

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-159

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES D'ANESTHÉSIE REANIMATION

par

Emmanuel GOLINVAUX

Né le 11 août 1992 à ROCHEFORT SUR MER

Présentée et soutenue publiquement le 04/10/2021

Insuffisance rénale aiguë et indice d'hémolyse : étude rétrospective en post opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Julien CADIET

Remerciements :

Je remercie les professeurs ROZEC et ROUSSEL pour leur confiance et d'avoir accepté d'être président et membre de mon Jury, j'en suis très honoré.

Je remercie énormément le Dr CADIET pour son aide et ses corrections mais surtout pour les presque 4 semestres d'internat passés auprès de lui à apprendre la médecine dans la bonne humeur.

Je remercie également le Dr BOISSIER d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membre de mon jury de thèse et pour son aide précieuse dans le recueil des données.

Je remercie Mr GORONFLOT pour son aide précieuse dans l'analyse statistique et pour la qualité des réponses à mes questions sur le sujet.

Je remercie mon frère préféré Damien, fraîchement médecin, que j'espère garder dans la région.

Je remercie mes parents de m'avoir permis d'en arriver là, pour leur amour et leur soutien inébranlable.

Je remercie Laurette qui me supporte, et pour tous les bons moments passé ensemble.

Je remercie mes amis du lycée : Pablito, Manu, Valery le Russe, Lucie, Estelle, Fanny, Justine, Odile, Alex et Charles.

Je remercie mes gars sûrs de la fac, les pirates, les enjailleurs : Francesco, Jchate, Guerem, Gouille, Vince, Matis, Lucas, Xard, Come, Antoine et les filles.
Je n'oublie pas non plus Florentin, Kav et Camille.

Je remercie mes amis de l'internat : mes collocs préférés (Felicie, Fanny, Celia, Lucie, Oussama, Marin, Paul, Alexis), le brooloc Heidar et sa femme Fieuzal, Oillic et Romane, Clément, LM, Fanny, Zoe, Antoine, Gus, Victor, Chloe, Gaston, tous mes amis de l'internat à l'hotel dieu et les nombreux autres.

Je remercie tous mes collègues internes et chefs et potes : Gabrielle, Laurene, Bernardon, Max LCDM, Fouzia, Bourras, Bourdiol, Hourmant, Armine, PJ, Damien, toute l'équipe médicale de réa polyvalente et de réa CTCV (avec une mention spéciale pour Karim Lakhali, notre modèle) et tous mes co-internes.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION.....	5
PARTIE 1 : REVUE DE LITTERATURE	8
1. Insuffisance rénale en chirurgie cardiaque.....	8
1.a Généralités.....	8
1.b Facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë péri-opératoire en chirurgie cardiaque.....	8
2. Physiopathologie de l'insuffisance rénale en chirurgie cardiaque, implication et approches de l'hémolyse mécanique.	10
2.a Mécanismes physiopathologiques.....	10
2.b Rôle de la CEC et implication de l'hémolyse dans la néphropathie aiguë post opératoire.....	15
2.c Intérêt de la mesure de l'indice d'hémolyse	21
PARTIE 2: ARTICLE ORIGINAL.....	22
1. Abstract.....	22
2. Introduction.....	23
3. Methods.....	24
3a. Ethic certification.....	24
3b. Surgery and anesthesia	24
3c. Study design	24
3d. Data collection	25
3e. Study endpoints	26
4. Statistical analysis.....	27
5. Results.....	30
5a. Primary outcome.....	32
5b. Secondary outcomes.....	32
6. Discussion.....	34
7. Conclusion.....	36
BIBLIOGRAPHIE (1ERE PARTIE)	37
BIBLIOGRAPHIE (2EME PARTIE)	42
ANNEXES	44

LISTE DES ABREVIATIONS

Lexique français

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.
CEC : Circulation Extra Corporelle.
CHU : Centre Hospitalier universitaire.
CIA : Communication Inter Auriculaire.
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés.
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire.
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche.
GNEDS : Groupe Nantais d'Éthique en Santé.
IH : Indice d'Hémolyse.
IL-6 : Interleukine 6.
IL-1 : Interleukine 1.
IRA : Insuffisance rénale aiguë.
LDH : Lacate Déshydrogénase.
NO : Monoxyde d'azote.
SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique.
VO2 : Consommation en oxygène.

Lexique anglais

AF: Atrial Fibrillation.
AKI: Acute Kidney Injury.
ARF: Acute renal failure
BMI: Body Mass Index.
CABG: Coronary Artery Bypass Graft.
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
CPB: Cardio-Pulmonary Bypass.
CSA-AKI: Cardiac surgery associated AKI.
ECLS: Extra Coporeal Life Support.
ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenation.
HI: Haemolysis Index.
ICU: Intensive Care Unit.
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction.
OR: Odd Ratio.
RRT : Renal Replacement Therapy.

Introduction.

La chirurgie cardiaque sous circulation extra corporelle (CEC) connaît une longue histoire : en 1937 John GIBBON met au point le premier circuit de CEC permettant la survie d'animaux en laboratoire. Seize ans plus tard en 1953, une première patiente est opérée d'une fermeture de communication inter-atriale (CIA) sous CEC(1) . Les débuts de la technique sont difficiles et grevés d'une importante morbi-mortalités mais les perfectionnements médicaux et les progrès technologique permettent aujourd'hui son utilisation en pratique quotidienne avec succès. A titre d'exemple, environ 1200 chirurgies cardiaques sous CEC sont aujourd'hui réalisés par an au CHU de Nantes et plus de 30 000 par an en France selon le registre national Epicarde. Malgré les progrès évidents et des recommandations récentes encadrant son utilisation, la CEC demeure un système non physiologique et complexe, responsable d'un stress considérable, d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) plus ou moins intense et de troubles de l'hémostase, pouvant aboutir à des défaillances d'organe (respiratoire, rénale, neurologique, hémodynamique, cardiaque...)(2,3).

La CEC en chirurgie cardiaque est notamment hautement pourvoyeuse d'hémolyse mécanique. Elle inflige de multiples traumatismes aux cellules sanguines et lorsque celles-ci sont détruites ou lésées, la saturation rapide des systèmes physiologiques de neutralisation de l'hémoglobine libre libérée ne permet pas d'empêcher les dépôts rénaux, pouvant être responsable d'une insuffisance rénale post opératoire (4). Ainsi, même si la dysfonction rénale en chirurgie cardiaque est multifactorielle, la détection des patients à risque est nécessaire pour la mise en place précoce de mesures de néphro-protections, et, reconnaître rapidement les patients avec une hémolyse importante semble intéressant au vu des pistes thérapeutiques qui se développent à ce propos (5-9).

En routine clinique, l'hémolyse mécanique, quelle que soit son étiologie, est évaluée par des marqueurs sanguins indirects tels que la présence de schizocytes au frottis sanguin, l'augmentation du taux de LDH et de bilirubine libre ou encore la chute du taux d'haptoglobine. La faible spécificité et la multitude d'étiologies pouvant rendre compte d'une variation de ces marqueurs rend toutefois complexe leurs interprétations au quotidien.

Quant au dosage de l'hémoglobine libre sérique, seul réel marqueur direct et spécifique de l'hémolyse mécanique, la complexité de son dosage (à acheminer dans les 2 heures au laboratoire à 4°, nombreuses interactions) le rend peut pertinent en routine clinique. Il existe cependant des approches plus simples : dans une cohorte de 1260 échantillons prélevés chez 162 patients recevant une assistance circulatoire par ECMO, Boissier et al. ont montré l'intérêt et la fiabilité du dosage de l'indice d'hémolyse (IH) comme évaluation simple et directe de l'hémolyse mécanique chez ce type de patient (10).

Dans leur étude, la détection d'un indice d'hémolyse supérieur à 20 mg. dL-1 chez les patients sous assistance circulatoire par ECMO est associé à la présence d'une hémolyse mécanique avec une bonne valeur prédictive positive et négative ainsi qu'à une faible variabilité inter-échantillon. Dès lors, si l'hémolyse mécanique est très fréquente chez les patients sous ECMO, la CEC induit également un stress et un traumatisme cellulaire important quand bien même la durée moyenne de fonctionnement reste plus faible (de l'ordre de quelques heures contre souvent plusieurs jours sous ECMO). La CEC et l'ECMO sont des circuits fermés où transite le sang du patient pour y être oxygéné via un oxygénateur puis ré-administré par l'intermédiaire une pompe à galet pour le premier et une pompe centrifuge pour le second. Leur rôle est de suppléer le travail du cœur et des poumons pendant la chirurgie cardiaque pour la CEC et lors d'une défaillance cardiaque sévère pour l'ECMO(2). Lors de la CEC, il existe des aspirations supplémentaires afin de récupérer du sang et le remettre dans le réservoir veineux du circuit ce qui peut engendrer de l'hémolyse supplémentaire. Les débits sont également différents entre ces deux types de machines : l'ECMO débite à $\frac{3}{4}$ du débit cardiaque du patient habituellement afin de permettre une éjection ventriculaire gauche et d'éviter une surcharge pulmonaire ; alors que la CEC tourne au débit théorique du patient (à cœur arrêté pour faciliter l'acte chirurgical) ce qui peut générer de l'hémolyse supplémentaire.

Ainsi, la similarité de l'ECMO et de la CEC dans cet objectif de suppléance cardiaque temporaire justifie d'évaluer l'hémolyse mécanique par le dosage de l'indice d'hémolyse chez les patients recevant une CEC (11). Il semble donc pertinent d'évaluer l'association entre insuffisance rénale aigüe post opératoire et hémolyse via ce paramètre innovant.

L'objectif de ce travail est de détecter les patients chez qui la présence d'une hémolyse mécanique pourrait être prédictive d'une insuffisance rénale post opératoire.

Cette étude vise donc à mener une évaluation statistique du risque entre insuffisance rénale aigue post opératoire et augmentation de l'indice d'hémolyse.

PARTIE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE

1. Insuffisance rénale en chirurgie cardiaque.

1.a Généralités.

