



**HAL**  
open science

# Incidence et facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë après chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale

Matthieu Rumbach

► **To cite this version:**

Matthieu Rumbach. Incidence et facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë après chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02333257

**HAL Id: dumas-02333257**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02333257>**

Submitted on 25 Oct 2019

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019

N ° 2019 - 86

**INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE  
D'INSUFFISANCE RENALE AIGÜE  
APRES CHIMIOThERAPIE HYPERTHERMIQUE  
INTRA-PERITONEALE**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE  
(DIPLOME D'ETAT)

ANESTHESIE REANIMATION

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE VENDREDI 6 SEPTEMBRE 2019  
PAR

**Matthieu RUMBACH**

Né le 04 juin 1989 à Strasbourg

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur Stéphanie MALAQUIN



À mon Maître et Président de Thèse

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Vice-Doyen et Assesseur du 2ème cycle

Chef du service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

*Je vous suis reconnaissant de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*Votre enseignement et votre accompagnement m'ont permis de m'épanouir dans cette spécialité qu'est l'Anesthésie-Réanimation.*

*Je vous remercie pour votre bienveillance et votre soutien à mon égard qui m'ont particulièrement touché.*

*Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*



À mon Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Anesthésie-réanimation)

Chef du Service d'Anesthésie

Co-Chef du pôle bloc opératoire

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Votre gentillesse ainsi que votre proximité des internes m'ont toujours touchées. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*



À mon Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence

*Je te suis reconnaissant d'avoir accepté d'être membre du jury.*

*J'ai eu la chance de te côtoyer à plusieurs reprises lors de mon parcours. Ton enseignement, ton savoir et sa transmission, ta bienveillance, ta disponibilité à tout moment et ton humanité envers chaque patient sont un exemple pour moi.*

*Je te remercie pour tes conseils qui me portent vers l'avant chaque jour.*

*Enfin, je te remercie pour le partage de ta culture, qu'elle soit végétale, animale ou alimentaire...ces discussions que nous avons ensemble sont toujours des moments agréables pour moi.*

*Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*



À mon Maître et Juge

**Monsieur le Professeur Charles SABBAGH**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

*Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.*

*La CHIP est un sujet passionnant et vous m'avez permis de le découvrir avec vous.*

*Je vous remercie de votre disponibilité pour mon travail et de votre gentillesse.*

*Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*



À mon Maître et Juge

**Madame le Docteur Stéphanie MALAQUIN**  
Praticien Hospitalier (Anesthésie-Réanimation)

*Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir invité à travailler avec toi.*

*Ces quelques mois n'ont pas été de tout repos mais ce fut un plaisir de monter ce travail avec toi, ton investissement et ta disponibilité sans faille.*

*Ma chef, puis ma momon, merci pour tout ce que tu m'as apporté au travail et dans la vie de tous les jours. Tu es devenue une personne précieuse pour moi de par notre complicité ou encore nos moments de rigolades et c'est un plaisir de savoir que je continuerai à te côtoyer ces prochaines années.*

*Sois assurée de mon profond respect et de mon entière amitié.*



## REMERCIEMENTS

*A mon père, qui m'a tellement donné. Ta volonté, ton charisme, ta gentillesse et ton savoir-vivre ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu nous as quittés bien trop tôt pour voir ce que je suis devenu et j'espère chaque jour que tu puisses être fier de moi.*

*A ma maman, la plus forte de toutes les mamans ! Tu as toujours été présente, à l'écoute et d'une aide précieuse. Tu as le cœur sur la main et me donne chaque jour l'envie d'aller plus loin.*

*A mon frère, Benoît, toujours proche, complice et aidant avec moi. Tu nous as fait découvrir Brune qui fait partie de notre famille et maintenant Garance qui illumine nos journées.*

*A mon tonton et ma tata, vous m'avez toujours apporté de l'affection et de la tendresse. A ma Mamama qui m'a appris ce qu'était l'humour, à ma grand-mère qui aimait transmettre son passé, les mémoires. A tonton René, tata Marguerite, Agathe, Christophe, Marraine, Jean Philippe, mes cousins et tous leurs enfants qui nous permettent de passer de bons moments Alsaciens, en famille, tous autour d'un bon repas.*

*A Magali, merci d'être là chaque jour à mes côtés. Ta gentillesse, ta douceur, ta sensibilité et ton soutien me portent constamment vers l'avant. Merci pour tous ces moments passés ensemble mais surtout ceux qui restent à venir.*

*A mes amis d'enfance bien trop éloignés de moi :*

*Quentin, le plus vieux copain, meilleur ami depuis l'âge de deux ans. Toutes ces années passées ensemble à tout partager, rires, pleurs, une belle histoire qui risque encore de durer quelques années...*

*Jibounet, le troisième de la clique. Tous les week-ends passés ensemble à refaire le monde, les fondues, les bonnes bouteilles. Ton parcours m'impressionne chaque jour et je te souhaite énormément de réussite.*

*Clément, musicien, théâtral, talentueux. Tu as passé avec brio beaucoup d'étapes dans ta carrière et j'attends la suite avec impatience.*

*Mathilde, petite chose suspecte...souriante, drôle. Merci de nous avoir fait découvrir Vincent et vos deux magnifiques fils. Bien trop loin de moi chaque jour à mon goût mais chaque retrouvaille nous permet d'oublier la distance.*

*Martine, la femme sourire et la femme rire. Merci de m'avoir appris ce qu'était un communiste de droite. Merci d'être chaque jour un rayon de soleil dans ma vie (PS : tu es la plus belle, la plus drôle, c'est toi que je préfère, bla-bla-bla...). A ton Pierrot qui me rappelle à tout moment que l'accent Franc Comtois existe bel et bien, une des plus belles personnes que tu as pu intégrer dans notre groupe.*

*Camille, mon amie de confiance, mon amie des soirées folles. Toujours douce et présente quand il le faut, une amitié qui m'est très chère.*

*Clotilde, Picasso, et ton Stéphane, petit LU<sup>®</sup>, une personne hors du commun, mais surtout une grande sensibilité qui nous rattache.*

*Clémentine, si loin d'ici. J'attends avec impatience le jour où tu reviendras. Tes histoires toujours aussi GENIALES et ton humour me manquent chaque jour. (PS : tu sais ce que fait un poussin de 300 kilos ?)*

*Marieke, voisine, copine, English teacher. Bientôt, nous aurons 40 ans...*

*Pamela et Sami. Pamela, la femme la plus forte que je connaisse, Sami, la douceur incarnée.*

*Odelia, miss boulettes. Continue, ça nous fera toujours rire...*

*Zang, combien d'heures passées à faire de la musique ensemble, du piano, de l'orgue, de la percussion, ô combien cela me manque aujourd'hui !*

*Mes amis de la faculté,*

*Charles, l'homme timide, compagnon de travail et épanoui à présent !*

*Aline, amie incroyable et indescriptible à la voix douce qui me permet de me rappeler qu'après trois heures de téléphone on a toujours encore des choses à se raconter !*

*Antoine et Clémentine, compagnons de la D4, couple modèle.*

*Bérénice, douceur, gentillesse et rires et bientôt maman ! Vivement !*

*Charlène, femme à lunettes !*

*Mes amis de Creil,*

*L'équipe de réanimation, Johanna, David, Audrey, Anaïs, Romain, Brice, Thierry (Monsieur Poirrier), mister Farnos, Estelle pour m'avoir permis de me sentir bien à Creil et passer 6 mois agréables.*

