), dyslipidemia (p=0.05), chemotherapy during the ileostomy existence (p=0.06) and a high output stoma (p=0.1) did not reach significance of 0.05 but remained in the model.

**TABLE 5. Multiple Logistic Regression Results**

Associated with AKI	OR	95% CI	p
<b>Dehydration</b>	<b>40</b>	<b>6.9 - 328</b>	<b>0.0002</b>
Cardiovascular disease	1.7	0.3 - 7.8	0.5
<b>Institution CHU Nice</b>	<b>9.8</b>	<b>1.2 - 90</b>	<b>0.03</b>
<b>Pre-operative creatinine</b>	<b>1.07</b>	<b>1.03 - 1.12</b>	<b>0.003</b>
Left hemi colectomy	4.1	0.5 - 35	0.2
<b>Age</b>	<b>1.06</b>	<b>1.01 - 1.1</b>	<b>0.01</b>
<b>Colorectal cancer</b>	<b>0.05</b>	<b>0.005 - 0.3</b>	<b>0.002</b>
<b>Venous thromboembolic disease</b>	<b>18</b>	<b>1.2 - 413</b>	<b>0.05</b>
<b>Dementia</b>	<b>42</b>	<b>1.4 - 2 159</b>	<b>0.04</b>
Dyslipidemia	4.6	0.99 - 23	0.05
Chemotherapy while ileostomy	6.1	0.99 - 45	0.06
<b>Low ant. rectal resection</b>	<b>8.9</b>	<b>1.5 - 66</b>	<b>0.02</b>
<b>Pre-operative eGFR (MDRD175)</b>	<b>1.03</b>	<b>1.006 - 1.06</b>	<b>0.02</b>
High output stoma	3.4	0.67 - 17	0.1

## Discussion :

### *Summary Results*

We retrospectively examined a cohort of 261 new ileostomies from two university affiliated hospitals in distinct regions of France. Overall acute kidney injury occurred in 23% of the patients before stoma closure. This post-operative event is significant in proportion but not clinically severe. Indeed in 72% of patients, this complication was rated as Clavien-Dindo 1 or 2 and only a 5% of patients required intensive care unit treatment mostly for cardiac rhythmic abnormalities. However, an AKI significantly increases the number of unplanned readmissions and acute health care resource utilization. Multiple logistic regressions revealed dehydration, Nice as institution of origin, a low pre-operative eGFR, an older age, an indication for surgery other than a colorectal cancer, a thromboembolic disease, dementia and a low anterior rectal resection as independent predictors of AKI. These assertions apply to a predominant population of rectal cancers with pre-operative combined treatments including chemotherapy followed by an elective low anterior rectal resection associated with a protective lateral ileostomy for males of 61 years old with a BMI of 24 kg/m<sup>2</sup>, a history of treated hypertension and a baseline eGFR of 93 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

The identified risk factors for AKI in ileostomy patients can be divided in “renal frailty” factors (low pre-operative eGFR, high creatinine level and older age) which could relate to indicators of prior to surgery glomerular “amputation”; in “functional aggression” factors (dehydration and dementia) amplifying the loss of water and electrolytes created by the by-pass of the absorptive capacity of the colon thus permitting the conditions for an acute functional renal failure ; and in “discordant” factors (low anterior rectal resection and Nice as institution of origin whereas a colorectal cancer is a protective factor) which could be explained by the bicentric composition of the cohort.

(+/- stratification on center to explain difference of AKI 13% vs 31% between centers)

### *Strengths and Limitations*

This study is to our knowledge one of the few cohorts studying the impact of an ileostomy on renal function. From medical records, we collected all data from all ileostomies by 12 surgeons at two French surgical centers within a three years period and a heterogeneous population reflecting current practices while minimizing selection bias. Data from the computed patient charts was rigorously collected after an a priori selection and a consensual definition of the studied source variables. The researched event was unique and derived from a consensual and specialized network’s definition [19] so as to enhance reproducibility and applicability of the results. The predictor variables explored were limited to those assessable at discharge in order to use results to identify high risk patients for potential preventive

Intervention before discharge.