L'insuffisance rénale aiguë se définit par la diminution brutale, réversible ou non, de la fonction rénale. La classification la plus récente est celle de KDIGO, qui définit l'insuffisance rénale aiguë (IRA) par l'augmentation de la créatininémie de $26,5 \mu\text{mol/L}$ en 48 heures ou de la créatininémie basale de 1,5 fois en 7 jours ou de l'apparition d'une oligurie de moins de $0,5\text{ml/kg/h}$ pendant 6 heures (8) . Même modérée et réversible, l'insuffisance rénale aiguë est associée chez un même patient à un moins bon devenir et à un risque statistique accru de mortalité (12,13). En chirurgie cardiaque sous CEC, l'insuffisance rénale aiguë est un phénomène fréquent et associé à une importante morbi-mortalité. La littérature retrouve une incidence variant de 3 à plus de 30 % selon la définition utilisée et la procédure chirurgicale, et 2 à 5 % des patients nécessiteront une épuration extra-rénale, elle-même associée à une mortalité majeure (14–20). La gravité de l'insuffisance rénale est certes très importante, mais la capacité précoce de récupération l'est aussi : dans une large cohorte prospective de plus de 10 000 patients Swaminathan *et al.* ont bien montré que la diminution rapide de la créatininémie après un épisode d'IRA est un facteur pronostique évident. Notons que les patients nécessitant une épuration extra rénale , on un taux de mortalité pouvant atteindre 50 %(21,22).

1.b Facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë péri-opératoire en chirurgie cardiaque.

La littérature concernant les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë en chirurgie cardiaque sous CEC est très riche et malgré quelques divergences la grande majorité s'entend pour retenir les suivants :

Les facteurs dit « préopératoires » qui concernent les caractéristiques du patient :

- L'âge,
- La présence d'une atteinte vasculaire périphérique,
- La présence de diabète,
- L'insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine <60ml/min,
- La présence d'un antécédent d'insuffisance respiratoire ou de BPCO,
- La présence d'une altération préalable de fonction ventriculaire gauche,

Les facteurs « peropératoires » :

- La durée de CEC,
- La durée de clampage aortique,
- Le caractère urgent ou non,
- Le caractère « redux » ou non,
- L'utilisation d'amines vaso-actives,
- La transfusion per opératoire.

Les facteurs dit « post opératoires », en réanimation

- Le lactate artériel maximal
- L'utilisation d'amines vaso-actives
- La transfusion (23,24).

Devant la multitude des facteurs de risques, plusieurs auteurs suggèrent l'utilisation de scores cliniques pouvant fournir une certaine prévisibilité de la néphropathie aiguë postopératoire tel que le Cleaveland Clinic ARF score ou le CRATE score (25,26). La connaissance de ces facteurs de risque est primordiale car cela permet le dépistage et la mise en place de stratégies préventives pouvant limiter l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë(8,27,28).

2. Physiopathologie de l'insuffisance rénale en chirurgie cardiaque, implication et approches de l'hémolyse mécanique.

2.a Mécanismes physiopathologiques.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes d'insuffisance rénale aiguë dans le contexte de chirurgie cardiaque sont identifiés : 1) l'ischémie rénale péri-opératoire liée au bas débit sanguin et aux lésions associées d'ischémie reperfusion, 2) les complications de la réaction inflammatoire induite (SRIS), 3) les lésions de stress oxydatif et 4) la néphropathie en lien avec l'hémolyse mécanique et la circulation de pigments issu de la dégradation de l'hème qui nous intéresse dans le cadre de ce travail (22,29).

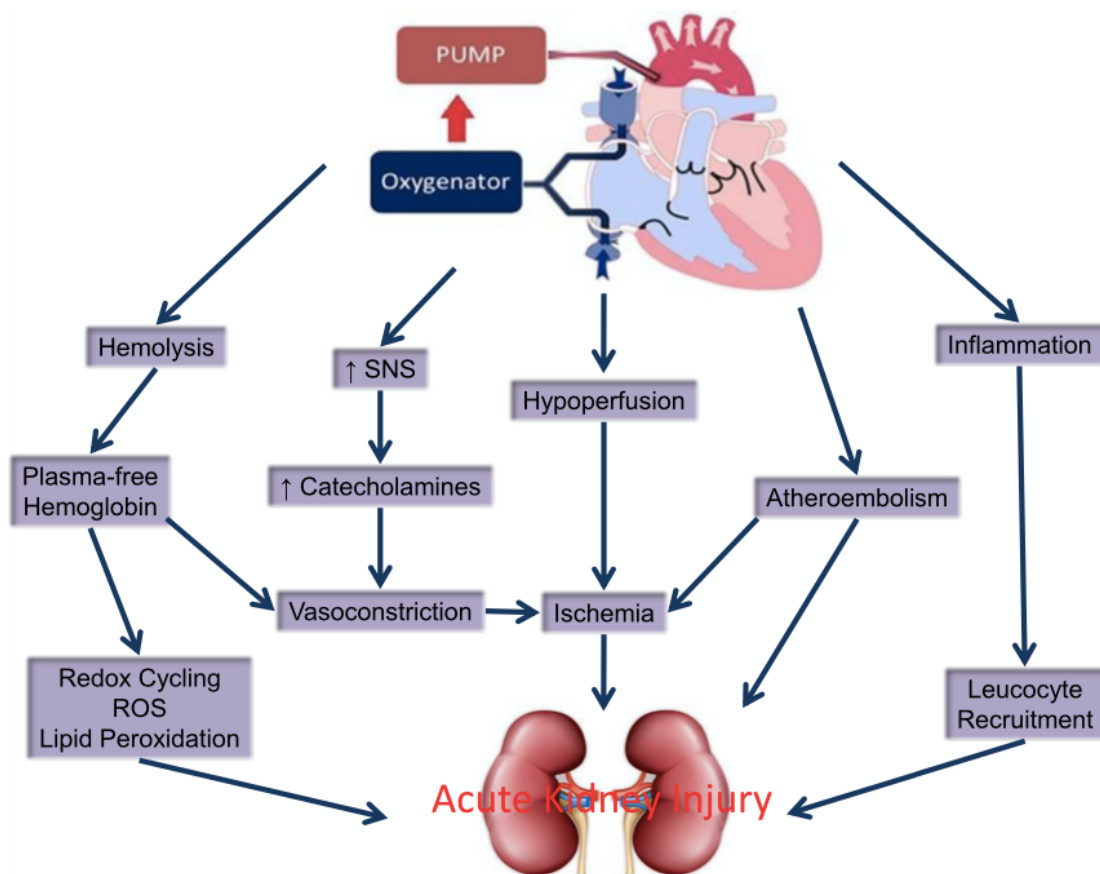


Figure 1 : Physiopathologie des lésions rénales aiguës après une chirurgie cardiaque. SNS système nerveux sympathique, ROS (dérivé réactif de l'oxygène). O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. Crit Care. dec 2016;20(1):187.

Pour aborder la question, il convient de savoir qu'environ 20% du débit cardiaque est dédié à la perfusion rénale (30). La majorité du sang est filtré dans des glomérules (corticale) pour former l'urine primitive et le reste perfuse la médullaire qui s'attache au rôle de concentration de l'urine. Les glomérules consomment peu d'oxygène car la filtration du sang à ce niveau est passive. En revanche, la consommation en oxygène (VO_2) de la médullaire est élevée car elle exerce un travail actif pour concentrer les urines, ce qui la rend sensible à l'ischémie et justifie toute l'attention qu'il faut porter à la perfusion rénale. Pour illustrer, une étude de physiopathologie chez quelques patients présentant une insuffisance rénale aigue au décours d'une chirurgie cardiaque menée par Redfors et al. met bien en évidence cette problématique. Malgré la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de la réabsorption sodée, les patients qui présentent une IRA ne diminuent pas leur consommation rénale en oxygène par rapport aux patients sains ; ils présentent cependant une diminution de 35 à 40% de leurs débit sanguin rénaux du fait de mécanismes de vasoconstriction (31). Il existe ainsi une forte inadéquation entre demande et apport d'oxygène dans ce contexte.

Ces données sont primordiales, car au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC de nombreux facteurs altèrent la perfusion et par conséquent l'oxygénation rénale. Premièrement, la CEC produit un débit sanguin non pulsatile responsable d'anomalie de régulation de la perfusion cortico-médullaire (32). Ensuite, l'activation du système rénine-angiotensine et la stimulation du système sympathique lors de la chirurgie et de la CEC induisent une modification et une dérégulation du débit sanguin rénal, altérant de facto l'oxygénation du parenchyme et sa tolérance à l'ischémie. En effet, le système nerveux sympathique, présente une réaction « inappropriée » qui semble favoriser l'aggravation des lésions rénales d'origines ischémiques par une vasoconstriction artérielle réflexe. Ce mécanisme est bien mis en évidence par une étude murine de Fujii et al. qui montre que l'augmentation de Noradrénaline dans les veines rénales après une épreuve de clampage entraîne une dysfonction rénale alors que le groupe contrôle, qui lui bénéficiait d'un blocage nerveux sympathique (donc sans libération de Noradrénaline) ne présente cette dysfonction rénale (33).

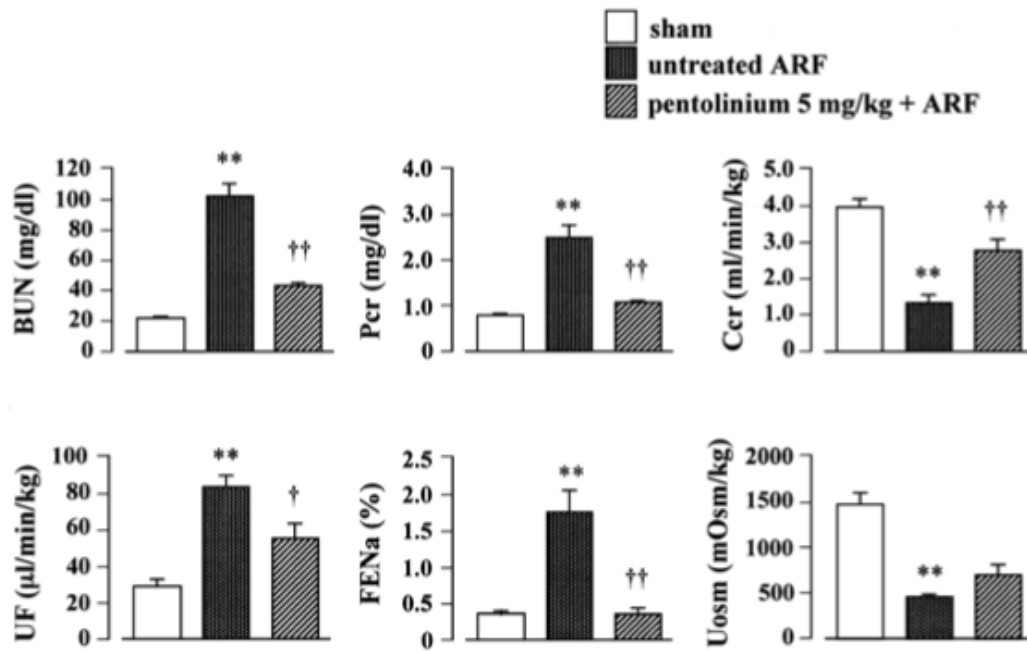


Figure 2 : Effet du blocage sympathique (par section nerveuse au niveau du hile rénal) sur l'urémie, la créatinine plasmatique, la clairance de la créatinine, la diurèse, la fraction excrétée de sodium et l'osmolalité urinaire 24 h après reperfusion rénale. ** $P < 0,01$ comparé au groupe contrôle (pas de clampage rénal). † $P < 0,05$, †† $P < 0,01$ comparé au groupe avec insuffisance rénale aiguë (par clampage) sans blocage sympathique. Fujii T et al. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. Eur J Pharmacol. 2003 ;481(2-3):241-8.