*A Frédéric Cateloy, médecin hors pair qui m'a enfin fait découvrir l'anesthésie et le plaisir de la pratiquer.*

*Aux sages femmes du troisième, le général, Angélique et son tempérament si calme, Alexandra et sa douceur. Mention spéciale à Amandine, tu m'as permis de me sentir un peu plus chez moi en Picardie, tu m'as accueilli chez toi, tu m'as montré ce qu'était la force et le courage dans la vie, ne change jamais.*

*Aux Saint Quentinois,*

*Dr Cassetto, l'homme qu'il faut rencontrer un jour dans sa vie pour se rendre compte que tout est possible, JM Guilbert, Simon Marx. Les infirmières et les IADES, Alban, David, Marie, Delphine et tous ceux que j'oublie.*

*A l'équipe de Réa CTV,*

*Toute l'équipe paramédicale qui m'a permis de surmonter ces 6 mois passionnants et difficiles. Une pensée particulière à Caroline et Papagena qui me réveillaient en chantonnant le matin.*

*Mona, j'ai tant d'affection pour toi. Tu as toujours été de bon conseil et bienveillante envers moi. Merci pour toutes ces gardes ensemble à travailler, rigoler et parler pendant de longues heures !*

*Patricia, toujours de bon conseil également avec un humour qui me convient parfaitement. Les gardes d'apocalypses mais toujours avec le sourire. Notre complicité compte beaucoup pour moi.*

*A l'équipe de Réa chirurgicale*

*Toutes mes petites infirmier(e)s, aides-soignant(e)s et ASH que j'ai tant séquestrés, Gégé, Maminou et mes trois fidèles secrétaires. Beaucoup de moments passés ensemble, la journée, la nuit en garde, le week-end, ils ont été drôles, douloureux et tristes parfois mais surtout ils nous ont permis de nous rapprocher. A celles et ceux qui ne travaillent plus en réanimation et que j'ai pu côtoyer dans le service et à l'extérieur. Aux médecins de la réanimation chirurgicale, Stéphanie (tu as déjà ton mot là haut) ; Tintin (allias Papou) votre humour et votre rire ; Nacim ton savoir, ton humour et l'organisation des balades en vélo ; Léonie pour m'avoir appris ce qu'était le calme incarné et le fait de ne jamais élever la voix ; Norik, mon bel arménien, ton savoir, ta trottinette, ta ponctualité et ton amitié ; PYM mon futur compagnon de blagues.*

*A la famille réanimation,*

*Ils se reconnaîtront, merci de m'avoir accepté à vos côtés et de m'avoir permis de me sentir plus à l'aise dans mon travail et au quotidien dans cette belle région Picarde... Tous ces moments de rigolades me réjouissent à chaque fois et j'espère en connaître bien d'autres.*

*A l'équipe de Neuro Réanimation*

*Une équipe soudée où il fait bon vivre. Merci de m'avoir accepté chez vous pendant trois mois. Il ne me reste dans mon esprit que des moments agréables de mon passage dans le service. Aux médecins, Mr Jeanjean, Alexis, Benoît, Sébastien, Fanny. A Sophie, petite secrétaire rigolote !*

*Aux équipes du bloc opératoire :*

*IADES, IBODES, Brancardiers, AS, Chirurgiens, merci de m'avoir accepté tel que je suis.*

*Aux Anesthésistes qui m'ont permis de progresser et de m'épanouir*

*Ghada, Edouard, Philippe, Stéphane, Marie, Matthieu, Yann, Volker, Vincent, Medhi, Abdel, Béatrix, Ben, Rachid, Anis, Youssef, Bruno, et d'autres que j'oublie probablement.*

*A ma secrétaire préférée, Gabrielle, bureau de détente, bureau d'écoute, bureau de services en tout genre, bureau des confidences. Aux secrétaires des CPA et Gaëlle, merci de m'avoir supporté.*

*Aux équipes du SAMU, IADES, infirmiers, médecins, ARM, ambulanciers, Julien, Virginie, Christophe, Renaud, Thomas, Gilles, Manu, Matthieu, Etienne, Gérald...Merci pour ces bons moments passés ensemble.*

*Aux équipes du cardio à Bordeaux*

*Toutes les équipes, infirmières, aides-soignantes, ASH. Les médecins, Alain Rémy qui me fait rêver par sa personnalité et son sens clinique ; Astrid, celle qui a changé ma vie pendant 6 mois, comme une sœur, une confidente, proche, rassurante, toujours les bons mots, une personnalité hors du commun, un savoir incroyable, un sublime maniement de l'échographie (une vraie reine), tu as marqué ma vie professionnelle et personnelle et sache que je t'en serai à jamais reconnaissant ; Nathalie, Hamid, Julien, Juliette, Coicoi, Bruno, Gaspard.*

*A maman MAGE, la femme qui avait la vie la plus passionnante, qui m'a souvent remis un petit coup de boost quand je me sentais seul à Bordeaux, à la prochaine chez Alfredo.*

*Aux chirurgiens qui m'ont marqué de toutes les manières possibles que ce soit par leur sympathie et ou leurs qualités humaines et chirurgicales :  
Maxime, Flavien, M. Reix, Laurent, Nasser, Baptiste.*

*Aux mes deux colocataires*

*Alexandre, une belle rencontre en premier semestre devenu un ami. Un an dans le même appartement, au calme et au chaud à partager beaucoup (trop) de moments. Des vacances ensemble dans le sud-ouest, que de bons souvenirs.*

*Marc Antoine, l'homme qui savait garder son calme. Spécialiste du lancer de piles, fan inconditionnel de rap français féminin des années 2000, excellent cuisinier, danseur et chanteur.*

*A mes co-internes*

*David Gilles, l'homme qui ne savait pas écrire mon prénom. Sensible et toujours présent quand il le faut, merci de me compter dans tes amis. Embrasse Chaton.*

*Pierre, humour et gentillesse incarnés,*

*Loïc, calme et serein, écolo du bloc,*

*Guillaume et son charisme,*

*Elodie et sa conduite sportive sur la route ou les trottoirs,*

*Céline, ton rire, ton sourire, ta bonne humeur en continu,*

*Laura, notre maman,*

*Dimitri, homme sensible aux belles chemises,*

*Clément, voyageur du ciel,*

*Marlène pour nous avoir supporté moi et David ; Benjamin, celui avec qui j'ai tant ri pendant mes gardes en réa ; Amaury, grand machin ; Emeline, petite chose ; Chloé et nos grandes discussions ; Marine et son petit sourire en coin ; Léo dont je ne comprends pas le régime alimentaire ; Yohan, l'homme qui m'a appris ce que voulait dire « garder son sang froid » ; Lina et sa douceur légendaire ; Julie, Sofiane, Rayan, Guillaume et Barnabé.*

*Abdelilah, co-interne de la neuro réanimation, Adrien, Matthieu, Medhi, Alexis, Sarah, Cyrielle, EliZa, Monsieur VIART Chri chri d'amour, Mario (mais où es tu ?), Thomas.*

*Mes anciens co-internes devenus plus grands,*

*Romain de Bock (t'es beau), Ottilie, Marie Anais, Florent, Chloé, Caroline LAI (mon petit rayon de soleil), Alexis, Anne Sophie.*

