



HAL
open science

Facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë en postopératoire de chirurgie cardiaque : étude ancillaire de l'étude Cardiox

Eliza Goldberg

► **To cite this version:**

Eliza Goldberg. Facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë en postopératoire de chirurgie cardiaque : étude ancillaire de l'étude Cardiox. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03275121

HAL Id: dumas-03275121

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03275121v1>

Submitted on 30 Jun 2021

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 2021

N°2021-59

**FACTEURS DE RISQUE D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE
EN POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE.
ETUDE ANCILLAIRE DE L'ETUDE CARDIOX.**

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

ANESTHESIE-REANIMATION

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 14 JUIN 2021

PAR

ELIZA GOLDBERG

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Monsieur le Professeur Alexandre MEBAZAA

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Pierre HUETTE

A mon Maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef du service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie-Réanimation dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus.

Veillez trouver par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Alexandre MEBAZAA

Professeur d'Anesthésie-Réanimation Université de Paris,
Chef du Département Anesthésie-Réanimation du Groupe Hospitalier Saint Louis –
Lariboisière – Fernand Widal
Directeur de l'Unité INSERM « MASCOT » (U 942)

Vous acceptez de juger ce travail et je vous en remercie sincèrement.

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury. Merci pour votre soutien et votre disponibilité tout au long de mon cursus.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence

Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Vous acceptez de juger ce travail et je vous en remercie sincèrement.

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury. Merci pour votre bienveillance, votre humanité et l'accessibilité dont vous avez fait preuve tout au long de mon internat. Merci pour votre encadrement en réanimation et pour la qualité de l'enseignement de notre spécialité et plus particulièrement de l'hémodynamique.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître et directeur,

Monsieur le Docteur Pierre HUETTE

Praticien hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Merci de m'avoir attribué ta confiance en me proposant ce travail. Merci pour ta disponibilité et ton encadrement. Tu es un réel modèle à la fois sur le plan professionnel et humain.

Sois assuré de mon profond respect et de mon amitié.

Remerciements

Ma famille, mes amis, mes chefs, mes co-internes, les équipes para-médicales, merci de m'avoir accompagnée avec bienveillance dans ce long chemin, de jeune étudiante à docteur. Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Tout simplement Merci !

TABLE DES MATIERES

Liste des Abréviations.....	14
Introduction.....	15
Matériel et Méthode.....	18
Résultats.....	21
Discussion.....	25
Conclusion.....	30
Bibliographie.....	31
Résumé.....	34

Liste des abréviations

AINS : Anti Inflammatoire Non Steroïdien

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASC : Aire Sous la Courbe

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CEC : Circulation Extra Corporelle

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DFG: Débit Filtration Glomérulaire

DNID : Diabète Non Insulino Dépendant

EPO : Érythropoïétine

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FeVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

NAD : Noradrénaline

PAC : Pontage Aortocoronarien

PAM : Pression Artérielle Moyenne

SCA : Syndrome Coronarien Aigue

VIS : Vasoactive Inotropic Score

I – INTRODUCTION

A – Contexte

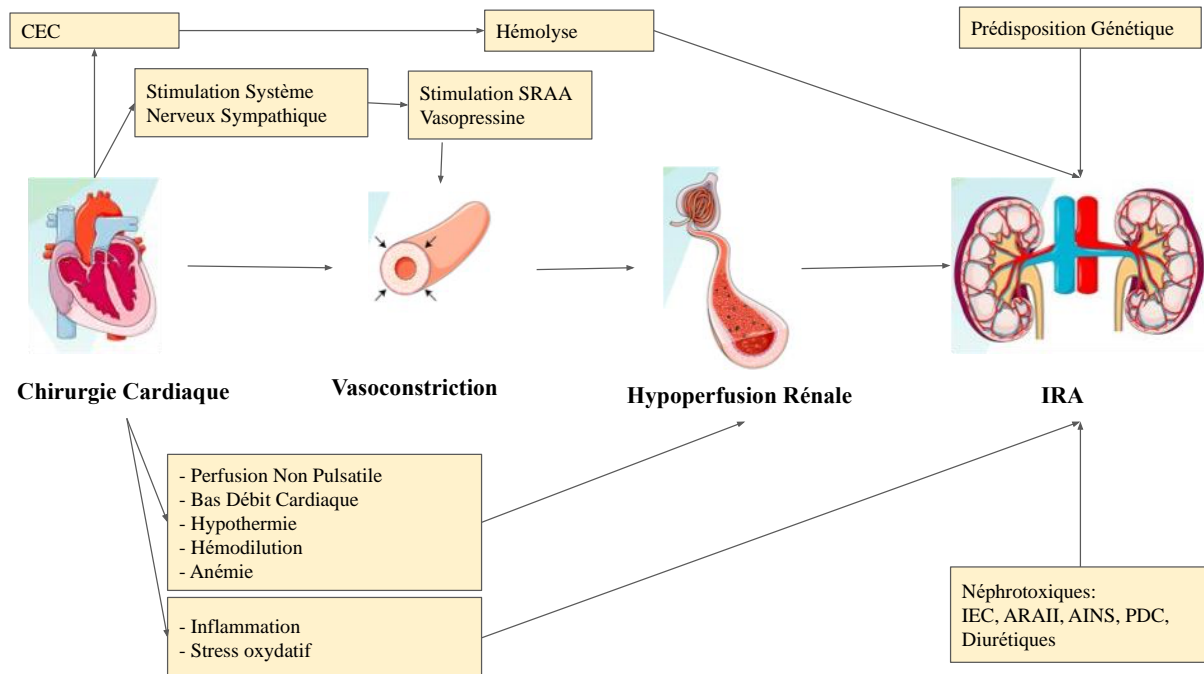
En France, la chirurgie cardiaque représente environ 40000 patients opérés par an. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente et grave après une chirurgie cardiaque (1). L'IRA post opératoire peut augmenter la mortalité précoce et avoir également un impact sur la survie à long terme des patients (1). De plus, elle prolonge la durée de séjour des patients, et donc augmente les dépenses de santé. A l'état physiologique, si la pression artérielle baisse, un système d'autorégulation rénale permettant le maintien du débit de filtration glomérulaire (DFG) se met en place par une vasodilatation des artérioles pré-glomérulaires et par une vasoconstriction des artérioles post-glomérulaires (rénine, angiotensine II). Lorsque ce système est dépassé par une chute du débit cardiaque ou une baisse de la pression de perfusion, il existe une stimulation sympathique avec sécrétion de vasopressine, une activation du système rénine-angiotensine qui entraîne une rétention de Na⁺, sécrétion de potassium (par l'Aldostérone), une rétention d'H₂O par sécrétion d'ADH par le lobe postérieur de l'hypophyse (2). A forte concentration, l'angiotensine, provoque une vasoconstriction systémique, et donc une vasoconstriction de l'artériole afférente, ce qui diminue le DFG. L'hypoperfusion rénale secondaire à une hypotension prolongée au cours de la période péri-opératoire a été longtemps considérée comme la principale cause d'IRA après une chirurgie cardiaque (1). D'autres facteurs pourraient jouer un rôle dans la réduction du débit sanguin rénal entraînant une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) comme l'hypothermie et la non-pulsatilité de la CEC conduisant à une vasoconstriction préférentiellement corticale (2). La physiopathologie de l'IRA en post-opératoire de chirurgie cardiaque est multifactorielle. Il existe probablement une hémolyse induite par la circulation extra corporelle (CEC), des lésions endothéliales dues au phénomène d'ischémie-reperfusion et un stress oxydatif (Figure 1) (1)(3)(4)(5)(6).

