

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1622

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Vianney GRUZELLE

Le 16 octobre 2017

**Intérêt du dosage précoce de la Cystatine C urinaire en post-chirurgie
cardiaque, chez une population pédiatrique, pour prédire la survenue d'une
insuffisance rénale aiguë.**

Directeurs de thèse : Dr Lionel BERTHOMIEU / Dr Arnaud GARNIER

JURY

Monsieur le Professeur Yves CHAIX
Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT
Monsieur le Professeur Bertrand LEOBON
Monsieur le Docteur Yves DULAC
Monsieur le Docteur Lionel BERTHOMIEU
Madame le Docteur Karine BROCHARD

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
Membre invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. BAZEX Jacques |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves | Professeur Honoraire | M. VIRENGUE Christian |
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | M. BONAFE Jean-Louis |
| Doyen Honoraire | M. PUEIL Pierre | Professeur Honoraire | M. VAYASSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. ESCOFFIER J.P. |
| Professeur Honoraire | M. GEDEON André | Professeur Honoraire | M. GUITARD Jacques |
| Professeur Honoraire | M. PASQUIE M. | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. RIBAUT Louis | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques | Professeur Honoraire | M. CERENE Alain |
| Professeur Honoraire | M. RIBET André | Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES M. | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. FAUVEL Jean-Marie |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. FREXINDS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. BARRET André |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. ROLLAND |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie Blanche | Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe |
| Professeur Honoraire | M. BERNADET | Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges |
| Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude | Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel |
| Professeur Honoraire | M. COMBELLES | Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique |
| Professeur Honoraire | M. REGIS Henri | Professeur Honoraire | M. DALY-SCHWEITZER Nicolas |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. RAUHAC |
| Professeur Honoraire | M. PIJOL Michel | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. BESOMBES Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean |
| Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel | Professeur Honoraire | M. FORTANIER Gilles |
| Professeur Honoraire | M. VALDIGUE Pierre | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHCURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | Mme PUJEL Jacqueline | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. PASCAL J.P. | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul | Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard |
| Professeur Honoraire | M. FABIE Michel | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CABARRROT Esmine | Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAULT Michel | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. ESCAT Jean | | |
| Professeur Honoraire | M. ESCANDE Michel | | |
| Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques | | |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | | |

Professeurs Émérites

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Professeur ALBAREDE Jean-Louis | Professeur CHAMONTIN Bernard |
| Professeur CONTE Jean | Professeur SALVAYRE Bernard |
| Professeur MURAT | Professeur MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur MANELFE Claude | Professeur ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur LOUVET P. | Professeur MOSCOVICI Jacques |
| Professeur SARRAMON Jean-Pierre | Professeur Jacques LAGARRIGUE |
| Professeur CARATERO Claude | |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | |
| Professeur COSTAGLIOLA Michel | |
| Professeur ADER Jean-Louis | |
| Professeur LAZORTHES Yves | |
| Professeur LARENG Louis | |
| Professeur JOFFRE Francis | |
| Professeur BONEU Bernard | |
| Professeur DABERNAT Henri | |
| Professeur BOCCALON Henri | |
| Professeur MAZIERES Bernard | |
| Professeur ARLET-SUAU Elisabeth | |
| Professeur SIMON Jacques | |
| Professeur FRAYSSE Bernard | |
| Professeur ARBUS Louis | |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

| P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe | | P.U. - P.H. 2ème classe | |
|---|--|-------------------------------|---|
| M. ADOUE Daniel (C.E) | Médecine Interne, Gériatrie | Mme BEYNE-RAUZY Odile | Médecine Interne |
| M. AMAR Jacques | Thérapeutique | M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vascul |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie | M. BUREAU Christophe | Hépto-Gastro-Entéro |
| M. AVET-LOISEAU Hervé | Hématologie, transfusion | M. CALVAS Patrick | Génétique |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie | M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale |
| M. BLANCHER Antoine | Immunologie (option Biologique) | Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. BONNEVILLE Paul | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. | M. CHAIX Yves | Pédiatrie |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre | Chirurgie Vasculaire | Mme CHARPENTIER Sandrine | Thérapeutique, méd. d'urgence, addict |
| M. BRASSAT David | Neurologie | M. COGNARD Christophe | Neuroradiologie |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique | M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie | M. FOURNIE Bernard | Rhumatologie |
| M. CHAP Hugues (C.E) | Biochimie | M. FOURNIÉ Pierre | Ophthalmologie |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie | M. GAME Xavier | Urologie |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie | M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation |
| M. CLANET Michel (C.E) | Neurologie | M. LAROCHE Michel | Rhumatologie |
| M. DAHAN Marcel (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque | M. LAUWERS Frédéric | Anatomie |
| M. DEGUINE Olivier | Oto-rhino-laryngologie | M. LEOBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie | M. LOPEZ Raphael | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. FERRIERES Jean | Epidémiologie, Santé Publique | M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie | M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie | M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| Mme LAMANT Laurence | Anatomie Pathologique | M. PARANT Olivier | Gynécologie Obstétrique |
| M. LANG Thierry (C.E) | Biostatistiques et Informatique Médicale | M. PATHAK Atul | Pharmacologie |
| M. LANGIN Dominique | Nutrition | M. PAYRASTRE Bernard | Hématologie |
| M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine Interne | M. PERON Jean-Marie | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie | M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| M. MALAUDA Bernard | Urologie | M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique | Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. MARCHOU Bruno | Maladies Infectieuses | Mme SELVES Janick | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. MAZIERES Julien | Pneumologie | M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| M. MOLINIER Laurent | Epidémiologie, Santé Publique | | |
| M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) | Pharmacologie | | |
| Mme MOYAL Elisabeth | Cancérologie | | |
| Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) | Gériatrie | | |
| M. OLIVES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie | | |
| M. OSWALD Eric | Bactériologie-Virologie | | |
| M. PARIENTE Jérémie | Neurologie | | |
| M. PARINAUD Jean | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. | | |
| M. PAUL Carle | Dermatologie | | |
| M. PAYOUX Pierre | Biophysique | | |
| M. PERRET Bertrand (C.E) | Biochimie | | |
| M. RASCOL Olivier | Pharmacologie | | |
| M. RECHER Christian | Hématologie | | |
| M. RISCHMANN Pascal (C.E) | Urologie | | |
| M. RIVIERE Daniel (C.E) | Physiologie | | |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme | Chirurgie Infantile | | |
| M. SALLES Jean-Pierre | Pédiatrie | | |
| M. SANS Nicolas | Radiologie | | |
| M. SERRE Guy (C.E) | Biologie Cellulaire | | |
| M. TELMON Norbert | Médecine Légale | | |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie | | |
| P.U. Médecine générale | | P.U. Médecine générale | |
| M. OUSTRIC Stéphane | Médecine Générale | M. MESTHÉ Pierre | Médecine Générale |
| | | P.A Médecine générale | |
| | | POUTRAIN Jean-Christophe | Médecine Générale |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H. 2ème classe

| | | | |
|------------------------------------|---|--------------------------------|--|
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie | M. ACCADBLED Franck | Chirurgie Infantile |
| M. ALRIC Laurent | Médecine Interne | M. ARBUS Christophe | Psychiatrie |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie | M. BERRY Antoine | Parasitologie |
| M. ARLET Philippe (C.E) | Médecine Interne | M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie |
| M. ARNAL Jean-François | Physiologie | M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique | Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| M. BOUTAULT Franck (C.E) | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie | M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie | M. CHAYNES Patrick | Anatomie |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra | Médecine Vasculaire | M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| M. BUSCAIL Louis | Hépatogastro-Entérologie | M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie | Mme DULY-BOUHANICK Béatrice | Thérapeutique |
| M. CARON Philippe (C.E) | Endocrinologie | M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie | M. GALINIER Philippe | Chirurgie Infantile |
| M. CONSTANTIN Amaud | Rhumatologie | M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique | Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique |
| Mme COURTADE SAIDI Monique | Histologie Embryologie | M. HUYGHE Eric | Urologie |
| M. DAMBRIN Camille | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire | M. LAFFOSSE Jean-Michel | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie | Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie |
| Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) | Anatomie Pathologique | M. LEGUEVAQUE Pierre | Chirurgie Générale et Gynécologique |
| M. DELORD Jean-Pierre | Cancérologie | M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie | M. MAURY Jean-Philippe | Cardiologie |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie | Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie |
| M. GALINIER Michel | Cardiologie | M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| M. GLOCK Yves (C.E) | Chirurgie Cardio-Vasculaire | M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| M. GOURDY Pierre | Endocrinologie | M. OTAL Philippe | Radiologie |
| M. GRAND Alain (C.E) | Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention | M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis | Chirurgie plastique | Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| Mme GUIMBAUD Rosine | Cancérologie | M. TACK Ivan | Physiologie |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie | M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. KAMAR Nassim | Néphrologie | M. YSEBAERT Loic | Hématologie |
| M. LARRUE Vincent | Neurologie | | |
| M. LAURENT Guy (C.E) | Hématologie | | |
| M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie | | |
| M. MALECAZE François (C.E) | Ophthalmologie | | |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation | | |
| Mme MARTY Nicole | Bactériologie Virologie Hygiène | | |
| M. MASSIP Patrice (C.E) | Maladies Infectieuses | | |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation | | |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile | | |
| M. RITZ Patrick | Nutrition | | |
| M. ROCHE Henri (C.E) | Cancérologie | | |
| M. ROLLAND Yves | Gériatrie | | |
| M. ROUGE Daniel (C.E) | Médecine Légale | | |
| M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie | | |
| M. SAILLER Laurent | Médecine Interne | | |
| M. SCHMITT Laurent (C.E) | Psychiatrie | | |
| M. SENARD Jean-Michel | Pharmacologie | | |
| M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie | | |
| M. SOULAT Jean-Marc | Médecine du Travail | | |
| M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie | | |
| M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive | | |
| Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie | | |
| Mme URO-COSTE Emmanuelle | Anatomie Pathologique | | |
| M. VAYSSIERE Christophe | Gynécologie Obstétrique | | |
| M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie | | |

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

| M.C.U. - P.H. | | M.C.U. - P.H | |
|---------------------------------|---|---------------------------------|--|
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie | Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie | Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| M. BIETH Eric | Généique | M. CAMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie | Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition | Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie | Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| M. CAVAINAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie | Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| Mme CONCINA Dominique | Anesthésie-Réanimation | M. CHAPUT Benoît | Chirurgie plastique et des brûlés |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie | M. CHASSAING Nicolas | Génétique |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie | Mme CLAVE Danielle | Bactériologie Virologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie | M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie | Mme COLLIN Laetitia | Cytologie |
| Mme DE MAS Véronique | Hématologie | Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme DELMAS Catherine | Bactériologie Virologie Hygiène | M. CORRE Jil | Hématologie |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène | M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. DUPUI Philippe | Physiologie | M. DEDOUIT Fabrice | Médecine Légale |
| M. FAGUER Stanislas | Néphrologie | M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie | M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique | M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie | Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire | Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie |
| M. HAMDJ Safouane | Biochimie | Mme GALINIER Anne | Nutrition |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique | Mme GARDETTE Virginia | Epidémiologie |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie | M. GASQ David | Physiologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire | Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale | Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie | Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| M. LAURENT Camille | Anatomie Pathologique | M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie | Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| Mme MONTASTIER Emille | Nutrition | M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. MONTTOYA Richard | Physiologie | M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie | M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire | Mme MAUPAS Françoise | Biochimie |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie | M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie | Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène | Mme PERIQUET Brigitte | Nutrition |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie | Mme PRADDAUDE Françoise | Physiologie |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie | M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation | M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| M. SOLER Vincent | Ophthalmologie | Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique | Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie | M. VERGEZ François | Hématologie |
| Mme TREMOLLIERES Florence | Biologie du développement | Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie | | |
| M.C.U. Médecine générale | | M.C.U. Médecine générale | |
| M. BRILLAC Thierry | | M. BISMUTH Michel | Médecine Générale |
| | | M. BISMUTH Serge | Médecine Générale |
| | | Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | Médecine Générale |
| | | Mme ESCOURROU Brigitte | Médecine Générale |

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICCOLAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRÉSIDENT DU JURY ;

Monsieur le Professeur Yves CHAIX

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde estime. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance, ainsi que votre engagement dans notre formation.

REMERCIEMENTS

A NOS DIRECTEURS DE THÈSE

Monsieur le Docteur Lionel BERTHOMIEU

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, je te prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée.

Merci pour ta patience et ton aide précieuse. Merci pour ton enseignement durant ce semestre qui vient de s'écouler. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés, je ne désespère pas de passer une garde « calme » avec toi.

Monsieur le Docteur Arnaud GARNIER

Je te remercie de m'avoir confié ce travail, et de m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation, même après ton départ.

Je regrette ton absence à la table du jury.

Merci pour ton enseignement durant ce semestre de Néphrologie, tu es un pédagogue hors-pair.

Je te prie de trouver dans ces quelques lignes ma profonde reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Bertrand LEOBON

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Yves DULAC

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Karine BROCHARD

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, je te prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Merci à toute l'équipe de Pneumo-Allergologie, pour ce 1^{er} semestre passé à vos côtés, et pour m'avoir transmis l'envie de choisir cette spécialité. On ne pouvait rêver meilleur stage d'internat pour découvrir la pédiatrie. Merci de m'accueillir et de continuer à me former ces deux années supplémentaires parmi vous.

Merci à l'équipe de Néphrologie – Médecine interne pour votre enseignement et la rigueur que vous m'avez apporté. Ce fut un stage enrichissant à bien des égards.

Merci à l'équipe du CHIVA de m'avoir accueilli à 2 reprises. Je ne compte plus les bons moments passés avec vous. Merci de m'offrir ces deux années supplémentaires parmi vous.

Merci à l'équipe de Gastro-entérologie, Hépatologie et Diabétologie. J'ai beaucoup appris en votre compagnie.

Merci à l'équipe de Néonatalogie pour votre enseignement.

Merci à toute l'équipe de la maternité, ce fut très agréable et enrichissant de travailler à vos côtés.

Merci à Béné, Mumu, Manu, et Cathy de m'avoir accueilli à bras ouverts pendant ma dispo.

Merci à l'équipe de Réanimation. Mes surrénales ne vous oublieront jamais. Vous avez su bonifier les moments difficiles que l'on peut traverser au cours de ce stage.

Merci à l'équipe de Pneumologie-Allergologie de l'Hôpital Larrey de m'accueillir et de me former pour ce prochain semestre.

Merci à Françoise AURIOL, pour ton aide précieuse, tes conseils avisés, et ta disponibilité. Merci aux puéricultrices de E2 et de Réanimation pour les prélèvements de Cystatine, je vous dois beaucoup. Merci à l'équipe du Pr CHATELUT d'avoir réalisé les dosages de Cystatine, merci pour votre disponibilité et votre flexibilité. Merci à Jacques pour sa relecture attentive.

Merci à mes amis, qui me soutiennent depuis de nombreuses années. Yohann, Lisa, Laure, Ariane, Pauline, Julie, Sébastien. Votre amitié m'est précieuse !

Merci à celles et ceux qui auront été mes co-internes au cours de ce long parcours : Eulalie, pour tes « eulalades », tu nous a fait vivre de grands moments ! Laura, ce semestre de Néphro n'aurait pas été pareil sans toi. Vivement que tu reviennes de Paris ! Marie-Julie, reste avec nous, ne pars pas à Tahiti ! Florent, pour ton humour si recherché, et les discussions GoT ! Sophie, pour ton organisation et ta spontanéité ; Virginie, Chloé, et Léa, avec qui j'ai passé la majorité de mes

semestres ! Ce fut tellement agréable de travailler avec vous ! Vous serez toutes les 3 des super chefs, ne changez rien !

Ainsi que Marine, pour ton soutien durant le DESC et le DIU, et m'avoir montré que je n'étais pas le seul à m'endormir devant les diapos ! Merci pour tes conseils, ton aide, ta bienveillance, et à très vite en pneumo.

Merci en particulier une dernière fois à mes co-internes de réa, pour leur patience et leur soutien, dans le stress général de la finalisation de nos thèses. A nos chefs de réa pour leur compréhension.

Merci à ma famille ; maman, merci pour l'amour que tu m'as donné, d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours soutenu, quoi qu'il arrive. Merci à ma sœur, mes neveux, mon oncle, pour le bonheur que vous m'apportez.

Marjolaine, tu m'as apprivoisé... Merci pour ton amour, et ta patience, je sais que ce n'est pas toujours évident de composer avec moi. Je t'aime.

Cassandra, un petit ange tombé du ciel.

« Toutes les grandes personnes ont d'abord été des enfants. Mais peu d'entre elles s'en souviennent. »

Antoine de St Exupéry

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

Table des matières

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 6 |
| CITATION | 11 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 12 |
| TABLE DES MATIÈRES | 13 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 15 |
| PREMIÈRE PARTIE : Rappels physiopathologiques | 16 |
| 1) L'agression rénale aiguë | 16 |
| a) Définition | 16 |
| b) Conséquences | 17 |
| c) Prévention | 18 |
| d) Diagnostic | 18 |
| 2) L'épuration extra-rénale | 19 |
| 3) Les nouveaux biomarqueurs | 20 |
| a) Cystatine C | 20 |
| b) NGAL | 23 |
| c) IL-18 | 24 |
| d) KIM-1 | 24 |
| 4) Le NIRS rénal | 25 |
| SECONDE PARTIE : Étude | 26 |
| MATÉRIELS ET MÉTHODES | 27 |
| RÉSULTATS | 30 |
| a) Cystatine C urinaire | 30 |
| b) Caractéristiques préopératoires | 33 |
| c) Caractéristiques péri-opératoires | 35 |
| d) Caractéristiques post-opératoires | 37 |
| e) NIRS rénal | 44 |
| DISCUSSION | 45 |
| CONCLUSION | 53 |
| RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 54 |
| TROISIÈME PARTIE : Annexes | 56 |

| | |
|--|----|
| Annexe 1 : Illustration de monitoring par NIRS | 56 |
| Annexe 2 : Lettre d'information parentale | 57 |
| Annexe 3 : Avis du comité d'Éthique | 59 |
| Annexe 4 : Rapport détaillé des valeurs de sensibilité, spécificité, LR+, et LR- en fonction des différents seuils de Cystatine C urinaire | 60 |
| Annexe 5 : Protocole toulousain de mise en EER en post chirurgie cardiaque | 61 |
| Annexe 6 : <i>Aristotle Basic Complexity</i> score | 62 |
| Annexe 7 : Score RACHS-1 | 63 |

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ARA : Agression rénale aiguë

ARA2 : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2

ATCD : Antécédents

AUC : Aire sous la Courbe

CEC : Circulation extra-corporelle

Cys C : Cystatine C

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EER : Épuration extra-rénale

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IL-18 : Interleukine-18

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IS : *Inotropic Score*

KIM-1 : *Kidney injury molecule-1*

NGAL : *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

NIRS : *Near-Infrared Spectroscopy*

RACHS-1: *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*

SA : Semaine d'Aménorrhée

SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

T21 : Trisomie 21

UF : Ultrafiltration

VIS : *Vaso inotropic score*

Première partie : Rappels physiopathologiques

1) L'agression rénale aiguë

a) Définition

L'agression rénale aiguë (ARA) correspond à un ensemble de phénomènes délétères pour le rein, pouvant amener à l'altération de sa fonction. Ce concept est difficilement quantifiable, à la différence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA), que l'on sait bien diagnostiquer par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) et la mesure de la diurèse. L'IRA est ainsi le prolongement visible d'une ARA antérieure. Cette situation est fréquemment rencontrée au décours d'une chirurgie cardiaque chez l'enfant. En effet, les caractéristiques de cette chirurgie incluent la possibilité de clampage aortique, de circulation extracorporelle (CEC), de transfusions massives, et l'usage de drogues vasopressives en quantités importantes. Ces différents éléments concourent à la survenue d'un état inflammatoire généralisé, d'un stress oxydatif, à la baisse de la perfusion rénale, à des cycles d'ischémie-reperfusion, et à une hémolyse. La conséquence en est l'augmentation du risque d'ARA, en comparaison avec une chirurgie non cardiaque. Par ailleurs, le contact entre le sang du patient et le circuit de CEC induit la production de cytokines et chemokines, responsables d'un recrutement de polynucléaires neutrophiles, macrophages et lymphocytes au sein du parenchyme rénal. Il est également démontré que l'activation du système nerveux autonome, la sécrétion de catécholamines endogènes, et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, en réponse à la chirurgie, participent à l'ARA (1). L'ensemble de ces phénomènes potentiellement délétères est représenté sur la figure 1.