*Enfin, aux amis Amiénois,*

*Lauranne, amie puis colocataire, ta capacité à ne rien faire m'impressionnera toujours, que de bons moments ensemble, j'ai hâte de rencontrer « la suite »*

*Ivan, un ami dévoué, avec un humour inimitable, ta gentillesse et ta douceur que ce soit entre nous ou au travail me touchent toujours.*

*Adriane, la personne qui parlait plus que moi, toujours présente également. Tu représentes le rire et le sourire pour moi. Quel beau couple vous formez avec Ivan. Ne partez jamais bien loin de moi.*

*Aurélien, mon grand chirurgien préféré, aidant, compréhensif, gentil, vaillant. Une nouvelle vie s'annonce pour toi et te permettra de t'épanouir.*

*Simon, Ninon et saucisson, amis des repas, des soirées, des apéros... Quelle belle rencontre avec vous. A quand les enfants ?!*

*A ma Sabrina, tu incarnais la gentillesse, le sourire, la bonne humeur et le courage. J'aurai voulu partager ce moment avec toi. Ensemble, nous avons construit une solide amitié, une belle confiance entre nos moments de confidences et les moments de détente. Tu avais le cœur sur la main, tu me manques tellement.*

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>18</b>
<b>ABREVIATIONS</b>	<b>19</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>21</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>23</b>
Recueil de données	23
Gestion péri-opératoire	24
Analyse statistique	25
<b>III. RESULTATS</b>	<b>26</b>
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>31</b>
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>37</b>
<b>RESUME</b>	<b>42</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>43</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>45</b>

## **ABBREVIATIONS**

ADH : Antiduetic Hormone

AKI: Acute Kidney Injury

ASA: American society of anesthesiologists

CCR : Chirurgie de cytoréduction

CHIP : Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale

CP : Carcinose péritonéale

HIPEC: Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy

HTA: Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IGS 2 : Index de gravité simplifié 2

IMC: Indice de masse corporelle

IRA : Insuffisance rénale aiguë

MDRD: Modification of diet in renal disease

TLR4 : Toll-like receptors 4

AIVOC : Anesthésie intra veineuse à objectif de concentration



## I. Introduction

La carcinose péritonéale (CP) a souvent été considérée comme un stade palliatif des cancers digestifs ou gynécologiques. Elle correspond à une dissémination de cellules cancéreuses à la surface du péritoine.

Depuis le début des années 1980, plusieurs équipes ont porté un intérêt à une nouvelle procédure thérapeutique associant une chirurgie de cyto-réduction (CCR) combinée à un bain de Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP). Cette procédure a permis d'ouvrir une nouvelle perspective, curative, dans le traitement des CP, en association avec une chimiothérapie intraveineuse. L'objectif de cette intervention est de traiter deux aspects de la pathologie cancéreuse : une partie macroscopique en réséquant toute tumeur ou nodule visible par le chirurgien et une partie microscopique, par le bain de CHIP, visant à éradiquer les cellules tumorales résiduelles, non visibles à l'œil nu.

Cette intervention chirurgicale reste toutefois associée à une forte morbidité et mortalité (1). Il est une volonté quotidienne, commune aux chirurgiens et aux anesthésistes réanimateurs d'en améliorer la gestion péri-opératoire. Différentes voies de travail en ce sens font l'objet chaque année de publications.

La procédure combinée CCR CHIP possède plusieurs caractéristiques propres qui se distinguent des autres chirurgies abdominales majeures. La CCR est une procédure longue, agressive, souvent associée à une exérèse importante de tissus et d'organes. A cause d'une laparotomie élargie et prolongée, elle expose à une déperdition hydro-électrique importante, une vasodilatation et des désordres ioniques. La CHIP est quant à elle responsable de difficultés de régulation thermique, de toxicité propre à chaque molécule de chimiothérapie mais aussi d'un déséquilibre hydro-électrique important en fonction du soluté utilisé pour le bain de chimiothérapie. Ces mécanismes physiopathologiques peuvent être inducteurs d'insuffisance rénale aiguë (IRA) en postopératoire.

Peu de travaux se sont intéressés à l'incidence et aux facteurs de risque de survenue d'une IRA en postopératoire d'une CCR associée à une CHIP.

En effet, l'IRA est responsable d'une augmentation des coûts hospitaliers, de la durée de séjour, de la morbidité et de la mortalité (2). Avant la création de la classification KDIGO (Annexe 1), l'IRA était souvent sous-évaluée du fait d'une hétérogénéité de définition, ce qui explique la grande variabilité des chiffres d'incidence de l'IRA (3). D'autre part, l'intérêt était principalement porté sur les IRA sévères nécessitant une épuration extra-rénale. Cependant, plusieurs équipes ont montré que même une faible élévation de la créatinine pouvait être responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité (2). En réanimation, elle concernerait 30 à 57% des patients (4–6). En postopératoire de chirurgie abdominale, l'IRA serait présente dans 13% des cas (7,8).

Peu d'études se sont intéressées à la survenue de l'IRA en postopératoire d'une CCR et CHIP. Cata et al. ont rapporté une incidence de 21,3% d'IRA chez des patients traités de cette façon (9). Dans les études portant sur la morbidité globale en postopératoire d'une CHIP, le taux d'IRA était estimé entre 1 et 40,4% (6,10 –12).

L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence de l'IRA chez les patients opérés d'une CCR avec CHIP, ainsi que les facteurs de risque associés à la survenue d'une IRA.

## II. Matériels et Méthodes

Nous avons effectué une étude de cohorte rétrospective sur dossier médical incluant les patients ayant subi une CCR avec CHIP entre Septembre 2014 et Mars 2019 au Centre Hospitalier Universitaire Amiens Picardie. Les patients ayant été opérés par exérèse sans CHIP et ceux dont la base de données était incomplète ont été exclus de l'analyse.

Les données ont été extraites des logiciels DxCare<sup>®</sup> MEDASYS, Exacto<sup>®</sup> MEXYS SA HEALTH TECHNOLOGY et Clinisoft<sup>®</sup> Critical Care GE Healthcare en combinant les données des consultations (oncologique, préopératoire et pré-anesthésique), les bilans biologiques (internes et/ou externes), les compte-rendus opératoires et les courriers d'hospitalisation.

### Recueil de données

Les données suivantes ont été recueillies :

- Données démographiques : âge, poids, sexe, taille, indice de masse corporelle (IMC).
- Comorbidités médicales : HTA, créatinine préopératoire et clairance rénale calculée selon MDRD (13) (« The Modification of Diet in Renal Disease »), diabète, score de Charlson (14), score ASA (15), score de McCabe (16), score IGS 2 (17).
- Traitement à domicile : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, diurétiques.
- Données cancérologiques : type de cancer primitif.
- Données peropératoires : score PCI (18), durée d'intervention, molécule de chimiothérapie utilisée en peropératoire, type et quantité de produits utilisés pour le remplissage vasculaire, utilisation de produits sanguins labiles, utilisation de catécholamines en peropératoire.
- Données postopératoires :
  - o durée d'intubation,
  - o survenue de complications hémodynamiques (utilisation et durée de noradrénaline en postopératoire), hémorragiques (transfusion de produits sanguins labiles, état de choc hémorragique), pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire aiguë, ré-intubation), infectieuses (pneumopathie, péritonite, sepsis défini par une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection avec un score de SOFA $\geq$ 2 (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score), choc septique

défini par l'association d'un sepsis avec la nécessité d'introduire de la noradrénaline pour maintenir une pression artérielle moyenne  $\geq 65$ mmHg et des lactates  $> 2$ mmol/L malgré une correction appropriée d'une hypovolémie)) (19),

- complications chirurgicales selon classification de CLAVIEN DINDO (20) (reprises chirurgicales, abcès, éviscération, fistule, iléus ou gastro-parésie, syndrome occlusif, hémorragie, fistule pancréatique).
- Données pronostiques : les durées d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital.