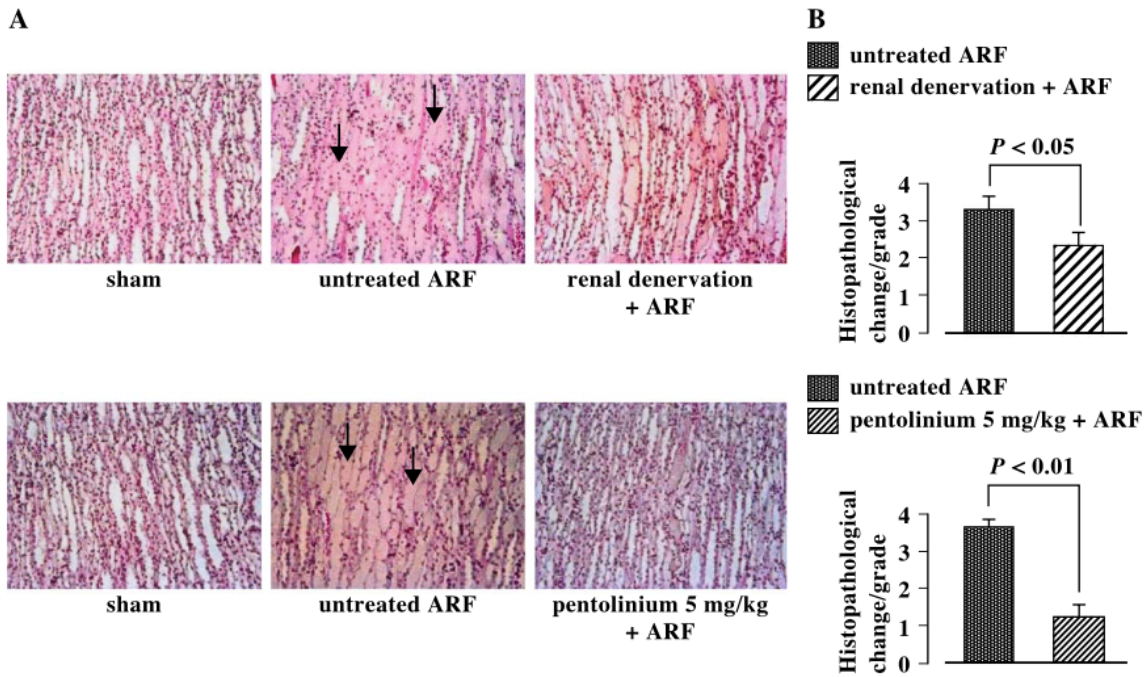


Figure 3 : Microscopie optique (A) de la zone interne de la médullaire rénale avec et sans dénervation rénale ou traitement au pentolinium, à 24 h après reperfusion de rat. Les flèches indiquent les moulages protéiques dans les tubuli (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, grossissement, 200). (B) Changement histo-pathologique / grade. Grades : aucun dommage (0), léger (1), modéré (2), grave (3), très grave (4). Fujii T et al. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. Eur J Pharmacol. 2003 ;481(2-3):241-8.

De façon analogique, l'utilisation d'amines vaso-actives, fréquente en per opératoire (presque 20 % des patients de notre cohorte), participe aussi à cette altération de la macro et microcirculation rénale, ce qui est d'ailleurs rapporté dans les études évaluant le risque rénal en CEC (34). Notons qu'il s'ajoute aussi à ces modifications circulatoires, de potentielles lésions ischémiques directes à l'occasion des gestes chirurgicaux sur l'aorte tels que le clampage ou la cannulation, qui peuvent être directement responsables de micro-emboles artériels rénaux, induisant de l'ischémie et de l'inflammation sur un organe déjà fragilisé par des variations de perfusion.

Néanmoins, il est important de pas concevoir les effets rénaux de la CEC comme une simple problématique de « tuyauterie » : la CEC agit comme un facteur de stress intense pour l'organisme, entraînant des cascades de réactions inflammatoires et immunologiques (35). Par exemple, l'augmentation du taux de circulation de l'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire, au cours de la CEC, est directement associée à l'incidence de la défaillance rénale post opératoire et à une surmortalité (35). Les mécanismes en cause sont complexes, mais il semble que les lésions d'ischémie-reperfusion soient responsable de la libération de dérivés réactifs de l'oxygène qui entraînent une activation de la synthèse cellulaire de protéines pro inflammatoires, qui à leurs tours amènent au recrutement de cellules immunitaires et à leur infiltration dans le parenchyme rénal. Ceci est responsable d'une dysfonction aiguë puis de l'installation de fibrose à plus long terme (36). Bien entendu la physiopathologie au niveau cellulaire est extrêmement complexe et ne saurait se résumer à ces quelques explications.

2.b Rôle de la CEC et implication de l'hémolyse dans la néphropathie aiguë post opératoire.

Pour aborder cette problématique en détail, il est important de saisir que l'importance de l'hémolyse et la toxicité rénale et systémique de celle-ci va dépendre de deux choses : 1) la susceptibilité propre du patient, 2) le rôle du système de CEC et de son utilisation.

Ainsi, pour un acte chirurgical identique avec le même circuit de CEC, on peut observer des différences notables quant aux dégâts induits par l'hémolyse chez des patients différents. L'hémoglobine libre libérée dans le plasma est prise en charge et épurée via l'haptoglobine et le CD163, et l'hème transportée au foie par une protéine nommée l'hémopexine pour dégradation. Or, cette Haptoglobine existe sous la forme de plusieurs phénotypes dans la population (Hp 1-1, Hp 1-2, Hp2-2), dont les propriétés de liaisons à l'hémoglobine libre et anti-oxydante ne sont pas égales. Par exemple le phénotype Hp 1-1 est plus efficace et meilleur anti-oxydant que son homologue Hp 2-2, ce qui est une cause de variabilité de sensibilité de l'hémolyse d'un patient à un autre (37). En outre ces protéines étant synthétisées par le foie, les patients porteur d'insuffisances hépatocellulaires avérées ou à un moindre degré des altérations de fonction hépatiques, présentent une sensibilité accrue à l'hémolyse (38).

Concernant le rôle du système de CEC dans l'hémolyse, il faut savoir que l'hémoglobine libre et les autres produits libérés ne sont pas issus seulement des érythrocytes immédiatement détruits pendant la CEC. Une partie de ces cellules soumise aux forces induites par le circuit va subir des dégâts qui n'entraînent pas systématiquement leur lyse immédiate. En revanche, celle-ci sont fragilisées avec une capacité de déformabilité (nécessaire à la bonne circulation capillaire et aux échanges gazeux) altérée. Ces cellules endommagées sont détruites à distance, et responsables d'hémolyse retardée, jusqu'à environ 24h (39). Plusieurs mécanismes responsables des dommages érythrocytaires ont été mis en évidence parmi lesquels : les pressions positive et négative du circuit, les impacts cellulaires sur les matériaux du circuit, les surfaces non physiologiques des matériaux, l'exposition à l'air dans les réservoirs et les forces de cisaillement induites par le circuit.

Le système de CEC est un outil de suppléance cardiaque temporaire non physiologique composés de différentes parties qui ont chacun leur part de responsabilité dans l'hémolyse induite. Nous identifions ainsi : les tuyaux et connecteurs, la canule artérielle, la ou les canules veineuses, le réservoir de cardiectomie, les pompes (à galets ou centrifuge) et l'oxygénateur.

Concernant les tuyaux et connecteurs, le matériel moderne désormais utilisé en pratique courante est composé de surfaces hémocompatibles et peu mis en cause dans l'hémolyse (40). En revanche si leurs diamètres sont trop étroits, cela risque d'empêcher la circulation du sang selon un flux laminaire, de créer un flux turbulent et d'induire de l'hémolyse mécanique (41). Dans la canule artérielle, la problématique est similaire : en cas d'inadéquation entre le diamètre de celle-ci et le débit sanguin, des forces de cisaillement et l'apparition d'un flux turbulent au sein de ce dernier induisent de l'hémolyse. Par ailleurs, certains auteurs rapportent également des différences de flux et de forces de cisaillement selon le design de la canule : sur ce point de vue il semble préférable d'utiliser une canule rectiligne qu'une canule angulée (42). La/les canules veineuses sont en revanche généralement suffisamment large pour conserver un flux sanguin laminaire. Leurs rôles dans les dégâts érythrocytaires sont plutôt attribuables à l'air contenu dans le sang veineux, aspiré en cas de non-étanchéité totale du montage chirurgical ou généré par cavitation ou encore en lien avec une malposition de la canule (au niveau de la veine sus hépatique par exemple).

Le réservoir de cardiectomie a bien sûr un rôle dans l'atteinte érythrocytaire : un réservoir ouvert, va créer une interface air-sang avec formation de bulles qui agressent les érythrocytes lorsque ces derniers se rompent et génèrent de l'inflammation. L'utilisation d'un réservoir clos semble légèrement protecteur sur ce problème (43). Concernant l'implication des pompes du circuit dans l'hémolyse, les pompes à galets avec un drainage occlusif sont réputées plus hémolysantes que les centrifuges qui elles sont non occlusives. Les mécanismes mis en causes sont les forces de cisaillement, de fortes pressions négatives, la chaleur générée et les flux turbulents. Il existe néanmoins des données conflictuelles quant au bénéfice clinique de l'utilisation d'une pompe centrifuge par rapport à une pompe à galets, et la littérature est contradictoire à ce sujet(44).

Quant à l'oxygénateur, il est rapporté comme responsable d'hémolyse via les forces de cisaillement qu'il engendre mais aussi via l'exposition du sang à la membrane (rugosité, surface, revêtement). Certains auteurs rapportent une majoration de l'hémolyse sur les surfaces non héparinées, mais là aussi le bénéfice clinique n'est pas totalement évident (45).