/

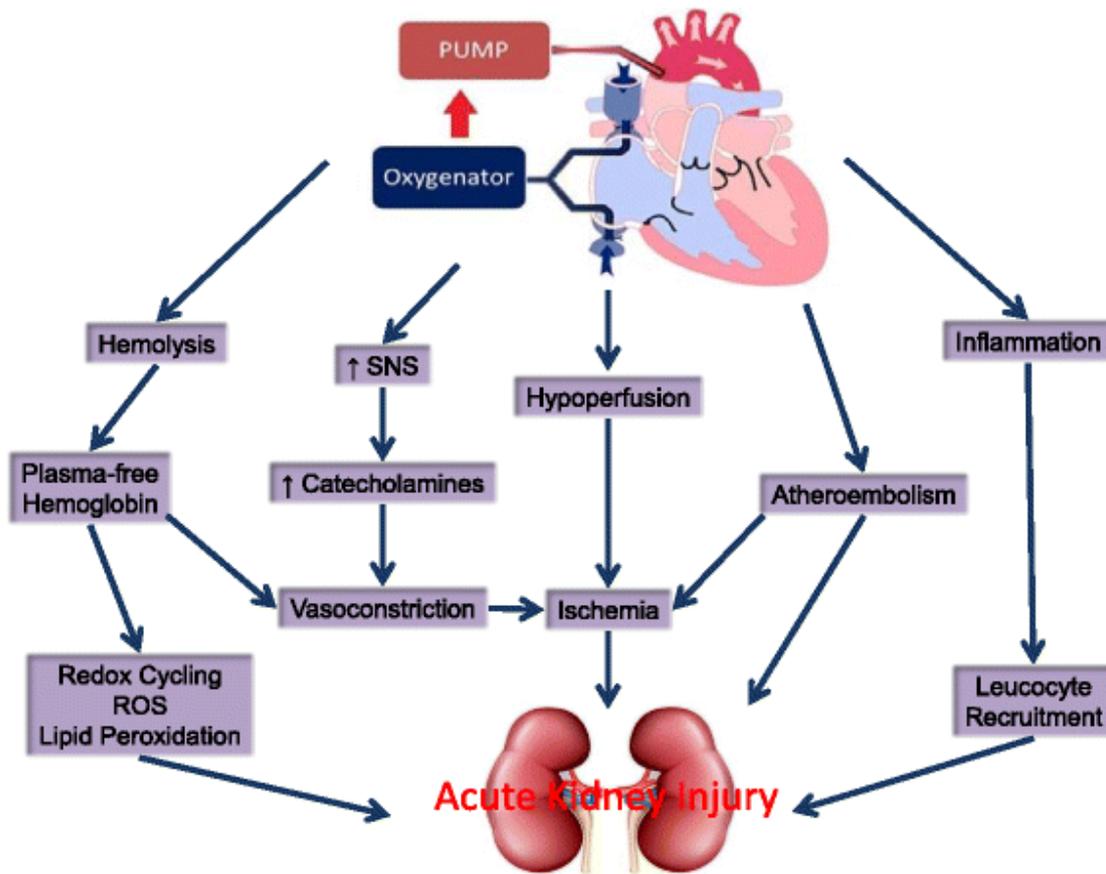


Fig. 1: Pathophysiology of acute kidney injury following cardiac surgery. *SNS* sympathetic nervous system, *ROS* reactive oxygen species (1)

Enfin, la CEC peut dérégler l'équilibre entre les perfusions corticale et médullaire au sein du rein, favorisant ainsi l'ischémie médullaire (2). L'IRA en post-opératoire de chirurgie cardiaque survient précocement, le délai moyen de survenue étant estimé à 3,3 jours (3). La prévalence de l'IRA est estimée, dans la littérature, entre 5,5 et 60% (1, 4, 5, 6, 7). Cette importante variabilité provient de l'utilisation de définitions et de seuils différents, de la variabilité des pratiques locales et des populations étudiées (âge, type de cardiopathie, type de chirurgie).

b) Conséquences

La morbi-mortalité engendrée est importante, avec une augmentation de la mortalité de 20 à 79% (1, 6, 8, 9, 10), des durées de ventilation mécanique (8, 9, 10), de séjour en soins intensifs (3, 8, 9, 10), et d'hospitalisation globale (3, 8). La mise en épuration extra-rénale (EER) est nécessaire chez 1,4 à 11,5% des patients, et il existe, au long cours, une augmentation du risque d'évolution vers une maladie rénale chronique (1, 4, 6).

Outre le pronostic individuel, il existe un retentissement économique certain sur le coût de notre système de santé.

c) Prévention

La prévention de l'IRA est difficile. Elle repose principalement sur la bonne gestion de la balance hydrique, et l'administration appropriée des fluides intraveineux et des drogues vaso-actives, devant être adaptée au mieux selon les paramètres hémodynamiques et l'évaluation échographique de la fonction ventriculaire. L'hypotension, l'hypovolémie, et l'anémie doivent être évitées. L'emploi de drogues néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2 (ARA2), aminosides, produits de contraste iodés, *etc.*) doit être limité au maximum. Il n'a pas été démontré que l'emploi de bicarbonate de sodium, de fenoldopam, ou de dopamine prévenait efficacement la survenue d'une IRA (1). Les facteurs de risque autres associés à la survenue d'une IRA chez l'enfant comprennent la présence d'une affection rénale préexistante, ou une maladie neuromusculaire. La présence d'un sepsis ne semble pas associée à un surrisque (3).

d) Diagnostic

En cas de survenue d'une IRA, un diagnostic précoce de cette atteinte semble indispensable, pour permettre l'intensification la plus rapide possible du traitement néphroprotecteur. Ce diagnostic est difficile à établir, et repose actuellement principalement sur l'estimation du DFG par dosage de la créatininémie, et sur la quantification de la diurèse (1). Le pRIFLE offre une classification standardisée et validée de l'IRA chez l'enfant selon ces deux paramètres. Les critères, repris par l'acronyme RIFLE, correspondent, en anglais, à *Risk for renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, End-stage renal disease* (3).

| | |
|---|---|
| R | Diminution du DFG estimé de 25%, ou oligo-anurie (< 0,5 cc/kg/h) pendant 8 h |
| I | Diminution du DFG estimé de 50%, ou oligo-anurie pendant 16 h |
| F | Diminution du DFG estimé de 75%, ou DFG < 35 ml/min, ou oligo-anurie pendant 24 h |
| L | <i>Failure</i> > 4 semaines |
| E | <i>Failure</i> > 3 mois |

Ces critères posent le problème d'un potentiel retard au diagnostic ; l'oligurie est fréquente dans les suites de la chirurgie cardiaque, sans pour autant toujours être le signe d'une atteinte parenchymateuse rénale. Il est difficile de suivre les critères de diurèse du pRIFLE, en raison de la réalisation très fréquente de remplissages vasculaires et de l'utilisation de drogues diurétiques

(5). Il est donc difficile de différencier atteinte rénale fonctionnelle et organique en s'appuyant uniquement sur la diurèse. Quant à la créatinine plasmatique, elle peut ne s'élever qu'au bout de plusieurs heures voire même jours en cas d'authentique IRA, et ses variations ne sont pas toujours corrélées à la gravité de l'atteinte rénale. Il est admis que la créatinine plasmatique s'élève lorsqu'environ la moitié des glomérules rénaux sont atteints. Son augmentation peut même n'être en rapport qu'avec un processus inflammatoire, non spécifique au rein (1). Enfin, la créatinine pose le problème de sa variabilité en fonction de l'âge, du sexe, des apports protéiques, du statut nutritionnel, et de la masse musculaire (10).

Au stade de l'insuffisance rénale constituée, la néphroprotection, outre la limitation des agressions supplémentaires et l'optimisation de la nutrition, repose essentiellement sur la mise en route d'une EER. Il a été démontré que son initiation précoce par rapport à l'installation de l'IRA permet une diminution de la mortalité, une diminution de la durée de ventilation mécanique, et une diminution du séjour en unité de soins intensifs (11, 12).

2) L'épuration extra-rénale

3 techniques sont disponibles : dialyse péritonéale, hémofiltration/hémodiafiltration continue, et dialyse intermittente.

- La dialyse péritonéale est possible à tout âge et à tout poids. Elle permet l'épuration grâce à la diffusion entre le dialysat introduit dans la cavité péritonéale et les capillaires mésentériques. La soustraction d'eau plasmatique se fait grâce à un gradient osmotique généré par le dialysat (glucose, protéines, macromolécules). Elle a l'avantage de la simplicité par rapport aux autres techniques d'EER, altère peu l'hémodynamique des patients, et a un faible coût.
- L'hémofiltration (ultrafiltration continue du plasma, associée à une perfusion d'un liquide de substitution) et l'hémodiafiltration (adjonction d'un dialysat circulant à contre-courant permettant une meilleure épuration des petites molécules) sont les techniques de choix en cas d'urgence vitale. Elles sont possibles à tout âge, et à partir d'un poids de 2,5 kg, sous réserve d'un abord vasculaire autorisant un débit sanguin suffisant pour fonctionner.
- La dialyse intermittente, accessible à partir d'un poids de 8 kg, est peu utilisée en réanimation, car posant le problème de troubles hémodynamiques de par son caractère discontinu (13).

Les critères consensuels d'EER en réanimation en cas d'IRA associée comprennent :

- Hyperkaliémie > 7 mmol
- Surcharge hydrosodée
- Insuffisance cardiaque
- Acidose sévère
- Urémie symptomatique (péricardite, encéphalopathie)
- Intoxications : endogènes (maladies métaboliques), exogènes (médicaments)
- Autres : Ultrafiltration isolée pour soutien nutritionnel, dysnatrémie.

Il n'existe pas d'indication claire à partir des critères du pRIFLE seul (14).

3) Les nouveaux biomarqueurs

De nouveaux biomarqueurs d'IRA ont été identifiés ces dernières années, ayant l'avantage de refléter avec plus de fidélité la fonction rénale, et d'offrir de meilleures sensibilité et spécificité que le dosage plasmatique de la créatinine. On peut distinguer des marqueurs de lésions rénales (NGAL, KIM1, IL-18), et des marqueurs de filtration glomérulaire (Cystatine C plasmatique). Ces derniers augmentent dans le plasma et/ou les urines dans les heures suivant l'ARA (1).

a) Cystatine C

La Cystatine C (Cys C) est une protéine produite par l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme, indépendamment de la masse musculaire et du sexe (5, 15, 16). Elle comporte 120 acides aminés (Cf. figure 2), pour un poids de 13,4 kDa. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéase. Elle est présente de manière ubiquitaire dans les différents fluides de l'organisme. Les taux de Cys C plasmatiques ne sont pas modifiés par des stimuli inflammatoires ou par les drogues utilisées couramment dans les services de réanimation (15, 16). La Cys C ne fait pas l'objet d'une liaison avec des protéines de transport dans le sang. Son taux sanguin peut cependant être modifié en cas de perturbation de la fonction thyroïdienne, ou d'administration de glucocorticoïdes, entraînant une augmentation de sa transcription. Cependant, les taux usuels de glucocorticoïdes utilisés en service de soins intensifs ne semblent pas modifier de façon significative les taux de Cys C plasmatique. Cela ne semble donc pas avoir d'incidence en pratique courante (10).

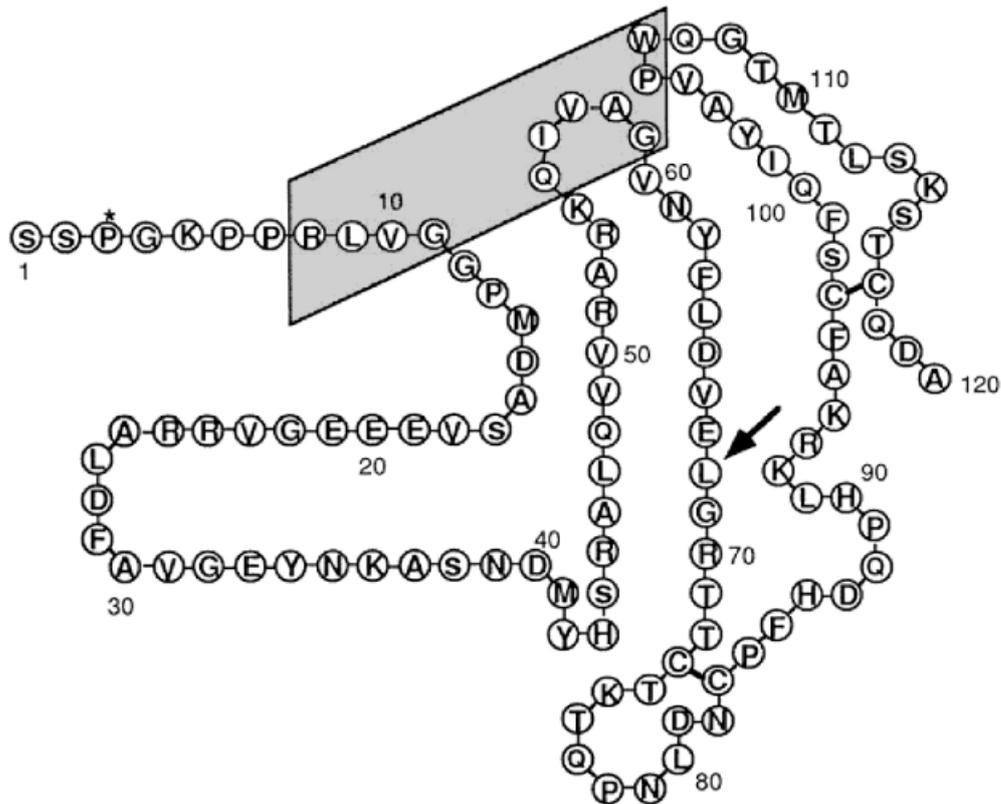


FIG. 1. Amino acid sequence and schematic structure of human cystatin C. The shaded area marks the inhibitory site for papain-like cysteine proteases, which does not overlap with the inhibitory site for mammalian legumains comprising, *inter alia*, the Asn³⁹ residue. The arrow indicates the Leu⁶⁸ residue, which is replaced with a Gln residue in the cerebral hemorrhage producing cystatin C variant. The asterisk marks the Pro³ residue, which is partly hydroxylated.

Figure 2 : Structure de la Cystatine C chez l'Homme. AO Grubb. Cystatin C – Properties and use as a diagnostic marker. Page 66.

Il s'agit d'un biomarqueur de découverte récente, dont les caractéristiques ont d'abord permis d'évaluer le DFG rénal par son dosage plasmatique. Ce dernier tend à être étudié et utilisé pour le dépistage de l'IRA dans les suites d'une chirurgie cardiaque, tant chez l'enfant que chez l'adulte (5, 8, 9, 10, 15, 17). L'intérêt de son dosage urinaire est lié à son métabolisme, exclusivement rénal : la Cys C est filtrée à travers la membrane glomérulaire, puis est réabsorbée et dégradée dans sa quasi-totalité (>99%) par le tubule proximal rénal, sans excrétion tubulaire associée (5, 15, 16). Sa présence dans les urines marque une dysfonction tubulaire. La CEC est un modèle d'état de choc, pourvoyeur de fait d'un possible bas débit et d'une ischémie. Le tubule rénal, de par sa fragilité, serait le premier lésé, et l'évolution vers l'IRA suite à une nécrose tubulaire aiguë est à craindre. Le mécanisme physiopathologique de cette sensibilité à l'ischémie est lié d'une part à la consommation élevée en oxygène des pompes Na⁺/K⁺ ATPase des cellules tubulaires, responsables des phénomènes de réabsorption, et d'autre part, à la distribution inhomogène du débit sanguin rénal : les néphrons corticaux reçoivent 80 à 85% du

flux sanguin, tandis que la zone médullaire, riche en tubules, seulement 10 à 15%. L'association d'une pression en oxygène basse et d'une contrainte métabolique élevée en font donc une zone très vulnérable (18). Ainsi, le passage urinaire de Cys C serait un bon reflet, précoce, d'une IRA en cours de constitution. Il est à noter que la Cys C est dégradée de manière significative dans les urines natives à température ambiante, ce qui impose la congélation rapide des prélèvements jusqu'à l'analyse (15).

La Cys C permet une détection plus précoce de l'IRA, en comparaison avec les critères classiquement utilisés que sont l'estimation du DFG par dosage de la créatininémie et la mesure de la diurèse. Dans une étude réalisée en 2009 chez 100 adultes en post-chirurgie cardiaque, l'élévation plasmatique de la Cys C précédait jusqu'à 2 jours l'élévation de la créatinine plasmatique, qui survenait en moyenne à la 67^{ème} heure (8). Dans une étude réalisée en 2011, avec une cohorte de 70 adultes en post-chirurgie cardiaque, les dosages plasmatiques de Cys C, dès les 24 premières heures suivant la chirurgie, montraient une différence significative selon la survenue ultérieure d'une IRA ou non (10).

Parmi les études incluant une population pédiatrique en post-opératoire de chirurgie cardiaque, un travail publié en 2012 s'est intéressé au dosage plasmatique de la Cys C sur une cohorte de 100 enfants. 28% d'entre eux ont présenté une IRA, définie comme l'augmentation $\geq 50\%$ du taux préopératoire de créatinine sérique. Les taux plasmatiques de Cys C présentaient une différence significative à partir de la 8^{ème} heure post-opératoire entre le groupe ayant présenté une IRA, et les patients en étant exempts (5). Sur le versant urinaire, un travail, multicentrique, publié en 2013, a porté sur une cohorte de 299 enfants. Cent-vingt-quatre enfants (41%) ont présenté une IRA modérée, définie comme l'augmentation relative $\geq 50\%$ ou l'augmentation absolue de 0.3 mg/dl (26,4 $\mu\text{mol/l}$) du taux préopératoire de créatinine sérique. Quarante-neuf enfants (16,4%) ont présenté une IRA sévère, définie comme le doublement du taux préopératoire de créatinine sérique, et/ou le recours à une EER. Un taux élevé de Cys C urinaire (>0.25 mg/L) entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure était associé de manière significative à la survenue d'une IRA sévère : OR 2.85 [1.00-8.06]. L'effet s'estompait cependant après ajustement de l'OR : 1.14 [0.34-3.82] (19). Enfin, Hazle et al. ont étudié aussi en 2013 l'intérêt de la Cys C urinaire, parmi d'autres biomarqueurs, chez un groupe de 49 enfants âgés de moins de 6 mois, post chirurgie cardiaque avec CEC, pour prédire une évolution défavorable. Ce critère composite regroupait le décès, la nécessité de mise en EER, un retard à l'extubation, et un séjour prolongé en unité de soins intensifs. Des valeurs de Cys C urinaire ≥ 179 ng/ml à H0, H2, et H6, étaient associées de manière significative à la survenue d'une issue défavorable (7).

b) *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL)

La NGAL est une protéine de bas poids moléculaire (25 kDa), liée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles. Elle est naturellement exprimée à faible concentration dans des tissus tels que le rein, la trachée, les poumons, l'estomac, et le colon. Son expression tissulaire est stimulée par les lésions épithéliales. Dans le rein, elle est surexprimée dans le tubule rénal après agression ischémique et colocalisée dans les cellules épithéliales proliférantes. Il est alors possible de la mettre en évidence dans les urines (17).

Dans une étude publiée en 2005, Mishra et al. se sont intéressés aux dosages urinaire et plasmatique de NGAL, chez 71 enfants ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque avec CEC. Vingt de ces enfants ont développé une IRA, définie par l'augmentation $\geq 50\%$ du taux préopératoire de créatinine plasmatique. Chez ces derniers, les taux urinaires et plasmatiques de NGAL à 2 heures de la chirurgie étaient significativement plus élevés que dans le groupe d'enfants n'ayant pas présenté d'atteinte rénale. Le dosage de la créatinine plasmatique ne permettait de poser le diagnostic d'IRA qu'un à trois jours après la chirurgie (20).

Une étude publiée en 2007 s'est intéressée aux dosages plasmatiques de NGAL, parmi une cohorte de 120 enfants, en post-opératoire immédiat de chirurgie cardiaque avec CEC. L'objectif était de déterminer à quel temps le dosage de NGAL permettait de prédire au mieux la survenue d'une IRA, définie comme l'augmentation $\geq 50\%$ du taux basal de créatinine plasmatique. Parmi les 45 enfants ayant présenté une telle atteinte, le taux de NGAL plasmatique à H2 prédisait de manière optimale la survenue d'une IRA, sa sévérité, et sa durée. Le taux plasmatique de NGAL à H12 prédisait quant à lui la mortalité (21).

Une étude publiée en 2008, toujours chez l'enfant en post-chirurgie cardiaque, avec une cohorte de 196 patients, confirme l'intérêt du dosage urinaire de NGAL à H2 pour prédire l'IRA (22).

Malgré ces résultats très encourageants, des limites peuvent être avancées : en cas d'infection associée, la NGAL étant une protéine produite par les polynucléaires neutrophiles, potentiellement dans d'autres organes que le rein, les taux urinaire et plasmatique peuvent ne pas refléter directement la gravité des lésions rénales, mais être en rapport avec le SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*). Il a même été montré que le simple fait de recourir à une CEC augmentait de façon franche la sécrétion de NGAL : une étude publiée en 1999 montrait en effet des taux de NGAL plasmatiques multipliés par 5 dès les 3 premières heures suivant le déclampage aortique, contre une simple élévation du simple au double dans le groupe contrôle composé de chirurgies thoraciques sans CEC (23).

c) L'interleukine 18 (IL-18)

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire, d'un poids de 18 kDa, médiatrice d'inflammation et de lésion tissulaire dans de nombreux organes.