La survenue d'une IRA a été déterminée à l'aide des critères KDIGO (3) en recueillant la créatininémie et la diurèse quotidiennes. La valeur la plus élevée de créatininémie et le débit urinaire le plus bas entre J0 et J7 ont été utilisés pour définir le degré d'IRA. L'IRA est définie par un stade KDIGO supérieur ou égal à 1.

#### Gestion péri-opératoire

Tous les patients étaient opérés sous anesthésie générale. L'induction était réalisée à la discrétion de l'anesthésiste en utilisant une combinaison d'opioïde (Sufentanil, Remifentanil), d'hypnotique (Propofol ou Etomidate) et d'un curare (Cisatracurium ou Rocuronium). Après intubation oro-trachéale, l'entretien était réalisé grâce à l'administration d'agents volatiles (Desflurane ou Sévoflurane) ou à l'aide d'un module d'AIVOC (Propofol et Rémifentanil ou Sufentanil) et de bolus de curares (Cisatracurium ou Rocuronium). Une antibioprophylaxie par 2 grammes de Céfazoline était administrée à chaque patient. Chaque patient était surveillé à l'aide d'un moniteur enregistrant la fréquence cardiaque, la pression artérielle invasive, la saturation pulsée en oxygène, la température centrale et la capnographie expirée. Chaque patient était équipé d'un cathéter de monitoring de la pression artérielle et d'une sonde urinaire.

Les fluides utilisés en peropératoire correspondaient à des cristalloïdes (sérum salé isotonique 0,9%<sup>®</sup>, Ringer Lactate<sup>®</sup>, Ringer<sup>®</sup>) ou des colloïdes (Voluven<sup>®</sup>, Gélofusine<sup>®</sup>) administrés par l'anesthésiste en accord avec les données de monitoring hémodynamique. Des prélèvements sanguins réguliers étaient effectués pour monitorer le pH, la pO<sub>2</sub>, la pCO<sub>2</sub>, la lactatémie, la glycémie et la natrémie. La transfusion de produits sanguins labiles était laissée au choix de l'anesthésiste.

Toutes les procédures étaient effectuées par le même chirurgien. La molécule utilisée pour le bain de CHIP était choisie conjointement par le chirurgien et l'oncologue ; le bain de CHIP était constitué de sérum salé 0,9% ou de sérum glucosé 5% puis était chauffé à une température de 42-43° Celsius pendant une durée de 30 minutes selon la technique du « ventre ouvert ». En postopératoire, les patients étaient admis dans le service de réanimation chirurgicale pour surveillance. L'analgésie était contrôlée par une analgésie péridurale et/ou l'association de différents antalgiques (Paracetamol, Nefopam, Tramadol, Morphine, Ketamine) en fonction de l'Echelle Numérique estimée par le patient.

#### Analyse statistique

Les patients étaient répartis en deux groupes selon la survenue ou non d'IRA selon la définition précédemment citée.

Les variables qualitatives étaient exprimées en valeurs absolues et pourcentages et les variables quantitatives en médianes et intervalles interquartiles. Les données qualitatives étaient comparées par le test non paramétrique exact de Fischer ou Chi2 selon l'effectif théorique et les données quantitatives par le test de Mann Whitney. Les variables significativement différentes entre les deux groupes avec une valeur de  $p < 0,10$  étaient intégrées dans une analyse de régression logistique binaire après avoir vérifié l'absence de colinéarité entre elles par le test de corrélation de Pearson. Les variables significativement associées à la survenue d'une IRA étaient celles retrouvées avec  $p < 0,05$  en analyse multivariée. Une courbe ROC pour le modèle prédictif logistique a ensuite été construite. Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était SPSS (IBM®).

### III. Résultats

Cinquante patients ont été inclus entre septembre 2014 et mars 2019, parmi lesquels 22 (44%) ont développé un IRA alors que 28 (66%) ont maintenu une fonction rénale normale. Sept patients (14%) ont développé une IRA de grade KDIGO 1, 9 (18%) de grade KDIGO 2 et 6 (12%) de grade KDIGO 3. Un seul patient a nécessité un recours à une épuration extra rénale (classée KDIGO 3).

Le type de cancer n'influe pas la survenue d'IRA postopératoire. La majorité des sujets inclus (36 patients, 72%) étaient atteints d'un cancer colorectal. Les autres tumeurs étaient ovarienne (4 patients, 8%), gastrique (3 patients, 6%), grêlique (2 patients, 4%), des voies biliaires (2 patients, 4%), appendiculaire (1 patient, 2%) ou un mésothélium (1 patient, 2%).

Les caractéristiques démographiques, la fonction rénale préopératoire et les données oncologiques et peropératoires étaient similaires entre les deux groupes (tableaux 1 à 5).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques.

Insuffisance Rénale Aiguë			
Données	Oui (n=22)	Non (n=28)	p
Age (années)	63 (12)	57 (16)	0,17
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 (8)	24 (6)	0,06
< 25	7 (32)	16 (57)	0,08
25 à 30	8 (36)	9 (32)	0,75
> 30	7 (32)	3 (11)	0,08
Sexe (H/F)	10 (45) / 12 (55)	10 (36) / 18 (64)	0,49
IGS2	35 (19)	33 (16)	0,20
MacCabe	2 (1)	2 (0)	0,23
Charlson	10 (2)	9 (1)	0,52
Diabète	4 (18)	5 (18)	1
HTA	9 (41)	12 (43)	0,89
IEC / Sartan	7 (32)	8 (29)	0,80
Diurétique	2 (9)	2 (7)	1
Albumine (g/l)	39,6 (5,8)	42,6 (4,3)	0,11

n = nombre de patients. Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentages) et les variables quantitatives en médianes (intervalle interquartile).

IMC : Indice de Masse Corporelle ; H/F : Homme / Femme ; IGS2 : Index de Gravité simplifié 2 ; ASA : American Society of Anesthesiologists ; HTA : Hypertension Artérielle ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.

Tableau 2 : Fonction rénale préopératoire.

Insuffisance Rénale Aiguë			
Données	Oui (n=22)	Non (n=28)	p
Créatinine (µmol/l)	64,6 (15)	65 (23)	0,99
Clairance MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	94,5 (14,75)	97 (35)	0,62

n = nombre de patients. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (intervalle interquartile).  
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease.

Tableau 3 : Caractéristiques de la tumeur, chimiothérapies pré et peropératoires.