However, this study has limitations. The retrospective nature of data collection relies on accuracy and completeness of the computed medical charts, the performance of which cannot be measured. The charts with missing information were excluded but can be neglected as they represent less than 7% of the initial cohort. Moreover, concerning the evaluation of the main judgment criteria, the enzymatic methods of measure of blood creatinine differ in every laboratory and were not standardized, but their variability can be considered irrelevant and they can constitute a strong basis for eGFR [22].

Acute kidney injury detected and treated at outside institutions (at home by the general practitioner, in private institution or in a peripheric public hospital) is a particularly challenging event to address. Notwithstanding, the outside events were reported and inserted in the computed medical charts when available and an effort was made to detect them by systematically reviewing the entire charts including the follow up notes by physicians and wound ostomy nurse. We can estimate the loss of information up to 20% of the total occurrences as reported by Tyler et al [23].

Some variables such as an assessment of frailty in elderly patients (AGGIR grid), the Charlson comorbidity index, the living status for elderly (alone or accompanied) or the type of antihypertensive treatment (thiazide diuretics, treatment influencing the renine-angiotensine-aldosterone system) [24] [25] seem retrospectively relevant in the research of predictive factors of AKI and have not been evaluated in the present study.

Finally, the rate of event significantly differs between the two cohorts of origin (13% of AKI in Bordeaux versus 31% in Nice). One of the probable explanations resides in both cohorts constitution as the population from Bordeaux was exclusively composed of rectal cancer treated by an elective low anterior rectal resection comprising a protective ileostomy whereas the cohort from Nice included emergency, palliative as well as IBD and HIPEC patients. These differences in selection could also explain the “discordant” predictive factors of AKI (the influential role of the center of origin and of the indication and type of surgery).

#### *Study Findings and Previous Literature*

The results of this study reinforce the findings of previous cohorts. Thus, our 23% rate of acute kidney injury is comparable to the findings of Gessler et al (21%) [13] and Beck-Kaltenbach et al (30%) [12], even though the definition of AKI is different in those two studies and relies on the eGFR at a pre-defined time point as opposed to an evaluation at the time of an acute clinical event. The magnitude of the interaction between an ileostomy and the kidney is there highlighted on the short term.

Other researchers have addressed the question differently by scrutinizing the readmissions rates and focusing on their causes. We found that the AKI population was readmitted significantly more often than the population unscathed which is in accordance with previous results; readmission rates rank from 16.9% [10] with dehydration being the main cause, to 28% [24]. Paquette et al [26] described an intermediate 17% of 30 day readmission rate in their ileostomy population and Hayden et al a 20.1% of readmissions [27].

Despite the heterogeneity of definitions of both dehydration and acute renal failure, we are forced to notice the frequency of the problem and the fact that those different studies address the same issue: an ileostomy artificially increases the loss of water and electrolytes in the fecal stream thus creating a state of renal and global frailty. The remaining question is therefore to detect the patients unable to overcome this state during the existence of the ileostomy and susceptible of presenting related complications.

Our main predictive factor for acute kidney injury is dehydration. This finding is consistent with previous published research [10, 24, 26] despite the lack of a standardized definition. In the meantime, a dementia seemed to be an equivalent risk factor and this represents, to our knowledge, an important and novel finding. Those two variables are to our understanding linked “functional aggression” factors on the kidney for they both illustrate post-operative deconditioning with patients’ strategies unable to cope with the new fluid and electrolyte balance implied by the presence of an ileostomy.

Concerning the factors underlying a pre-operative state of “renal frailty”, only older age was the previously known predictive variable of AKI [13, 26] which reached significance in our study. Hypertension [13], diuretics use [10], and high grade post-operative complications [24] were not associated with AKI in our research. High pre-operative creatinine level, low eGFR and a thromboembolic disease were on the contrary remarkable predictive factors. Thus, we feel that those variables render the same reality; they are hints of pre-operative renal frailty, witnesses of previous glomerular aggressions which are unsuccessfully measured

by the pre-operative assessment of kidney function.

Institution of origin, a colorectal cancer as an indication for surgery and a low anterior rectal resection are more awkward findings. They were not described in past studies and do not correspond to any physiological reality. To our point of view, they are artificially statistically significant due to the bicentric architecture of the study cohort and should not be considered as clinically relevant.