Une étude, publiée en 2005, s'est intéressée au dosage de l'IL-18 urinaire pour prédire la survenue d'une IRA chez 138 adultes admis en unité de soins intensifs pour Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë. La survenue d'une IRA était définie par l'augmentation $\geq 50\%$ du taux basal de créatinine plasmatique. Les taux urinaires d'IL-18 se sont révélés significativement plus élevés dans le groupe IRA que dans le groupe contrôle sain, et ce 24 heures avant que le diagnostic ne soit posé. Les auteurs rapportaient une sensibilité de 74%, et une spécificité de 66% pour une valeur d'IL-18 urinaire supérieure à 25 pg/ml (24). Cependant, ces résultats encourageants ont par la suite été contredits ; une nouvelle étude publiée en 2008 a étudié le devenir de 100 adultes en post chirurgie cardiaque immédiat. L'IL-18 était dosée dans les urines, et l'apparition d'une IRA était là aussi définie comme l'augmentation $\geq 50\%$ du taux basal de créatinine plasmatique. Il n'existait aucune différence significative entre les patients ayant développé une IRA et les patients sains. Il était même montré que les taux d'IL-18 augmentaient de manière significative avec l'allongement du temps de CEC, y compris chez les patients n'ayant pas développé d'IRA. La présence d'IL-18 dans les urines est donc plutôt le témoin d'un état inflammatoire systémique tel le SIRS, faisant suite à la chirurgie cardiaque et à la CEC, et non pas simplement un marqueur prédictif spécifique de la survenue d'une IRA (25).

d) *Kidney injury molecule-1* (KIM-1)

La KIM-1 est une protéine transmembranaire de type 1, avec un domaine immunoglobuline et un domaine mucine, dont l'expression tissulaire augmente après agression ischémique du rein. Elle facilite la phagocytose des cellules nécrotiques et des débris apoptotiques. La KIM-1 est exprimée faiblement dans les reins en situation physiologique, mais est fortement exprimée dans le tubule proximal en situation d'ischémie. Elle est détectable précocement dans les urines d'un patient ayant subi un clampage transitoire de l'aorte (17).

Une étude multicentrique publiée en 2013, portant sur 1219 adultes et 311 enfants en post-opératoire de chirurgie cardiaque s'est intéressée au dosage urinaire de KIM-1 pour prédire la survenue d'une IRA, définie comme l'augmentation $\geq 50\%$ du taux basal de créatinine

plasmatique ou la mise en EER. L'étude se faisait en comparaison des dosages urinaires de NGAL et d'IL-18. Un taux élevé de KIM-1 urinaire à H6 post-opératoire chez l'enfant était associé de manière significative à la survenue d'une IRA, ainsi qu'à une augmentation de la durée de séjour en soins intensifs et hospitalière, mais ne faisait pas mieux que les dosages urinaires de NGAL ou d'IL-18. Le taux de KIM-1 urinaire était maximal à H24 de la chirurgie chez l'enfant (26).

Une seconde étude, aussi publiée en 2013, portant sur 49 enfants âgés de moins de 6 mois, bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec CEC, s'est intéressée parmi d'autres biomarqueurs, au dosage urinaire de KIM-1 pour prédire la survenue d'une issue défavorable. Cela incluait la survenue d'une IRA, définie comme l'augmentation $\geq 50\%$ du taux basal de créatinine plasmatique, ou l'augmentation absolue de la créatininémie de 0.3 mg/dl (26,4 $\mu\text{mol/l}$). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative de KIM-1 dans les 24 premières heures, à l'inverse des 3 autres biomarqueurs étudiés (NGAL, IL-18, Cys C) (7).

4) Le NIRS (*Near-Infrared Spectroscopy*) rénal

On peut également s'aider d'un autre outil, le NIRS rénal. Il s'agit d'une spectroscopie d'absorption, dont le principe repose sur l'absorption du rayonnement proche de l'infrarouge par une matière organique. En pratique, ce dispositif permet de quantifier l'oxygénation tissulaire d'un organe d'intérêt, 1,5 à 2 cm sous la peau, comme le cerveau ou le rein. Cette technique présente l'avantage d'être non invasif, continu, en temps réel, et spécifique de l'organe surveillé. Une illustration de monitoring par NIRS est présentée en annexe 1. Il a été démontré, pour le NIRS rénal, que des chiffres de saturation régionale bas ($< 50\%$) en post-opératoire de chirurgie cardiaque, et ce de manière prolongée, étaient associés à la survenue d'une IRA (7, 27).

Seconde partie : Intérêt du dosage précoce de la Cystatine C urinaire en post-chirurgie cardiaque, chez une population pédiatrique, pour prédire la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

L'IRA est une complication fréquente en post-opératoire de chirurgie cardiaque chez l'enfant. Elle est responsable d'une morbi-mortalité élevée (augmentation de la mortalité, de la durée de ventilation mécanique, des durées de séjour en secteur de soins intensifs et hospitalier). La détection précoce de l'atteinte rénale est donc une priorité. Les définitions et critères usuels basés sur la clairance de la créatinine et le pRIFLE peuvent être pris en défaut et engendrer un retard de prise en charge. Depuis plusieurs années, de nouveaux biomarqueurs sont étudiés. Le but de ce travail est d'étudier la Cystatine C urinaire. Nous émettons l'hypothèse que la présence de Cys C dans les urines serait le reflet précoce d'une atteinte tubulaire pouvant conduire à l'IRA. Ainsi, notre objectif principal est de déterminer si un dosage précoce à l'admission en réanimation, à H0, dans les suites d'une chirurgie cardiaque, avec définition d'une valeur seuil, prédit la survenue d'une IRA, que nous définissons par la survenue d'un stade \geq F du pRIFLE, et/ou la mise en EER.

De manière ancillaire, nous proposons de déterminer les valeurs prédictives des autres temps de dosage de Cys C urinaire (Préopératoire, à H4, à H10, et à H24) sur la survenue d'une IRA, toujours définie par la survenue d'un stade \geq F du pRIFLE, et/ou la mise en EER ; de déterminer les valeurs prédictives du dosage de Cys C urinaire à H0 sur la mortalité, les durées de séjour en réanimation, en hospitalier global, de la ventilation mécanique, du soutien hémodynamique, le score Inotrope (IS et VIS), et le recours aux diurétiques (dose maximale de furosémide) ; d'étudier la corrélation entre Cys C urinaire et NIRS rénal post-opératoire ; d'étudier l'influence des facteurs de risque péri-opératoires sur la survenue d'une IRA ; et enfin d'étudier l'évolution post-opératoire de notre cohorte selon la survenue d'une IRA : mortalité, durées de séjour en réanimation, en hospitalier global, de la ventilation mécanique, du soutien hémodynamique, le score Inotrope (IS et VIS), le recours aux diurétiques (dose maximale de furosémide), la nécessité de remplissage vasculaire, et la surcharge hydrique.

MATÉRIEL et MÉTHODES :

Nous avons réalisé une étude prospective à l'Hôpital des Enfants du CHU de Toulouse, sur la période du 27/04/2016 au 19/04/2017. Nous avons inclus des patients âgés de 28 jours à 18 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque. Nous avons exclu les patients âgés de moins de 28 jours, plus de 18 ans, ceux présentant une insuffisance rénale préopératoire, ou ceux opérés via les chaînes humanitaires. Une lettre d'informations (jointe en annexe 2) était dispensée aux parents, ou à tout autre titulaire de l'autorité parentale, en préopératoire dans le service d'admission, puis en post-opératoire dans le service de réanimation. Le consentement était admis en l'absence d'opposition exprimée.

Un avis favorable pour cette étude a été émis par le Comité d'Éthique de la Recherche du CHU de Toulouse le 21/04/2016 (joint en annexe 3).

La Cys C était dosée dans les urines aux temps suivants : en préopératoire (à l'admission dans le service de cardiologie, au même moment que le bilan préopératoire standard), puis à H0, à H4, H10, et H24, H0 étant définie par l'arrivée en réanimation en post-opératoire. Les échantillons étaient doublés à chaque temps, et, pour des raisons de conservation, placés dans l'heure à -20°C. Un acheminement mensuel vers le laboratoire de biochimie du Pr CHATELUT à l'Institut Universitaire du Cancer du CHU de Toulouse était réalisé pour l'analyse. Le dosage était réalisé par immunonéphélométrie sur particules sur un automate BN Prospec® de chez Siemens. Cette technique repose sur l'utilisation de particules de polystyrène recouvertes d'anticorps spécifiques dirigés contre la Cys C humaine, qui s'agglutinent dès qu'elles sont mélangées à un échantillon contenant de la Cys C humaine ; si un faisceau de lumière est passé à travers l'échantillon, il est diffusé en présence de ces agrégats. L'intensité de la lumière dispersée qui est mesurée est alors proportionnelle à la concentration en Cys C de l'échantillon. Le résultat est évalué par comparaison à un standard de concentration connue. Les échantillons d'urines prélevés sont automatiquement dilués au 1/20 pour un domaine de mesure de 0,050 à 1,60 mg/L. Si le résultat était supérieur à 1.6 mg/l, l'échantillon était automatiquement dilué au 1/100 pour une nouvelle mesure. Il n'y a pas de réactivité croisée connue des anticorps utilisés.

Pour la créatinine plasmatique, les temps de recueils étaient les mêmes que ceux définis pour la Cys C urinaire. Le DFG était ensuite estimé à partir de la formule de Schwartz.

Les différentes informations étaient récupérées à partir du dossier médical de l'enfant (dossier papier, dossier informatisé, et carnet de santé). Ces dernières étaient ensuite anonymisées au sein du recueil de données. En cas de terme de naissance non précisé dans le dossier médical, mais avec notion de naissance à terme, il était renseigné un terme de 41 SA. Sinon, l'information était marquée comme manquante.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Stata (*Statistical Software : Release 14.1. Stata Corporation, College Station, Texas, USA*), en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU de Toulouse.

Vérification des données : avant toute analyse, une phase de vérification des données manquantes, aberrantes ou incohérentes a été réalisée. A l'issue de celle-ci la base de données corrigée a été gelée. Les analyses ont été réalisées sur cette base gelée.

Description de la population d'étude : une analyse descriptive de la population d'étude a été effectuée. Les données quantitatives ont été présentées à l'aide de l'effectif de données renseignées, du minimum, du maximum, des moyennes, des écarts-type, de la médiane et de l'intervalle interquartile. Les données qualitatives ont été présentées à l'aide d'effectif et de pourcentage. Les pourcentages ont été calculés sur l'effectif de données renseignées.

La comparaison des caractéristiques des enfants ayant eu ou non une IRA (définie par la survenue d'un stade $\geq F$ du pRIFLE, ou la mise en EER au-delà de H0) a été effectuée par un test du chi2 (ou un test exact de Fisher selon les effectifs théoriques) pour les variables qualitatives, et par un test de Student (ou un test non paramétrique de Mann Whitney si la normalité ou l'homoscédasticité des distributions n'étaient pas vérifiées) pour les variables quantitatives.

Analyse de l'objectif principal : les sensibilités et spécificités du dosage de Cys C urinaire à H0 pour la prédiction de la survenue d'une IRA (définie par la survenue d'un stade $\geq F$ du pRIFLE ou la mise en EER au-delà de H0) ont été calculées pour chaque valeur du dosage de Cys C urinaire et représentées graphiquement par une courbe ROC. Le seuil correspondant à la meilleure sensibilité pour une spécificité acceptable (Cys à H0 ≥ 0.20 mg/l) a été retenu et considérant que l'échantillon d'étude était représentatif de la population des enfants à risque d'IRA en post-opératoire de chirurgie cardiaque, les valeurs prédictives positives et négatives ont également été estimées à partir des données observées.

Analyse des objectifs secondaires : l'association entre le dosage de Cys C urinaire à H0 (<0.20 versus ≥ 0.20) et la mortalité, les durées de séjour en réanimation, en hospitalier global, de la ventilation mécanique, du soutien hémodynamique, le score Inotrope (IS et VIS), et le recours aux diurétiques (dose maximale de furosémide) a été analysée via un test de Student pour série indépendante (ou un test non paramétrique de Mann Whitney si la normalité ou l'homoscédasticité des distributions n'étaient pas vérifiées). La corrélation entre Cys C urinaire et NIRS rénal post-opératoire a reposé sur le calcul de coefficients de corrélation de Spearman. L'influence des facteurs de risque péri-opératoires et l'évolution post-opératoire selon la survenue d'une IRA ont été analysées via un test de Student pour les variables quantitatives (ou un test non paramétrique de Mann Whitney si la normalité ou l'homoscédasticité des distributions n'étaient pas vérifiées), ainsi que par un test du chi2 (ou un test exact de Fisher selon les effectifs théoriques) pour les variables qualitatives.

Les tests statistiques ont été réalisés avec une approche bilatérale et un risque d'erreur de première espèce alpha fixé à 5%. **Pour l'ensemble des analyses, un $p < 0,05$ a été considéré significatif.**

RÉSULTATS :

L'analyse a porté sur un total de 74 chirurgies cardiaques concernant 73 enfants, parmi les 79 chirurgies initialement incluses (1 exclusion secondaire en raison de la présence d'une insuffisance rénale en préopératoire, et 4 exclusions secondaires pour absence de prélèvement urinaire à H0). Un enfant a été inclus à 2 reprises, ayant été opéré 2 fois sur la période de l'étude.

a) Cystatine C urinaire :

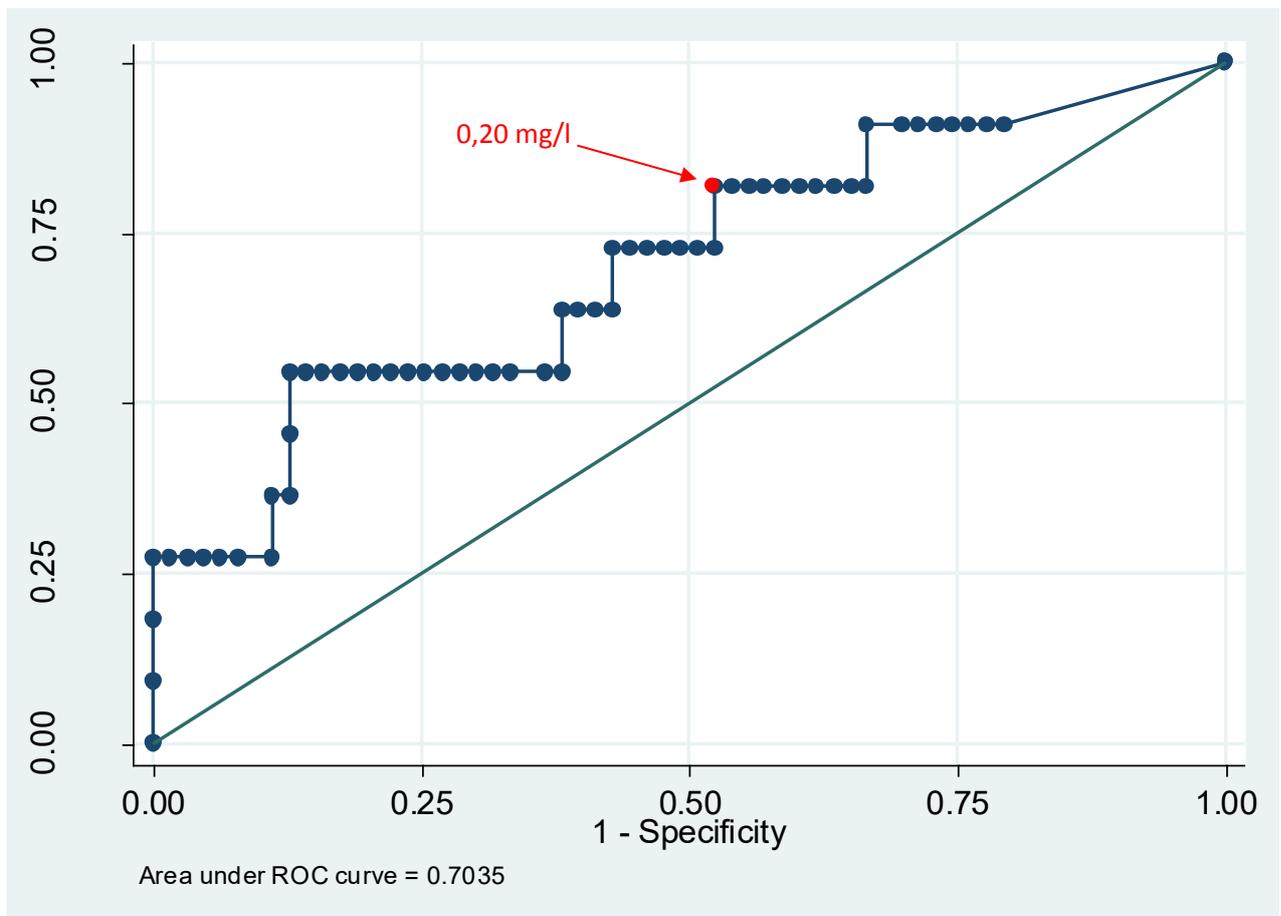
Les valeurs médianes et moyennes des dosages de Cys C urinaire aux différents temps sont présentées dans le tableau 1. Seule la valeur à H0 présente une différence statistiquement significative entre le groupe IRA et le groupe exempt d'IRA.

| | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | |
| Cystatine H0 (mg/l) | 0,2 [0,1-0,4] 0,4 (0,4) | 0,7 [0,2-2,1] 1,1 (1,2) | 0,0315 | 0,3 [0,1-0,6] 0,5 (0,7) |
| Cystatine H4 (mg/l) | 0,1 [0,0-0,2] 0,1 (0,3) | 0 [0,0-0,3] 0,3 (0,9) | 0,8786 | 0,1 [0,0-0,2] 0,2 (0,4) |
| Cystatine H10 (mg/l) | 0,0 [0,0-0,1] 0,1 (0,1) | 0,0 [0,0-0,2] 0,5 (1,5) | 0,6913 | 0,0 [0,0-0,1] 0,1 (0,6) |
| Cystatine H24 (mg/l) | 0,0 [0,0-0,0] 0 (0,1) | 0,0 [0,0-0,1] 0,6 (1,7) | 0,5096 | 0,0 [0,0-0,1] 0,1 (0,7) |
| Cystatine Pré-op (mg/l) | 0 [0,0-0,0] 0 (0,1) | 0 [0,0-0,1] 0,1 (0,1) | 0,2755 | 0 [0,0-0,0] 0 (0,1) |

Tableau 1 : Valeurs de Cystatine C urinaire, en médiane [IQR 25-75], aux différents temps de dosage, en fonction de la survenue d'une IRA au-delà de H0.

Les résultats sont exprimés en médiane [IQR 25-75], puis en dessous en moyenne (écart-type).

Les sensibilités et spécificités du dosage de Cys C urinaire à H0 pour la prédiction de la survenue d'une IRA (définie par la survenue d'un stade \geq F du pRIFLE ou la mise en EER au-delà de H0) ont été calculées pour chaque valeur du dosage de Cys C urinaire et représentées graphiquement par une courbe ROC (Cf. figure 3). Le détail des valeurs de sensibilité et spécificité pour les différents seuils est présenté en annexe 4. **Le seuil correspondant à la meilleure sensibilité pour une spécificité acceptable est de 0.20 mg/l.**



Pour une valeur choisie à 0,20 mg/l, sensibilité de 81,82%, spécificité de 47,62%, valeur prédictive positive de 21,43%, et valeur prédictive négative de 93,75%.

Figure 3 : Courbe ROC, valeur de Cystatine C urinaire à H0 en mg/l pour prédire la survenue d'une IRA.

Les résultats concernant l'intérêt prédictif du dosage de Cys C urinaire à H0 sur la mortalité, la durée du séjour en réanimation, la durée de séjour hospitalier globale, la durée de ventilation mécanique, la durée de soutien hémodynamique, le score Inotrope (IS et VIS), le recours aux diurétiques (dose maximale de furosémide) sont présentés dans le tableau 2. Un taux de Cys C urinaire $\geq 0,2$ mg/l à H0 ne permet de prédire aucuns de ces éléments de manière statistiquement significative.

| | Cystatine C urinaire H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|--|--------------------------|-------------------------------|---------|--------------------|
| | < 0,2 mg/l 32 (43,2%) | $\geq 0,2$ mg/l 42 (56,8%) | | |
| Décès | | | | |
| Non | 32 (100%) | 40 (95,2%) | 0,5024 | 72 (97,3%) |
| Oui | 0 (0%) | 2 (4,8%) | | 2 (2,7%) |
| Durée séjour en réanimation (jours) | 3,0 [2,0-4,0] | 3,5 [2,0-6,0] | 0,4021 | 3,0 [2,0-5,0] |
| Durée séjour hospitalier global (jours) | 7,0 [6,0-8,5] | 7,0 [6,0-9,0] | 0,6752 | 7,0 [6,0-9,0] |
| Durée de ventilation mécanique (heures) | 15,0 [5,0-55,5] | 15,5 [5,0-77,0] | 0,6424 | 15,5 [5,0-73,0] |
| Durée support par amines (heures) | 48,0 [23,0-75,0] | 47,5 [23,0-100,0] | 0,5125 | 48,0 [23,0-91,0] |
| IS | 1,0 [0,1-1,6] | 1,0 [0,4-4,0] | 0,2828 | 1,0 [0,4-2,0] |
| VIS | 6,2 [2,8-9,7] | 7,3 [2,7-12,5] | 0,2873 | 6,5 [2,8-11,0] |
| Dose maximale de furosémide de H0 à H24 (mg/kg/jour) | 2,4 [1,0-4,6] | 3,5 [1,0-5,2] | 0,4975 | 2,9 [1,0-5,2] |

Tableau 2 : Évolution post-opératoire selon le taux de Cystatine C urinaire, seuil défini à 0.2 mg/l.