En post-opératoire de chirurgie cardiaque, certains facteurs de risques d'insuffisance rénale aiguë ont été décrits comme l'âge, l'insuffisance rénale chronique (IRC) pré-opératoire, le temps de clampage aortique supérieur à 140 minutes et l'hypotension post-opératoire (1).

Certaines études retrouvent l'anémie et la transfusion per-opératoire comme associées au risque d'IRA postopératoire (6).

Le syndrome vasoplégique en chirurgie cardiaque est une insuffisance circulatoire aigue caractérisée par une hypotension artérielle persistante nécessitant un traitement thérapeutique par vasopresseur. Cet état est caractérisé par un index cardiaque conservé ou élevé, et une baisse des résistances vasculaires systémiques (7)(8)(9)(10). Ce syndrome conduit à une perfusion tissulaire inadéquate avec une acidose métabolique. Les patients qui le développent après une chirurgie cardiaque courent un risque plus élevé de défaillance multiviscérale, présentent une durée d'hospitalisation plus longue et une mortalité accrue (11). L'administration de noradrénaline est actuellement considérée comme le traitement de première ligne du choc vasoplégique (11). Ce traitement a des effets bénéfiques comme l'augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM) sans augmentation concomitante de la fréquence cardiaque. L'index cardiaque est augmenté en raison à la fois d'une modification du tonus vasculaire veineux par vasoconstriction veineuse (stimulation des récepteurs alpha adrénergiques) augmentant ainsi le retour veineux et une augmentation de la contractilité myocardique en agissant sur les myocytes cardiaques (stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques β_1) (12). Certains travaux ont retrouvé des effets secondaires de la noradrénaline tel que l'ischémie myocardique, les troubles du rythme cardiaque et potentiellement une hypoperfusion rénale par vasoconstriction de l'artère afférente et efférente rénale (11)(13)(14). D'ailleurs, certains auteurs se sont intéressés à l'utilisation d'autres catécholamines comme la vasopressine en postopératoire de chirurgie cardiaque afin de prévenir l'insuffisance rénale aigue (11). La vasopressine favorise la vasoconstriction par d'autres voies de signalisation (récepteurs à l'arginine) non utilisées par la noradrénaline ; augmentant la réponse vasculaire aux catécholamines, avec un effet cardioprotecteur et néphroprotecteur (11).

Figure 1 : Physiopathologie de l'IRA en post opératoire de chirurgie cardiaque



IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; *ARAII* : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II, *AINS* : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdiens, *PDC* : Produit de Contraste

Actuellement, nous savons que la noradrénaline entraîne une vasoconstriction artérielle systémique mais peu de données existent sur l'implication de l'utilisation périopératoire de noradrénaline dans la survenue d'insuffisance rénale aiguë postopératoire.

Localement, au CHU d'Amiens, aucun travail ne s'est intéressé aux facteurs de risques d'IRA en post opératoire de chirurgie cardiaque.

B – Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail était d'étudier les facteurs de risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

Nous souhaitons également évaluer si l'utilisation de noradrénaline était associée à l'insuffisance rénale aiguë.

II - MATERIEL ET METHODE

A – Éthique

Nous réalisons une étude ancillaire à partir d'une étude prospective déjà publiée. Nous avons repris la base de données prospective et bi centrique de l'étude Cardiox (15). Ce protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique indépendant local (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II, Amiens, France ; référence 2015-A01621) le 26 novembre 2015. Cette étude a respecté la déclaration d'Helsinki concernant les principes éthiques en recherche médicale impliquant les êtres humains. Tous les patients ont reçu un consentement éclairé, écrit, avant la procédure chirurgicale.

B – Étude Cardiox

L'objectif de cette étude était de démontrer que l'hyperoxie permettait de diminuer les épisodes de fibrillations atriales post opératoires et la morbidité cardio-vasculaire après une chirurgie cardiaque avec une CEC. C'est un essai clinique ouvert randomisé sur deux centres (Amiens et Dijon). Les patients ont été inclus de juin 2016 à octobre 2018. Les 330 patients inclus étaient divisés en 2 groupes. Dans le premier groupe, l'objectif était une PaO₂ inférieure à 150mmHg avec une saturation veineuse en oxygène supérieure à 70% pendant la CEC. Dans le deuxième groupe la FiO₂ était à 100% pendant la CEC. Le critère de jugement principal était l'apparition d'épisodes de Fibrillation Atriale Post Opératoire, de Fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire dans les quinze jours post opératoire. Le critère de jugement secondaire était l'apparition d'un événement cardio-vasculaire (MACCE : Mortalité hospitalière, insuffisance rénale aigue, arrêt cardiaque récupéré, accident vasculaire cérébral, ischémie mésentérique) dans les 15 jours post opératoire. Les résultats montrent que l'hyperoxie peropératoire n'était pas associée à l'incidence des épisodes d'arythmies post opératoires ni la morbidité cardio-vasculaire après une chirurgie cardiaque avec CEC.