Les modalités d'utilisations de la CEC sont également importantes : lors du fonctionnement, l'admission du sang veineux dans le circuit peut entraîner l'aspiration d'air soit directement soit par formation de microbulles de cavitation, qui nous l'avons vu sont responsable d'hémolyse. Ce drainage veineux peut être réalisé soit par gravité simple, soit associé à un drainage actif au moyen d'une pression négative surajoutée. Lorsque cette pression négative s'élève, notamment lorsqu'elle dépasse - 70 mmHg, on assiste à une majoration des forces de cisaillement, de la formation de microbulles et de turbulences et donc des dégâts cellulaires (46). Il semble donc intéressant d'éviter d'avoir recours à ce type de drainage. De façon similaire, les différentes lignes d'aspiration nécessaire à la chirurgie : l'aspiration satellite du péricarde (« aspiration chirurgicale perdue ») et la canule de décharge ventriculaire gauche entraînent également des dommages érythrocytaires par les mêmes mécanismes. Il convient donc d'utiliser ces systèmes avec prudence, en évitant l'aspiration d'air et les pressions négatives trop importantes.

Pour autant la néphropathie liée à la libération d'hémoglobine libre n'est l'exclusivité de la CEC ; elle est retrouvée dans de nombreuses autres affections tels que certaines envenimations, les parasitoses invasive (paludisme), le dysfonctionnement de prothèse valvulaire, les brûlures étendues etc. Leurs mécanismes physiopathologiques présentent toutefois un trait commun : la libre circulation plasmatique d'hémoglobine (et/ou myoglobine). L'hémoglobine est constituée de quatre chaînes (2 alphas, 2 betas) qui sont chacune associée à une molécule d'hème. L'hémoglobine a pour fonction d'assurer le transport des gaz de l'organisme, notamment l'oxygène (O_2) mais également le dioxyde de carbone (CO_2) et le monoxyde d'azote (NO) dans certains processus physiologiques. Elle est constituée de chaînes peptidiques associées à un groupe prosthétique appelé hème, qui est lui-même constitué d'un cation de fer complexé avec une porphyrine. Au cours la CEC, c'est l'hémoglobine libre circulante qui est en cause dans la pathogénie de l'insuffisance rénale.

Comme nous l'avons vu, la CEC entraîne un traumatisme direct des cellules sanguines par le système de circulation (pompes, oxygénateurs et circuit), la création de microbulles de cavitation, et par les systèmes d'aspirations induisant une pression négative. Normalement l'hémoglobine libérée dans le plasma se complexifie avec une protéine, l'haptoglobine, puis ce complexe est métabolisé dans le foie (47). Lors d'une CEC, le volume d'hémoglobine libre circulante est trop important pour pouvoir être pris en charge par le système de l'haptoglobine, qui est dépassé. L'hémoglobine libre se retrouve alors dans les tubules rénaux après passage de la membrane glomérulaire. En conditions acide, tel que dans l'urine au niveau tubulaire, l'hémoglobine libre se transforme en méthémoglobine qui précipite dans les segments tubulaires distaux, forme des cylindres, entraîne l'obstruction tubulaire et altère finalement la filtration rénale. Dans ces conditions physiologiques acides, l'hémoglobine libre est également internalisée dans les cellules tubulaires par endocytose, amenant à leurs nécroses(48).

D'autres mécanismes sont également mis en cause, notamment le rôle du fer et des dérivés réactifs de l'oxygène : lors d'une chirurgie cardiaque, la création de dérivés réactifs de l'oxygène comme après une revascularisation myocardique par exemple, va favoriser la libération du fer de l'hème de l'hémoglobine. Le fer libéré entraîne la création de dérivés hydroxylés et la peroxydation des lipides qui sont des toxiques cellulaires (48).

Un autre mécanisme décrit est le piégeage du monoxyde d'azote (NO) endothélial par l'hémoglobine libre qui est responsable de vasoconstriction, de diminution du débit sanguin local, d'activation plaquettaire, de production d'IL-1 et finalement de la majoration de la défaillance rénale. L'hémoglobine libre circulante est en effet capable de piéger 600 fois plus rapidement le monoxyde d'azote que l'hémoglobine intra-érythrocytaire (49). Cette hypothèse est étayée par une étude chinoise randomisée récemment publiée, incluant 260 patients et montrant une diminution de l'insuffisance rénale post opératoire de chirurgie valvulaire complexe sous CEC lorsque du NO est administré. La diminution d'incidence d'IRA publiée est de 14% ($p = 0,014$) (9).

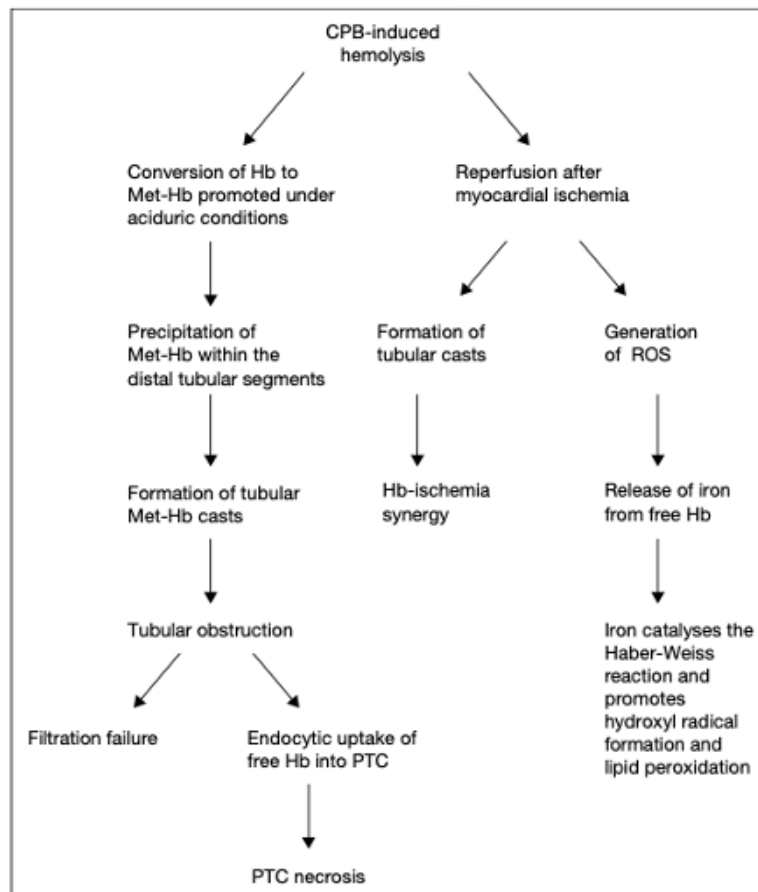


Figure 4 : Mécanismes éventuels des atteintes rénales en lien avec une hémolyse mécanique induite par la CEC. (Hb) Hémoglobine, (Met-Hb) Méthémoglobine, (PTC) cellules tubulaires proximales, (ROS) dérivés réactifs de l'oxygène. Haase et al. Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury: a Pigment Nephropathy? Contrib Nephrol. 2007; 156:340-53. doi: 10.1159/000102125 April 10, 2007, 1–14.

2.c Intérêt de la mesure de l'indice d'hémolyse

En pratique clinique, l'évaluation de l'hémolyse chez un patient, toute pathologie confondue, repose sur l'analyse de marqueurs indirects (Bilirubine libre, LDH, Haptoglobine etc.). La méthode de référence « gold-standard » de mesure de l'hémoglobine libre reste le procédé à la cyano-hémoglobine, mais cette méthode est largement imparfaite pour des raisons de durée d'analyse, de conditions pratiques et d'utilisation de réactifs dangereux (11). D'autres techniques plus conventionnelles existent tels que celles de Golf, Harboe, ou Kahn and Noe. En revanche leur utilisation en routine clinique n'est pas non plus évidente. De ce fait plusieurs alternatives ont vu le jour, notamment grâce à l'arrivée de nouveaux automates d'analyses qui sont équipés d'une fonction dite « HIL » pour (Haemoglobin, Icterus, Lipaemia/Turbidity) qui permet d'évaluer la présence d'hémoglobine libre, de bilirubine et la turbidité des échantillons. Cette fonction utilise une méthode d'analyse biologique basée sur des mesures d'absorption à différentes longueurs d'onde qui correspondent aux spectres d'absorption spécifiques de l'hémoglobine. Ces mesures sont ensuite traitées selon des équations spécifiques permettant de rendre des indices d'hémolyse, de bilirubinémie ou de triglycéridémie. Actuellement ces mesures sont seulement utilisées pour vérifier la qualité des échantillons prélevés mais leurs usages en routine clinique semblent être très intéressants : ces tests sont automatisés, rapides (quelques minutes), nécessitent un faible volume de sang (quelques microlitres), et n'ont pas de coût additionnel. Par ailleurs ces tests ont une très bonne corrélation avec les mesures conventionnelles et sont très peu influencés par d'autres substances endogènes (50,51,52). Si ces tests sont pour l'instant majoritairement réservés à la validation d'échantillons, certains auteurs ont déjà vu un fort potentiel clinique notamment en assistance circulatoire et sur l'ECMO (10).

PARTIE 2: ARTICLE ORIGINAL

1. Abstract.

Background: Haemolysis during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) is known to be a risk factor of acute kidney injury (AKI). It's evaluation by the Haemolysis Index (HI) , an innovative measure of haemolysis, could be a fast and easy way to detect patients at risk of cardiac surgery associated AKI (CSA-AKI).

Methods: In this retrospective case control study, we compared HI increased and risk factors of AKI between two groups of patients: those who developed AKI at 48 hours after a cardiac surgery under CBP and those who did not. The primary endpoint was the rate of patient who increased their post-operative HI superior to 20 mg. dL-1. Secondary objectives were to describe the study population and to determine risk factors of CSA-AKI.

Results: We enrolled 1146 patients in the study, 144 (12,6 %) patients developed AKI 48 hours after the surgery and 935 (81,6 %) did not. 67 patients (5,8 %) were excluded from the analysis because they raised serum creatinine at H+6 and had recovered from renal failure at H+ 48. 43,7 % of AKI patients had an increased HI vs 19,7 % in the control group ($p<0,001$). In the multivariate analysis, adjusted OR of increased ($> 20\text{mg.dL-1}$) HI in AKI patients was 2,30 95%IC (1,49-3,55) ($p<0,001$).

Conclusions: In our large sample of patients, increased ($> 20\text{mg.dL-1}$) HI seems associated with CSA-AKI at H+48. Even though this study is not mean to be a predictive model of AKI, patients with high post-operative HI should alert the physician regarding the risk of acute kidney injury.