Les résultats sont exprimés en nombre d'évènements ou en médiane [IQR 25-75].

b) Caractéristiques préopératoires :

La description des caractéristiques préopératoires de la population de l'étude, selon la survenue d'une IRA, définie par la survenue d'un stade \geq F du pRIFLE, ou la mise en EER au-delà de H0, est détaillée dans le tableau 3.

L'échantillon d'étude compte 35 filles (47%) et 39 garçons (53%). Le sexe n'est pas significativement associé à la survenue d'une IRA ($p=0,894$). Le terme de naissance médian est de 39.5 SA [38-40 SA], le poids de naissance médian est de 3.1 kg [2,7-3,4], tous deux ne sont pas significativement associés à la survenue d'une IRA (respectivement $p=0,638$ et $p=0,727$). L'âge médian lors de la chirurgie est de 9,5 mois [IQR : 5-44]. Les enfants développant une IRA sont plus jeunes que les enfants n'en développant pas (médiane à 5 mois [2.9-6.3] contre 14,3 mois [5.9-49.6] ; $p=0,001$). Un poids préopératoire plus faible est également associé à la survenue d'une IRA (6,0 kg [4,0-7.3] contre 8,2 [5,8-15,6] ; $p=0,0073$), de même qu'une taille plus petite (62,0 cm [55,0-75,0] contre 75,0 [64,0-100,0] ; $p=0,0028$). Vingt et un enfants (28,4%) ont des antécédents (ATCD) de chirurgie cardiaque. Les enfants développant une IRA ont plus fréquemment un ATCD de chirurgie cardiaque que les enfants n'en développant pas (63,6% versus 22,2% ; $p=0,009$). Treize enfants (17,6%) ont un ATCD de cathétérisme interventionnel. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes quant au risque de survenue d'IRA ($p=0,396$). Une anomalie génétique a été identifiée chez 11 enfants de notre cohorte (14.9% de la population) (répartition : 8 trisomie 21 (10.8%), 2 syndrome de Noonan (2.7%), 1 syndrome de Di Georges (1,4%)), et n'est pas significativement associée à la survenue d'une IRA ($p=1$). Concernant les traitements préopératoires, le furosémide est le traitement le plus fréquemment prescrit, on le retrouve chez 27 enfants (36,5% de la cohorte). La spironolactone est présente en préopératoire chez 13 enfants (17,6%), un IEC chez 8 enfants (10,8%), et enfin un β -bloquant chez 3 enfants (4,1%). Aucun de ces traitements n'est associé significativement à la survenue d'une IRA.

| | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) | |
|--|-----------------------------------|------------------|---------------|--------------------|------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | | |
| Sexe | | | | | |
| Garçon | 33 (52,4%) | 6 (54,5%) | 0,8944 | 39 (52,7%) | |
| Fille | 30 (47,6%) | 5 (45,5%) | | 35 (47,3%) | |
| Terme de naissance (SA) | 39 [38-40] | 40 [38-40] | 0,6377 | 39,5 [38-40] | |
| Poids de naissance (kg) | 3,1 [2.7-3.4] | 3,1 [2.6-3.5] | 0,7266 | 3,1 [2,7-3,4] | |
| Âge à la chirurgie (mois) | 14,3 [5,9-49,6] | 5 [2,9-6,3] | 0,0011 | 9,5 [5,0-44,0] | |
| Poids préopératoire (kg) | 8,2 [5,8-15,6] | 6,0 [4,0-7,3] | 0,0073 | 7,8 [5,6-13,0] | |
| Taille préopératoire (cm) | 75,0 [64,0-100,0] | 62,0 [55,0-65,0] | 0,0028 | 70,5 [62,0-98,0] | |
| IMC préopératoire | 14,7 [13,7-15,9] | 15,1 [13,2-17,2] | 0,8256 | 14,7 [13,7-16,1] | |
| ATCD de chirurgie cardiaque | | | | | |
| Non | 49 (77,8%) | 4 (36,4%) | 0,0093 | 53 (71,6%) | |
| Oui | 14 (22,2%) | 7 (63,6%) | | | 21 (28,4%) |
| ATCD de cathétérisme interventionnel | | | | | |
| Non | 53 (84,1%) | 8 (72,7%) | 0,3959 | 61 (82,4%) | |
| Oui | 10 (15,9%) | 3 (27,3%) | | | 13 (17,6%) |
| Anomalie génétique | | | | | |
| Non | 54 (87,5%) | 9 (81,8) | 1 | 63 (85,1) | |
| T21 | 7 (11,1%) | 1 (9,1) | | | 8 (10,8%) |
| Noonan | 2 (3,2%) | 0 (0%) | | | 2 (2,7%) |
| Di Georges | 0 (0%) | 1 (9,1%) | | | 1 (1,4%) |
| TTT pré-op par IEC | 5 (7,9%) | 3 (27,3%) | | | 0,0912 |
| Furosémide | 22 (34,9%) | 5 (45,5%) | 0,5158 | 27 (36,5%) | |
| Spironolactone | 10 (15,9%) | 3 (27,3%) | 0,3959 | 13 (17,6%) | |
| β-Bloquant | 3 (4,8%) | 0 (0%) | 1 | 3 (4,1%) | |
| DFG (Schwartz) de base (ml/min/1,73m ²) | 98,7 [81,4-119,6] | 84,7 [66,9-98,9] | 0,0087 | 97,1 [81,1-111,1] | |

Tableau 3 : Description de la population de l'étude, selon la survenue d'une IRA. Les résultats sont exprimés en nombre d'évènements ou en médiane [IQR 25-75].

Les différentes pathologies ayant nécessité l'intervention chirurgicale sont présentées dans la figure 4.

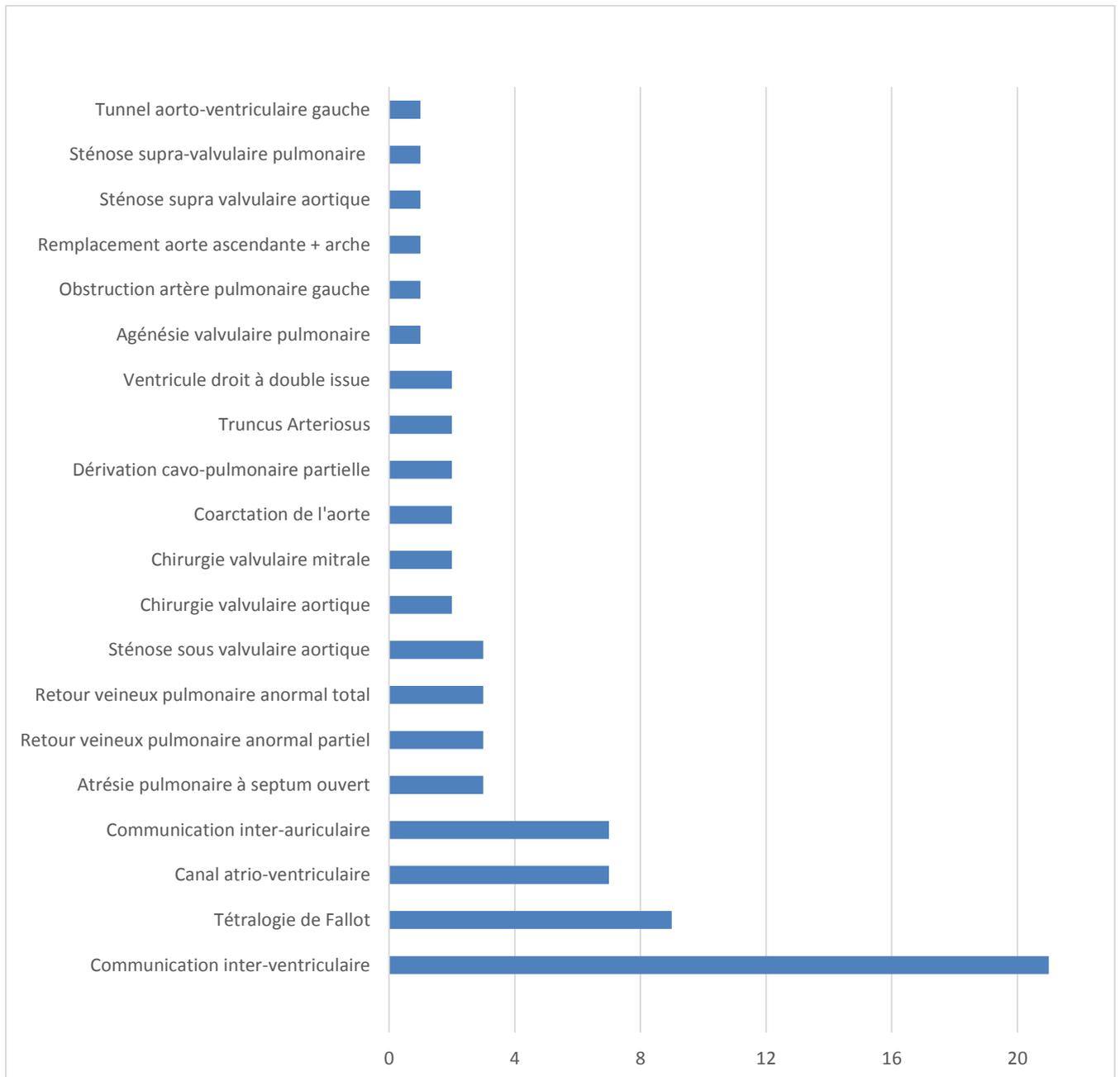


Figure 4 : Détail des indications chirurgicales de notre cohorte.

c) Caractéristiques péri-opératoires :

Les caractéristiques péri-opératoires de la population de l'étude, selon la survenue d'une IRA, sont détaillées dans le tableau 4.

| | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|--|-----------------------------------|---------------------|---------------|---------------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | |
| Durée CEC (min) | 66,0 [51,0-80,0] | 101,0 [78,0-129,0] | 0,0006 | 70,5 [52,0-94,0] |
| Durée clampage aortique (min) | 36,0 [24,0-49,0] | 38,0 [28,0-55,0] | 0,3988 | 36,5 [25,0-49,0] |
| Durée assistance post-déclampage (min) | 17,0 [12,0-26,0] | 49,0 [40,0-62,0] | 0,0001 | 18,0 [13,0-33,0] |
| Priming (ml) | 400,0 [300,0-580,0] | 320,0 [220,0-320,0] | 0,0404 | 320,0 [290,0-570,0] |
| UF (ml) | 262,5 [200,0-400,0] | 200,0 [150,0-260,0] | 0,1276 | 250,0 [200,0-400,0] |
| Chirurgie curative | 62 (98,4%) | 10 (90,9%) | 0,2769 | 72 (97,3%) |
| Cœur univentriculaire | 1 (1,6%) | 1 (9,1%) | 0,2769 | 2 (2,7%) |
| Lésions résiduelles significatives | 3 (4,8%) | 2 (18,2%) | 0,1569 | 5 (6,8%) |
| Prothèse | 3 (4,8%) | 4 (36,4%) | 0,0077 | 7 (9,5%) |
| Remplissage per-opératoire ≥ 40 ml/kg | 21 (33,3%) | 8 (72,7%) | 0,0200 | 29 (39,2%) |
| <i>Aristotle Basic Complexity score</i> | 6,3 [6,0-8,0] | 9,0 [8,5-11,0] | 0,0003 | 6,8 [6,0-8,3] |
| RACHS-1 | 2 [2-2] | 3 [2-4] | 0,0002 | 2 [2-3] |

Tableau 4 : Caractéristiques péri-opératoires de la population de l'étude, selon la survenue d'une IRA.

Les résultats sont exprimés en nombre d'évènements ou en médiane [IQR 25-75].

Les enfants développant une IRA au-delà de H0 ont nécessité une CEC plus longue que ceux n'en développant pas (médiane à 101,0 minutes [78,0-129,0] contre 66,0 [51,0-80,0] ; $p=0,0006$), ainsi qu'une durée d'assistance post-déclampage plus longue que ceux n'en développant pas (17,0 minutes [12,0-26,0] contre 6,0 [5,0-8,0] ; $p=0,0001$). Les enfants développant une IRA au-delà de H0 ont reçu un priming moins important que ceux n'en développant pas (101,0 ml [78,0-129,0] contre 66,0 [51,0-80,0] ; $p=0,0404$). La mise en place d'une prothèse au cours de la chirurgie cardiaque est significativement associée à la survenue d'une IRA au-delà de H0 par rapport aux enfants ne bénéficiant pas d'une telle procédure (4 (36,4%) contre 3 (4,8%) ; $p=0,0077$). La survenue d'une hémorragie per-opératoire, que nous avons défini par la nécessité d'un remplissage vasculaire au bloc opératoire ≥ 40 ml/kg, est associé à la survenue d'une IRA (21 (33,3%) contre 8 (72,7%), $p=0,0200$).

Les enfants développant une IRA au-delà de H0 présentent un score *Aristotle Basic Complexity* significativement plus élevé que ceux n'en développant pas (9.0 [8,5-10] contre 6.3 [6,0-8,0] ; $p=0,0003$), ainsi qu'un score RACHS-1 (également significativement plus élevé que ceux n'en développant pas (3 [2-4] contre 2 [2-2] ; $p=0,0002$). Le détail de ces scores est disponible en annexes 6 et 7.

La durée de clampage aortique, l'UF, le caractère palliatif/curatif de la chirurgie, le caractère uni-ventriculaire/bi-ventriculaire de la cardiopathie, et la présence en post-opératoire de lésions résiduelles hémodynamiquement significatives ne sont pas associés de manière significative avec la survenue d'une IRA.

d) Caractéristiques post-opératoires :

Onze enfants sur 74 (14,9%) ont présenté une IRA au-delà de H0, définie comme la survenue d'un stade \geq F du pRIFLE, et/ou la mise en EER. Ils furent 11 à remplir ce critère par la mise en EER, dont 1 ayant également atteint un score pRIFLE à F. La technique de mise en EER a reposé sur la dialyse péritonéale à 10 reprises (90,9%), et sur l'hémofiltration à 1 reprise (9,1%). Le délai médian de mise en EER a été de 1 heure [1-4]. La durée médiane d'EER est de 96 heures [72-143]. Au total, sur la période post-opératoire de nos 74 chirurgies cardiaques, le pRIFLE ne s'est pas modifié à 26 reprises (35,1%), le stade R est atteint à 37 reprises (50%), le stade I est atteint à 10 reprises (13,5%), et le stade F est atteint à 1 seule reprise (1,4%) (Cf. figure 5).

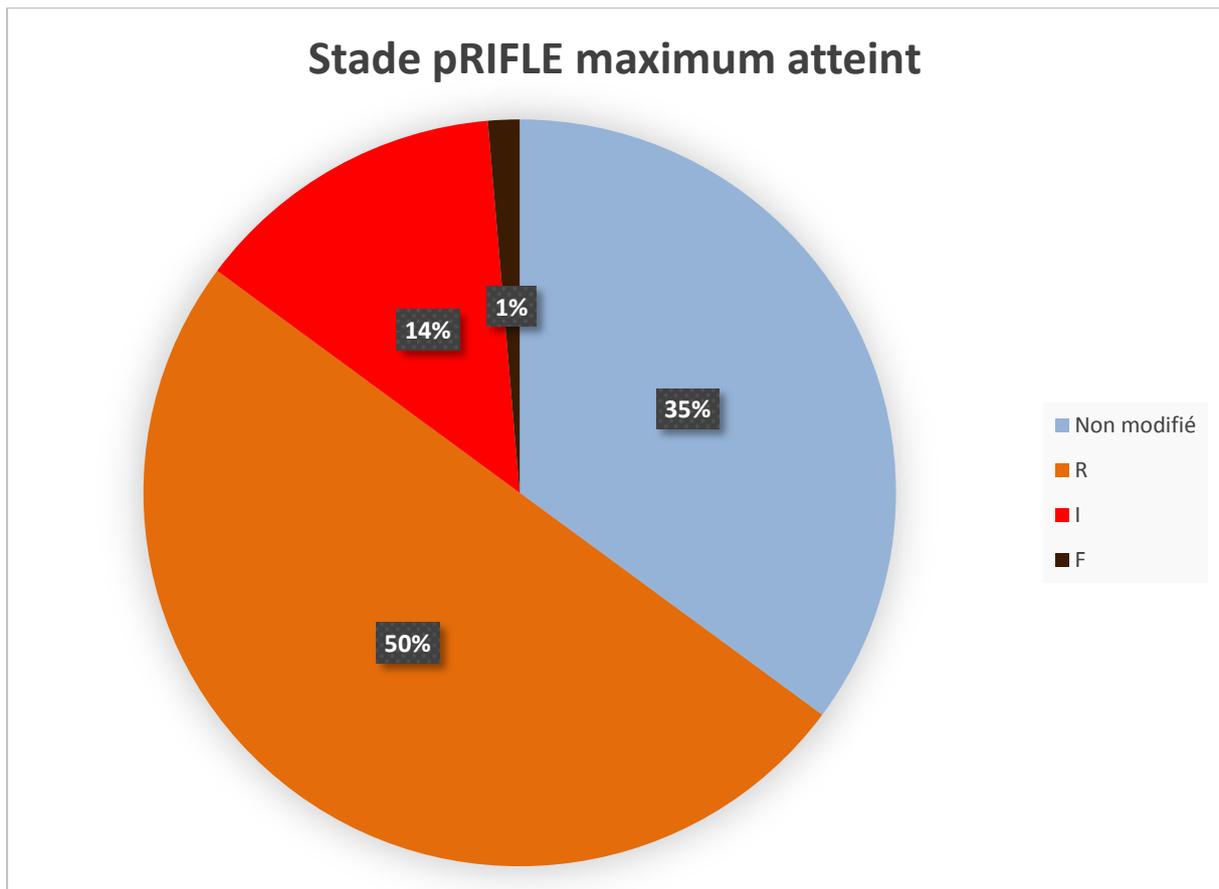


Figure 5 : Répartition de l'effectif en fonction du stade pRIFLE maximum atteint.

Tous les stades R, I, et F du pRIFLE ont été atteints par baisse du DFG estimé suite à l'augmentation de la valeur de créatinine plasmatique. Aucun des enfants n'est resté oligo-anurique plusieurs heures. Un seul enfant a présenté un DFG < 35 ml/min, le classant en stade F du pRIFLE, mais ce dernier a été exclu secondairement en raison d'une insuffisance rénale pré-existante (DFG préopératoire à 24,3 ml/min/1,73m²).

Les principales caractéristiques post-opératoires de la population de l'étude, selon la survenue d'une IRA, sont détaillées dans le tableau 5.

| | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|---|-----------------------------------|-------------------|---------------|--------------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | |
| Décès | | | | |
| Non | 63 (100%) | 9 (81,8%) | 0,0204 | 72 (97,3%) |
| Oui | 0 (0%) | 2 (18,2%) | | 2 (2,7%) |
| Durée séjour en réanimation (jours) | 3,0 [2,0-4,0] | 10,0 [6,5-15] | 0,0021 | 3,0 [2,0-5,0] |
| Durée séjour hospitalier global (jours) | 6,0 [6,0-8,0] | 14,0 [8,5-16,0] | 0,0698 | 7,0 [6,0-9,0] |
| Durée de ventilation mécanique (heures) | 10,5 [5,0-45,5] | 144 [122-279] | 0,0008 | 15,5 [5,0-73,0] |
| Durée support par amines (heures) | 39,5 [21,5-72,5] | 166 [124-230] | 0,0007 | 48,0 [23,0-91,0] |
| IS | 0,8 [0,25-1,6] | 4 [1,75-6,0] | 0,0635 | 1,0 [0,4-2,0] |
| VIS | 6,1 [2,6-10] | 15,5 [9,9-23,75] | 0,0429 | 6,5 [2,8-11,0] |
| Dose maximale de furosémide de H0 à H24 (mg/kg/jour) | 2,0 [0,4-8,0] | 5,0 [4,0-9,0] | 0,0970 | 2,9 [1,0-5,2] |
| Surcharge hydrique > 10% | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0,1600 | 1 (1,4%) |
| Remplissage vasculaire ≥ 40 ml/kg de H0 à H6 | 3 (5%) | 5 (45,5%) | 0,0013 | 8 (10,8%) |
| Rythme cardiaque non sinusal à l'arrivée en réanimation | 1 (1,6%) | 3 (27,3%) | 0,0093 | 4 (5,4%) |
| CEC non sevrée à l'arrivée en réanimation | 0 (0%) | 2 (18,2%) | 0,0204 | 2 (2,7%) |
| Hémolyse biologique H0 à H4 | 18 (28,6%) | 8 (72,7%) | 0,0128 | 26 (35,1%) |

Tableau 5 : Caractéristiques post-opératoires de la population de l'étude, selon la survenue d'une IRA.