D – Population d'étude

Il s'agit d'une étude prospective et observationnelle, réalisée au CHU d'Amiens dans le service de Réanimation Cardio-Thoracique et Vasculaire. La population d'étude était les patients admis pour une chirurgie cardiaque programmée sous CEC (pontage aortocoronarien, remplacement valvulaire, chirurgie combinée) et âgés de plus de 18 ans. Les critères de non inclusion étaient : patient mineur, grossesse en cours, patients sous tutelle, présence d'un pacemaker, hypothermie peropératoire, refus de participation, chirurgie de la crosse aortique, sepsis préexistant (endocardite), chirurgie en urgence.

E – Méthodologie

Les données démographiques, peropératoires et postopératoires, ont été recueillies de manière prospective. Le critère de jugement était la survenue d'une insuffisance rénale aigue (Classification KDIGO ≥ 1) dans les 15 jours postopératoires. Pour définir une IRA au moins KDIGO 1, il faut la présence d'au moins 1 des 3 critères : augmentation de la créatinine plasmatique $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ en 48 heures ; augmentation de la créatinine plasmatique d'au moins 1,5 fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours ; ou une diurèse $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 h. La classification KDIGO est utilisée pour caractériser la gravité d'une IRA, selon le tableau suivant (16).

Tableau 1. Classification de l'IRA selon les critères KDIGO

Stade	Créatinine Plasmatique	Diurèse
1	$\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant $\geq 12\text{h}$
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique $\geq 354\mu\text{mol/L}$ ou mise en route de l'épuration extra-rénale	$< 0,3\text{ml/kg/h}$ pendant $\geq 24\text{h}$ ou anurie pendant $\geq 12\text{h}$

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre « créatinine plasmatique » et « diurèse » (16)

E – Données recueillies

Par ailleurs, les données démographiques suivantes ont été recueillies : l'âge, le genre, l'indice de masse corporelle, les antécédents médicaux dont le diabète, l'Hypertension Artérielle (HTA), l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), l'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) définie par un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) de base inférieure à 60 ml/min, le Syndrome Coronarien Aigu (SCA) défini par des ondes Q à l'ECG ou des séquelles à l'échographie cardiaque.

De plus, les données préopératoires suivantes ont été recueillies : la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de base, la créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), le type d'intervention chirurgicale (pontage aortocoronarien, remplacement valvulaire ou chirurgie combinée) et l'EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) pour évaluer le risque cardiaque chirurgical.

Les données peropératoires suivantes ont été recueillies : la durée de CEC et de clampage aortique (en minutes), le débit moyen per CEC (ml/min), le nombre de culots de globules rouges transfusés, la PAM moyenne per opératoire (mmHg), Saturation Veineuse Centrale en Oxygène (ScV02), Hémoglobine (g/dL).

Pour les catécholamines, nous avons choisi de recueillir la dose cumulée de noradrénaline dans les 48 premières heures (mg).

F - Analyse statistique

Les données sont exprimées en moyennes (\pm écart type), médianes (25-75^{le}) ou en nombre et pourcentage. Nous avons réalisé un test de régression logistique univarié testant les facteurs prédictifs d'IRA. L'ajustement de Bonferroni a été utilisé pour ajuster les valeurs p. Les variables avec $p \leq 0,15$ dans les tests univariés ont été incluses dans le modèle de régression logistique multivarié. Une valeur $p < 0,05$ indique une signification statistique dans le modèle multivarié.

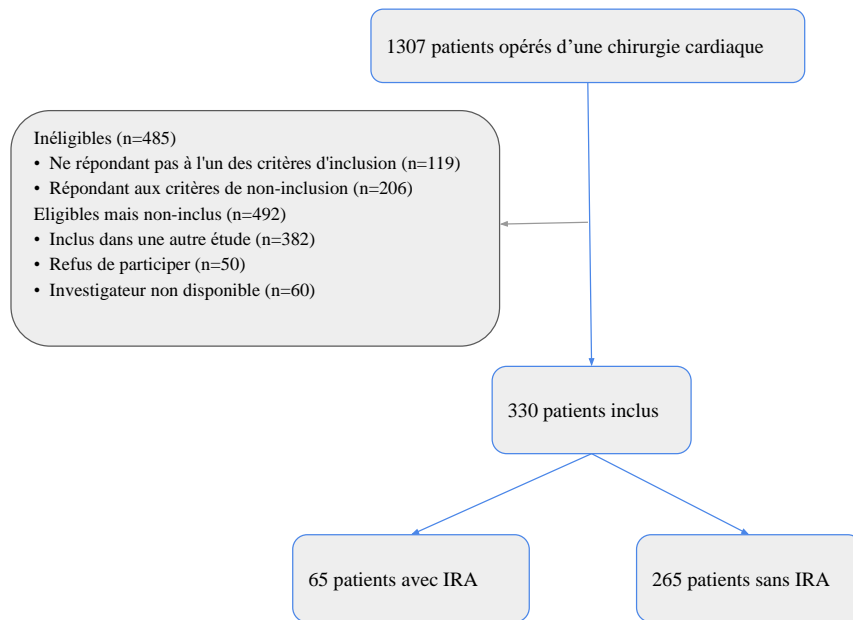
Pour la courbe ROC, le test de qualité d'ajustement de Hosmer-Lemeshow a indiqué un bon étalonnage par une valeur de $p > 0,05$.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec IBM® SPSS® Statistique 22 (IBM).

III – RESULTATS

De juin 2016 à octobre 2018, 1307 patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque. Au cours de cette période, 485 patients étaient inéligibles, 492 étaient éligibles mais 330 patients ont été inclus. 65 ont présenté une IRA au moins KDIGO 1 (19,7%), 265 n'ont pas présenté de défaillance rénale. Le flow chart est présenté en figure 2.