Finally, a high output stoma did not reach statistical significance as a risk factor for AKI but still remains an important clinical variable as it is associated with 57% of acute renal failures. It should be considered as a warning sign of further more significant ileostomy related complications [26].

### *Implications*

This study has multiple clinical implications. Firstly, it further reinforces the attention needed by ileostomy patients during the post-operative course outside institution. Secondly, it establishes unmodifiable risk factors of “renal frailty” that can be routinely evaluated before discharge so as to target measures of surveillance and intervention for patients at high risk or simply prefer colostomy for those patients. Thirdly, dehydration represents the only modifiable factor and therefore an important opportunity for improved outcomes in this population. Thus, most patients with acute renal failure were treated by intravenous fluid replacement during hospital surveillance, a readmission episode that could be avoided by targeted measures and detected as well as treated as an outpatient. Those future interventions should further concern the elderly, demented and frail patients.

### *Future Research*

The risk factors of acute kidney injury here identified through our detailed study of a large cohort can be converted into a nomogram of prediction that we could evaluate on another cohort. High risk patients thus could be identified for the implementation of targeted prevention measures.

Furthermore, we could push our research to the identification of risk factors of dehydration and high output stoma which are the only two events possibly modifiable by simple and outpatient interventions.

Nagle et al [28] after implementation of an “ileostomy pathway” in 42 patients reduced their readmission rate to 0% compared with their historical rate of 15.5%. They did not identify any factors associated with readmission in their historical series and their pathway included education of the patients, nursing staff, and visiting nurses. Patients were involved in the management of their own ileostomy immediately after surgery. They were discharged with an output diary and written instructions. Although this study was small and not randomized, these interventions drastically reduced readmission. Future research could evaluate in a randomized trial the efficacy on readmission and acute kidney injury rates of an intensive post-operative course versus the usual surveillance.

Finally, the impact of an ileostomy on the long term renal function has never been evaluated to our knowledge. A simple measure of eGFR at the post-operative consultation after stoma closure could bring a hint to this question in future research.

### **Conclusions :**

Acute kidney injury is a prevalent and significant event in the post-operative course of ileostomy patients occurring in 23% of them. Explanations are heterogeneous but the strongest predictors at the time of discharge and during the follow-up period were dehydration, dementia, older age and an impaired pre-operative renal function and could be divided between unmodifiable “renal frailty” factors, and potentially preventable “functional aggression” factors. Patients at risk should be risk stratified before discharge and targeted for intensive preventive measures fighting dehydration; high stoma output and low water and electrolytes input.

**References :**

- [1] Berard Ph, Guyot M, Conge M, Verges J. La stomathérapie française face à 30 000 nouvelles stomies annuelles. *Lyon Chir.* 1991;87:505-508
- [2] Turnbull GB, Ostomy statistics : the \$64 000 question. *Ostomy Wound Manage.* 2003;49(6):22-23
- [3] Matthiessen P, Hallbook O, Sjordahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer. *Ann Surg.* 2007;246(2):207-214
- [4] Mennigen R, Senninger N, Rijcken E. Impact of defunctioning loop ileostomy on outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:627-633
- [5] Rondelli F, Becattini C, Noya G, Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis : a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:479-488
- [6] Güenaga KF, Lustosa SAS, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004647
- [7] Tilney HS, Sains PS, Heriot AG, Tekkis PP. Comparison of outcomes following ileostomy versus colostomy for defunctioning colorectal anastomoses. *World J Surg.* 2007;31:1142-1151
- [8] Giannakopoulos GF, Veenhof AAFA, Cuesta MA. Morbidity and complications of protective loop ileostomy. *Colorectal Disease.* 2009 ;11:609-612
- [9] Feinberg SM, McLeod RS, Cohen Z. Complications of loop ileostomy. *The American Journal of Surgery.* 1987;153:102-107
- [10] Messaris E, Sehgal R, Deiling S. Dehydration is the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:175-180
- [11] Shabir J. Stoma complications : a literature overview. *Colorectal Disease.* 11(6):609-612
- [12] Beck-Kaltenbach N, Voigt K, Rumstadt B. Renal impairment caused by temporary loop ileostomy. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:623-626.
- [13] Gessler B, Haglind E, Angenete E. A temporary loop ileostomy affects renal function. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:1131-1135
- [14] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 ;351(13):1296-1305
- [15] National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266
- [16] Poritz. et al. Ostomy creation significantly increases of visits and hospital readmission after colorectal resection. *Gastroenterology.* 2012;142(5 Suppl 1):S1029-S1030.
- [17] Ihedioha U, Gravante G, Lloyd G, Sangal S, Sorge R, Singh B, Chaudhri S. Curative colorectal resections in patients aged 80 years and older: clinical characteristics, morbidity, mortality and risk factors. *Int J Colorectal Dis* 2013 Jul;28(7):941-7.
- [18] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-213.
- [19] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- [20] Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- [21] Levey AS, Coresh J, Greene T, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007 Apr;53(4):766-72. Epub 2007 Mar 1.
- [22] Piéroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, Carlier MC, Hanser AM, Cavalier E, Froissart M, Cristol JP; Société Française de Biologie Clinique. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta.* 2011 Nov 20;412(23-24):2070-5.
- [23] Tyler JA, Fox JP, Dharmarajan S, Silviera ML, Hunt SR, Wise PE, Mutch MG. Acute health care resource utilization for ileostomy patients is higher than expected. *Dis Colon Rectum.* 2014 Dec;57(12):1412-20.