Les résultats sont exprimés en nombre d'évènements ou en médiane [IQR 25-75].

Les enfants développant une IRA au-delà de H0 sont davantage à risque de décès (2 (18,2%) dans le groupe IRA versus 0 dans l'autre groupe, $p=0,0204$). La durée médiane du séjour en réanimation est plus importante dans le groupe IRA (10,0 jours [6,5-15] versus 3,0 jours [2,0-4,0] ; $p=0,0021$), ainsi que la durée de ventilation mécanique (144,0 heures [122-279] versus 10,5 heures [5,0-45,5] ; $p=0,0008$), la durée de support par amines (166 heures [124-230] versus 39,5 heures [21,5-72,5] ; $p=0,0007$), et le score Vaso-Inotrope 15,5 [9,9-23,75] versus 6,1 [2,6-10] ; $p=0,0429$).

L'impossibilité de sevrer la CEC à la suite du temps opératoire est associé à un surrisque d'IRA (2 (18,2%) dans le groupe IRA, contre 0 dans l'autre groupe, $p=0,0204$), ainsi qu'un rythme cardiaque non sinusal à l'arrivée en réanimation (3 (27,3%) dans le groupe IRA versus 1 (1,6%) dans l'autre groupe, $p=0,0093$). A 4 reprises donc, le rythme cardiaque en sortie de bloc n'était pas sinusal ; on dénombre 2 blocs auriculo-ventriculaires III, un rythme jonctionnel avec dysfonction sinusale, et une fibrillation auriculaire choquée avec passage en rythme jonctionnel. 1 seul enfant a atteint un pourcentage de surcharge hydrique $> 10\%$. Son évolution fut défavorable avec mise en dialyse.

Un remplissage vasculaire conséquent (≥ 40 ml/kg) sur les 6 premières heures de la période post-opératoire est associé au groupe IRA (5 (45,5%) dans le groupe IRA versus 3 (5%) dans le groupe exempt d'IRA, $p=0,0013$). La présence d'une hémolyse, rapportée sur les résultats biologiques des 4 premières heures de la période post-opératoire, est associée à la survenue d'une IRA (8 (72,7%) dans le groupe IRA versus 18 (28,6%) dans l'autre groupe, $p=0,0128$).

La durée de séjour hospitalier global, le score Inotrope, la dose maximale de furosémide administrée les 24 premières heures du séjour en réanimation et une surcharge hydrique $> 10\%$ ne sont pas associés de manière statistiquement significative avec la survenue d'une IRA.

La quantification de la diurèse de la population de l'étude, en per et post-opératoire, selon la survenue d'une IRA, est détaillée dans le tableau 6. Son évolution est représentée sur la figure 6. Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

| Diurèse (ml/kg/h) | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|------------------------|-----------------------------------|-------------------|---------|--------------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | |
| Diurèse per-opératoire | 1,16 [0,56-2,12] | 0,78 [0,45-1,33] | 0,0631 | 1,12 [0,53-2,08] |
| Diurèse de H0 à H4 | 2,36 [1,63-4,84] | 4,06 [1,59-7,07] | 0,3846 | 2,36 [1,61-5,17] |
| Diurèse de H4 à H10 | 2,32 [1,53-3,55] | 3,20 [1,84-5,08] | 0,3223 | 2,51 [1,52-3,64] |
| Diurèse de H10 à H24 | 2,50 [1,77-3,44] | 3,27 [1,47-5,15] | 0,2726 | 2,69 [1,77-3,48] |
| Diurèse de H24 à H48 | 3,37 [2,77-4,30] | 2,82 [2,65-4,10] | 0,3042 | 3,37 [2,66-4,21] |

Tableau 6 : Évolution de la diurèse de la population de l'étude, en ml/kg/h, en per et post-opératoire, selon la survenue d'une IRA.
Les résultats sont exprimés en médiane [IQR 25-75].

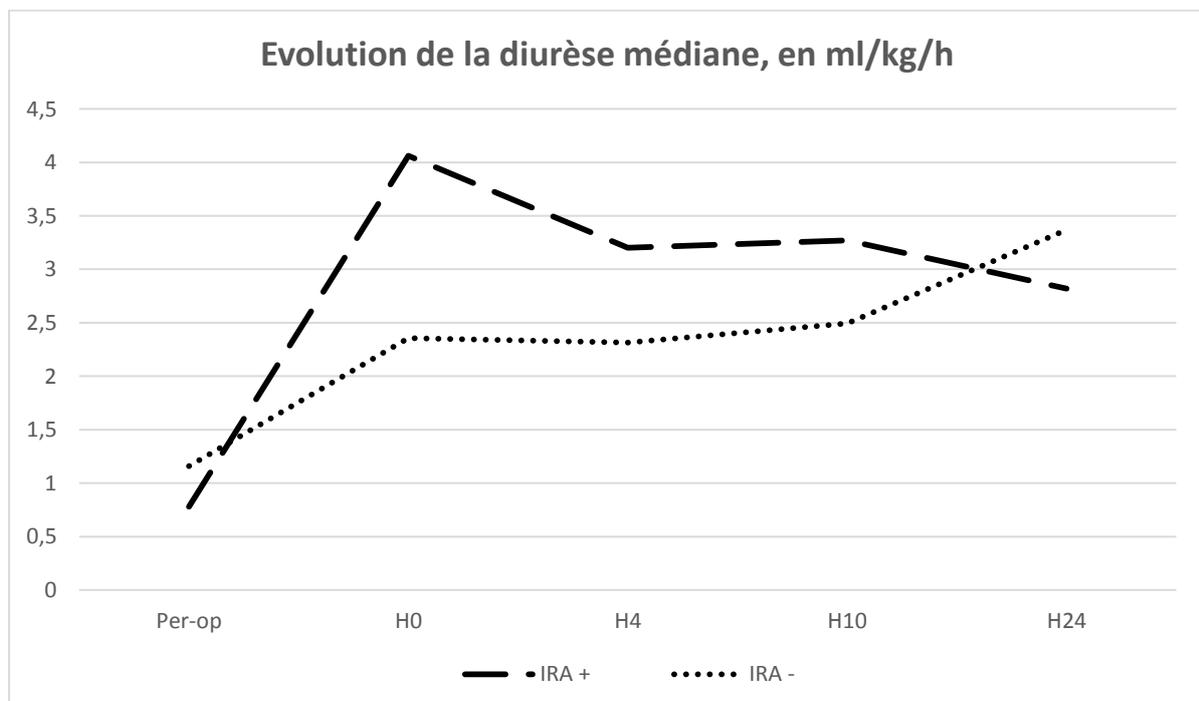


Figure 6 : Évolution de la diurèse médiane de la population de l'étude, en per et post-opératoire, selon la survenue d'une IRA.

L'évolution du DFG de la population de l'étude, en post-opératoire, selon la survenue d'une IRA, est détaillée dans le tableau 7. Son évolution est représentée sur la figure 7. Il y a une différence statistiquement significative à H0, H4, H10, et H24 entre les 2 groupes.

| DFG (ml/min/1,73m ²) Estimé selon formule de Schwartz | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|---|-----------------------------------|-------------------|---------|--------------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | |
| H0 | 73,6 [60,2-91,7] | 40,2 [38,4-50,3] | <0,0001 | 68,9 [51,2-85,3] |
| H4 | 76,1 [62,8-96,8] | 47,9 [40,9-60,1] | <0,0001 | 72,9 [57,3-89,0] |
| H10 | 91,2 [69,2-116,4] | 50,1 [37,0-58,5] | <0,0001 | 79,3 [60,1-113,0] |
| H24 | 103,4 [70,1-129,2] | 50,1 [39,4-56,5] | <0,0001 | 92,8 [62,2-121,4] |

Tableau 7 : Évolution du DFG de la population de l'étude, exprimée en ml/min/1,73m², selon la survenue d'une IRA. Estimation selon la formule de Schwartz. Les résultats sont exprimés en médiane [IQR 25-75].

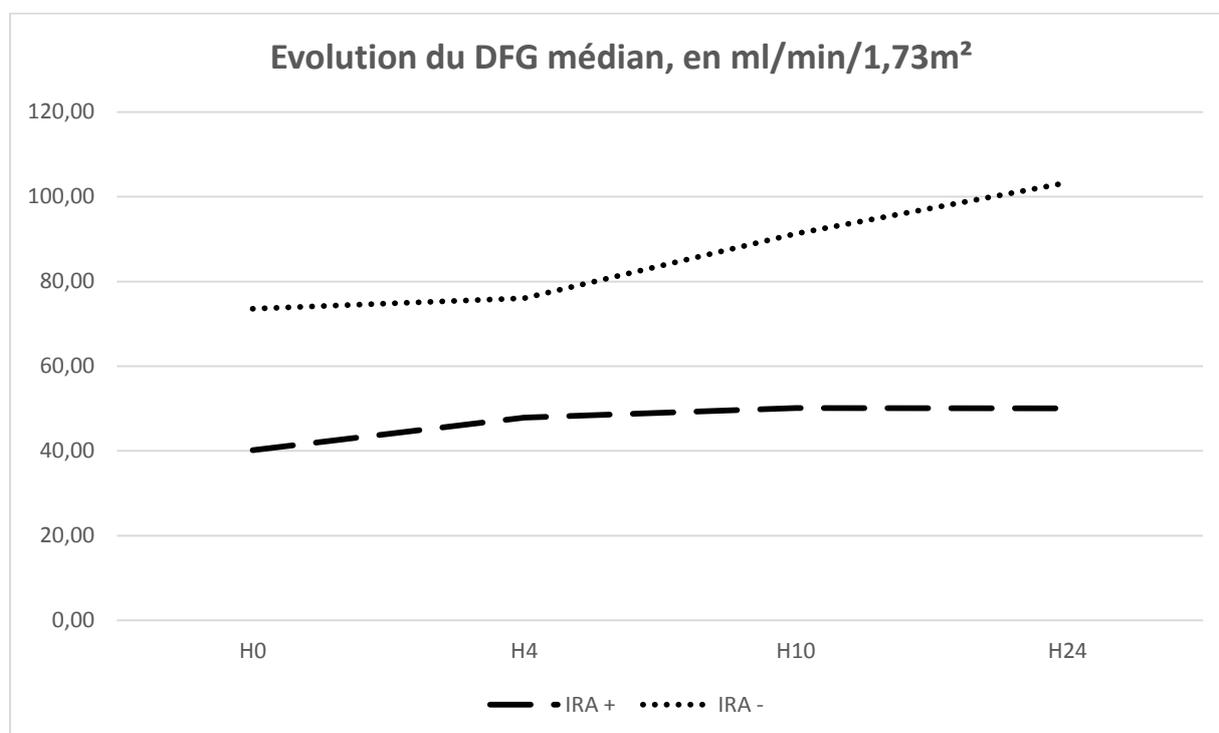


Figure 7 : Évolution du DFG médian de la population de l'étude, en post-opératoire, selon la survenue d'une IRA.

L'évolution du taux de lactates sanguins de la population de l'étude, en post-opératoire, selon la survenue d'une IRA, est détaillée dans le tableau 8. Son évolution est représentée sur la figure 8. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

| Lactates sanguins (mmol/l) | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|----------------------------|-----------------------------------|----------------|---------|-----------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | |
| H0 | 1,8 [1,3-2,4] | 2,0 [1,5-3,1] | 0,2278 | 1,8 [1,3-2,4] |
| H4 | 2,0 [1,2-2,9] | 2,2 [1,4-3,3] | 0,4409 | 2,0 [1,2-3,2] |
| H10 | 1,4 [1,1-2] | 1,5 [1,1-2,2] | 0,9335 | 1,4 [1,1-2,0] |
| H24 | 1,0 [0,8-1,3] | 1,4 [0,8-1,8] | 0,4041 | 1,0 [0,8-1,3] |

Tableau 8 : Évolution du taux de lactates sanguins (en mmol/l) de la population de l'étude, selon la survenue d'une IRA.

Les résultats sont exprimés en médiane [IQR 25-75].

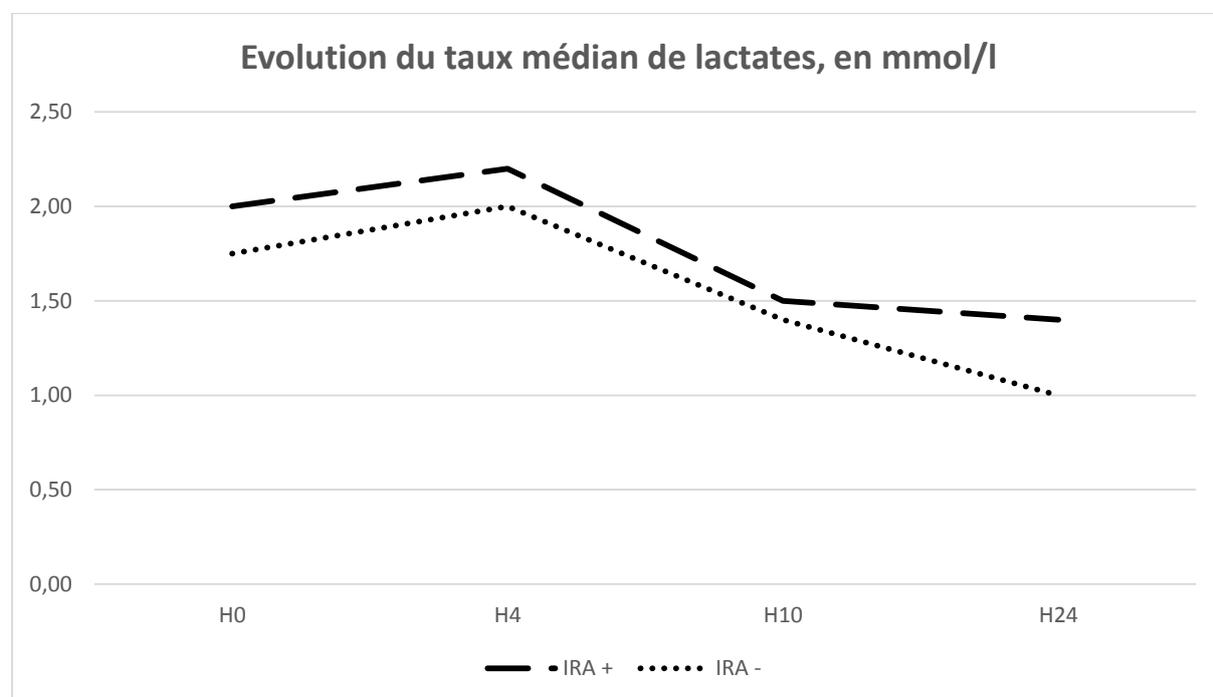


Figure 8 : Évolution du taux de lactates sanguins médian de la population de l'étude, en post-opératoire, selon la survenue d'une IRA.

e) NIRS rénal

La corrélation entre la Cys C urinaire et le NIRS rénal post-opératoire, à chaque temps de mesure (H0, H4, H10, H24) n'est pas significative (p-value des coefficients de corrélation de Spearman >0.05, Cf. tableau 9). De même, il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre NIRS rénal post-opératoire et survenue d'une IRA (Cf. tableau 10).

| | Nombre de recueils | Coefficient de corrélation de Spearman | p-value |
|--------------------------|--------------------|--|---------|
| Cystatine H0 – NIRS H0 | 38 | 0,1208 | 0,4700 |
| Cystatine H4 – NIRS H4 | 43 | -0,0158 | 0,9200 |
| Cystatine H10 – NIRS H10 | 40 | 0,0648 | 0,6913 |
| Cystatine H24 – NIRS H24 | 34 | -0,1613 | 0,3621 |

Tableau 9 : Corrélation entre Cystatine C urinaire et NIRS rénal, aux différents temps de mesure.

| | Insuffisance rénale aiguë post H0 | | p-value | Total 74 (100%) |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------|---------|------------------------|
| | Non 63 (85,1%) | Oui 11 (14,9%) | | |
| NIRS H0 | 31 93,0 [81,0-95,0] | 7 93,0 [86,0-95,0] | 0,6289 | 38 93,0 [82,0-95,0] |
| NIRS H4 | 35 87,0 [80,0-92,0] | 8 83,5 [77,5-95,0] | 0,8018 | 43 86,0 [80,0-92,0] |
| NIRHS H10 | 34 79,0 [74,0-90,0] | 8 81,5 [67,0-92,5] | 0,8978 | 42 80,0 [72,0-90,0] |
| NIRS H24 | 32 82,0 [72,0-91,5] | 8 92,5 [74,5-95,0] | 0,3081 | 40 82,5 [72,0-93,5] |

Tableau 10 : Corrélation entre NIRS rénal, et survenue d'une IRA.

Les résultats sont exprimés en nombre de recueils, puis en médiane [IQR 25-75] pour les valeurs du NIRS rénal.

DISCUSSION :

Nous avons pu répondre à notre objectif principal, qui était de déterminer, à H0 en post-opératoire de chirurgie cardiaque, une valeur seuil de Cys C urinaire prédictive de la survenue d'une IRA, définie par la survenue d'un stade \geq F du pRIFLE, et/ou la mise en EER. Nous avons choisi un seuil à 0.2 mg/l, correspondant à la meilleure sensibilité avec une spécificité acceptable. Ce choix nous apporte une sensibilité de 81,82%, une spécificité de 47,62%, une valeur prédictive positive de 21,43%, et surtout une valeur prédictive négative de 93,75%. L'aire sous la courbe ROC est de 0.7035.

Il est intéressant de constater que les taux de Cys C urinaire en préopératoire sont quasiment nuls, ce qui est cohérent avec l'idée d'un marqueur physiologiquement absent dans les urines, et qui s'élève secondairement suite à l'ARA que représente le temps chirurgical. Il existe donc une plausibilité biologique. On note également que même si nous avons choisi de fixer notre seuil à 0.2 mg/l, les valeurs de spécificité pour prédire la survenue d'une IRA augmentent linéairement pour des valeurs plus élevées de notre marqueur, semblant établir une relation dose-effet.

Il est tout aussi intéressant de relever le caractère précoce de l'élévation de la Cys C urinaire, avec une valeur maximale atteinte dès le retour du bloc opératoire dans le service de réanimation. Cette élévation est transitoire, puisqu'au cours des heures suivantes, les taux de Cys C urinaire rediminuent dans l'ensemble rapidement pour revenir vers les seuils préopératoires. (Cf. figures 9 et 10).

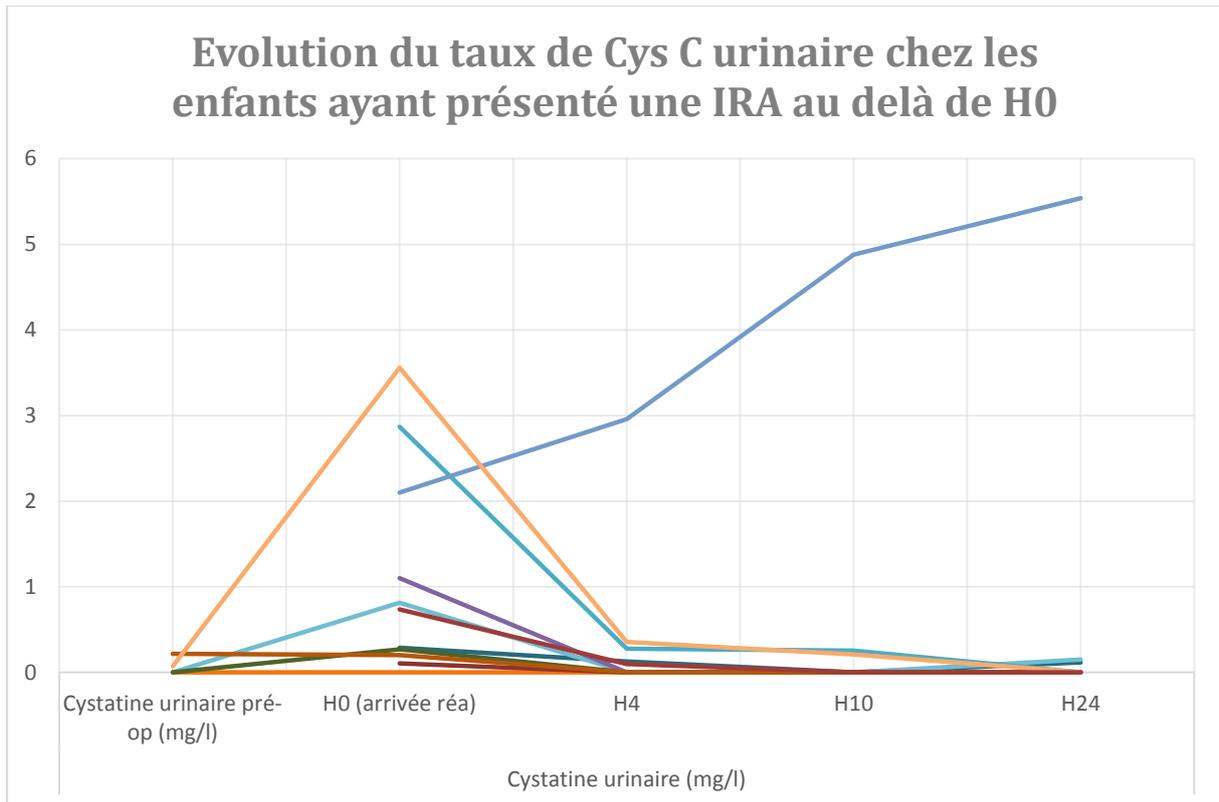


Figure 9 : Taux de Cys C urinaire aux différents temps de prélèvement chez les sujets ayant présenté une IRA.