Figure 2 : Diagramme de flux.



Descriptif de la population (Tableau 2)

L'âge moyen était de 68 ans [61.00, 73.00] dans le groupe sans IRA et de 69 ans [63.00, 74.00] dans le groupe avec IRA. 74,7% sont des hommes dans le groupe sans IRA et 78,5% dans le groupe avec IRA, un IMC de 27,01 [23.88, 30.99] dans le groupe sans IRA et 27,88 [25.24, 31.23] avec IRA. Les 2 groupes étaient comparables sur les antécédents de comorbidités (Diabète Non Insulino Dépendant, Hypertension artérielle, Syndrome Coronarien Aiguë et Accident Vasculaire Cérébral) sauf sur les antécédents d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC). Il n'existait aucune différence entre les deux groupes sur les indications opératoires et le type de chirurgie réalisée.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la population de l'étude

Variables	Absence d'insuffisance rénale aigue n=265	Insuffisance rénale aigue n=65	p	Bonferroni*
Age (Années)	68.00 [61.00, 73.00]	69.00 [63.00, 74.00]	0.298	1
Sexe masculin	198 (74.7)	51 (78.5)	0.530	1
Indice de masse corporelle (kg.m ⁻²)	27.01 [23.88, 30.99]	27.88 [25.24, 31.23]	0.291	1
Insuffisance rénale chronique	17 (6.6)	13 (20.0)	0.002	0.040
Diabète	65 (25.2)	21 (32.3)	0.247	1
Hypertension artérielle	150 (58.1)	39 (60.0)	0.786	1
Syndrome coronarien aigu	54 (20.9)	19 (29.2)	0.155	1
Accident vasculaire cérébral	19 (7.4)	3 (4.6)	0.436	1
FeVG préopératoire (%)	60.00 [53.00, 66.25]	60.00 [54.50, 69.00]	0.753	1
Type de chirurgie			0.681	1
Aorte ascendante	3 (1.2)	0 (0.0)		-
Combinée	29 (11.4)	10 (15.4)		-
Pontage coronarien	77 (30.2)	14 (21.5)		-
Chirurgie valvulaire associée à aorte ascendante	7 (2.7)	2 (3.1)		-
Euroscore II	3.47 [2.02, 7.18]	4.06 [2.69, 9.45]	0.071	1
Durée de CEC (min)	93.00 [68.75, 122.00]	104.00 [60.50, 141.50]	0.040	0.800
Durée de clampage aortique (min)	69.00 [50.00, 91.00]	66.00 [44.50, 96.00]	0.213	1
ScVO2 (%)	78.76 [73.45, 83.52]	78.75 [74.17, 84.98]	0.770	1
Débit moyen per CEC (ml/min)	5025.26 [4476.00, 5360.00]	5092.22 [4619.08, 5514.33]	0.431	1
Pression artérielle moyenne (mmHg)	68.62 [62.75, 73.00]	65.72 [60.90, 73.38]	0.306	1
Hémoglobine peropératoire (g.dl ⁻¹)	9.88 [8.99, 10.91]	9.55 [8.54, 10.94]	0.599	1
Transfusion peropératoire	29 (11.4)	16 (24.6)	0.007	0.140
Dose cumulée de noradrénaline dans les 48 premières heures (mg)	0.00 [0.00, 0.50]	1.05 [0.00, 7.26]	0.0003	0.006

Les données sont présentées en nombre (pourcentage) ou en moyenne avec intervalle de confiance. Nous avons réalisé un test univarié testant les facteurs prédictifs associés à la survenue d'insuffisance rénale aigue. L'ajustement de Bonferroni a été utilisé pour ajuster les valeurs p. Après ajustement, les variables avec $p \leq 0,15$ dans les tests univariés ont été inclus dans le modèle de régression logistique multivarié.

AVC : Accident Vasculaire Systémique. **IMC** : indice de masse corporelle, **FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche, **SCA** : Syndrome Coronarien Aigu, **PAM** : Pression Artérielle Moyenne, **CEC** : Circulation Extra Corporelle, **ScVO2** : Saturation Veineuse Centrale en Oxygène.

Résultats (Tableau 2, Tableau 3 et Figure 3)

Le temps de clampage et la PAM per opératoire moyenne étaient non différents entre les deux groupes.

La dose cumulée de noradrénaline était significativement plus élevée dans le groupe IRA (Tableau 2). Dans le groupe sans IRA, la dose de NAD était de 0.00 mg [0.00, 0.50]; alors que dans le groupe avec IRA, la dose de NAD était de 1.05mg [0.00, 7.26] ($p=0.006$).

Dans le groupe avec IRA postopératoire, l'antécédent d'insuffisance rénale chronique était significativement plus élevé 13 (20.0%) patients contre 17 (6.6%) dans le groupe sans IRA postopératoire ($p = 0,04$) (Tableau 2).

La durée de CEC est différente entre les 2 groupes en analyse univarié ($p=0,04$) mais non significative après ajustement de Bonferroni.

La transfusion est un facteur de risque d'IRA en analyse univarié ($p=0,140$), cependant, en analyse multivariée, la transfusion peropératoire n'a pas d'impact sur la survenue d'IRA en post opératoire de chirurgie cardiaque ($p=0,059$).

En analyse multivariée, l'antécédent d'insuffisance rénale chronique et la dose de noradrénaline étaient associés à l'insuffisance rénale aiguë avec respectivement OR 3.22 [1.38-7.53], $p=0.007$ et OR 1.05 [1.02-1.08], $p=0.001$ (Tableau 3). La courbe ROC incluant ces 2 variables retrouvait une aire sous la courbe (ASC) à 0.688 (0.614-0.762) (Figure 3).