- [24] Fish DR, Mancuso CA, Garcia-Aguilar JE, Lee SW, Nash GM, Sonoda T, Charlson ME, Temple LK. Readmission After Ileostomy Creation: Retrospective Review of a Common and Significant Event. *Ann Surg*. 2017 Feb;265(2):379-387.
- [25] Charlson ME, Ales KA, Pompei P, et al. A new method of classification of prognostic comorbidity for longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–383.
- [26] Paquette IM, Solan P, Rafferty JF, Ferguson MA, Davis BR. Readmission for dehydration or renal failure after ileostomy creation. *Dis Colon Rectum*. 2013 Aug;56(8):974-9.
- [27] Hayden DM, Pinzon MC, Francescatti AB, Edquist SC, Malczewski MR, Jolley JM, Brand MI, Saclarides TJ. Hospital readmission for fluid and electrolyte abnormalities following ileostomy construction: preventable or unpredictable? *J Gastrointest Surg*. 2013 Feb;17(2):298-303.
- [28] Nagle D, Pare T, Keenan E, Marcet K, Tizio S, Poylin V. Ileostomy pathway virtually eliminates readmissions for dehydration in new ostomates. *Dis Colon Rectum*. 2012 Dec;55(12):1266-72.

## ACUTE RENAL FAILURE IN ILEOSTOMY PATIENTS

Retrospective review of a significant event

### **ABSTRACT**

**Objective:** To determine the predictors of acute renal failure in new ileostomy patients based on a bicentric retrospective cohort.

**Background:** New ileostomates are known to potentially develop acute kidney injury (AKI) and thus imply increased readmissions compared to other digestive surgical population, but data on predictors are scarce.

**Methods:** A total of 919 records from two university affiliated hospitals were reviewed between 2013 and 2015 to identify predictors of AKI. The primary outcome was AKI defined by an increase of creatinine in a 48 hour period or the apparition of an oliguria. Multiple logistic regressions were performed to identify independent predictors.

**Results:** Overall, 261 patients underwent new ileostomy creation; 62% were males with a median age of 61 years, 61% had a colorectal cancer, 20% had IBD and 10% peritoneal carcinomatis; 61% underwent low anterior rectal resection, 16% colectomy and 17% ileo-caecal resection. Median length of stay was 11 days. Among the cohort, 23% of the patients presented an AKI (n=61) at a median of 28 days post discharge significantly increasing the number of hospital readmissions ( $p<0.001$ ). Independent predictors of AKI were dehydration (OR 40; 95% CI 6.9-328;  $p=0.0002$ ), Nice as institution of origin (OR 9.8; 95% CI 1.2-90;  $p=0.03$ ), high pre-operative serum creatinine (OR 1.07; 95% CI 1.03-1.12;  $p=0.003$ ), age (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.1;  $p=0.01$ ), a venous thromboembolic disease (OR 18; 95% CI 1.2-413;  $p=0.05$ ), dementia (OR 42; 95% CI 1.4-2159;  $p=0.04$ ), a low pre-operative eGFR estimated by the MDRD 175 formula (OR 1.03; 95% CI 1.006-1.06;  $p=0.02$ ) and a low anterior rectal resection (OR 8.9; 95% CI 1.5-66;  $p=0.02$ ). A colorectal cancer as an indication for the initial surgery (OR 0.05; 95% CI 0.005-0.3;  $p=0.002$ ) was a protective factor. Most AKI were not severe (5% intensive care unit hospitalization) and resolved by intravenous fluid replacement.