2. Introduction.

Cardiac surgery under cardio-pulmonary bypass (CBP) induces mechanical haemolysis by red cell direct trauma and release of gaseous microbubbles from degassing. Once plasma free haemoglobin (fHb) - scavenging mechanisms are overwhelmed, free haemoglobin may damage kidneys and other organs (1). Cardiac surgery associated AKI is frequent, associated to high mortality rates and known to be multi-factorial(2-5). Yet, the involvement of haemolysis in the CSA-AKI is now well recognized and sometimes named as a « pigment nephropathy »(6). Several studies report the association between high rates of per-and-post operative plasma free haemoglobin and the incidence of CSA-AKI, however it's measurement via the conventional spectrophotometry lacks automation and needs working hours (7-9). Nonetheless, Haemolysis Index (HI) could be a great alternative : for each blood sample, newer clinical chemistry analyzers systematically display it to assess the reliability of biological parameters measurements potentially biased by haemolysis(9). HI could be an easy to use and cost effectiveness tool to detect patient at risk of AKI after cardiac surgery. According to a previous study on patients requiring Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO), we assumed that a HI rate > 20 mg/dL-1 is an independent risk factor of AKI following a cardiac surgery (10). Thus, the primary outcome of this retrospective case control study was to assess the association between the increase of HI and CSA-AKI at H+ 48. The secondary outcomes were to describe the study population and to evaluate risk factors of AKI in our cohort.

3. Methods.

3a. Ethic certification

The local Ethics Committee of Nantes (GNEDS), France reviewed the study protocol and issued a declaration of no objection (N° 2020.04.27) (Annexe 1). Information about such studies is systematically delivered to the patients and families at the admission in the intensive care unit or at the anesthesiologist's consultation in the University hospital of Nantes.

3b. Surgery and anesthesia

All cardiac surgeries were realized by cardio-thoracic experimented surgeons. Cardio-pulmonary bypass (CBP) systems used were SORIN™ or TERUMO™ with their related oxygenators SORIN Inspire 6F™ or TERUMO CapioxFX 25™. Cardioplegia was performed with CP1B or PLEGISOL™ solution at the surgeon's discretion. A SORIN XTRA Cell Saver™ autologous blood recovery system was used for every surgery. All surgeries were realized under general anesthesia. The choice of the drugs used was at the anesthesiologist's discretion.

3c. Study design

We conducted an investigator-initiated, retrospective case control study on a large sample of patient who underwent a cardiac surgery under CBP between the first January 2018 and the 31st December 2018 in the Nantes University Hospital. All patients operated during this time were registered in a local database (CORDABASE) validated by the French National Commission for Information Technology and Civil Liberties (CNIL). This database registers every patient operated in the cardiac surgery unit in the Nantes University Hospital. To be eligible for inclusion, patients must be of legal age and undergoing heart surgery under CBP. To avoid bias, patients at very high risk of postoperative renal failure (patients already on extracorporeal life support (ECLS) or requiring any type of circulatory assistance within 48 hours postoperatively, cardiopulmonary transplants and patients requiring rescue surgery for aortic dissection or endocarditis) were excluded after analysis of each file. Patients who died within 48

hours from admission were also excluded of the analysis. Of the 1291 patients initially referred by the local database CORDABASE, 1146 met the inclusion criteria.

In this 1146 patients, two groups were determined: One group (control group) of patients that did not develop renal failure 48 hours after the surgery and another group of patients who did (allowing to the KDIGO definitions(5)). We chose this design to assess whether there was an association between the time of onset of renal failure and the high HI. Risk factors of AKI were assessed by comparing differences between groups by univariate and multivariate analysis.

3d. Data collection

Data collected for analysis were extracted from the CORDABASE database. Every single patient file was then reviewed by investigators to recover missing data and to correct any potential mistakes. For both the case and the control group we extracted from CORDABASE:

- morphological data (age, height, weight, sex, BMI),
- patient's medical stay data (length of stay in the intensive care unit);
- past medical history (arterial hypertension, smoking, dyslipidemia, chronic renal failure, heart rhythm, COPD and respiratory failure, LVEF, presence or absence of peripheral vascular damage);
- most recent preoperative biology (creatinine, creatinine clearance, hemoglobin, platelets);
- particularities of the surgical procedure (aorto-coronary bypass surgery, valvular or combined, duration of CPB, duration of aortic clamping, redo surgery (or more) or not);
- the intraoperative transfusion data;
- postoperative biology (at H+6: urea, creatinine, kalemia, haemoglobin, platelets, prothrombin rate, HI, at H+ 48: creatinine and HI, at discharge: creatinine)
- postoperative complications in the ICU (acute renal injury, RRT, need for inotropes or vasopressors, transfusion in the ICU).

Haemolysis index was measured via a Roche®- Cobas 6000 analyser (light absorbance tested at 570 and 600 nm).

3e. Study endpoints

The primary endpoint was the rate of patients with increased post-operative (H+6) HI > 20mg.dL-1 considered as a meaningful reflection of a significant haemolysis (10). Secondary endpoints were to analyze risk factors of AKI and to describe the study population.

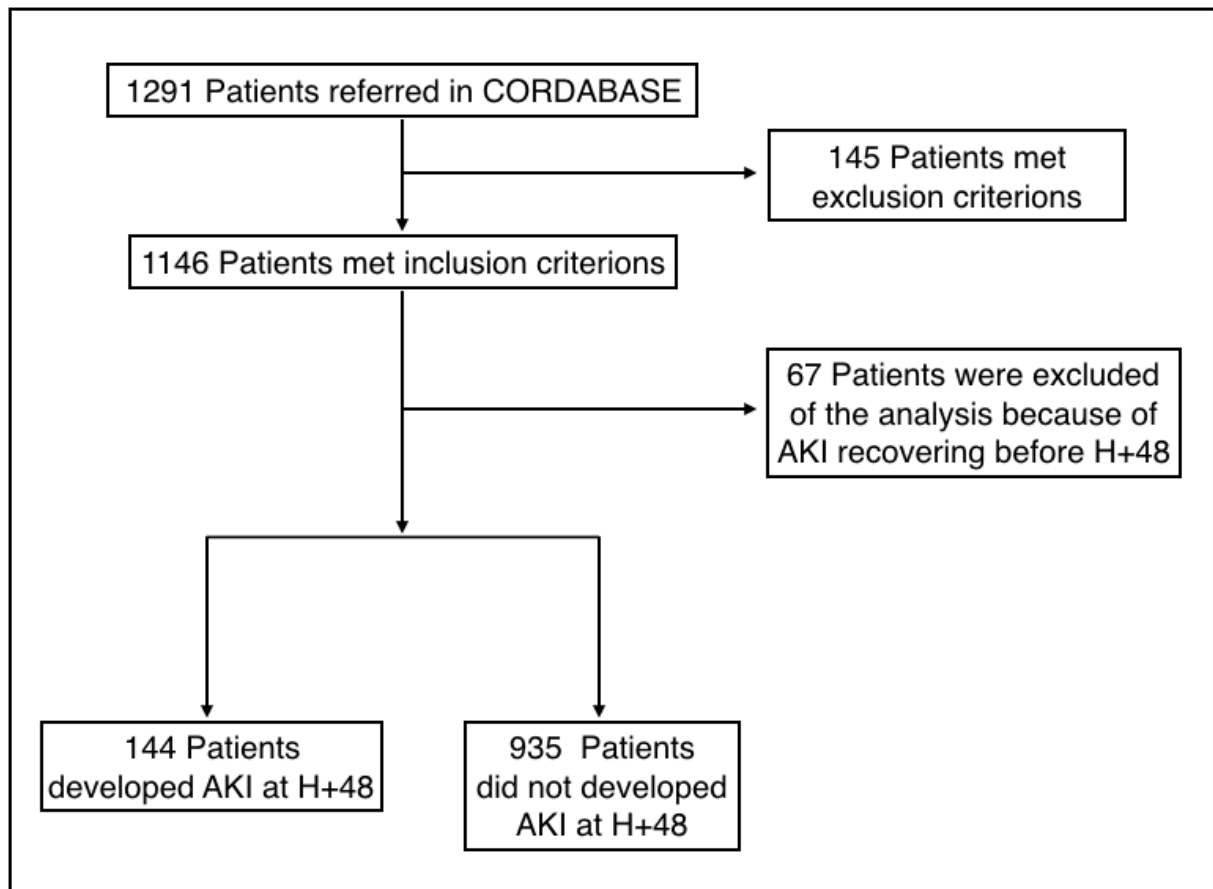


Fig 1. Study flow chart. AKI, acute kidney injury.

4. Statistical analysis.

The sample was described in a table by separating patients with acute renal failure 48 h after admission to the ICU. Quantitative variables were described by their mean and standard deviation, or by their median and first and third quartiles if the variable was not approximately normally distributed. The categorical variables were described by presenting the number of people and the associated percentage for each modality. The percentage of missing values was systematically presented. To compare the distributions between the two groups of interest, we used the Student's t test when the variable was quantitative and normally distributed, the Mann-Whitney-Wilcoxon test when the quantitative variable was not normally distributed and finally the Fisher's exact test for categorical variables. To meet the objective of the study, we chose to use a logistic regression model modelling the fact of being in acute kidney injury at 48h post-admission in ICU, variable to be explained by our variable of interest, the high HI at 6 hours post-admission in the ICU and the confounding factors determined by analysis of the literature and statistically ($p < 0,15$ in univariate analyses). The final model was selected using the backward selection method. Odds ratios and their 95% confidence intervals were calculated from estimations of the coefficients associated with each variable in the model. The analysis were performed using R software version 4.0.4.