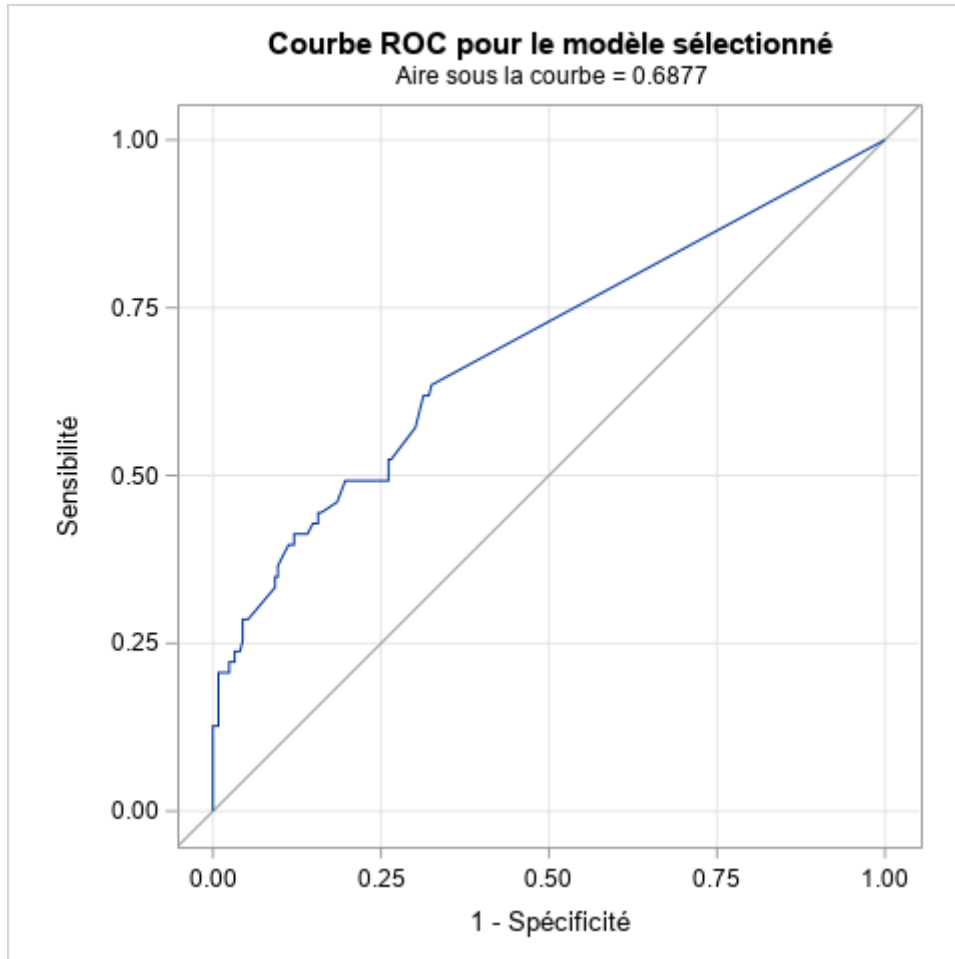
Tableau 3. Régression logistique multi variable.

Variables	p	OR (multi variable)
Insuffisance rénale chronique	0.007	3.22 (1.38; 7.53)
Transfusion peropératoire	0.059	
Dose cumulée de noradrénaline	0.001	1.05 (1.02; 1.08)

Les variables avec $p \leq 0,15$ dans les tests univariés ont été incluses dans le modèle de régression logistique multi variable. Une valeur $p < 0,05$ indiquait une signification statistique dans le modèle multi variable.

Figure 3 : Courbe ROC du modèle multi variable

L'aire sous la courbe de l'association de l'insuffisance rénale chronique et la dose cumulée de noradrénaline pour prédire la survenue de l'insuffisance rénale aigue est de 0,688 (0.614-0.762).



IV – DISCUSSION

Au cours de notre travail, nous retrouvons qu'il existe une association statistique entre l'utilisation périopératoire de noradrénaline et l'antécédent d'insuffisance rénale chronique avec la survenue d'IRA en postopératoire de chirurgie cardiaque.

De plus, la courbe ROC de l'association de l'insuffisance rénale chronique et la dose cumulée de noradrénaline pour prédire la survenue de l'insuffisance rénale aiguë retrouve une ASC de 0,688 (0.614-0.762).

19,7% de notre population a développé une IRA en post opératoire de chirurgie cardiaque. Son incidence est rapportée jusqu'à 34% de la population de chirurgie cardiaque (17). Cependant ce taux est très variable selon les procédures chirurgicales prises en compte dans les études (6). Effectivement, dans notre travail, nous avons exclu les procédures les plus complexes comme la chirurgie en hypothermie per opératoire, les chirurgies de la crosse de l'aorte et la chirurgie en urgence.

De précédents travaux se sont intéressés aux facteurs de risques de survenue de l'IRA après une chirurgie cardiaque sous CEC. Les facteurs non variables décrits sont l'âge au-dessus de 65 ou 70 ans selon les études (1)(16) , le diabète (1)(16), ainsi que l'hypertension artérielle (16)(17)(1). Nos deux groupes sont comparables sur l'âge, l'HTA et le diabète. Nous retrouvons un Euroscore II intermédiaire à 4, non différent dans les 2 groupes. Ce score permet de prédire le risque de mortalité avant une chirurgie cardiaque (18). Dans notre population, l'âge était inférieur au seuil décrit comme à risque.

Une étude chinoise montre que la durée de CEC > 140 min est associée au risque d'IRA (1). Dans notre travail nous ne retrouvons pas ce résultat. Nos temps de clampage sont proches dans nos 2 groupes, de même nos temps de CEC ne dépassent pas 140 minutes. En effet, il s'agissait ici de chirurgies sélectionnées, programmées, non complexes.