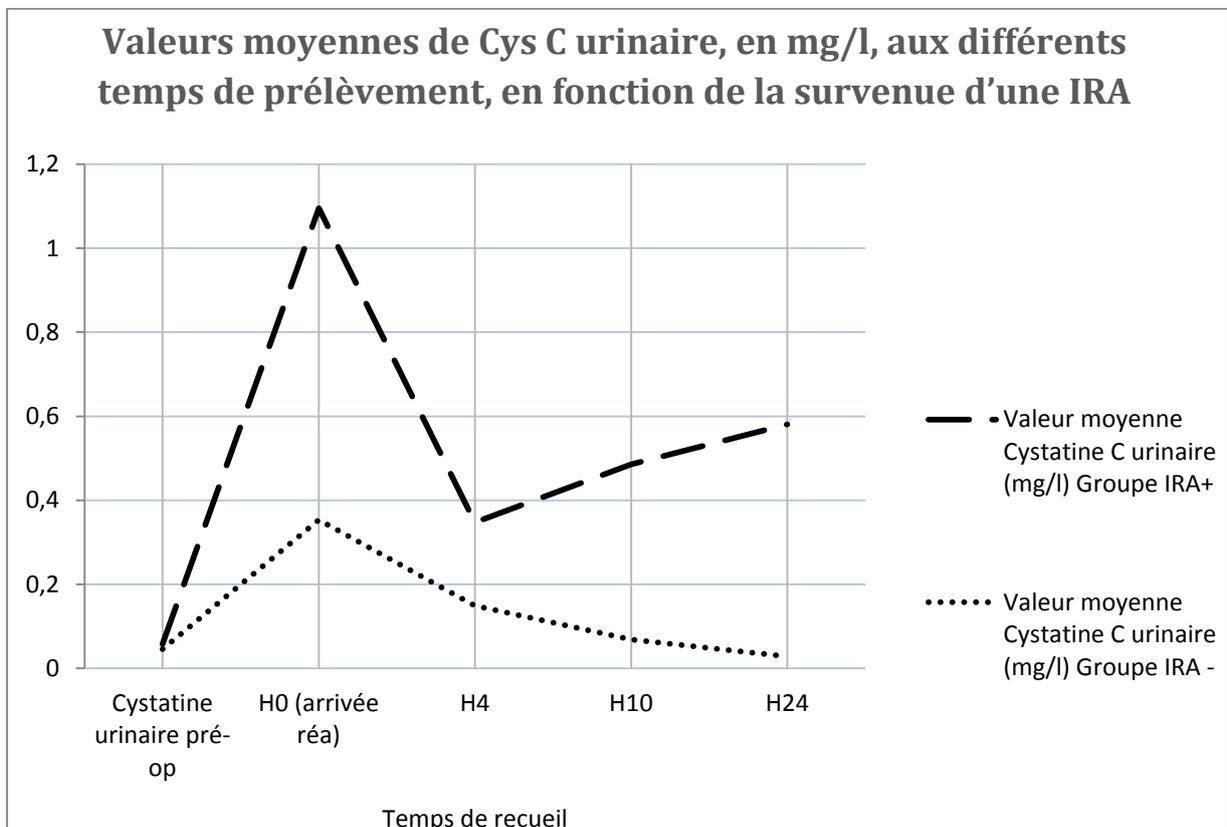
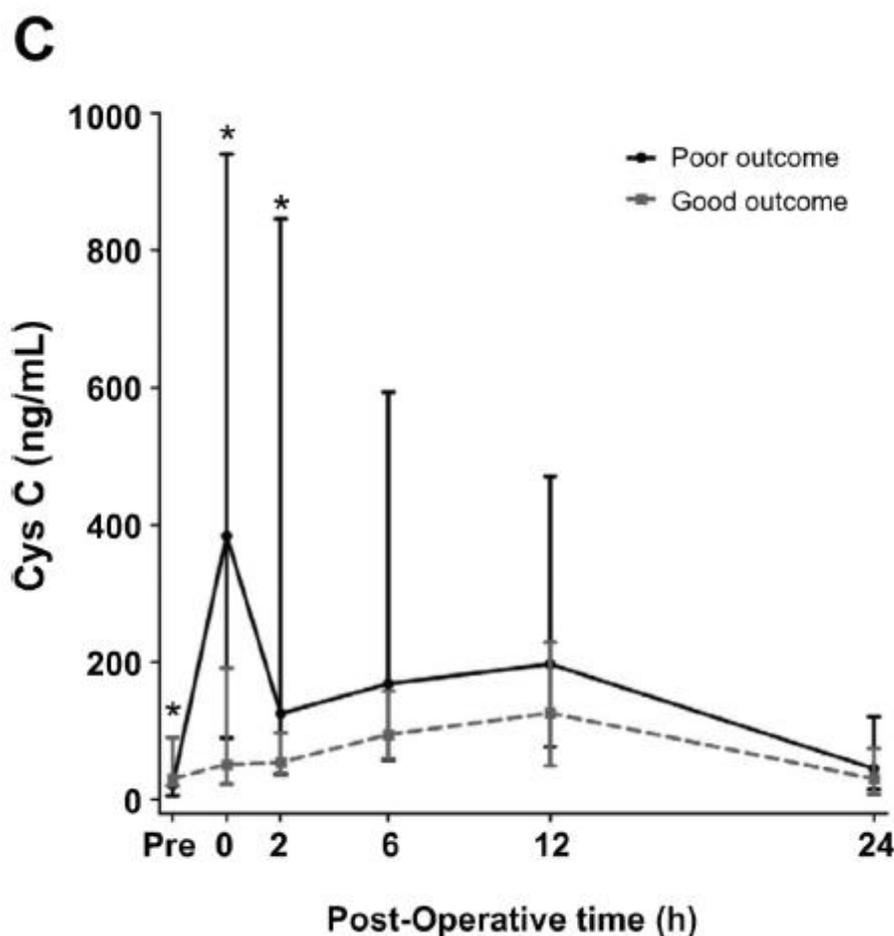


Figure 10 : Valeurs moyennes de Cys C urinaire en fonction de la survenue d'une IRA.

Hazle et al. avaient déjà étudié, parmi d'autres biomarqueurs, la Cys C urinaire (7). Leur étude portait sur 49 enfants âgés de moins de 6 mois, ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque avec CEC. Leur objectif principal reprenait un critère composite associant : décès dans le mois suivant la chirurgie, mise en EER, extubation retardée, ou temps de séjour en soins intensifs prolongé. Même si ce critère principal n'est pas strictement similaire avec celui de notre étude, et même si la population étudiée n'est pas tout à fait la même, de par la tranche d'âge, on constate toutefois que l'aspect des courbes représentant l'évolution des taux de Cys C urinaire est comparable au notre, avec un pic précoce, au retour du bloc opératoire (Cf. figure 11).



Biomarker profiles in infants undergoing cardiopulmonary bypass. Urinary concentrations of NGAL (panel A), IL-18 (panel B), Cystatin C (panel C), and KIM-1 (panel D) were determined by ELISA as described in the Methods. Data are presented as median values in the good outcome (grey dotted line) vs poor outcome (solid black line) groups. Error bars indicate interquartile range (25th–75th percentile). * = $P < 0.05$

Figure 11 : Évolution du taux de Cys C urinaire en pré et post-chirurgie cardiaque, selon la survenue d'une évolution défavorable. D'après Hazle et al. (7).

Quant au seuil de Cys C urinaire prédisant une évolution défavorable, Hazle et al. l'avaient défini à 179 ng/ml (Cf. figure 12), de manière statistiquement significative à H0 et H2. **Cette valeur est très proche de celle mise en évidence dans notre étude (0,2 mg/l, soit 200 ng/ml).**

Risk of Poor Outcome for Biomarker by Threshold

| Biomarker | Post-Op Hour | Poor Outcome [†] | | P-value | Odds Ratio (OR) | 95% CI |
|-------------------|--------------|---------------------------|-----------|---------|-----------------|-----------|
| | | Yes (n=17) | No (n=32) | | | |
| Cys C ≥ 179 ng/mL | 0 | 9 (53) | 8 (25) | 0.01 | 5.2 | 1.3, 20.1 |
| | 2 | 7 (41) | 4 (13) | 0.03 | 4.9 | 1.2, 20.4 |
| | 6 | 8 (47) | 6 (19) | 0.05 | 3.7 | 0.9, 17.3 |
| | 12 | 9 (53) | 10 (31) | 0.11 | 2.7 | 0.8, 9.3 |

Abbreviation; CI, confidence interval.

[†]Data are presented as N (%).

Figure 12 : Risque d'évolution défavorable, selon un taux de Cys C urinaire ≥ 179 ng/ml. D'après Hazle et al. (7).

Il semblerait ainsi idéal de réaliser un dosage unique à H0, à l'arrivée dans le service de réanimation, au moment du pic de Cys C urinaire. Cette procédure pourrait être facilement mise en œuvre, pour une réponse rapide dans les premières heures de la période post-opératoire, à faible coût. Ce résultat pourrait constituer un argument supplémentaire pour orienter précocement la prise en charge du clinicien face à une suspicion d'IRA débutante.

Concernant nos objectifs secondaires, notre étude montre qu'un jeune âge, et, de manière associée, un faible poids, une petite taille, et un faible priming (corrélé à la morphologie de ces enfants), constituent des facteurs de risque de survenue d'une IRA en post-opératoire. Un DFG de base déjà altéré, l'antécédent d'une précédente chirurgie cardiaque, une CEC et une assistance post-déclantage prolongées, la mise en place d'une prothèse, la survenue d'une hémorragie per-opératoire, et l'augmentation de la complexité de la cardiopathie et de la procédure chirurgicale (score RACHS-1 et *Aristotle*) sont également associés de manière statistiquement significative à la survenue d'une IRA en post-opératoire. **Ces différents éléments sont cohérents, et correspondent aux données de la littérature (6, 7, 28, 30).**

Nous avons pu également montrer, dans notre cohorte, que la survenue d'une IRA en post-opératoire de chirurgie cardiaque était associée de manière statistiquement significative avec une hausse de la mortalité, de la durée de séjour en réanimation, de la durée de ventilation mécanique, de la durée de soutien par amines, et du score Vaso-Inotrope. **Ces différents éléments sont là aussi cohérents avec les données de la littérature (1, 6, 8, 9, 10, 35).** Nous mettons également en évidence l'association IRA et remplissage vasculaire important (≥ 40 ml/kg) en post-opératoire immédiat (de H0 à H6). Cela peut témoigner de situations au cours desquelles il existait une situation hémodynamique instable, et donc une potentielle souffrance rénale. Ruf et al. avaient en effet montré dans leur étude qu'une pression sanguine artérielle moyenne basse (< 50 mmHg) dans les 24 heures suivant la chirurgie cardiaque était associée à la survenue d'une IRA chez l'enfant (27). L'association hémolyse et IRA est également peu surprenante, l'hémolyse étant un des mécanismes participant à l'ARA (1).

En revanche, nous n'avons pas pu déterminer, pour les autres temps de dosage de Cys C urinaire (Préopératoire, à H4, à H10, et à H24), de valeur prédictive de la survenue d'une IRA, définie par la survenue d'un stade $\geq F$ du pRIFLE, ou la mise en EER. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de manière statistiquement significative le rôle prédictif de la Cys C urinaire à H0, pour une valeur seuil de 0.2 mg/l, sur la mortalité, la durée du séjour en réanimation, la durée de séjour hospitalier globale, la durée de ventilation mécanique, la durée de soutien hémodynamique, le score Inotrope (IS et VIS), le recours aux diurétiques (dose maximale de furosémide). Il est à noter, à propos des 2 patients qui sont décédés, et qui avaient été placés en EER, que les dosages de Cys C urinaire à H0 étaient respectivement de 1,1 mg/l et 0,737 mg/l ($>$ à notre seuil de 0.2 mg/l). Cet effectif est probablement trop faible pour offrir la puissance nécessaire pour associer Cys C urinaire et mortalité.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation statistiquement significative entre Cys C urinaire et NIRS rénal post-opératoire. De nombreuses données de recueil sont manquantes, faute de disponibilité de l'appareil, entraînant une perte de puissance importante. Ce manque de puissance est probablement visible dans le fait que le NIRS rénal n'a même pas pu être corrélé de manière significative à la survenue d'une IRA, alors que l'on aurait pu s'y attendre selon les données de la littérature (7, 27). Nous n'avons également pas pu analyser l'AUC post-opératoire, théoriquement plus intéressante que des valeurs absolues relevées ponctuellement, ni l'AUC per-opératoire pendant la CEC, moment où survient théoriquement l'ARA.

Aucun des traitements préopératoires n'est associée significativement à la survenue d'une IRA, bien qu'il semble exister une tendance avec les IEC : 3 (27,3%) dans le groupe IRA versus 5 (7,9%) dans l'autre groupe ($p=0,0912$). Les IEC sont connus dans la littérature comme pouvant favoriser l'IRA en cas de situation à risque, comme peut l'être une chirurgie cardiaque (28, 29, 30). Il n'y avait pas non plus davantage d'associations médicamenteuses en préopératoire parmi le groupe IRA.

L'analyse de la diurèse au sein des 2 groupes n'a pas montré de différence statistiquement significative. On peut cependant noter une tendance, concernant la diurèse per-opératoire, qui semble être moins importante parmi le groupe ayant développé une IRA : 0,78 ml/kg/h [0,45-1,33] versus 1,16 ml/kg/h [0,56-2,12] ; $p=0,0631$. Au sein de notre cohorte, 4 enfants ont été secondairement exclus en raison de l'absence de prélèvement de Cys C urinaire à l'arrivée en réanimation. Deux de ces patients étaient strictement anuriques au bloc, et les deux autres oliguriques à respectivement 0,35 ml/kg/h et 0,85 ml/kg/h. Parmi ces 4 patients, 1 a été dialysé, et 1 autre a atteint un score pRIFLE à I. L'évolution sur ce petit groupe de patients semble défavorable, bien qu'ils soient trop peu nombreux pour que l'on puisse en tirer des conclusions fermes. Il est cependant tentant de réaliser le parallèle avec la tendance à l'oligurie durant le bloc opératoire que l'on semble constater au sein du groupe IRA. Par la suite, la diurèse se majore rapidement, dès H0, au sein des 2 groupes, au-delà des seuils préoccupants.

L'analyse du DFG, estimé selon la formule de Schwartz, au sein des 2 groupes, montre une différence statistiquement significative à tous les temps de mesure avec un DFG plus faible dans le groupe IRA. Ce résultat n'est pas surprenant, dans la mesure où nous nous servons du pRIFLE et de la baisse du DFG estimé pour constituer notre groupe d'IRA. De même, il semble logique d'observer une baisse du DFG estimé chez les enfants qui ont dû être placés en EER.

L'analyse de l'évolution du taux de lactates sanguins entre les 2 groupes, en post-opératoire, n'a montré aucune différence statistiquement significative. Ce marqueur est probablement trop peu spécifique de l'IRA pour en permettre le diagnostic. Il aurait pu cependant refléter une hémodynamique altérée, et donc un risque d'IRA chez certains enfants. Certaines études ont montré, dans ce contexte, une association entre élévation des lactates à H24 et survenue d'une IRA (27), voir la nécessité de mise en dialyse péritonéale (36).

Si on comptabilise également les enfants atteignant le stade I du pRIFLE (diminution du DFG estimé de 50%, et/ou oligo-anurie pendant 16 h), en plus des 11 enfants ayant présenté une IRA répondant à notre objectif principal, on obtient un total de 15 IRA. **Cela représente 20,3% de la population de l'étude, ce qui est comparable aux données de la littérature (1, 4, 5, 6, 7).**

Parmi nos 74 chirurgies cardiaques, la mise en EER a été nécessaire à 11 reprises, soit un pourcentage de 14,9%. Ce chiffre est légèrement plus important que ce qui est retrouvé dans la littérature, pour rappel entre 1,4-11,5% selon les études (1, 4, 6). Cela s'explique probablement par un effet-centre avec des pratiques locales en partie différentes de ce qui peut se faire ailleurs. Le protocole de l'équipe de Réanimation pédiatrique toulousaine reprenant les indications de mise en EER en post-opératoire de chirurgie cardiaque est joint en annexe 5. La mise en dialyse est souvent débutée dès les premières heures du post-opératoire, si association de facteurs de risque d'IRA et oligo-anurie. Un cathéter de dialyse péritonéale est souvent posé en cas de situation à risque à la fin du temps opératoire, rendant la mise en EER relativement simple à débiter par la suite. Une surcharge hydrique importante peut également décider de la mise en EER si une oligo-anurie est associée, sans que les critères du pRIFLE ne soient forcément atteints. Un seul patient de notre cohorte a présenté une surcharge hydrique > 10% du poids de base. Il a été placé en dialyse. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association statistiquement significative entre surcharge hydrique > 10% et IRA. Il se dégage tout au plus une tendance ($p=0.16$), et il est certain que nous avons à déplorer un manque de puissance de par la survenue d'un seul évènement. La surcharge hydrique est un facteur de risque majeur de morbi-mortalité en réanimation, et est décrite en association avec l'IRA. Elle semble être à la fois une cause, et une conséquence de l'IRA. Il a été démontré dans la littérature qu'elle initie et/ou aggrave les lésions rénales, notamment en cas de SIRS (31, 32).

Il est important de se poser la question du devenir à long terme de ces enfants ayant présenté une ARA, puis une IRA. Il est admis, dans la littérature, qu'avoir présenté un épisode d'IRA augmente au long terme la prévalence des maladies rénales chroniques, et accélère le déclin du DFG (1, 3, 4). La mortalité plusieurs années après l'épisode d'IRA post chirurgie cardiaque est également augmentée (37). Une méta-analyse conduite par Corredor et al. et regroupant plus de 35 000 patients retrouve une mortalité augmentée à distance, même si la fonction rénale s'était normalisée dans les suites de la chirurgie cardiaque (38). Même si l'essentiel de ces études concerne des populations adultes, de par la difficulté à réaliser de telles cohortes sur des populations pédiatriques, il fait peu de doutes que ces résultats ne soient pas extrapolables à

l'enfant. En effet, il est aujourd'hui clairement établi que chaque individu naît avec un « capital néphronique », composé, en moyenne, d'un million de néphron par rein. La croissance de ce capital s'achève autour de 36 SA, et décline ensuite progressivement tout au long de la vie, chaque agression accélérant sa diminution (39). La bonne gestion de la période post-opératoire est donc également essentielle pour l'avenir au long terme de ces patients.

Notre étude comporte plusieurs forces. Il s'agit d'un travail prospectif. Nous avons inclus les enfants tout venant, exclusion faite de populations particulières présentant une fragilité rénale certaine (nouveau-nés, insuffisance rénale préexistante), qui nécessiteront de toute manière une surveillance accrue et une prise en charge agressive sur le plan de la néphroprotection. Notre population est donc représentative des enfants bénéficiant de chirurgie cardiaque. Notre travail a été pré-approuvé par le Comité d'Éthique local. La définition de l'IRA est posée selon les critères du pRIFLE, critère consensuel au sein de la littérature (3), plus sensible que les autres scores (tel le score AKIN, autre score de référence) pour détecter la survenue d'une IRA chez l'enfant (6). Il n'existe pas de biais de prise en charge : la décision de mise en EER notamment, ne peut être reliée aux dosages de Cys C urinaire, ces derniers étant réalisés de manière groupée, *a posteriori*. Enfin, l'importance de notre effectif, eu égard au caractère monocentrique de l'étude, et au recrutement limité, est finalement relativement important.

Notre étude comporte également plusieurs biais. Il existe des données manquantes au sein du recueil, ainsi que des prélèvements manquants. Il existe probablement, de par notre travail monocentrique, un biais « effet-centre », se manifestant par un taux plus important de mise en EER, de façon précoce. L'analyse de l'objectif principal a porté sur 74 sujets, dont 11 ayant atteint l'objectif principal. Ce nombre d'IRA reste très faible pour une analyse du rôle prédictif du dosage de Cys à H0. Aucune prise en compte de l'effet de facteurs de confusion potentiels n'est réalisable sur ces effectifs.

CONCLUSION :

La Cys C urinaire peut être un complément utile pour aider la décision du clinicien, en post-opératoire de chirurgie cardiaque immédiat. Notre étude retrouve, pour une valeur seuil choisie de 0,20 mg/l, une sensibilité de 81,82%, une spécificité de 47,62%, une valeur prédictive positive de 21,43%, et une valeur prédictive négative de 93,75%.