Insuffisance Rénale Aiguë			
Données	Oui (n=22)	Non (n=28)	p
Score PCI	4 (7)	5 (9)	0,68
Oxaliplatine	17 (77)	20 (71)	0,64
Mitomycine	5 (23)	8 (29)	0,64
Chimiothérapie IV associée	22 (100)	26 (93)	-
Chimiothérapie préopératoire	21 (95)	25 (89)	0,62

n = nombre de patients. Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentages) et les variables quantitatives en médianes (intervalle interquartile).  
PCI : Peritoneal Cancer Index. IV : Intra-veineuse

L'utilisation de cisplatine n'était pas associée à une augmentation de l'IRA en comparaison avec la mitomycine (p=0,75).

Tableau 4 : Type de cancer primitif

Insuffisance Rénale Aiguë			
Données	Oui (n=22)	Non (n=28)	p
Colo-rectal	16 (73%)	20 (71%)	1
Gastrique	2 (9%)	1 (4%)	0,58
Ovarien	2 (9%)	2 (7%)	1
Grêlique	1 (5%)	1 (4%)	1
Cholangiocarcinome	1 (5%)	1 (4%)	1
Appendiculaire	0	1 (4%)	1
Mésothéliome	0	1 (4%)	1

n = nombre de patients.

Tableau 5 : Données peropératoires.

Insuffisance Rénale Aiguë			
Données	Oui (n=22)	Non (n=28)	p
Remplissage vasculaire (ml/kg/h)	10 (6)	11 (4)	0,19
Transfusion	1 (5)	1 (4)	1
Perfusion de colloïdes	5 (23)	9 (29)	0,89
Noradrénaline	13 (59)	20 (71)	0,36
Durée d'intervention (minutes)	480 (60)	420 (120)	0,15

n = nombre de patients. Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentages) et les variables quantitatives en médianes (intervalle interquartile).

Les données de surveillance postopératoire et les complications étaient semblables en dehors de la survenue d'un sepsis postopératoire (tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : Données de surveillance postopératoire

Insuffisance Rénale Aiguë			
Données	Oui (n=22)	Non (n=28)	p
Durée de noradrénaline (heures)	0,5 (15,75)	0 (0,25)	0,07
Recours à la noradrénaline	11 (50)	7 (24)	0,068
Durée de ventilation (heures)	5 (3,75)	6 (10,25)	0,71
Remplissage vasculaire à J0	7 (32)	15 (54)	0,21
Somme des drains à J0 (millilitres)	1148 (1779)	1335 (1117)	0,79
Transfusion	4 (18)	4 (14)	0,72

n = nombre de patients. Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentages) et les variables quantitatives en médiane (intervalle interquartile). J0 : Jour d'admission.

Tableau 7 : Complications postopératoires

Insuffisance Rénale Aiguë			
Données	Oui (n=22)	Non (n=28)	p
Chirurgicale	15 (8)	17 (61)	0,59
Clavien Dindo III-IV	12 (55)	11 (39)	0,28
Hémorragie	2 (9)	1 (4)	0,57
Choc hémorragique	1 (5)	1 (4)	1
Sepsis	9 (41)	4 (14)	0,03*
Choc septique	3 (14)	0	0,143
Pneumopathie	4 (18)	1 (4)	0,15
Péritonite	4 (18)	1(4)	0,15

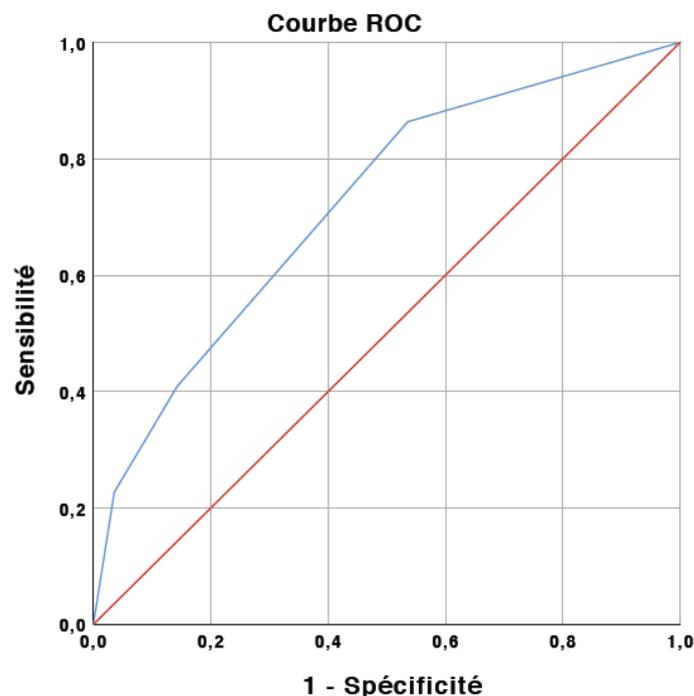
n = nombre de patients. Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentages) et les variables quantitatives en médianes (intervalle interquartile).\* : valeur de p significative (<0,05)

La durée de séjour en réanimation des patients ayant présenté une IRA avait tendance à être plus longue : 6,5 jours (8) *versus* 5 (1),  $p=0,06$ . La durée de séjour hospitalier était quant à elle significativement plus longue : 18 jours (16) *versus* 15 (5),  $p=0,05$ .

Les 5 variables suivantes ont été rentrées dans le modèle multivarié en l'absence de colinéarité entre elles : indice de masse corporelle ( $IMC < 25$  et  $IMC > 30$ ), nécessité de recours à la noradrénaline postopératoire, durée de perfusion de noradrénaline en postopératoire, survenue d'un sepsis. L'analyse de régression montrait que la survenue d'un sepsis en postopératoire était significativement associée à l'IRA postopératoire (OR 5,661, 95% IC (1,269-25,249),  $p=0,023$ ). L' $IMC < 25$  était à l'inverse un facteur protecteur de survenue d'IRA (OR 0,257 95% IC (0,069-0,957),  $p = 0,043$ ).

La probabilité prédite logistique a été illustrée par une courbe ROC. L'aire sous la courbe a été retrouvée telle que  $AUC=0,721$  (IC95% (0,578-0,863),  $p = 0,008$ ) (Figure 1).

Figure 1: Courbe ROC de probabilité prédite d'IRA



## IV. Discussion

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë en postopératoire d'une CCR avec CHIP était de 44% dans notre étude. Nous avons objectivé que les patients présentant une IRA en postopératoire présentaient également significativement plus d'épisodes de sepsis ( $p=0,03$ ) et que leur durée d'hospitalisation était allongée ( $p=0,05$ ).

L'IRA en postopératoire de CHIP était significativement associée avec le sepsis en analyse multivariée. Par ailleurs, un  $IMC < 25$  était retrouvé comme facteur protecteur.

La force de notre étude réside dans plusieurs points : le rassemblement des données a pu être largement exhaustif à l'aide des logiciels Clinisoft® et Dx Care® qui ont offert une grande précision sur le recueil des urines, les bilans sanguins, les constantes vitales et l'utilisation (type, posologie, durée d'administration) des médicaments de réanimation. La totalité des CHIP a été effectuée par le même chirurgien dans notre centre et nous a permis d'éliminer de fait un biais de sélection.