Peu de travaux se sont intéressés à l'incidence du syndrome vasoplégique en postopératoire de chirurgie cardiaque. Selon les études, il varie entre 5 et 25% des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque (11)(13). Le syndrome vasoplégique peut être associé à un état de choc, défini par une inadéquation entre apport et besoin en oxygène. L'administration de NAD est

actuellement considérée comme le traitement de première intention du choc vasoplégique (12). Les catécholamines ont une action sympathicomimétique directe par stimulation des récepteurs adrénergiques. Leur objectif est de restaurer une perfusion des organes et ainsi diminuer la survenue de défaillance d'organe. Il existe différents types de catécholamines : la dobutamine qui agit principalement sur les récepteurs β_1 myocardiques, entraînant un effet inotrope positif, mais également dromotrope, chronotrope et bathmotrope (19); l'Adrénaline agit sur les récepteurs α_1 , β_1 et β_2 permettant un effet vasoconstricteur et inotrope ; la Dopamine, agissant sur les récepteurs D1 et D2 au niveau cardiaque mais aussi rénal, entraîne une vasodilatation de l'artère afférente rénale. Cette thérapeutique n'est plus recommandée en raison du risque important de troubles du rythme cardiaque et de son inefficacité sur la protection rénale (20) (21) (22). Enfin, l'utilisation de la NAD (agoniste des récepteurs α_1 principalement) induit une vasoconstriction périphérique permettant de restaurer une perfusion d'organe (12) (Tableau 4). La noradrénaline pourrait avoir un effet délétère rénal (17), à forte dose, elle peut entraîner une vasoconstriction de l'artère rénale afférente et efférente, ce qui pourrait diminuer le DFG (2). D'autres effets secondaires ont été décrits comme l'arythmie et l'ischémie myocardique (13). Les catécholamines ont des effets secondaires tels que l'augmentation du stress oxydatif, et de la réponse inflammatoire. Le concept d'épargne catécholaminergique est apparu. Il consiste à utiliser d'autres vasopresseurs afin de diminuer l'exposition aux catécholamines comme la vasopressine ou ses dérivés (12).

Tableau 4 : Principaux effets des différentes catécholamines

	α_1	β_1	β_2	D ₁ /D ₂
Noradrénaline	++++	+++	+	0
Dobutamine	+	++++	+	0
Adrénaline	++++	+++	++++	0
Dopamine	++	+	++	++++

L'administration de NAD pendant la CEC est utilisée pour augmenter la pression de perfusion des organes. Par ailleurs il n'existe pas de données précises permettant d'associer l'utilisation de la noradrénaline au risque de survenue d'IRA en postopératoire de chirurgie cardiaque. Une cohorte rétrospective de 1326 patients en chirurgie cardiaque a montré que la dysfonction rénale

était plus susceptible de survenir chez les patients exposés aux catécholamines en peropératoire (critère de jugement principal composite : décès et IRA) (23) . Cependant, une autre étude rétrospective de 623 patients ayant bénéficié d'un PAC a été réalisée, une insuffisance rénale aiguë a été observée chez 198 patients (32%) mais aucune association significative n'a été trouvée entre l'insuffisance rénale aiguë et le maintien de la PAM grâce à la NAD (17). Dans la littérature, on retrouve néanmoins que le maintien de la PAM > 65 mmHg pourrait réduire l'incidence de l'IRA en post opératoire grâce à l'utilisation des catécholamines (3). Cependant, des doses élevées de NAD sont associées à une surmortalité (11)(12)(24).

Difficile de déterminer si la survenue d'IRA après la mise en place de NAD est due à l'effet propre du médicament ou secondaire à une hypoperfusion (PAM basse) avant instauration du traitement par noradrénaline. Dans notre travail, nous avons une PAM moyenne non différente dans les 2 groupes. Au cours de l'étude CardioX, l'ensemble de la population était prise en charge de manière similaire avec un objectif de PAM > 65 mmHg et un index cardiaque > 2.2 L min⁻¹ m⁻². La noradrénaline en 0.1 mg/ml était systématiquement préparée et branchée au patient. On peut ainsi penser qu'il n'y a pas eu de longue période d'hypoperfusion avant instauration du traitement mais nous n'avons que la PAM moyenne à notre disposition. Il n'y a pas eu de différence. Dans notre travail, aucun patient n'a reçu d'adrénaline et peu de patients ont bénéficié de dobutamine. Il existe plusieurs limites, nous n'avons pas de monitoring systématique du débit cardiaque après la chirurgie cardiaque chez ces patients.

Par analogie, certains auteurs s'étaient intéressés aux effets délétères propres de la Dobutamine. Par son effet bêta, il est largement démontré que son utilisation est associée à une augmentation du risque coronaire, à la survenue de trouble du rythme et à la mortalité (19). Par ailleurs, si ces thérapeutiques peuvent présenter un risque à doses élevées, les sociétés savantes recommandent leur utilisation dans l'état de choc vasoplégique, cardiogénique et hémorragique (25).

De plus en plus d'études prônent l'utilisation de la vasopressine dans le traitement du choc vasoplégique pour diminuer le risque d'IRA (3). La vasopressine, actuellement proposée dans le choc septique, a un effet vasoconstricteur non lié aux catécholamines par la modulation de la fonction des canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate, et permet l'amélioration de la réponse vasculaire aux catécholamines. Par conséquent, la vasopressine peut être une alternative intéressante pour réduire les complications post opératoires chez les patients atteints du syndrome vasoplégique (12)(13). L'étude VANCS (essai prospectif randomisé) suggère que

la vasopressine pourrait être utilisée en première intention et serait supérieure à la NAD dans le choc vasoplégique pour améliorer le pronostic post opératoire (11). Cette étude a été critiquée par la présence de nombreux biais : doses de NAD et vasopressines non équivalentes (26), ajout de la dobutamine et de l'adrénaline non prises en compte, aveugle non respecté (26)(27).

Dans notre étude, l'IRC est un facteur prédictif d'IRA en post opératoire de chirurgie cardiaque. On le retrouve aussi dans la littérature. Cela pourrait être dû à une perfusion rénale altérée avec des lésions endothéliales déjà présentes initialement. La prise de médicaments néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARAI) au préalable en seraient une des causes (1)(6)(16). De plus, les patients avec une maladie rénale chronique au préalable nécessitent généralement une pression artérielle systolique plus élevée (130-150mmHg) pour maintenir une perfusion rénale. Il est donc souvent utilisé un vasopresseur afin d'obtenir une hémodynamique suffisante (28). Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sont plus sensibles à la surcharge liquidienne, aux anomalies électrolytiques et à l'acidose métabolique (28), ce qui pourrait plus rapidement dégrader la fonction rénale.