Son prélèvement est aisé, à faible coût, pour une réponse rapide. Le problème principal qui se pose est la disponibilité en pratique courante de ce dosage, nécessitant un transport immédiat, au froid, dans un laboratoire spécialisé. Cependant, cet écueil peut être rapidement franchi, au regard des possibles bénéfices en retour.

Une étude avec un effectif plus important et une meilleure puissance serait souhaitable afin d'affiner les résultats de notre travail et de permettre l'usage de la Cys C urinaire en routine.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*


Didier CARRIÉ

*vu le Président du
Jury .*

P2 Yves CHAIX


Professeur Y. CHAIX
NEUROLOGIE
Hôpital des Enfants
CHU TOULOUSE

Références bibliographiques

- 1) Jason B. O’Neal, Andrew D. Shaw, and Frederic T. Billings. Acute kidney injury following cardiac surgery : current understanding and future directions. *Crit Care* 2016 ; 20:187
- 2) Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B, et al. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care* 2013 ; 17(2):221.
- 3) A. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007 May 2 ; 71(10):1028-1035.
- 4) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294: 813-818.
- 5) Amanda B. Hassinger, Carl L. Backer, Jerome C. Lane, et al. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2012 ; 13(4):435-440
- 6) T Murat, E Mesiha, K Tanil, et al. Acute kidney injury in congenital cardiac surgery: Comparison of pRIFLE & AKIN. *Ped International* 2017
- 7) Matthew A. Hazle, Robert J. Gajarski, Ranjit Aiyagari et al. Urinary Biomarkers and Renal Near-Infrared Spectroscopy Predict ICU Outcomes Following Cardiac Surgery in Infants Under 6 Months of Age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 October;146(4): 861–67
- 8) A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarajan, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – A prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009 ; 37(2):553-560
- 9) S Herget-Rosenthal, G Marggraf, J Hüsing, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004 ; 66:1115-1122
- 10) A-H Kiessling, J Dietz, C Reyher, et al. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following cardiac surgery : a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2014 9;10
- 11) Leite TT, Macedo E, Pereira SM, et al. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system. *Crit Care.* 2013;17(2):R62.
- 12) Bojan, Mirela, Simone Gioanni, et al. Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney Int* 82, N°4 (08/2012) : 474-81
- 13) Roger’s Textbook of Pediatric Intensive Care. Table 37.2
- 14) Roger’s Textbook of Pediatric Intensive Care, Table 38.7
- 15) AO Grubb. Cystatin C – Properties and use as a diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000 ; 35:63-99
- 16) Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Intern Med* 82: 71–75, 2000
- 17) D. du Cheyron, N Terzi, P Charbonneau. Les nouveaux marqueurs biologiques de l’insuffisance rénale aiguë. *Réanimation* 2008 ; 17:775-782
- 18) Claude Martin, Benoît Vallet, Bruno Riou, Edition Arnette. *Physiologie humaine appliquée* (2ème édition), Partie IV, Chapitre IV, page 464.
- 19) Jay L. Koyner, Amit X. Garg, Michael G. Shlipak, et al. Urinary Cystatin C and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Am J Kidney Dis* 2013 May ; 61(5):730-738
- 20) Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005 ; 365 :1231-1238
- 21) Dent C, Ma Q, Dastrala S, et al. Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery : a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007 ; 11:R127

- 22) Bennet M, Dent C, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery : a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3:665-673
- 23) Jönsson P, Stahl ML, Ohlsson K. Extracorporeal circulation causes release of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Mediators Inflamm* 1999 ; 8:169-171
- 24) Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16:3046-3052
- 25) Haase M, Bellomo R, Story D, et al. Urinary interleukine-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery : a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2008 ; 12 : R96
- 26) Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, et al. Performance of Kidney Injury Molecule-1 and Liver Fatty Acid-Binding Protein and Combined Biomarkers of AKI after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc of Nephrol : CJASN*. 2013 ; 8(7):1079-1088.
- 27) B Ruf, V Bonelli, G Balling, et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass : a case control study. *Crit Care* 2015 ; 19:27
- 28) Zappitelli M. Preoperative prediction of acute kidney injury—from clinical scores to biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1173-82
- 29) Arora P, Kolli H, Nainani N et al. Preventable Risk Factors for Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 26, No 4 (August), 2012: pp 687-97
- 30) Toda Y, Sugimoto K. AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart diseases – recent developments in diagnostic criteria and early diagnosis by biomarkers- *Journal of Intensive Care* (2017) 5 :49
- 31) Hassinger, Wald, Goodman, et al. Early Postoperative Fluid Overload Precedes Acute Kidney Injury and is Associated With Higher Morbidity in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Ped Crit Care Med* 15, 02/2014 : 131-38
- 32) Hazle M, Gajarski R, Yu S, et al. Fluid Overload in Infants Following Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2013 January ; 14(1):44-49
- 33) F. Lacour-Gayet, D. Clarke, J. Jacobs, et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 25 (2004) 911–924
- 34) Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;123(1):110-8
- 35) Davidson J, Tong S, Hancock H, et al. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* (2012) 38 : 1184-90
- 36) Maarslet L, Moller MB, Dall R, et al. Lactate levels predict mortality and need for peritoneal dialysis in children undergoing congenital heart surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 2011
- 37) Watkins S, Williamson K, Davidson M, et al. Long-term mortality associated with acute kidney injury in children following congenital cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* (2014), 24: 919–926
- 38) Corredor C et al. Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2016, Volume 30, Issue 1, 69-75
- 39) The Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron Clinical Practice*. 2017;136(1):3-49.

Annexes

Annexe 1 : Illustration de monitoring par NIRS

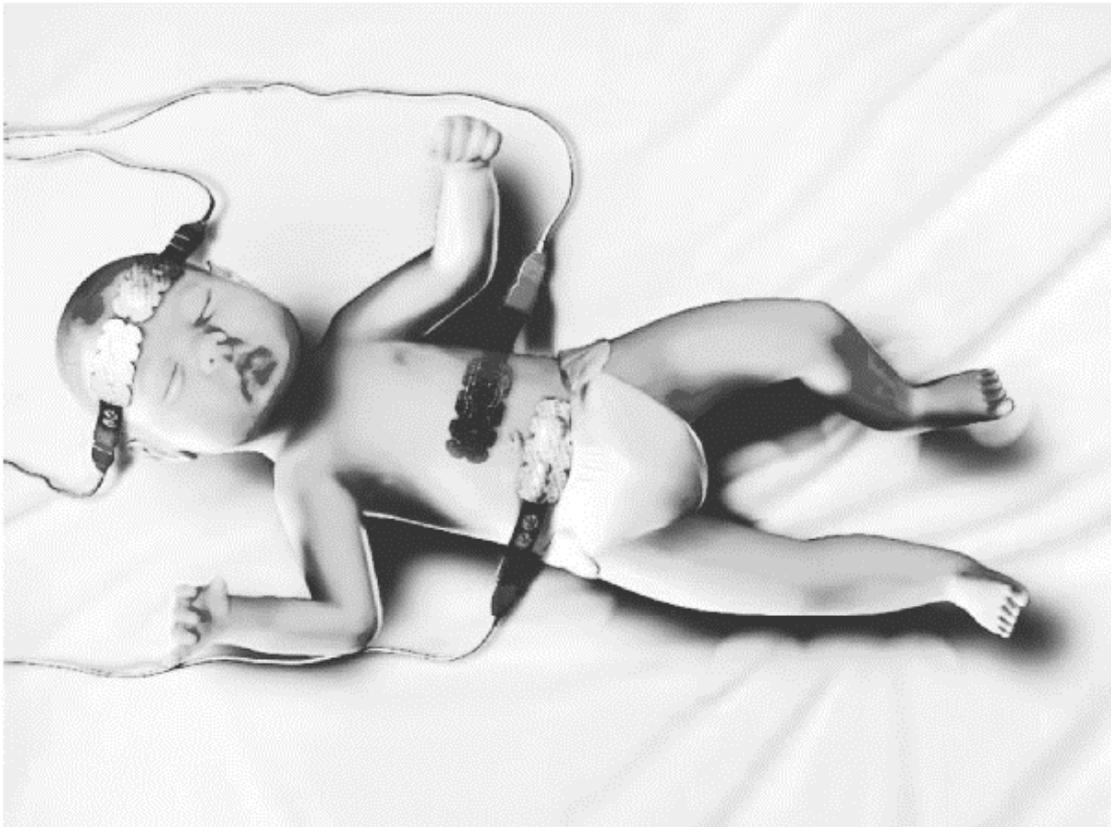


Illustration depicting near-infrared spectroscopy probe placement on different areas of infant body to simultaneously measure perfusion. Image used by permission from Nellcor Puritan Bennett, LLC, Boulder, Colorado, doing business as Covidien.

INFORMATION A L'ATTENTION DES TITULAIRES DE L'AUTORITE PARENTALE

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons la participation de votre enfant à la recherche intitulée :

Valeur prédictive d'un dosage précoce de Cystatine urinaire sur la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, en post-chirurgie cardiaque immédiat.

Le Dr Lionel Berthomieu (Service de Réanimation de l'Hôpital des Enfants) est à votre disposition pour vous présenter la recherche et la façon dont vous pouvez y participer, pour répondre à toutes vos questions et pour vous expliquer ce que vous ne comprenez pas.

1. INFORMATION

Ce document a pour but de vous fournir les informations écrites nécessaires à votre décision. Nous vous remercions de le lire attentivement. N'hésitez pas à poser des questions au médecin, le Dr Berthomieu, si vous souhaitez davantage d'informations. Vous pouvez prendre le temps pour réfléchir à la participation de votre enfant à cette recherche et en discuter avec votre médecin traitant et vos proches.

Si vous êtes opposés à la participation de votre enfant à cette étude, il vous suffit de nous l'indiquer. Dans le cas contraire, le consentement sera présumé.

2. CADRE GENERAL ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

L'objectif de cette recherche est d'étudier de nouveaux marqueurs biologiques, afin d'éviter au mieux les complications rénales pouvant survenir dans les suites d'une opération cardiaque. En effet, le rein est un organe très sensible à l'ischémie (manque d'oxygène) pouvant survenir lors de ce type de chirurgie. Une détection plus précoce de ces complications permettrait une meilleure prise en charge, notamment par une mise en dialyse plus précoce, permettant de protéger les reins, et diminuerait ainsi la morbidité et la mortalité à l'avenir.

3. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Votre enfant est soigné à l'hôpital des enfants de Toulouse pour une maladie cardiaque nécessitant une intervention chirurgicale. Au cours de cette intervention, les urines sont collectées de manière systématique dans le cadre de la surveillance de votre enfant, quantifiées, puis jetées. Nous analyserons une partie des urines recueillies au bloc opératoire, ainsi que durant les 24 premières heures du séjour en réanimation. Celles-ci seront ensuite détruites. Des informations générales seront également recueillies, notamment sur le déroulement de la chirurgie, la durée d'hospitalisation et l'importance des soins prodigués, le tout de manière anonymisée.

4. CONTRAINTES ET RISQUES PREVISIBLES

L'utilisation de ces prélèvements n'aura aucune conséquence sur les soins qui seront prodigués à votre enfant et ne représentera aucun risque supplémentaire pour lui. Aucun prélèvement supplémentaire, ni aucun geste invasif supplémentaire ne seront réalisés dans le cadre de cette recherche. Aucune consultation, appel téléphonique, ou rendez-vous supplémentaires ne seront non plus nécessaires.

5. DROIT D'ETRE INFORME DES RESULTATS GLOBAUX

Vous avez le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci, conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

Les résultats de cette recherche peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques. Cependant, les données personnelles ne seront aucunement identifiantes.

6. CONFIDENTIALITE ET TRAITEMENTS DES DONNEES INFORMATISEES

Les données recueillies concernant votre enfant seront anonymisées, seules seront conservés les initiales, la date de naissance, et le sexe. Les autres informations recueillies concerneront des résultats biologiques de routine, ainsi que des données épidémiologiques sur l'évolution de votre enfant au cours de son séjour hospitalier.

7. CADRE LEGISLATIF DE LA RECHERCHE MEDICALE

Cette recherche est réalisée conformément aux dispositions légales en vigueur régissant les recherches médicales. Ainsi cette recherche est réalisée conformément aux dispositions :

- De la loi relative à la bioéthique (loi du 7 juillet 2011 modifiée par la loi du 6 août 2013)
- De la loi relative l'Informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée par la loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel du 6 août 2004)
- Du Code de la Santé Publique
- Cette étude a également bénéficié d'une présentation au Comité d'Ethique de la Recherche du CHU de Toulouse.

Si vous êtes opposés à la participation de votre enfant à cette étude, il vous suffit de nous l'indiquer. Dans le cas contraire, le consentement sera présumé.

En vous remerciant de votre lecture attentive et de votre confiance.

Annexe 3 : Avis du comité d'Éthique



COMITE D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE

Toulouse,
Le 21 avril 2016

A l'attention de

Dr Vianney GRUZELLE

Lors de la séance du 22 mars 2016, le comité d'éthique de la recherche des Hôpitaux de Toulouse a examiné le projet d'étude prospective (n°04-0316) – «*Valeur prédictive d'un dosage précoce de la Cystatine urinaire sur la survenue d'une insuffisance rénale aigue, chez une population de patients pédiatriques, en post-chirurgie cardiaque immédiat*» que vous lui avez soumis en tant qu'investigateur.

Etaient présents : Mme MC. VALLEJO - Mr N. MAYEUR - Mme S. CLAEYSSENS - Mr S. FAGUER - Mme ME. LLAU - Mr S. HAMDI - Mme D. ARAVIT - Mme N. MARCILHAC - Mr Ph. MARQUE - Mr MEMIER Vincent - Mme A. SEVELY - Mme Ch. LAURENS – Mme F. MAUPAS-SCHWALM - Mme N. NASR

Après examen du dossier le comité émet un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Dr Nathalie NASR, MD, PhD,

MCU-PH de Neurologie - UNV- Pôle Neurosciences

Présidente du Comité d'Éthique de la Recherche

CHU de Toulouse

Tel direct : 05 61 77 56 02

Secrétariat : 05 61 77 94 57

Mail : nasr.n@chu-toulouse.fr

Dr Ségolène CLAEYSSENS

PH au Centre Régional d'Hémophilie - URM PURPAN

Vice Présidente du Comité d'Éthique de la Recherche

CHU de Toulouse

Tel direct : 05 61 77 68 26

Secrétariat : 05 61 77 68 03

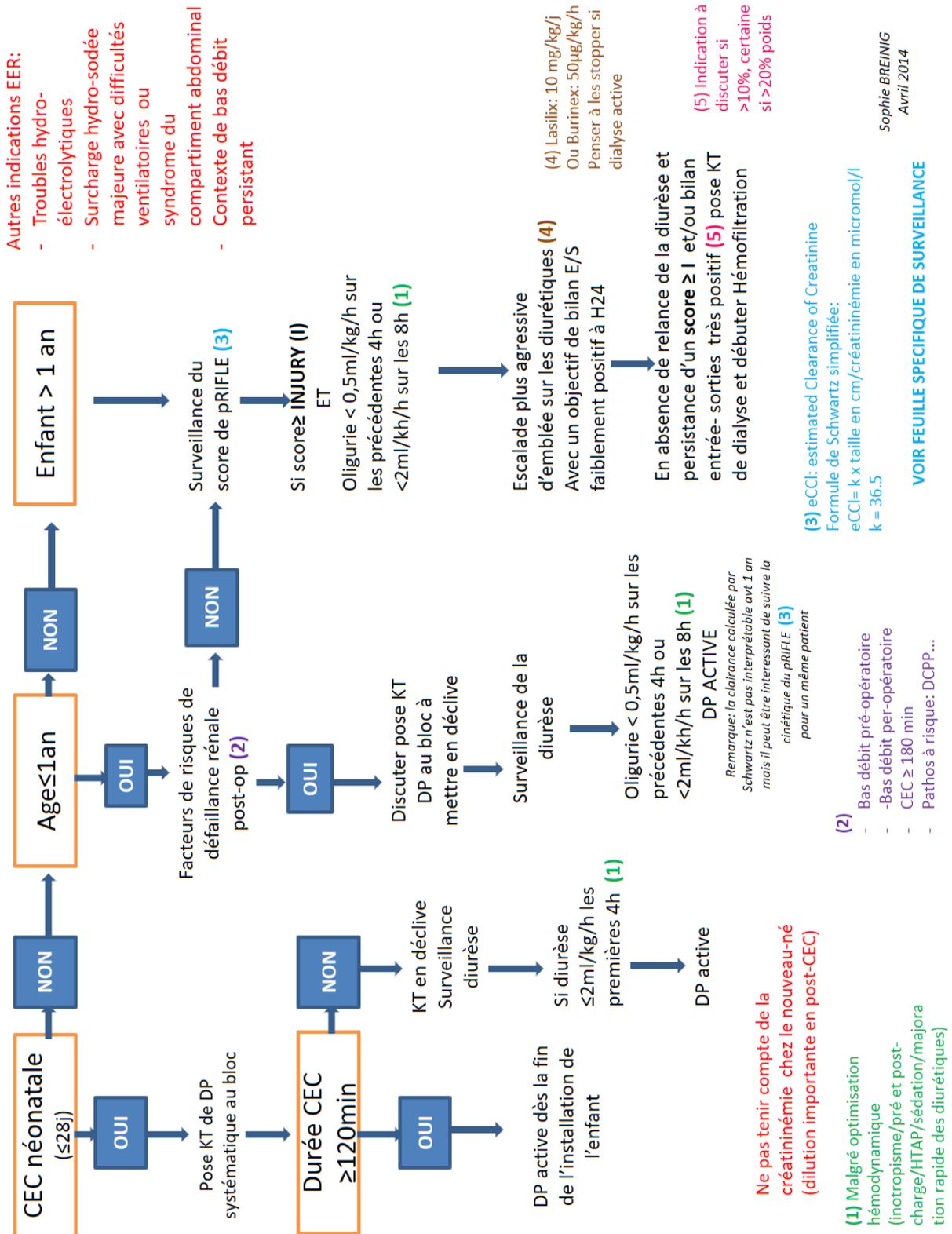
Mail : claeysSENS.s@chu-toulouse.fr

Annexe 4 : Rapport détaillé des valeurs de sensibilité, spécificité, LR+, et LR- en fonction des différents seuils de Cystatine C urinaire