**Conclusion:** Acute kidney injury following ileostomy creation is frequent with dehydration and dementia being the strongest predictors. High risk patients should be targeted for improvement of post-operative results with preventive hydration measures.

**KEY WORDS :** Ileostomy, Acute kidney injury, Readmission, Dehydration

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

(Conseil national de l'ordre des médecins)

Au moment d'être admis(e) 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 et 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 les 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

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

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LES ILEOSTOMISES

Revue rétrospective d'un évènement significatif  
Thèse de Médecine, Nice 2017

### **RESUME**

**Objectif :** Déterminer les facteurs prédictifs d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients porteurs d'une iléostomie à partir d'une cohorte rétrospective bicentrique.

**Contexte :** Les iléostomies sont connues pour induire des IRA et augmenter les nombre de réadmissions comparé aux autres populations chirurgicales mais les données sur les facteurs prédictifs sont rares.

**Méthodes :** Un total de 919 dossiers cliniques issus de deux services hospitaliers universitaires français ont été revus entre 2013 et 2015. Le critère de jugement principal était la survenue d'une IRA définie par une augmentation de la créatininémie sur une période de 48 heures ou l'apparition d'une oligurie. Des régressions logistiques multiples ont été réalisées afin d'en identifier les facteurs prédictifs indépendants.

**Résultats :** 261 patients présentaient une première iléostomie sur la période ; 62% étaient des hommes avec un âge médian de 61 ans, 61% avaient un cancer colorectal, 20% une MICI et 10% une carcinose péritonéale ; 61% ont été traité par une résection rectale antérieure basse, 16% par une colectomie et 17% par une résection iléo-caecale. La durée d'hospitalisation médiane était de 11 jours. 23% des patients de la cohorte ont présenté une IRA (n=61) à une médiane de 28 jours post opératoire avec une augmentation significative du nombre de réadmissions ( $p < 0.001$ ). Les facteurs prédictifs indépendants d'IRA étaient une déshydratation (OR 40; 95% CI 6.9-328;  $p = 0.0002$ ), Nice en tant qu'institution d'origine (OR 9.8; 95% CI 1.2-90;  $p = 0.03$ ), une créatininémie préopératoire élevée (OR 1.07; 95% CI 1.03-1.12;  $p = 0.003$ ), l'âge (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.1;  $p = 0.01$ ), une maladie thrombo-embolique veineuse (OR 18; 95% CI 1.2-413;  $p = 0.05$ ), une démence (OR 42; 95% CI 1.4-2159;  $p = 0.04$ ), un eGFR MDRD 175 préopératoire bas (OR 1.03; 95% CI 1.006-1.06;  $p = 0.02$ ) et une résection rectale antérieure basse (OR 8.9; 95% CI 1.5-66;  $p = 0.02$ ). Un cancer colorectal en tant qu'indication chirurgicale princeps (OR 0.05; 95% CI 0.005-0.3;  $p = 0.002$ ) était un facteur protecteur. La plupart de IRA était peu sévère (5% de réadmission en unité de surveillance continue) et résolutive après réhydratation intraveineuse.

**Conclusion:** Une insuffisance rénale aiguë après la création d'une iléostomie est fréquente, une déshydratation et l'existence d'une démence en étant des facteurs prédictifs forts. Les patients à haut risque devraient être ciblés en vue de mesures préventives d'hydratation.

**MOTS-CLES:** Iléostomie, Insuffisance rénale aiguë, Réadmission, Déshydratation

### **JURY :**

Président : Pr BAQUE Patrick

Membres: Pr BENIZRI Emmanuel, Pr MOUROUX Jérôme, Pr HASSEN-KODJA Réda, Dr FAVRE Guillaume, Pr RULLIER Éric

**DATE DE LA SOUTENANCE :** 25 Septembre 2017