L'incidence de l'IRA dans notre étude est élevée en comparaison à la littérature. D'autres études rapportent des taux d'IRA variant de 1% à 40,4%. Les études de Kusamura et al., (21) et Glehen et al., (10) rapportent de faibles pourcentages d'IRA postopératoire (respectivement 5% et 1,3%) mais les critères diagnostiques d'insuffisance rénale utilisés n'étaient pas définis. L'étude de Cata et al., (9), qui se rapproche de notre travail par son schéma, retrouvait une incidence de 21,3%. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous avons pris en compte soit le taux de créatinine, soit le débit urinaire soit les deux pour définir la survenue d'une IRA.

La relation entre l'IRA et diurèse per et postopératoire est un phénomène discuté dans plusieurs études. Lors d'une anesthésie générale, la baisse de pression artérielle est responsable d'une stimulation du système sympathique, du système rénine angiotensine et d'une augmentation de l'ADH résultant en une rétention d'eau et de sodium (22). Ainsi, plusieurs équipes ont considéré que la diminution du débit urinaire postopératoire était un phénomène physiologique et que ce critère ne devait pas être pris en compte dans le diagnostic de l'IRA (23,24). L'étude de Hahn et al., (25) montrait que lors d'une anesthésie générale, la clairance rénale était abaissée de sorte qu'un fluide administré était éliminé à un

taux de 5 à 15% contrairement à des sujets sains éveillés pour lesquels le taux d'élimination était de 40 à 75%. A l'opposé, plusieurs études ont montré que l'utilisation du débit urinaire pour définir l'IRA était associée à une augmentation de la sensibilité de son diagnostic, donc à une meilleure prédiction de la mortalité en rapport. Ils insistent donc sur son utilisation pour diminuer la mortalité et la durée de séjour hospitalier (26–29).

Dans notre étude, sur les 22 IRA diagnostiquées, 16 (72%) l'ont été sur des critères de débit urinaire, 2 (9%) sur des critères de créatinine et 4 (18%) sur les deux. Pour les IRA diagnostiqués sur des critères de débit urinaire, elles survenaient en moyenne à J3 postopératoire. Cela a donc confirmé notre choix de prendre en compte le débit urinaire dès J1 postopératoire.

Le sepsis représente une des principales étiologies de dégradation de la fonction rénale en réanimation avec une proportion de 40 à 50% des cas (1). Notre étude a objectivé une association significative entre l'IRA postopératoire et le sepsis. Ainsi se posait la question de savoir si le sepsis était la cause de la dysfonction rénale chez nos patients. Dans 37% des cas, le sepsis précédait ou se déclarait de manière simultanée à l'IRA. Dans les 63% des cas restants, le sepsis survenait après l'IRA. L'hypothèse d'une IRA induite par la CHIP a ainsi été soulevée. En 2016, Coccolini et al., (30) avait montré que les taux des molécules de l'inflammation telles que l'IL6 et la procalcitonine variaient significativement durant la procédure. L'augmentation de leurs concentrations pendant la CHIP suggérait que la procédure pouvait être assimilée à un sepsis expérimental, partageant les mêmes caractéristiques : collapsus hémodynamique avec altération de la perfusion tissulaire, nécessité d'expansion volémique et d'un support vasopresseur, création d'un troisième secteur, dysrégulation thermique, hyperglycémie et élévation cytokinique. Ainsi, le modèle de choc hyperdynamique peropératoire pourrait aussi être responsable d'une dégradation de la fonction rénale. L'objectif de la réanimation postopératoire sera donc de rétablir l'homéostasie après cette agression non infectieuse. Considérant les effets de l'hyperthermie sur l'immunité innée, un travail expérimental récent chez la souris a montré une surexpression des récepteurs Toll like 4 (TLR4) induite par une hyperthermie. Les TLR4, principaux médiateurs de l'immunité innée dans le sepsis induit par les bacilles Gram négatifs peuvent aussi être à l'origine de dommages tissulaires collatéraux chez l'hôte, tels que l'IRA (31). L'intérêt de l'étude des TR4 dans cette procédure de CHIP pourrait être une piste de recherche expérimentale.

Notre analyse a montré également qu'un IMC < 25 était un facteur protecteur quant à la survenue d'une IRA. Nous n'avons pas retrouvé de données concernant le rôle protecteur d'un IMC < 25 sur la fonction rénale.

*A contrario*, la littérature concernant l'IMC et la survenue d'IRA s'enrichit en raison de l'augmentation de l'incidence de l'obésité (32,33). Plusieurs facteurs expliquent l'accroissement du risque d'IRA avec l'augmentation du poids : les comorbidités telles que le diabète, la dyslipidémie, l'HTA ou bien encore des conséquences physiopathologiques de l'obésité sur le rein (augmentation du débit de filtration glomérulaire, protéinurie, sclérose localisée (34)). Par ailleurs, l'utilisation du poids réel chez des patients obèses pourrait contribuer à sur-diagnostiquer l'IRA lors de l'application des critères d'oligurie (35). L'association entre obésité et IRA dans notre étude n'a pu être démontrée, probablement par manque de puissance, d'autant plus que l'IMC médian dans notre population totale était mesuré à 25kg/m<sup>2</sup> (valeurs interquartiles 21,72 - 28,74).

Les choix de la molécule de chimiothérapie intra-péritonéale et de la technique impactent aussi la survenue d'une IRA. Entre 2015 et 2018, c'est l'Oxaliplatine qui était la molécule utilisée dans les bains de CHIP. Depuis 2018, la Mitomycine est plus largement utilisée dans notre centre. Notre population présente donc une hétérogénéité sur la molécule utilisée : 26% de Mitomycine et 74% de Cisplatine. La Cisplatine est reconnue pour avoir un effet néphrotoxique. Son élimination rénale et sa possible accumulation au sein des tubules rénaux pourraient provoquer une mort des cellules tubulaires et aboutir à une diminution du débit de filtration glomérulaire (36). De plus, les posologies de Cisplatine utilisées dans les bains de CHIP sont fortement supérieures aux posologies utilisées en intra veineux. Notre analyse ne retrouvait cependant pas d'association entre la survenue d'IRA et l'utilisation de Cisplatine comme molécule pour le bain de CHIP en comparaison à la Mitomycine. Les données de la littérature restent également controversées quant à sa néphrotoxicité dans le cadre des CHIP (11,37). Cette discordance pourrait probablement s'expliquer par le principe même de la CHIP : l'instillation d'une molécule de chimiothérapie dans la cavité péritonéale permet une augmentation de la concentration de la molécule ainsi qu'une amélioration de sa cytotoxicité au contact direct des cellules cancéreuses. Cependant, son passage systémique se voit diminué en raison d'une clairance péritonéale faible résultant donc en une diminution des effets secondaires systémiques (38,39).

L'hyperthermie possède des propriétés intéressantes sur le plan tumoral. Elle provoque une mort des cellules tumorales et une augmentation de la cytotoxicité des chimiothérapies utilisées pour la CHIP. Cependant, elle induit une dégradation de la fonction rénale : élévation de l'urée et de la créatinine sanguine après une augmentation de plus de 2 degrés Celsius (40), stase vasculaire, dilatation des capillaires glomérulaires (41), diminution du débit sanguin rénal (42). Dans notre étude, le bain de CHIP était limité à une durée de 30 minutes, bien que nous n'ayons pas connaissance du délai à partir duquel la fonction rénale s'altère après une hyperthermie.