Detailed report of sensitivity and specificity

| Cutpoint | Sensitivity | Specificity | Correctly Classified | Positive Likelihood Ratio | Negative Likelihood Ratio |
|-------------|-------------|-------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| (>= 0) | 100.00% | 0.00% | 14.86% | 1.0000 | |
| (>= .062) | 90.91% | 20.63% | 31.08% | 1.1455 | 0.4406 |
| (>= .065) | 90.91% | 22.22% | 32.43% | 1.1688 | 0.4091 |
| (>= .079) | 90.91% | 23.81% | 33.78% | 1.1932 | 0.3818 |
| (>= .086) | 90.91% | 25.40% | 35.14% | 1.2186 | 0.3580 |
| (>= .087) | 90.91% | 26.98% | 36.49% | 1.2451 | 0.3369 |
| (>= .096) | 90.91% | 28.57% | 37.84% | 1.2727 | 0.3182 |
| (>= .104) | 90.91% | 30.16% | 39.19% | 1.3017 | 0.3014 |
| (>= .108) | 90.91% | 33.33% | 41.89% | 1.3636 | 0.2727 |
| (>= .111) | 81.82% | 33.33% | 40.54% | 1.2273 | 0.5455 |
| (>= .12) | 81.82% | 34.92% | 41.89% | 1.2572 | 0.5207 |
| (>= .132) | 81.82% | 36.51% | 43.24% | 1.2886 | 0.4980 |
| (>= .133) | 81.82% | 38.10% | 44.59% | 1.3217 | 0.4773 |
| (>= .14) | 81.82% | 39.68% | 45.95% | 1.3565 | 0.4582 |
| (>= .151) | 81.82% | 41.27% | 47.30% | 1.3931 | 0.4406 |
| (>= .154) | 81.82% | 42.86% | 48.65% | 1.4318 | 0.4242 |
| (>= .173) | 81.82% | 44.44% | 50.00% | 1.4727 | 0.4091 |
| (>= .178) | 81.82% | 46.03% | 51.35% | 1.5160 | 0.3950 |
| (>= .202) | 81.82% | 47.62% | 52.70% | 1.5620 | 0.3818 |
| (>= .212) | 72.73% | 47.62% | 51.35% | 1.3884 | 0.5727 |
| (>= .228) | 72.73% | 49.21% | 52.70% | 1.4318 | 0.5543 |
| (>= .236) | 72.73% | 50.79% | 54.05% | 1.4780 | 0.5369 |
| (>= .253) | 72.73% | 52.38% | 55.41% | 1.5273 | 0.5207 |
| (>= .254) | 72.73% | 53.97% | 56.76% | 1.5799 | 0.5053 |
| (>= .257) | 72.73% | 55.56% | 58.11% | 1.6364 | 0.4909 |
| (>= .272) | 72.73% | 57.14% | 59.46% | 1.6970 | 0.4773 |
| (>= .273) | 63.64% | 57.14% | 58.11% | 1.4848 | 0.6364 |
| (>= .281) | 63.64% | 58.73% | 59.46% | 1.5420 | 0.6192 |
| (>= .285) | 63.64% | 60.32% | 60.81% | 1.6036 | 0.6029 |
| (>= .288) | 63.64% | 61.90% | 62.16% | 1.6705 | 0.5874 |
| (>= .289) | 54.55% | 61.90% | 60.81% | 1.4318 | 0.7343 |
| (>= .299) | 54.55% | 63.49% | 62.16% | 1.4941 | 0.7159 |
| (>= .32) | 54.55% | 66.67% | 64.86% | 1.6364 | 0.6818 |
| (>= .327) | 54.55% | 68.25% | 66.22% | 1.7182 | 0.6660 |
| (>= .358) | 54.55% | 69.84% | 67.57% | 1.8086 | 0.6508 |
| (>= .391) | 54.55% | 71.43% | 68.92% | 1.9091 | 0.6364 |
| (>= .442) | 54.55% | 73.02% | 70.27% | 2.0214 | 0.6225 |
| (>= .447) | 54.55% | 74.60% | 71.62% | 2.1477 | 0.6093 |
| (>= .497) | 54.55% | 76.19% | 72.97% | 2.2909 | 0.5966 |
| (>= .552) | 54.55% | 77.78% | 74.32% | 2.4545 | 0.5844 |
| (>= .558) | 54.55% | 79.37% | 75.68% | 2.6434 | 0.5727 |
| (>= .593) | 54.55% | 80.95% | 77.03% | 2.8636 | 0.5615 |
| (>= .614) | 54.55% | 82.54% | 78.38% | 3.1240 | 0.5507 |
| (>= .677) | 54.55% | 84.13% | 79.73% | 3.4364 | 0.5403 |
| (>= .721) | 54.55% | 85.71% | 81.08% | 3.8182 | 0.5303 |
| (>= .737) | 54.55% | 87.30% | 82.43% | 4.2955 | 0.5207 |
| (>= .813) | 45.45% | 87.30% | 81.08% | 3.5795 | 0.6248 |
| (>= 1.07) | 36.36% | 87.30% | 79.73% | 2.8636 | 0.7289 |
| (>= 1.1) | 36.36% | 88.89% | 81.08% | 3.2727 | 0.7159 |
| (>= 1.13) | 27.27% | 88.89% | 79.73% | 2.4545 | 0.8182 |
| (>= 1.14) | 27.27% | 92.06% | 82.43% | 3.4364 | 0.7900 |
| (>= 1.38) | 27.27% | 93.65% | 83.78% | 4.2955 | 0.7766 |
| (>= 1.46) | 27.27% | 95.24% | 85.14% | 5.7273 | 0.7636 |
| (>= 1.65) | 27.27% | 96.83% | 86.49% | 8.5909 | 0.7511 |
| (>= 1.88) | 27.27% | 98.41% | 87.84% | 17.1818 | 0.7390 |
| (>= 2.1) | 27.27% | 100.00% | 89.19% | | 0.7273 |
| (>= 2.87) | 18.18% | 100.00% | 87.84% | | 0.8182 |
| (>= 3.56) | 9.09% | 100.00% | 86.49% | | 0.9091 |
| (> 3.56) | 0.00% | 100.00% | 85.14% | | 1.0000 |

Annexe 5 : Protocole Toulousain des indication d'EER en post-chirurgie cardiaque



Annexe 6 : Aristotle Basic Complexity score (33)

Appendix B2. Basic complexity score: the complexity is calculated on a simple anatomic form of procedures

Table B2
Complexity Basic Score

| No. | Procedures | Complexity | Levels | | | | | |
|-----|--|-------------|-------------------|-----------|-----------|------------|---|-----------|
| | | 1.5–5.9 | 1 | 6.0–7.9 | 2 | 8.0–9.9 | 3 | 10.0–15.0 |
| | | Basic Score | Complexity Levels | Mortality | Morbidity | Difficulty | | |
| 1 | PFO, Primary closure | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | | |
| 2 | ASD repair, Primary closure | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | | |
| 3 | ASD repair, Patch | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | | |
| 4 | ASD, Common atrium (Single atrium), Septation | 3.8 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.8 | | |
| 5 | ASD creation/enlargement | 4.0 | 1 | 1.0 | 2.0 | 1.0 | | |
| 6 | ASD partial closure | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | | |
| 7 | Atrial septal fenestration | 5.0 | 1 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | | |
| 8 | VSD repair, Primary closure | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | | |
| 9 | VSD repair, Patch | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | | |
| 10 | VSD, Multiple, Repair | 9.0 | 3 | 3.0 | 2.5 | 3.5 | | |
| 11 | VSD creation/enlargement | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | | |
| 12 | Ventricular septal fenestration | 7.5 | 2 | 3.0 | 2.0 | 2.5 | | |
| 13 | AVC (AVSD) repair, Complete (CAVSD) | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | | |
| 14 | AVC (AVSD) repair, Intermediate (transitional) | 5 | 1 | 1.5 | 1.5 | 2 | | |
| 15 | AVC (AVSD) repair, Partial (incomplete) (PAVSD) | 4.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | | |
| 16 | AP window repair | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | | |
| 17 | Pulmonary artery origin from ascending aorta (hemitruncus) repair | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | | |
| 18 | Truncus arteriosus repair | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 | | |
| 19 | Valvuloplasty, Truncal valve | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 20 | Valve replacement, Truncal valve | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | | |
| 21 | PAPVC repair | 5.0 | 1 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | | |
| 22 | PAPVC, Scimitar, Repair | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 23 | TAPVC repair | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | | |
| 24 | Cor triatriatum repair | 6.8 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.8 | | |
| 25 | Pulmonary venous stenosis repair | 12.0 | 4 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | | |
| 26 | Atrial baffle procedure (non-Mustard, non-Senning) | 7.8 | 2 | 2.8 | 2.0 | 3.0 | | |
| 27 | Anomalous systemic venous connection repair | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 28 | Systemic venous stenosis repair | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 29 | TOF repair, No ventriculotomy | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 30 | TOF repair, Ventriculotomy, Non-transannular patch | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 | | |
| 31 | TOF repair, Ventriculotomy, Transannular patch | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 32 | TOF repair, RV-PA conduit | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 33 | TOF—AVC (AVSD) repair | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 | | |
| 34 | TOF—Absent pulmonary valve repair | 9.3 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.3 | | |
| 35 | Pulmonary atresia—VSD (including TOF, PA) repair | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | | |
| 36 | Pulmonary atresia—VSD—MAPCA (pseudotruncus) repair | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 | | |
| 37 | Unifocalization MAPCA (s) | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 | | |
| 38 | Occlusion MAPCA (s) | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 39 | Valvuloplasty, Tricuspid | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 40 | Valve replacement, Tricuspid (TVR) | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 | | |
| 41 | Valve closure, Tricuspid (exclusion, univentricular approach) | 9.0 | 3 | 4.0 | 3.0 | 2.0 | | |
| 42 | Valve excision, Tricuspid (without replacement) | 7.0 | 2 | 3.0 | 3.0 | 1.0 | | |
| 43 | RVOT procedure | 6.5 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | | |
| 44 | I I/2 ventricular repair | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | | |
| 45 | PA, reconstruction (plasty), Main (trunk) | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | | |
| 46 | PA, reconstruction (plasty), Branch, Central (within the hilar bifurcation) | 7.8 | 2 | 2.8 | 2.0 | 3.0 | | |
| 47 | PA, reconstruction (plasty), Branch, Peripheral (at or beyond the hilar bifurcation) | 7.8 | 2 | 2.8 | 2.0 | 3.0 | | |
| 48 | DCRV repair | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 49 | Conduit reoperation | 8.0 | 2 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | | |
| 50 | Valvuloplasty, Pulmonic | 5.6 | 1 | 1.8 | 1.8 | 2.0 | | |
| 51 | Valve replacement, Pulmonic (PVR) | 6.5 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | | |
| 52 | Conduit placement, RV to PA | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 | | |
| 53 | Conduit placement, LV to PA | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 | | |

| | | Basic Score | Complexity Levels | Mortality | Morbidity | Difficulty |
|-----|--|-------------|-------------------|-----------|-----------|------------|
| 54 | Valvuloplasty, Aortic | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 55 | Valve replacement, Aortic (AVR), Mechanical | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 56 | Valve replacement, Aortic (AVR), Bioprosthetic | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 57 | Valve replacement, Aortic (AVR), Homograft | 8.5 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.5 |
| 58 | Aortic root replacement | 8.0 | 3 | 2.5 | 2.0 | 3.5 |
| 59 | Aortic root replacement, Mechanical | 8.8 | 3 | 3.3 | 2.0 | 3.5 |
| 60 | Aortic root replacement, Homograft | 9.5 | 3 | 3.5 | 2.0 | 4.0 |
| 61 | Ross procedure | 10.3 | 4 | 4.0 | 2.3 | 4.0 |
| 62 | Konno procedure | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| 63 | Ross-Konno procedure | 12.5 | 4 | 4.5 | 3.0 | 5.0 |
| 64 | Aortic stenosis, Subvalvar, Repair | 6.3 | 2 | 2.0 | 1.8 | 2.5 |
| 65 | Aortic stenosis, Supra-valvar, Repair | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 |
| 66 | Sinus of Valsalva, Aneurysm repair | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 |
| 67 | LV to aorta tunnel repair | 8.3 | 3 | 3.0 | 2.3 | 3.0 |
| 68 | Valvuloplasty, Mitral | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 69 | Mitral stenosis, Supra-valvar mitral ring repair | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 70 | Valve replacement, Mitral (MVR) | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 |
| 71 | Norwood procedure | 14.5 | 4 | 5.0 | 4.5 | 5.0 |
| 72 | HLHS biventricular repair | 15.0 | 4 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 73 | Transplant, Heart | 9.3 | 3 | 3.0 | 3.3 | 3.0 |
| 74 | Transplant, Heart and lung(s) | 13.3 | 4 | 4.0 | 5.0 | 4.3 |
| 75 | Partial left ventriculectomy (LV volume reduction surgery) (Batista) | 12.0 | 4 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| 76 | Pericardial drainage procedure | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 77 | Pericardiectomy | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 78 | Fontan, Atrio-pulmonary connection | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 79 | Fontan, Atrio-ventricular connection | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 80 | Fontan, TCPC, Lateral tunnel, Fenestrated | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 81 | Fontan, TCPC, Lateral tunnel, Non-fenestrated | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 82 | Fontan, TCPC, External conduit, Fenestrated | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 83 | Fontan, TCPC, External conduit, Non-fenestrated | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 84 | Congenitally corrected TGA repair, Atrial Switch and ASO (Double switch) | 13.8 | 4 | 5.0 | 3.8 | 5.0 |
| 85 | Congenitally corrected TGA repair, Atrial switch and Rastelli | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| 86 | Congenitally corrected TGA repair, VSD closure | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 87 | Congenitally corrected TGA repair, VSD closure and LV to PA conduit | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| 88 | Arterial switch operation (ASO) | 10.0 | 4 | 3.5 | 3.0 | 3.5 |
| 89 | Arterial switch operation (ASO) and VSD repair | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| 90 | Senning | 8.5 | 3 | 3.0 | 2.5 | 3.0 |
| 91 | Mustard | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 92 | Rastelli | 10.0 | 4 | 3.0 | 3.0 | 4.0 |
| 93 | REV | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| 94 | DORV, Intraventricular tunnel repair | 10.3 | 4 | 3.3 | 3.0 | 4.0 |
| 95 | DOLV repair | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| 96 | Anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery repair | 10.0 | 4 | 3.0 | 3.0 | 4.0 |
| 97 | Coronary artery fistula ligation | 4.0 | 1 | 1.0 | 2.0 | 1.0 |
| 98 | Coronary artery bypass | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 |
| 99 | Coarctation repair, End to end | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 100 | Coarctation repair, End to end, Extended | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 101 | Coarctation repair, Subclavian flap | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 102 | Coarctation repair, Patch aortoplasty | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 103 | Coarctation repair, Interposition graft | 7.8 | 2 | 2.8 | 2.0 | 3.0 |
| 104 | Aortic arch repair | 7.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 105 | Interrupted aortic arch repair | 10.8 | 4 | 3.8 | 3.0 | 4.0 |
| 106 | PDA closure, Surgical | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 107 | Vascular ring repair | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 108 | Pulmonary artery sling repair | 9.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 109 | Aortic aneurysm repair | 8.8 | 3 | 3.0 | 2.8 | 3.0 |

(continued on next page)

| | | Basic Score | Complexity Levels | Mortality | Morbidity | Difficulty |
|-----|---|-------------|-------------------|-----------|-----------|------------|
| 110 | Aortic dissection repair | 11.0 | 4 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| 111 | Lung biopsy | 5.0 | 1 | 1.5 | 2.0 | 1.5 |
| 112 | Transplant, Lung(s) | 12.0 | 4 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| 113 | Pectus repair | 5.3 | 1 | 2.0 | 1.0 | 2.3 |
| 114 | Pacemaker implantation, Permanent | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 115 | Pacemaker procedure | 3.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 116 | ICD (AICD) implantation | 4.0 | 1 | 1.5 | 1.0 | 1.5 |
| 117 | ICD (AICD) (automatic implantable cardioverter defibrillator) procedure | 4.0 | 1 | 1.5 | 1.0 | 1.5 |
| 118 | Arrhythmia surgery—atrial, Surgical ablation | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 119 | Shunt, Systemic to pulmonary, Modified Blalock-Taussig shunt (MBTS) | 6.3 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.3 |
| 120 | Shunt, Systemic to pulmonary, Central (From aorta or to main pulmonary artery) | 6.8 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.8 |
| 121 | Shunt, Ligation and takedown | 3.5 | 1 | 1.5 | 1.0 | 1.0 |
| 122 | PA banding (PAB) | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 123 | PA debanding | 6.0 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 124 | Damus–Kaye–Stansel procedure (DKS) (creation of AP anastomosis without arch reconstruction) | 9.5 | 3 | 3.0 | 3.0 | 3.5 |
| 125 | Bidirectional cavopulmonary anastomosis (BDCPA) (bidirectional Glenn) | 6.8 | 2 | 2.3 | 2.0 | 2.5 |
| 126 | Glenn (unidirectional cavopulmonary anastomosis) (unidirectional Glenn) | 7.0 | 2 | 2.5 | 2.0 | 2.5 |
| 127 | Bilateral bidirectional cavopulmonary anastomosis (BBDCPA) (bilateral bidirectional Glenn) | 7.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 3.0 |
| 128 | Hemifontan | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 129 | Aneurysm, Ventricular, Right, Repair | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 130 | Aneurysm, Ventricular, Left, Repair | 9.0 | 3 | 3.0 | 2.5 | 3.5 |
| 131 | Aneurysm, Pulmonary artery, Repair | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 132 | Cardiac tumor resection | 8.0 | 3 | 3.0 | 2.0 | 3.0 |
| 133 | Ligation, Pulmonary artery | 5.0 | 1 | 1.5 | 2.0 | 1.5 |
| 134 | Pulmonary embolectomy | 8.0 | 3 | 3.0 | 3.0 | 2.0 |
| 135 | Pleural drainage procedure | 1.5 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 136 | Ligation, Thoracic duct | 4.0 | 1 | 1.0 | 2.0 | 1.0 |
| 137 | Decortication | 5.0 | 1 | 1.0 | 1.0 | 3.0 |
| 138 | Intra-aortic balloon pump (IABP) insertion | 2.0 | 1 | 0.5 | 1.0 | 0.5 |
| 139 | ECMO procedure | 6.0 | 2 | 2.0 | 3.0 | 1.0 |
| 140 | Right/left heart assist device procedure | 7.0 | 2 | 2.0 | 3.0 | 2.0 |
| 141 | Bronchoscopy | 1.5 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 142 | Diaphragm plication | 4.0 | 1 | 1.0 | 2.0 | 1.0 |
| 143 | Delayed sternal closure | 1.5 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 144 | Mediastinal exploration | 1.5 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 145 | Sternotomy wound drainage | 1.5 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |

Annexe 7 : Score RACHS-1 (34)

Panel 1. Description of RACHS-1 score in Risk Categories according to Surgical Procedure (Source: Jenkins et al. [3])

| | | |
|--|---|---|
| <p>RISK CATEGORY 1 Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure) Aortopexy Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d Coarctation repair at age >30 d Partially anomalous pulmonary venous connection surgery</p> | <p>RISK CATEGORY 2 Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d Subaortic stenosis resection Pulmonary valvotomy or valvuloplasty Pulmonary valve replacement Right ventricular infundibulectomy Pulmonary outflow tract augmentation Repair of coronary artery fistula Atrial septal defect and ventricular septal defect repair Atrial septal defect primum repair Ventricular septal defect repair Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal Repair of unspecified septal defect Total repair of tetralogy of Fallot Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d Glenn shunt Vascular ring surgery Repair of aorta-pulmonary window Coarctation repair at age d<30 d Repair of pulmonary artery stenosis Transection of pulmonary artery Common atrium closure Left ventricular to right atrial shunt repair</p> | <p>RISK CATEGORY 3 Aortic valve replacement Ross procedure Left ventricular outflow tract patch Ventriculomyotomy Aortoplasty Mitral valvotomy or valvuloplasty Mitral valve replacement Valvectomy of tricuspid valve Tricuspid valvotomy or valvuloplasty Tricuspid valve replacement Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi) Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary Right ventricular to pulmonary artery conduit Left ventricular to pulmonary artery conduit Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction Fontan procedure Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement Pulmonary artery banding Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia Repair of cor triatriatum Systemic to pulmonary artery shunt Atrial switch operation Arterial switch operation Reimplantation of anomalous pulmonary artery Annuloplasty Repair of coarctation and ventricular septal defect closure Excision of intracardiac tumor</p> |
| <p>RISK CATEGORY 4 Aortic valvotomy or valvuloplasty at age d<30 d Konno procedure Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement Repair of total anomalous pulmonary veins at age d<30 d Atrial septectomy Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli) Atrial switch operation with ventricular septal defect closure Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis Arterial switch operation with pulmonary artery band removal Arterial switch operation with ventricular septal defect closure Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis Repair of truncus arteriosus Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure Transverse arch graft Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia Double switch</p> | <p>RISK CATEGORY 5 Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age d<30 d Repair of truncus arteriosus and interrupted arch</p> <p>RISK CATEGORY 6 Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation) Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions Damus-Kaye-Stansel procedure</p> | |

Intérêt du dosage précoce de la Cystatine C urinaire en post-chirurgie cardiaque, chez une population pédiatrique, pour prédire la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

INTRODUCTION : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente en post-chirurgie cardiaque chez l'enfant, et augmente la morbi-mortalité. Son diagnostic repose sur la mesure de la diurèse et l'estimation du débit de filtration glomérulaire par dosage de la créatinine. Une mise en épuration extra-rénale (EER) précoce en améliore le pronostic. L'émergence récente de nouveaux biomarqueurs soulève la possibilité d'un diagnostic et d'un traitement plus précoces. Notre objectif était d'étudier l'intérêt d'un dosage de Cystatine C (CysC) urinaire au retour du bloc opératoire pour prédire l'apparition d'une IRA, définie comme la survenue d'un stade \geq F du pRIFLE et/ou la mise en EER.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, incluant les enfants âgés de 1 mois à 18 ans au moment de la chirurgie, entre le 27/04/2016 et le 19/04/2017. La CysC était prélevée en pré-opératoire, au retour du bloc opératoire (H0), à H4, H10, et H24.

RÉSULTATS : Soixante-quatorze chirurgies chez 73 enfants ont été incluses. L'âge médian est de 9 mois. Onze enfants ont présenté une IRA ayant nécessité la mise en EER, dont 1 ayant également atteint un score pRIFLE à F. Un dosage de CysC urinaire $>$ 0.2 mg/l à H0 prédit la survenue d'une IRA avec une sensibilité de 81,82%, une spécificité de 47,62%, une valeur prédictive positive de 21,43%, et une valeur prédictive négative de 93,75%. Il ne permet pas de prédire la mortalité, les durées de ventilation mécanique, de soutien hémodynamique, ou de séjour hospitalier. Ces dernières étaient cependant augmentées de manière significative en cas de survenue d'une IRA. Les autres temps de dosage de CysC urinaire ne permettaient pas de prédire la survenue d'une IRA.

CONCLUSION : Un dosage de CysC urinaire $>$ à 0,2 mg/l au retour du bloc opératoire prédit la survenue d'une IRA (stade \geq F du pRIFLE et/ou mise en EER) avec une sensibilité de 81,82%, et surtout une valeur prédictive négative de 93,75%. Il peut constituer un argument supplémentaire pour aider la décision du clinicien face à une suspicion d'IRA.

Interest of early urinary cystatin C sample in post-cardiac surgery, in a pediatric population, to predict the setting of acute kidney injury.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Cystatine C urinaire, insuffisance rénale aiguë, chirurgie cardiaque, réanimation pédiatrique, épuration extra-rénale, cardiopathie congénitale, dialyse péritonéale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeurs de thèse : Lionel BERTHOMIEU – Arnaud GARNIER