Table 1 Patients characteristics

	AKI H48		p	Missing Values (%)
	No (n = 935)	Yes (n = 144)		
ICU length of stay, day [‡]	1.00 [1.00, 2.00]	4.00 [2.00, 7.00]	<0.001	0.0
Age*	67.47 (10.84)	70.92 (10.07)	<0.001	0.0
Sex female [†]	234 (25.0)	28 (19.4)	0.177	0.0
BMI*	26.87 (4.52)	27.79 (4.51)	0.023	0.0
Hypertension [†]	529 (56.6)	91 (63.2)	0.160	0.0
Smoking [†]	406 (43.4)	49 (34.0)	0.042	0.0
Dyslipidemia [†]	410 (43.9)	57 (39.6)	0.383	0.0
COPD [†]	34 (3.6)	5 (3.5)	1.000	0.0
AF [†]	49 (5.4)	24 (17.1)	<0.001	3.4
Sinusal [†]	849 (94.0)	116 (82.9)	<0.001	3.3
Vascular disease [†]	184 (19.7)	92 (64.8)	<0.001	0.4
LVEF [‡]	60.00 [55.00, 65.00]	60.00 [52.75, 65.00]	0.160	0.3
CRF [†]	193 (20.6)	45 (31.2)	0.006	0.0
Creatinine clearance ml/min [‡]	79.12 [63.36, 98.26]	71.34 [53.10, 88.67]	<0.001	0.2
Creatinine µmol/L [‡]	81.00 [70.00, 94.00]	92.50 [77.75, 107.50]	<0.001	0.0
Haemoglobin g/dL [‡]	13.90 [12.90, 14.80]	13.60 [12.88, 14.90]	0.551	0.7
Platelets G/L [‡]	222.00 [186.00, 262.00]	216.50 [183.00, 259.25]	0.362	0.8
Redo surgery [†]	24 (2.6)	12 (8.3)	0.001	0.0
CABG [†]	388 (41.5)	37 (25.7)	<0.001	0.0
Valve [†]	299 (32)	39 (27.1)	0.279	0.0
Combined surgery [†]	98 (10.5)	24 (16.7)	0.041	0.0
Other surgery [†]	150 (16.0)	44 (30.6)	<0.001	0.0
CBP length min [‡]	98.00 [75.00, 120.00]	136.00 [100.25, 168.75]	<0.001	2.0
Aortic clamping time min [‡]	75.00 [56.00, 97.00]	102.00 [74.00, 127.00]	<0.001	2.2
Red cell unit transfusion [‡]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.123	0.0
Plasma unit transfusion [‡]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.799	0.0
Platelet unit transfusion [‡]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.274	0.0
Per-operative transfusion [†]	159 (17.0)	27 (18.8)	0.691	0.0
Inotropic drug use [†]	117 (12.5)	64 (44.4)	<0.001	0.0
Vasopressive drug use [†]	143 (15.3)	54 (37.5)	<0.001	0.0
RRT [†]	5 (0.5)	24 (16.7)	<0.001	0.0
ICU red cell unit transfusion [‡]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	<0.001	0.0
ICU plasma unit transfusion [‡]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	<0.001	0.0
ICU platelet unit transfusion [‡]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.077	0.0
ICU transfusion [†]	78 (8.3)	41 (28.5)	<0.001	0.0
H+6 creatinine µmol/L [‡]	81.00 [69.00, 94.00]	119.00 [99.00, 140.75]	<0.001	0.2
H+6 urea mmol/L [‡]	6.00 [5.00, 7.10]	7.80 [6.62, 9.20]	<0.001	0.2
H+6 AKI [†]	0 (0.0)	67 (47.2)	<0.001	0.2
H+ 6 > 20mg.dL-1 HI [†]	184 (19.7)	62 (43.7)	<0.001	0.4
H+6 HI mg. dL-1 [‡]	7.00 [3.00, 16.00]	13.00 [5.00, 42.00]	<0.001	0.4
H+6 K+ mmol/L [‡]	4.40 [4.15, 4.70]	4.60 [4.30, 4.95]	0.001	0.5
H+6 Haemoglobin g/dL [‡]	11.90 [10.90, 13.00]	11.30 [10.30, 12.30]	<0.001	1.1
H+6 Platelets G/L [‡]	164.00 [139.00, 194.00]	146.00 [119.50, 180.50]	<0.001	1.3
H+6 Prothrombine time (%) [‡]	86.00 [80.00, 92.00]	85.00 [76.00, 90.00]	0.022	2.9
H+48 creatinine µmol/L [‡]	70.00 [58.00, 83.00]	177.50 [141.75, 262.25]	<0.001	0.0
H+48 IH mg. dL-1 [‡]	2.00 [1.00, 4.00]	2.00 [0.00, 3.00]	0.117	28.5
Discharge creatinine µmol/L [‡]	74.00 [64.00, 85.00]	98.50 [82.75, 127.25]	<0.001	0.0

Values denote *mean (standard deviation), †n (%) of patients and ‡median (standard deviation) unless otherwise stated. Student's t test was used when the variable was quantitative and normally distributed, the Mann-Whitney-Wilcoxon test when the quantitative variable was not normally distributed and finally the Fisher's exact test for categorical variables. RRT, renal replacement therapy; ICU, intensive care unit ; BMI, body mass index ; COPD, chronic obstructive lung disease ; AF, atrial fibrillation ; LVEF, left ventricular ejection fraction ; CRR, chronic renal failure ; CABG, coronary artery bypass grafting ; CBP, cardiopulmonary bypass ; AKI, acute kidney injury. HI, haemolysis index.

5. Results.

During the period from the first January 2018 to the 31 first December 2018, a total of 1146 patients were included. 145 patients among the 1291 referred in the CORDABASE database were excluded because they met the exclusion criteria (i.e. patients at high risk of postoperative renal failure such as patients already on Extracorporeal life support (ECLS) or requiring any type of circulatory assistance within 48 hours postoperatively, cardiopulmonary transplants and patients requiring rescue surgery for aortic dissection or endocarditis). Of these 1146 patients, 144 developed AKI according to the KDIGO definitions (i.e. having a blood creatinine increment of at least $26,5\mu\text{mol/L}$ in 48 hours), and 935 did not. 67 patients were secondly excluded because they presented a temporary significant renal failure that recovered before 48 hours (Fig 1).

Then, we compared characteristics and outcomes between the two groups of patients: those who developed AKI at 48 hours and those who did not. The objective was to assess if our primary endpoint: the rates of patients having an increased HI up to 20mg.dL^{-1} six hours after the surgery was superior in the AKI group versus in the control group and could be considered as an independent risk factor of post CBP heart surgery AKI. Thus, we realized an univariate analysis of known AKI risk factors between the case and control group and integrated the H+6 HI $>20\text{mg.dL}^{-1}$ blood sampling in the model. Analysed AKI risk factors were chosen by review of the literature such as pertinent past medical history, per procedure risk factors (i.e. CBP length, aortic clamping time, vasoactive drug use, transfusion ...), type of surgery etc. (11,12).

Table 2 Multi-variate logistic regression obtained from backward selection process

Variable	Crude OR [95%CI]	Adjusted OR [95%CI]	p value
H+6 > 20mg.dL-1 HI	3,11 [2,13 - 4,54]	2,31 [1,5 - 3,57]	< 0,001
Age	1,03 [1,01 - 1,05]	1,04 [1,02 - 1,06]	< 0,001
BMI	1,05 [1,01 - 1,09]	1,08 [1,03 - 1,12]	0,001
Sinusal	0,30 [0,18 - 0,51]	0,54 [0,29 - 1,00]	0,055
Redo surgery	3,82 [1,79 - 8,17]	5,38 [2,14 - 13,50]	< 0,001
CBP length	1,02 [1,01 - 1,02]	1,01 [1,01 - 1,02]	< 0,001
Inotropic drug infusion	5,51 [3,71 - 8,20]	2,46 [1,52 - 4,01]	< 0,001
Vasopressive drug infusion	3,01 [2,02 - 4,48]	2,21 [1,36 - 3,60]	0,002
CRF	1,60 [1,06 - 2,4]		
CABG	0,7 [0,48 - 1,00]		
Combined surgery	1,83 [1,12 - 3,00]		
Aortic clamping time	1,02 [1,01 - 1,02]		

Multivariate logistic regression obtained from backward selection process. HI, haemolysis index; BMI, body mass index; CBP, cardiopulmonary bypass; CRI, chronic renal failure ; CABG, coronary artery bypass grafting. Model is adjusted on age, BMI, “Sinusal”, “Redo surgery”, “CBP length”, “Inotropic drug infusion”, “Vasopressive drug infusion” variables.

5a. Primary outcome.

A total of 246 patients (22,8%) had an increased HI, 62 (43%) in the AKI group and 184 (19,7%) in the control group ($p < 0,001$) (Table 1). For the multivariate analysis, multivariate logistic regression obtained from backward selection process showed crude OR 3,11 (95% CI 2,13 - 4,54), $p < 0,001$; and adjusted OR 2,31 (95% CI 1,5 - 3,57), $p < 0,001$.

5b. Secondary outcomes.

A total of 144 patients of 1079 (13,3%) developed AKI at H+48 according to the KDIGO definitions and 24 AKI patients (16,7%) required renal replacement therapy (RRT) during their stay in the ICU. Considering all patient, about 2,7% ($n = 29$) required RRT and five patients who required RRT were not yet having AKI at H + 48. AKI patients had also a significant higher median blood serum creatinine at discharge (98,5 $\mu\text{mol/L}$, 95% CI (82,75, 127,25) vs 74 $\mu\text{mol/L}$, 95% CI (64, 85)) , ($p < 0,001$) and descriptive statistic showed a median length of stay in ICU of 1 day in the control group versus 4 days in the AKI group.

We reported no significant difference between the two groups in the rate of dyslipidemia, smoking and COPD and median LVEF was 60 % in both groups without significative difference. However vascular disease was more common in the AKI group $n = 92$ (64,8%) than in the control group $n = 184$ (19,7%). Most surgeries were CABG and valve surgeries in both groups but we founded a higher rate of combined and other surgeries (i.e untypical surgeries) in the AKI group ($n = 44$, 30,6% vs $n = 150$, 16%, $p < 0,001$). We founded no significant difference in per operative transfusion between the two groups ($n = 159$, 17% vs $n = 27$, 18,8% $p = 0,691$), however, ICU transfusion was higher in the AKI group ($n = 78$, 8,3% vs $n = 41$, 28,5% $p < 0,001$).

Several situations were significantly associated with H48 CSA-AKI in the first analysis such as : the mean age, the BMI, the heart rhythm (AF vs sinusal), peripheral vascular damage, chronic renal failure, combined and other types of surgery, redo surgeries, CBP length, aortic clamping length, the use of inotropes or vasoactive drugs and ICU transfusion. Median HI was also significantly superior in the AKI group (13 mg. dL⁻¹) than in the control group (7 mg. dL⁻¹), $p < 0,001$.

Among those data, six were confirmed as independent risk factors of AKI by multivariate logistic regression obtained from backward selection process: the mean age, adjusted OR 1,04 (95% CI 1,02-1,06) ($p < 0,001$), the BMI, adjusted OR 1,08 (95% CI 1,03-1,12) ($p = 0,001$), redo surgery, adjusted OR 5,38 (95% CI 2,14-13,5) ($p < 0,001$), CBP length, adjusted OR 1,01 (95% CI 1,01-1,02) ($p < 0,001$), the use of inotropes, adjusted OR 2,46 (95% CI 1,52-4,01) ($p < 0,001$), and the use of vasoactive drugs, adjusted OR 2,21 (95% CI 1,36-3,60) ($p = 0,002$). Chronic renal failure, combined surgery and aortic clamping length were not retained as independent risk factors of AKI in the multivariate analysis.

6. Discussion.

In this case control study in patients undergoing cardiac surgery under CBP, we founded an association between increased HI ($>20\text{mg.dL}^{-1}$) and AKI with an OR of 2,30. Nowadays, there is no doubt that haemolysis during CBP is responsible of CSA-AKI. It is commonly admitted and some previous studies already showed that there is an association between cell free plasma haemoglobin and renal failure in this context (7). In patients undergoing ECMO, Boissier et al. already demonstrated the reliability of HI (10). However, HI is not yet used in clinical practice to assess haemolysis whereas it shows really interesting prospects. Lippi et al. recently published a review of several studies showing strong correlation of HI with other gold standards techniques for measuring cell-free haemoglobin concentration and proposed an algorithm for screening intravascular haemolysis using HI (13)(Annexe2). Thus, because free Hb is not a routine sampling we assume that HI could now be use as a biological paramater to screen the risk of AKI in patients undergoing a cardiac surgery under CBP. Also, HI measurement requires no supplementary cost and working time (9).