Dans notre étude, seulement 13% de nos patients ont été transfusés, ici on ne retrouve pas de relation statistique en multivarié avec le risque d'IRA. Contrairement à la littérature, toutes les études sont globalement d'accord dans leurs conclusions, la transfusion sanguine peut être un facteur de risque d'IRA postopératoire (1)(29)(30). Une étude a examiné le rôle de la transfusion sanguine sur le risque d'IRA sur 1210 adultes. Ils ont conclu que le risque d'IRA était plus élevé chez les patients recevant plus de deux unités de globules rouges (31). Cependant ils ont également reconnu que c'était une étude observationnelle et qu'une relation causale directe était difficile à confirmer. Il existe un intérêt à une stratégie d'épargne transfusionnelle périopératoire (fer, EPO, rétro-priming, gestion des aspirations, autotransfusion...)(32) (33) .

Notre étude comporte plusieurs limites. Nous n'avons pas l'ensemble des données hémodynamiques post opératoires comparées entre les 2 groupes.

La noradrénaline est révélatrice de vasoplégie péri-opératoire et le pronostic de la vasoplégie n'est pas connu ici. Il existe une étude en cours sur le syndrome vasoplégique post chirurgie

cardiaque avec construction d'un score prédictif et évaluation des complications associées à la vasoplégie postopératoire (Étude ISYVACC). Par ailleurs, de nouvelles études sont en cours sur la comparaison de la vasopressine et de la NAD. Néanmoins, il est préférable d'utiliser une stratégie de prise en charge globale permettant d'éviter l'utilisation des catécholamines et de la transfusion pour éviter la survenue d'une IRA. Ce sont les 2 seules variables d'ajustement. L'insuffisance rénale chronique pré opératoire favorise les IRA post opératoire mais c'est une variable non ajustable.

Notre étude est une étude ancillaire sur la base de données de l'étude CARDIOX dont l'objectif principal était d'étudier l'effet de l'hyperoxie pendant la CEC sur l'incidence des complications cardiovasculaires, en postopératoire de chirurgie cardiaque (15). Ainsi, elle n'était pas conçue pour l'insuffisance rénale et l'utilisation des catécholamines. Les deux facteurs semblent associés mais nous ne pouvons pas conclure un lien de causalité entre les deux.

Par ailleurs, nous n'avons pas recueilli les données pour établir un Vaso Inotropic Score (VIS) (somme pondérée de tous les inotropes administrés pendant la chirurgie reflétant le soutien catécholaminergique du système cardiovasculaire) (34) (35).

Enfin, c'est une population de chirurgie cardiaque programmée, les patients sont moins graves et ils sont moins exposés à nos facteurs de risques : l'utilisation des catécholamines et la transfusion.

V – CONCLUSION

L'utilisation périopératoire de noradrénaline et l'antécédent d'insuffisance rénale chronique sont associés à la survenue d'insuffisance rénale aigue en postopératoire de chirurgie cardiaque.

VI – BIBLIOGRAPHIE

1. Yuan S-M. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Risk Factors and Novel Biomarkers. *Braz J Cardiovasc Surg* [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2021];34(3). Disponible sur: <https://bjcvs.org/pdf/3145/v34n3a15.pdf>
2. CHASSOT PG. Précis d'Anesthésie Cardiaque 5, Protection des organes en chirurgie cardiaque, Protection rénale. In: *Précis d'Anesthésie Cardiaque 5*. 2008.
3. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*. nov 2017;13(11):697-711.
4. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*. déc 2016;20(1):187.
5. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, Mccullough PA, et al. The Pathophysiology of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs*. févr 2008;31(2):166-78.
6. Harky A, Joshi M, Gupta S, Yi Teoh W, Gatta F, Snosi M. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: a Comprehensive Literature Review. *Braz J Cardiovasc Surg* [Internet]. 2020 [cité 29 mars 2021];35(2). Disponible sur: <https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/publisher.gn1.com.br/bjcvs.org/pdf/v35n2a17.pdf>
7. Byrne J. Risk factors and outcomes for « vasoplegia syndrome » following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. mars 2004;25(3):327-32.
8. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. oct 1998;39(5):619-23.
9. Levin MA, Lin H-M, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early On-Cardiopulmonary Bypass Hypotension and Other Factors Associated With Vasoplegic Syndrome. *Circulation*. 27 oct 2009;120(17):1664-71.
10. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: Identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 1998;116(6):973-80.
11. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin *versus* Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 1 janv 2017;126(1):85-93.
12. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Achet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. déc 2018;22(1):52.
13. Cheng Y, Pan T, Ge M, Chen T, Ye J, Lu L, et al. Evaluation of Vasopressin for Vasoplegic Shock in Patients With Preoperative Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery: A Propensity-Score Analysis. *Shock*. nov 2018;50(5):519-24.
14. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial Effects of Short-term Vasopressin Infusion during Severe Septic Shock. *Anesthesiology*. 1 mars 2002;96(3):576-82.
15. Abou-Arab O, Huette P, Martineau L, Beauvalot C, Beyls C, Josse E, et al. Hyperoxia during cardiopulmonary bypass does not decrease cardiovascular complications following cardiac surgery: the CARDIOX randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. oct 2019;45(10):1413-21.
16. C Ichai, C Vinsonneau, B Souweine, E Canet, C Clec'h, JM Constantin, M Darmon, J, Duranteau, T Gaillot, A Garnier, L Jacob, O Joannes-Boyau, L Juillard, D Journois, A, Lautrette, L Müller, M Legrand, N Lerolle, T Rimmelé, E Rondeau, F Tamion, L Velly. *Insuffisance Rénale Aigue en Périopératoire et en Réanimation (A l'exclusion des*

techniques d'épuration extrarénale) Recommandations formalisées d'experts. SFAR/SRLF. 2015;