Les limites de cette étude sont l'effectif limité (responsable d'un manque de puissance) et son caractère rétrospectif. Par ailleurs, en raison de données manquantes per ou préopératoires, nous n'avons pu analyser le lien entre IRA et pertes sanguines peropératoires ou encore entre IRA et pré albumine préopératoire. Ces deux facteurs ont été identifiés comme des facteurs de risque de morbidité et mortalité en postopératoire d'une CHIP (43,44).

Les épisodes d'hypotensions peropératoires, même de courte durée, peuvent être responsables d'IRA en postopératoire de chirurgie majeure non cardiaque (45,46). Les procédures de CCR et CHIP sont associées de manière récurrente à des épisodes d'hypotension peropératoires. L'inflammation ou encore le bain hyperthermique sont responsables d'une diminution des résistances artérielles et nécessitent fréquemment l'utilisation de catécholamines en peropératoire (47,48). Il a été nécessaire d'introduire de la noradrénaline en peropératoire au décours d'épisodes d'hypotension chez 33 patients, soit 66%. De plus, la gestion et le monitoring hémodynamique peropératoire laissés au libre choix de l'anesthésiste ont pu créer un biais de confusion certain.

## V. Conclusion

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë en postopératoire d'une CCR avec CHIP était de 44% dans notre étude. Le sepsis a été identifié comme facteur de risque de la survenue d'une IRA alors qu'un IMC normal a été retrouvé comme un facteur protecteur. La durée d'hospitalisation des patients atteints d'IRA était significativement allongée, impliquant probablement un surcoût des soins de santé.

L'élaboration d'un protocole de prise en charge anesthésique peropératoire est une piste d'amélioration quant à la prévention de l'IRA dans notre structure et fait l'objet d'une recherche future. D'un point de vue expérimental, l'analyse du profil inflammatoire per et postopératoire de ces patients pourrait être une voie de recherche intéressante pour préciser les phénomènes immunologiques induits par cette procédure.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Terzi C, Arslan NC, Canda AE. Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: where are we now? *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 21;20(39):14371–80.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *JASN*. 2005 Nov 1;16(11):3365–70.
3. KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2:1–138.
4. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1411–23.
5. Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Bellomod R, Calzavacca P, Cartin-Ceba R, et al. Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol*. 2015;41(1):81–8.
6. Arjona-Sánchez A, Cadenas-Febres A, Cabrera-Bermon J, Muñoz-Casares FC, Casado-Adam A, Sánchez-Hidalgo JM, et al. Assessment of RIFLE and AKIN criteria to define acute renal dysfunction for HIPEC procedures for ovarian and non ovarian peritoneal malignances. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jun;42(6):869–76.
7. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med*. 2016 Apr;42(4):521–30.
8. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jun;67(6):872–80.
9. Cata JP, Zavala AM, Van Meter A, Williams UU, Soliz J, Hernandez M, et al. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(5):538–44.
10. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol*. 2003 Oct;10(8):863–9.
11. Ye J, Ren Y, Wei Z, Peng J, Chen C, Song W, et al. Nephrotoxicity and long-term survival investigations for patients with peritoneal carcinomatosis using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin: A retrospective cohort study. *Surg Oncol*. 2018 Sep;27(3):456–61.

12. Sin EI-L, Chia CS, Tan GHC, Soo KC, Teo MC-C. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(6):690–5.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461–70.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
15. ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
16. McCABE WR, Jackson GG. Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med*. 1962 Dec 1;110(6):847–55.
17. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
18. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359–74.
19. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
20. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
21. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, et al. Impact of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Systemic Toxicity. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep 10;14(9):2550–8.
22. Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin Angiotensin System Antagonists and Anesthesia: *Anesthesia & Analgesia*. 1999 Nov;89(5):1143–55.
23. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*. 2015 Dec;115 Suppl 2:ii3-14.
24. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, Storey RJ, Ehrenfeld WK, Poler SM, et al. Intraoperative Urinary Output Does Not Predict Postoperative Renal Function in Patients Undergoing Abdominal Aortic Revascularization: Survey of Anesthesiology. 1985 Apr;29(2):130-131.
25. Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):470–81.

26. Quan S, Pannu N, Wilson T, Ball C, Tan Z, Tonelli M, et al. Prognostic implications of adding urine output to serum creatinine measurements for staging of acute kidney injury after major surgery: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2049–56.
27. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2231–8.
28. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):509–15.
29. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int*. 2011 Oct;80(7):760–7.
30. Coccolini F, Corbella D, Finazzi P, Brambillasca P, Benigni A, Prussiani V, et al. Time course of cytokines, hemodynamic and metabolic parameters during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Minerva Anesthesiol*. 2016 Mar;82(3):310–9.
31. Anderberg SB, Luther T, Frithiof R. Physiological aspects of Toll-like receptor 4 activation in sepsis-induced acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(3):573–88.
32. Druml W, Metnitz B, Schaden E, Bauer P, Metnitz PGH. Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2010 Jul;36(7):1221–8.
33. Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Annals of Intensive Care*. 2018 Feb 9;8(1):22.
34. Suneja M, Kumar AB. Obesity and perioperative acute kidney injury: a focused review. *J Crit Care*. 2014 Aug;29(4):694.e1-6.
35. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):757–69.
36. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney International*. 2008 May 1;73(9):994–1007.
37. Naffouje SA, Tulla KA, Chorley R, Armstrong N, Salti GI. Acute kidney injury increases the rate of major morbidities in cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 Nov;35:163–8.
38. Van der Speeten K, Stuart OA, Chang D, Mahteme H, Sugarbaker PH. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jul;68(1):147–56.
39. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1978 Jan;62(1):1–11.

40. Mustafa S, Elgazzar AH, Essam H, Gopinath S, Mathew M. Hyperthermia alters kidney function and renal scintigraphy. *Am J Nephrol.* 2007;27(3):315–21.
41. Vlad M, Ionescu N, Ispas AT, Giuvărășteanu I, Ungureanu E, Stoica C. Morphological changes during acute experimental short-term hyperthermia. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51(4):739–44.
42. Badoer E. Role of the hypothalamic PVN in the regulation of renal sympathetic nerve activity and blood flow during hyperthermia and in heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Apr;298(4):F839-846.
43. Hansson J, Graf W, Pählman L, Nygren P, Mahteme H. Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2009 Feb 1;35(2):202–8.
44. Bartlett EK, Meise C, Roses RE, Fraker DL, Kelz RR, Karakousis GC. Morbidity and mortality of cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy: outcomes from the ACS NSQIP database. *Ann Surg Oncol.* 2014 May;21(5):1494–500.
45. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthes.* 2013 Sep 1;119(3):507–15.
46. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015 Sep;123(3):515–23.
47. Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open “coliseum technique.” *Ann Surg Oncol.* 2000 May;7(4):296–300.
48. Mavroudis C, Alevizos L, Stamou KM, Vogiatzaki T, Eleftheriadis S, Korakianitis O, et al. Hemodynamic Monitoring During Heated Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy Using the FloTrac/Vigileo System. *Int Surg.* 2015 Jun;100(6):1033–9.



## RESUME

**Introduction :** L'insuffisance Rénale Aiguë (IRA) est une complication postopératoire fréquente associée à une forte morbidité et mortalité. Peu d'études se sont intéressées à la survenue d'IRA en postopératoire d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP). Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque d'IRA en postopératoire d'une CHIP.