Concerning AKI, we founded a rate of approximately 13 % CSA- AKI in our cohort whereas several different studies report either higher or lower rates depending of the definition of AKI and of patients characteristics (4,14-16). This might be explicated by the fact we excluded patients at very high risk of AKI (as described above) in order to evaluate HI only in everyday situations. De facto, this could explain the higher rates founded in previous studies where all types of patients and heart surgeries were included. Another point is that we choose to classify patients as AKI using only the increase of serum creatinine $> 26,5 \mu\text{mol/L}$ at 48H (KDIGO definitions) to simplify data gathering. Thus, we may have missed patients that could have been classified with AKI because of increase in serum creatinine to 1.5 times baseline within the prior 7 days, or those with low urine output(5).

Analysis of other AKI risk factors showed similar results to what is reported in the literature, however we reported disconcerting results about chronic renal failure, COPD and per operative transfusion as independent risk factors of AKI. Indeed, chronic renal failure (defined by preoperative creatinine clearance $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$) seems to be a

determining factor of AKI in most of the studies but is not found as significant in our multivariate analysis when it is compared by rates of patients with chronic renal failure (14,17). Yet, our univariate analysis showed significative differences of median creatinine serum and creatinine clearance between the two groups, this disconcerting data could be explained by a lack of power in the multivariate analysis. Concerning COPD and respiratory insufficiency, a very low rate of patient in our study might explain the disconcerting results with the literature. Per operative transfusion was also similar between the groups and not identified as a risk factor of AKI. This could be explained by the low rates of transfusion in our cohort because of the exclusion of all emergency surgeries and of a systematized use of an autologous blood recovery system for each surgery. Many biological parameters were evaluated in the univariate analysis (such as haemoglobin, platelet count, prothrombin time etc.) and founded with significative statistical differences between the two groups. However, we did not include those parameters in the model because of a lack of clinical relevance.

Even though it is not the objective of this study, we founded significative higher blood serum creatinine at discharge in patients who developed AKI, which corroborates the fact that even one episode of acute renal injury can alter chronic renal function in the medium and long term (16).

Obviously, causal relationship between high HI and AKI cannot be stated in our study but the strength of the association justifies a large prospective cohort study. Our study has several weaknesses including its retrospective design and some missing data in the analysis such as the diabetes status of the patients. Moreover, this protocol is monocentric and included patients were not at very high risk of AKI and excluded every emergency situation. It should be noted that the HI measurement is always performed at H+6 in our unit, but there is acutally no data on the recommended time for its performance. Further works is needed to assess the timing of the mesure, possibly at the beginning of the CBP. However, the strength of this analysis is the sample size with low rates of missing data (< 5%), and the systematic review of each patients files by investigators.

7. Conclusion.

In our large sample of patients, increased ($> 20\text{mg.dL}^{-1}$) haemolysis index seems strongly associated with renal failure at H+48. Even though this study is not meant to be a predictive model of AKI, patients with high post-operative haemolysis index should alert the physician regarding the risk of acute kidney injury.

BIBLIOGRAPHIE (1ere partie)

1. Taylor R. A Mechanical Heart-Lung Apparatus. IBM J Res Dev. oct 1957;1(4):330-40.
2. Kunst G, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Br J Anaesth. déc 2019;123(6):713-57.
3. Warltier DC, Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery. Anesthesiology. 1 juill 2002;97(1):215-52.
4. Lyu L, Long C, Hei F, Ji B, Liu J, Yu K, et al. Plasma Free Hemoglobin Is a Predictor of Acute Renal Failure During Adult Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. J Cardiothorac Vasc Anesth. août 2016;30(4):891-5.
5. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors. Circulation. 3 févr 2009;119(4):495-502.
6. Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. Curr Opin Anaesthesiol. févr 2017;30(1):60-5.
7. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol. févr 2015;28(1):50-9.
8. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care. 2013;17(1):204.
9. Lei C, Berra L, Rezoagli E, Yu B, Dong H, Yu S, et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. Am J Respir Crit Care Med. 15 nov 2018;198(10):1279-87.
10. Boissier E, Lakhal K, Senage T, Bizouarn P, Lepoivre T, Nicolet J, et al. Haemolysis index: validation for haemolysis detection during extracorporeal membrane oxygenation. Br J Anaesth. août 2020;125(2):e218-20.
11. Lippi G, Favalaro EJ, Franchini M. Haemolysis index for the screening of intravascular haemolysis: a novel diagnostic opportunity? Blood Transfus. 1 sept 2018 10.2450/2018.0045-18
12. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients*: Crit Care Med. juill 2006;34(7):1913-7.

13. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. Rifle criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
14. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. août 2004;18(4):442-5.
15. Lombardi R, Ferreiro A. Risk Factors Profile for Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Is Different According to the Level of Baseline Renal Function. *Ren Fail*. janv 2008;30(2):155-60.
16. the GEDRCC (Grupo Español de Disfunción Renal en Cirugía Cardiaca), Perez-Valdivieso JR, Monedero P, Vives M, Garcia-Fernandez N, Bes-Rastrollo M. Cardiac surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. *BMC Nephrol*. déc 2009;10(1):27.
17. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of Acute Kidney Injury Impacts Long-Term Survival After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. oct 2010;90(4):1142-8.
18. Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten S-E. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 1 févr 2017;126(2):205-13.
19. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery. *Am j Med* 1998 Apr;104(4):343-8.
20. Lassnigg A. Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 1 juin 2004;15(6):1597-605.
21. Swaminathan M, Hudson CCC, Phillips-Bute BG, Patel UD, Mathew JP, Newman MF, et al. Impact of Early Renal Recovery on Survival After Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Ann Thorac Surg*. avr 2010;89(4):1098-104.
22. 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.
23. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Risk Factors for Perioperative Acute Kidney Injury After Adult Cardiac Surgery: Role of Perioperative Management. *Ann Thorac Surg*. févr 2012;93(2):584-91.
24. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao Y-B, Chen L, Zhang Y, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2,157 Cases and 49,777 Controls - A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(3):237-50.

25. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* janv 2005;16(1):162-8.
26. Jorge-Monjas P, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Heredia-Rodríguez M, Fierro I, Gómez-Sánchez E, et al. Predicting cardiac surgery-associated acute kidney injury: The CRATE score. *J Crit Care.* févr 2016;31(1):130-8.
27. Xu J-R, Zhu J-M, Jiang J, Ding X-Q, Fang Y, Shen B, et al. Risk Factors for Long-Term Mortality and Progressive Chronic Kidney Disease Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Medicine (Baltimore).* nov 2015;94(45):e2025.
28. Huen SC, Parikh CR. Predicting Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* janv 2012;93(1):337-47.
29. Billings FT, Pretorius M, Schildcrout JS, Mercaldo ND, Byrne JG, Ikizler TA, et al. Obesity and Oxidative Stress Predict AKI after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* juill 2012;23(7):1221-8.
30. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology: online access + interactive extras: studentconsult.com. 11. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders; 2006. 1116 p.
31. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Swärd K, Ricksten S-E. Acute renal failure is NOT an “acute renal success”—a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury: *Crit Care Med.* août 2010;38(8):1695-701.
32. Ricksten S-E, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Critical care* 2013;17:221.
33. Fujii T, Kurata H, Takaoka M, Muraoka T, Fujisawa Y, Shokoji T, et al. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Eur J Pharmacol.* nov 2003;481(2-3):241-8.
34. 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.
35. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* déc 2015;26(12):3123-32.
36. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 1 juill 2004;114(1):5-14.
37. Na N, Ouyang J, Taes YE, Delanghe JR. Serum Free Hemoglobin Concentrations in Healthy Individuals Are Related to Haptoglobin Type. *Clin Chem.* 1 sept 2005;51(9):1754-5.
38. Körmöczy et al. Influence of clinical factors on the haemolysis marker haptoglobin. *Eur J Clin Invest.* 2006;8.

39. Valeri C, MacGregor H, Ragno G, Healey N, Fonger J, Khuri S. Effects of centrifugal and roller pumps on survival of autologous red cells in cardiopulmonary bypass surgery. :6.
40. Harmand M-F, Briquet F. In vitro comparative evaluation under static conditions of the hemocompatibility of four types of tubing for cardiopulmonary bypass. *Biomaterials*. sept 1999;20(17):1561-71.
41. DeSomer F. Strategies for optimisation of paediatric cardiopulmonary bypass. Maastricht: Shaker Publ; 2003. 317 p.
42. Ringgaard S, Madsen T, Pedersen EM, Stødkilde-Jørgensen H, Nygaard H, Hasenkam JM. Quantitative evaluation of flow patterns in perfusion cannulae by a new magnetic resonance imaging method. *Perfusion*. déc 1997;12(6):411-6.
43. Schönberger JPAM, Everts PAM, Hoffmann JJ. Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. *Ann Thorac Surg*. juin 1995;59(6):1549-55.
44. Mlejnsky F, Klein AA, Lindner J, Maruna P, Kvasnicka J, Kvasnicka T, et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Perfusion*. oct 2015;30(7):520-8.
45. Oliver WC, Nuttall GA, Ereth MH, Santrach PJ, Buda DA, Schaff HV. Heparin-coated versus uncoated extracorporeal circuit in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. avr 2003;17(2):165-70.
46. Cirri S, Negri L, Babbini M, Latis G, Khlat B, Tarelli G, et al. Haemolysis due to active venous drainage during cardiopulmonary bypass: comparison of two different techniques. *Perfusion*. juill 2001;16(4):313-8.
47. Keene WR, Jandl JH, Files NM. The Sites of Hemoglobin Catabolism. *Blood*. 1 déc 1965;26(6):705-19.
48. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R. Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury: A Pigment Nephropathy? In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, éditeurs. *Contributions to Nephrology* [Ip. 340-53. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/102125>
49. Kim-Campbell N, Gretchen C, Callaway C, Felmet K, Kochanek PM, Maul T, et al. Cell-Free Plasma Hemoglobin and Male Gender Are Risk Factors for Acute Kidney Injury in Low Risk Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass: *Crit Care Med*. nov 2017;45(11):e1123-30.
50. Dolci A, Panteghini M. Harmonization of automated hemolysis index assessment and use: Is it possible? *Clin Chim Acta*. mai 2014;432:38-43.
51. Lippi G, Plebani M, Favaloro E. Interference in Coagulation Testing: Focus on Spurious Hemolysis, Icterus, and Lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 10 déc 2012;39(03):258-66.