17. Kandler K, Jensen ME, Nilsson JC, Møller CH, Steinbrüchel DA. Arterial pressure during cardiopulmonary bypass is not associated with acute kidney injury: Arterial Pressure and Acute Kidney Injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. mai 2015;59(5):625-31.
18. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 avr 2012;41(4):734-45.
19. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl FR, Lyon AR, Manstein DJ, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 21 nov 2019;40(44):3626-44.
20. Rawat RS, Al Maashani SM. Perioperative renal protection during cardiac surgery: A choice between dopamine and dexmedetomidine. *Ann Card Anaesth*. mars 2018;21(1):4-5.
21. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Sander M, Szekely A, Paternoster G, et al. Vasopressor Therapy in Cardiac Surgery—An Experts' Consensus Statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. avr 2021;35(4):1018-29.
22. Jose PA, Eisner GM, Felder RA. Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure: *Curr Opin Nephrol Hypertens*. janv 2002;11(1):87-92.
23. Shahin J, deVarennes B, Tse C, Amarica D-A, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2011;15(4):R162.
24. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. mars 2017;43(3):304-77.
25. Lévy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, et al. Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. *Réanimation*. sept 2014;23(5):548-57.
26. Fan JR, Faraday N. Vasopressin *versus* Norepinephrine after Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*. 1 janv 2018;128(1):229-30.
27. James A, Amour J. Vasopressin *versus* Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: A Discussion of the Level of Evidence. *Anesthesiology*. 1 janv 2018;128(1):228-228.
28. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4):687.
29. Rawn JD. Blood Transfusion in Cardiac Surgery: A Silent Epidemic Revisited. *Circulation*. 27 nov 2007;116(22):2523-4.
30. Murphy GJ, Angelini GD. Indications for Blood Transfusion in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. déc 2006;82(6):2323-34.
31. Khan UA, Coca SG, Hong K, Koyner JL, Garg AX, Passik CS, et al. Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. août 2014;148(2):726-32.
32. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 janv 2018;53(1):79-111.
33. Penny-Dimri JC, Cochrane AD, Perry LA, Smith JA. Characterising the Role of Perioperative Erythropoietin for Preventing Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. nov 2016;25(11):1067-76.
34. Na SJ, Chung CR, Cho YH, Jeon K, Suh GY, Ahn JH, et al. Vasoactive Inotropic Score as a Predictor of Mortality in Adult Patients With Cardiogenic Shock: Medical Therapy Versus ECMO. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. janv 2019;72(1):40-7.

35. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*: *Pediatr Crit Care Med.* mars 2010;11(2):234-8.

Résumé

Facteurs de risque d'insuffisance rénale aigue en post opératoire de chirurgie cardiaque. Etude ancillaire de l'étude CARDIOX.

Objectifs : Évaluer les facteurs de risque de survenue d'insuffisance rénale aigue en post-opératoire de chirurgie cardiaque. Évaluer si l'utilisation de noradrénaline est associée à l'insuffisance rénale aigue.

Matériel et Méthode : Étude ancillaire sur la base de données de CARDIOX. L'étude CARDIOX était une étude prospective bi-centrique, ouverte, randomisée, contrôlée à bras parallèles, chez des adultes opérés d'une chirurgie cardiaque programmée sous circulation extracorporelle pour comparer les effets cardiovasculaires post-opératoires de l'hyperoxie per-CEC entre juin 2016 et mars 2018. Au cours de notre travail, le critère de jugement était la survenue d'une insuffisance rénale aigue (Classification KDIGO ≥ 1) dans les 15 jours postopératoires.

Résultats : 330 patients ont été inclus. 65 (19,7%) patients ont présenté une insuffisance rénale aigue. La dose cumulée de noradrénaline était significativement plus élevée dans le groupe IRA 1.05mg [0.00, 7.26] comparativement au groupe sans IRA 0.00 mg [0.00, 0.50] ($p=0.006$). Dans le groupe avec IRA postopératoire, l'antécédent d'insuffisance rénale chronique était significativement plus élevé 13 (20.0%) patients contre 17 (6.6%) dans le groupe sans IRA postopératoire ($p = 0,04$)

En analyse multivariée, l'antécédent d'insuffisance rénale chronique et la dose de noradrénaline étaient associés à l'insuffisance rénale aigue avec respectivement OR 3.22 [1.38-7.53], $p=0.007$ et OR 1.05 [1.02-1.08], $p=0.001$. La courbe ROC incluant ces 2 variables retrouvait une aire sous la courbe à 0.688 (0.614-0.762).

Conclusions : L'utilisation périopératoire de noradrénaline et l'antécédent d'insuffisance rénale chronique sont associés à la survenue d'insuffisance rénale aigue en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Mots-clés: Insuffisance rénale aigue - chirurgie cardiaque

Abstract

Risk Factors for acute renal failure in post operative cardiac surgery. Post hoc study of the CARDIOX study.

Background : To assess risk factors for the occurrence of acute renal failure in postoperative cardiac surgery. To assess whether norepinephrine use is associated with acute renal failure.

Methods: Post hoc study of CARDIOX .The CARDIOX study was a prospective, bi-centric, open-label, randomized, parallel-arm controlled study in adults undergoing scheduled cardiac surgery with extracorporeal circulation to compare the postoperative cardiovascular effects of per-CEC hyperoxia between June 2016 and March 2018. In our work, the end point was the occurrence of acute renal failure (KDIGO Classification ≥ 1) within 15 days postoperatively.

Results: 330 patients were included. 65 (19.7%) patients developed acute renal failure. The cumulative dose of norepinephrine was significantly higher in the ARF group 1.05mg [0.00, 7.26] compared to the non-ARF group 0.00 mg [0.00, 0.50] ($p=0.006$). In the group with postoperative AKI, the history of chronic renal failure was significantly higher 13 (20.0%) patients compared to 17 (6.6%) in the group without postoperative AKI ($p=0.04$)

In multivariate analysis, the history of chronic renal failure and the dose of norepinephrine were associated with acute renal failure with respectively OR 3.22 [1.38-7.53], $p=0.007$ and OR 1.05 [1.02-1.08], $p=0.001$. The ROC curve including these 2 variables found an area under the curve at 0.688 [0.614-0.762].

Conclusions: Perioperative norepinephrine use and history of chronic renal failure are associated with the occurrence of acute renal failure postoperatively in cardiac surgery.

Keywords: Acute renal failure - cardiac surgery