**Matériels et Méthodes :** Cette étude rétrospective effectuée au CHU d'Amiens visait à collecter les données péri-opératoires des patients ayant bénéficié d'une CHIP. L'IRA était définie à l'aide des critères KDIGO. La créatinine sanguine et la diurèse postopératoire étaient recueillies quotidiennement entre J0 et J7. Les données ont été comparées par les tests de Fischer, Chi2 et Mann Whitney. Une analyse de régression logistique binaire a permis d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une IRA.

**Résultats :** Entre 2014 et 2019, 50 patients ont été inclus. L'incidence de l'IRA était de 44%. 7 (14%) KDIGO 1; 9 (18%) KDIGO 2 et 6 (12%) KDIGO 3. Les patients avec IRA présentaient plus de sepsis ( $p=0,03$ ) et leur durée d'hospitalisation était allongée ( $p=0,05$ ). La survenue d'un sepsis était un facteur associé à l'IRA : OR 5,661, 95% IC (1,269- 25,249),  $p = 0,023$ . L'IMC  $< 25$  était un facteur protecteur : OR 0,257 95% IC (0,069- 0,957),  $p = 0,043$ .

**Conclusion :** L'incidence de l'IRA en postopératoire de CHIP était de 44%. La durée d'hospitalisation des patients atteints d'IRA était allongée, impliquant probablement un surcoût de soins de santé. Le sepsis était un facteur de risque indépendamment associé à la survenue d'une IRA alors qu'un IMC normal apparaissait comme un facteur protecteur.

**Mots clés :** Atteinte rénale aigüe ; Chimiohyperthermie intrapéritonéale ; Facteurs de risque ; Incidence ; Chirurgie générale ; Oncologie

## ABSTRACT

**Background :** Acute Kidney Injury (AKI) is a frequent postoperative complication associated with high morbidity and mortality. A few studies have investigated the occurrence of postoperative AKI after an Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC). The aim of this study was to assess incidence and risk factors of AKI after HIPEC.

**Methods:** This retrospective study performed at the University Hospital of Amiens collected perioperative data of patients who underwent HIPEC. AKI was defined by the KDIGO criteria. Serum creatinine and urine output after HIPEC were collected daily between D0 and D7. Data were compared by Fisher test, Chi2 and Mann Whitney. A binary logistic regression analysis identified the factors associated with the occurrence of AKI.

**Results:** Between 2014 and 2019, 50 patients were included. Incidence of AKI was 44%. 7 (14%) KDIGO 1; 9 (18%) KDIGO 2; 6 (12%) KDIGO 3. Patients with AKI had more sepsis ( $p=0,03$ ) and the length of stay at the hospital was increased ( $p=0,05$ ). The occurrence of sepsis was a factor associated with AKI: OR 5.661, 95% CI (1.269-25.249),  $p = 0.023$ . BMI  $<25$  was a protective factor: OR 0.257 95% CI (0.069-0.957),  $p = 0.043$ .

**Conclusion:** The incidence of postoperative AKI after HIPEC was 44%. The length of hospital stay for patients with AKI was increased, probably involving in additional health care costs. Sepsis was a risk factor independently associated with the occurrence of AKI, whereas a normal BMI appeared to be a protective factor.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy; Risk factors; Incidence; General surgery; Oncology



## ANNEXE

### *Annexe 1: Classification KDIGO*

	<b>Créatininémie</b>	<b>Débit urinaire</b>
1	1,5 à 1,9 x créatinine de base ou Augmentation de 26,5µmol/L	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 heures
2	2,0 à 2,9 x créatinine de base	< 0,5 mL/kg/h ≥ 12 heures
3	3,0 x créatinine de base ou Augmentation de 353,6µmol/L Ou Epuration Extra rénale Ou Chez patients < 18 ans, diminution du DFG < 35 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3 mL/kg/h ≥ 24 heures ou Anurie ≥ 12 heures

KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2:1–138.

## RESUME

**Introduction :** L'insuffisance Rénale Aiguë (IRA) est une complication postopératoire fréquente associée à une forte morbidité et mortalité. Peu d'études se sont intéressées à la survenue d'IRA en postopératoire d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP). Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque d'IRA en postopératoire d'une CHIP.

**Matériels et Méthodes :** Cette étude rétrospective effectuée au CHU d'Amiens visait à collecter les données péri-opératoires des patients ayant bénéficié d'une CHIP. L'IRA était définie à l'aide des critères KDIGO. La créatinine sanguine et la diurèse postopératoire étaient recueillies quotidiennement entre J0 et J7. Les données ont été comparées par les tests de Fischer, Chi2 et Mann Whitney. Une analyse de régression logistique binaire a permis d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une IRA.

**Résultats :** Entre 2014 et 2019, 50 patients ont été inclus. L'incidence de l'IRA était de 44%. 7 (14%) KDIGO 1; 9 (18%) KDIGO 2 et 6 (12%) KDIGO 3. Les patients avec IRA présentaient plus de sepsis ( $p=0,03$ ) et leur durée d'hospitalisation était allongée ( $p=0,05$ ). La survenue d'un sepsis était un facteur associé à l'IRA : OR 5,661, 95% IC (1,269- 25,249),  $p = 0,023$ . L'IMC < 25 était un facteur protecteur : OR 0,257 95% IC (0,069- 0,957),  $p = 0,043$ .

**Conclusion :** L'incidence de l'IRA en postopératoire de CHIP était de 44%. La durée d'hospitalisation des patients atteints d'IRA était allongée, impliquant probablement un surcoût de soins de santé. Le sepsis était un facteur de risque indépendamment associé à la survenue d'une IRA alors qu'un IMC normal apparaissait comme un facteur protecteur.

**Mots clés :** Atteinte rénale aigüe ; Chimiohyperthermie intrapéritonéale ; Facteurs de risque ; Incidence ; Chirurgie générale ; Oncologie

## ABSTRACT

**Background :** Acute Kidney Injury (AKI) is a frequent postoperative complication associated with high morbidity and mortality. A few studies have investigated the occurrence of postoperative AKI after an Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC). The aim of this study was to assess incidence and risk factors of AKI after HIPEC.

**Methods:** This retrospective study performed at the University Hospital of Amiens collected perioperative data of patients who underwent HIPEC. AKI was defined by the KDIGO criteria. Serum creatinine and urine output after HIPEC were collected daily between D0 and D7. Data were compared by Fisher test, Chi2 and Mann Whitney. A binary logistic regression analysis identified the factors associated with the occurrence of AKI.

**Results:** Between 2014 and 2019, 50 patients were included. Incidence of AKI was 44%. 7 (14%) KDIGO 1; 9 (18%) KDIGO 2; 6 (12%) KDIGO 3. Patients with AKI had more sepsis ( $p=0,03$ ) and the length of stay at the hospital was increased ( $p=0,05$ ). The occurrence of sepsis was a factor associated with AKI: OR 5.661, 95% CI (1.269-25.249),  $p = 0.023$ . BMI <25 was a protective factor: OR 0.257 95% CI (0.069-0.957),  $p = 0.043$ .

**Conclusion:** The incidence of postoperative AKI after HIPEC was 44%. The length of hospital stay for patients with AKI was increased, probably involving in additional health care costs. Sepsis was a risk factor independently associated with the occurrence of AKI, whereas a normal BMI appeared to be a protective factor.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy; Risk factors; Incidence; General surgery; Oncology