52. Petrova DT, Cocisiu GA, Eberle C, Rhode K-H, Brandhorst G, Walson PD, et al. Can the Roche hemolysis index be used for automated determination of cell-free hemoglobin? A comparison to photometric assays. Clin Biochem. sept 2013;46(13-14):1298-301.

BIBLIOGRAPHIE (2eme partie)

1. Lyu L, Long C, Hei F, Ji B, Liu J, Yu K, et al. Plasma Free Hemoglobin Is a Predictor of Acute Renal Failure During Adult Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 2016 ;30(4):891-5.
2. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery : Focus on Modifiable Risk Factors. *Circulation.* 3 févr 2009 ;119(4):495-502.
3. Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* Févr 2017;30(1):60-5.
4. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* févr 2015;28(1):50-9.
5. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury : a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204.
6. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R. Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury : A Pigment Nephropathy? In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, éditeurs. *Contributions to Nephrology* Basel: Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/102125>
7. Kim-Campbell N, Gretchen C, Callaway C, Felmet K, Kochanek PM, Maul T, et al. Cell-Free Plasma Hemoglobin and Male Gender Are Risk Factors for Acute Kidney Injury in Low Risk Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass: *Crit Care Med.* nov 2017;45(11):e1123-30.
8. Lippi G, Plebani M, Favaloro E. Interference in Coagulation Testing : Focus on Spurious Hemolysis, Icterus, and Lipemia. *Semin Thromb Hemost.* 10 déc 2012 ;39(03):258-66.
9. Petrova DT, Cocisiu GA, Eberle C, Rhode K-H, Brandhorst G, Walson PD, et al. Can the Roche hemolysis index be used for automated determination of cell-free hemoglobin ? A comparison to photometric assays. *Clin Biochem.* sept 2013;46(13-14):1298-301.
10. Boissier E, Lakhal K, Senage T, Bizouarn P, Lepoivre T, Nicolet J, et al. Haemolysis index: validation for haemolysis detection during extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Anaesth.* août 2020;125(2):e218-20. `
11. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Risk Factors for Perioperative Acute Kidney Injury After Adult Cardiac Surgery : Role of Perioperative Management. *Ann Thorac Surg.* févr 2012;93(2):584-91.

12. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao Y-B, Chen L, Zhang Y, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2,157 Cases and 49,777 Controls - A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2016;6(3):237-50.
13. Lippi G, Favalaro EJ, Franchini M. Haemolysis index for the screening of intravascular haemolysis: a novel diagnostic opportunity? *Blood Transfus.* 1 sept 2018; Disponible sur: <https://doi.org/10.2450/2018.0045-18>
14. Lombardi R, Ferreiro A. Risk Factors Profile for Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Is Different According to the Level of Baseline Renal Function. *Ren Fail.* janv 2008;30(2):155-60.
15. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery. :6.
16. Xu J-R, Zhu J-M, Jiang J, Ding X-Q, Fang Y, Shen B, et al. Risk Factors for Long-Term Mortality and Progressive Chronic Kidney Disease Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Medicine (Baltimore).* nov 2015;94(45):e2025.
17. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* janv 2005;16(1):162-8.

ANNEXES

AVIS

Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	Indice d'hémolyse en IRA – Version 2
Investigateur principal	Dr J. CADIEU – Mr E. GOLINVAUX
Lieu de l'étude	CHU Nantes
Type de l'étude	Monocentrique, rétrospective sur données existantes
Type patients/participants	Patients opérés en CEC en 2018
Nombre de patients/participants prévus	1200
Objectif principal	Evaluer l'association indice d'hémolyse élevé après CEC e présence d'une IRA
Objectif secondaire	Association entre indice élevé et IRA à H+6 et en sortie d'hospitalisation Description des paramètres biologiques post-opératoires des patients présentant une IRA

Documents communiqués

Justification de l'étude	Oui
Méthodologie	Oui
Lettre d'information et lettre de consentement	Non

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui
Anonymat	Oui
CNIL	Base de données CordaBASE CNIL n°910300 RGPD

Commentaires :

Information et consentement

Consentement : Dérogation

Recueil nécessaire	
Type consentement préférable	
Traçabilité dans le dossier	

Commentaires :

- ✓ Base de données CordaBASE autorisée
- ✓ Etude MonoUIC
- ✓ Opposition possible à l'admission depuis le 04/18
- ✓ Livret du service depuis le 28.04.2015
- ✓ Affichages et documents dans la salle d'attente

Titre de l'étude	NA
But de l'étude	NA
Déroulement de l'étude	NA
Prise en charge courante inchangée	NA
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	NA
Traçabilité dans le dossier	NA

Commentaires :

Conclusion

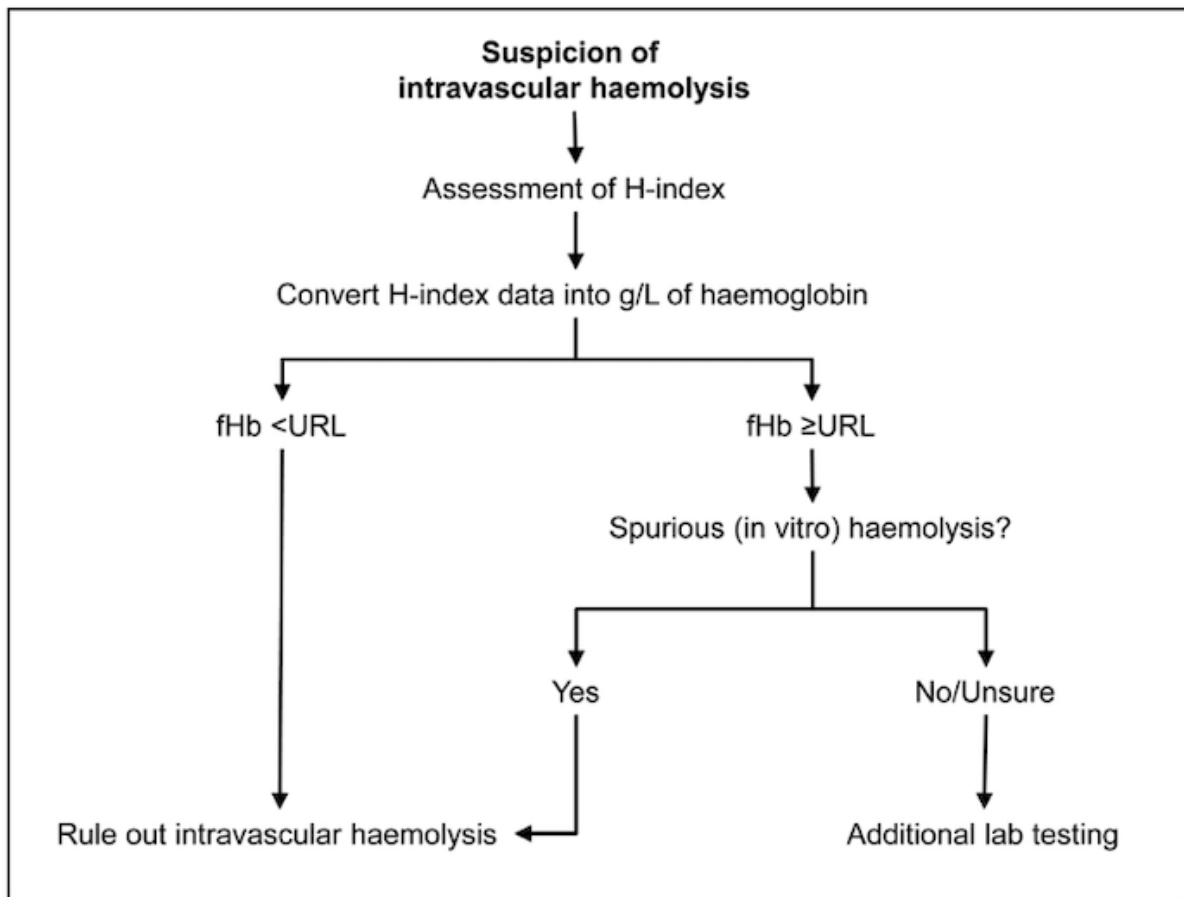
Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

GNEDS : Professeur Paul BARRIERE

Nantes, le 19 février 2021



Annexe 1 : Réponse du Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS).



Annexe 2 : Proposition d'algorithme pour la détection de l'hémolyse intravasculaire via l'indice d'hémolyse.

(fHb) hémoglobine libre plasmatique ; (H-index) indice d'hémolyse ; (URL) limite supérieure de référence. Lippi G et al. Haemolysis index for the screening of intravascular haemolysis : a novel diagnostic opportunity ? Blood Transfus 2018 ; 16 : 433-7 DOI 10.2450/2018.0045-18.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Bertrand ROZEC

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Julien CADIET

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de thèse : Insuffisance rénale aiguë et indice d'hémolyse : étude rétrospective en post opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

RESUME

Background: Haemolysis during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) is known to be a risk factor of acute kidney injury (AKI). It's evaluation by the Haemolysis Index (HI, a dimensionless value), an innovative measure of haemolysis, could be a fast and easy way to detect patients at risk of cardiac surgery associated AKI (CSA-AKI).

Methods: In this retrospective case control study, we compared HI increased and risk factors of AKI between two groups of patients: those who developed AKI at 48 hours after a cardiac surgery under CBP and those who did not. The primary endpoint was the rate of patient who increased their post-operative HI superior to 20 mg. dL⁻¹. Secondary outcomes were to describe the study population and to determine risk factors of CSA-AKI.

Results: We enrolled 1146 patients in the study, 144 (12,6 %) patients developed AKI 48 hours after the surgery and 935 (81,6 %) did not. 67 patients (5,8 %) were excluded from the analysis because they raised serum creatinine at H+6 and had recovered from renal failure at H+ 48. 43,7 % of AKI patients had an increased HI vs 19,7 % in the control group ($p < 0,001$). In the multivariate analysis, adjusted OR of increased ($> 20\text{mg.dL}^{-1}$) HI in AKI patients were 2,30 95% IC (1,49-3,55) ($p < 0,001$).

Conclusions: In our large sample of patients, increased ($> 20\text{mg.dL}^{-1}$) HI seems associated with CSA-AKI at H+48. Even though this study is not meant to be a predictive model of AKI, patients with high post operative HI should alert the physician regarding the risk of acute kidney injury.

MOT-CLES

Insuffisance rénale aiguë, Chirurgie cardiaque, Circulation extra-corporelle, Anesthésie-Réanimation, Hémolyse, Indice d'hémolyse.