

Étude CrisColl : association entre administration per-opératoire d'hydroxyéthylamidon et insuffisance rénale aiguë post-opératoire

Samuel Degoul

23 février 2016

Table des matières

1	Investigateurs	2
2	Synopsis	3
3	Rationnel	3
3.1	Contexte clinique	3
4	Objectif de la recherche	4
4.1	Objectif principal	4
4.2	Objectifs secondaires	4
5	Conception de la recherche	4
5.1	Caractéristiques générales de l'étude	4
5.2	Définition de la population étudiée	4
5.2.1	Critères d'inclusion	4
5.2.2	Critères de non inclusion	5
5.3	Critères d'évaluation	5
5.3.1	Critère d'évaluation principal	5
5.3.2	Critères d'évaluation secondaires	5
5.4	Calcul du nombre de sujets ?	5
5.5	Méthode et stratégie d'analyse	6
5.5.1	Source des données	6
5.5.2	Données recueillies	6
5.5.3	Analyses descriptives et data management	6
5.5.4	Gestion des données manquantes	6
5.5.5	Analyses du critère d'évaluation principal	6
5.5.6	Critères d'évaluation secondaires	8
5.5.7	Réalisation	8
5.6	Stockage des données	8

6	Considérations éthiques et légales	9
7	Publications	9 titre à adapter

1 **Investigateurs**

- M Samuel DEGOUL, interne & étudiant de Master 2. Centre d'Études et de Recherche en Informatique Médicale, EA 2694, Université de Lille, France. Pôle d'anesthésie-réanimation, hôpital Roger Salengro, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France. Tél : 03 20 44 40 74. Mél : sdegoul@gmail.com
- Pr Alain DUHAMEL, PU-PH. Pôle de santé publique, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France. Centre d'Études et de Recherche en Informatique Médicale, EA 2694, Université de Lille, France. alain.duhamel@univ-lille2.fr
- M Antoine LAMER, ingénieur de recherche. Pôle d'anesthésie-réanimation. Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France. Mél : antoine.lamer@chru-lille.fr
- Pr Gilles LEBUFFE, PU-PH. Pôle d'anesthésie-réanimation. Hôpital Huriez, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France. Tél : 03 20 44 45 08. Mél : gilles.lebuffe@chru-lille.fr
- Pr Benoît TAVERNIER, PU-PH, Chef de pôle. Pôle d'anesthésie-réanimation. Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France. Tél : 03 20 44 40 74. Fax : 03 20 44 65 64. Mél : benoit.tavernier@chru-lille.fr

2 Synopsis

Promoteur ?	CHU de Lille
Titre	Étude CrisColl : association entre administration per-opératoire d'hydroxyéthylamidon (HEA) et insuffisance rénale aiguë post-opératoire (IRA)
Investigateur principal	Pr Benoît TAVERNIER
Nombre de centres	Monocentrique, CHRU de Lille
Type d'étude	Étude épidémiologique analytique rétrospective
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • <i>principale</i> : rechercher une association entre l'administration per-opératoire d'hydroxyéthylamidon et la survenue d'une IRA (<i>versus</i> absence d'administration d'HEA) • <i>secondaires</i> : <ul style="list-style-type: none"> - recherche d'une association entre administration d'HEA et mortalité hospitalière - recherche d'une association entre administration d'HEA et taux d'épuration extra-rénale post-opératoire - recherche d'une relation dose-effet entre quantité d'HEA administrée et survenue d'une IRA - recherche d'une relation entre HEA et IRA, <i>versus</i> gélatines
Critères d'évaluations	<ul style="list-style-type: none"> • <i>principale</i> : IRA définie par le score KDIGO dans les 7 jours après la chirurgie • <i>secondaires</i> : <ul style="list-style-type: none"> - mortalité hospitalière - épuration extra-rénale - relation entre IRA précédemment définie et volume d'HEA administré
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • patient adulte, de 18 ans ou plus • patient soumis à une intervention chirurgicale sous anesthésie générale <ul style="list-style-type: none"> - chirurgie viscérale - chirurgie thoracique - chirurgie urologique (non rénale) ? • période du 01/01/2010 au 31/12/2015 inclus
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale chronique pré-opératoire nécessitant une épuration extra-rénale • intervention chirurgicale impliquant directement le rein • chirurgie urgente ? • chirurgie ambulatoire
Stratégie d'analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> • <i>source de données</i> : base de données DIAGnosTIC® • <i>analyses statistiques</i> : <ul style="list-style-type: none"> - critères d'évaluation principale : régression logistique après appariement à l'aide d'un score de propension - critères d'évaluation secondaires. Taux d'épuration extra-rénale et mortalité : analyse de survie ; relation dose-effet : régression linéaire multiple ; comparaison avec les gélatines : régression logistique
Durée de l'étude	6 mois

3 Rationnel

3.1 Contexte clinique

Le remplissage vasculaire est un acte thérapeutique fréquent au bloc opératoire. Il repose principalement sur les solutés cristalloïdes et les colloïdes de synthèse dont les hydroxyéthylamidons (HEA) et les gélatines. Le choix du soluté utilisé dépend de critères non consensuels et le bénéfice attendu des colloïdes par rapport aux cristalloïdes est une meilleure optimisation hémodynamique [1, 2].

Néanmoins, les colloïdes présentent des effets indésirables. En particulier, des études contrôlées récentes en réanimation ont montré un risque augmenté d'insuffisance rénale aiguë et une tendance à une surmortalité avec les HEA, notamment dans le sepsis [3, 4, 5]. Ces données ont conduit à une forte diminution de l'utilisation des HEA en réanimation. Les données sont actuellement insuffisantes dans le contexte de la prise en charge anesthésique au bloc opératoire.

Face à ces incertitudes, un changement des pratiques d'utilisation des colloïdes, en particulier des HEA, a été progressivement observé chez les anesthésistes du CHU de Lille, suivi d'une homogénéisation des pratiques avec une suspension de l'approvisionnement en HEA et une limitation du recours au colloïdes depuis janvier 2015.

L'étude CrisColl vise à étudier l'impact de cette évolution de la mise en œuvre per-opératoire du remplissage vasculaire sur le devenir des patients, principalement en terme d'insuffisance rénale aiguë.

4 Objectif de la recherche

4.1 Objectif principal

Rechercher une association entre l'administration per-opératoire d'hydroxyéthylamidon (HEA) et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë post-opératoire (IRA), *versus* les autres solutés de remplissage

4.2 Objectifs secondaires

- Recherche d'une association entre administration d'HEA et mortalité hospitalière
- Recherche d'une association entre administration d'HEA et taux d'épuration extra-rénale post-opératoire
- Recherche d'une relation dose-effet entre quantité d'HEA administrée et survenue d'une IRA
- Recherche d'une relation entre HEA et IRA, *versus* gélatines

durée de séjour ?

5 Conception de la recherche

5.1 Caractéristiques générales de l'étude

Type d'étude : étude épidémiologique analytique rétrospective monocentrique

5.2 Définition de la population étudiée

5.2.1 Critères d'inclusion

- tous patients soumis à une intervention chirurgicale sous anesthésie générale aux blocs communs et au bloc de chirurgie thoracique du CHU de

- Lille
- chirurgie viscérale
- chirurgie thoracique
- chirurgie urologique ?
- âge de 18 ans ou plus
- période du 01/01/2010 au 31/12/2015 inclus

5.2.2 Critères de non inclusion

- insuffisance rénale chronique pré-opératoire nécessitant une épuration extra-rénale
- intervention chirurgicale impliquant directement le rein :
 - greffe rénale
 - chirurgie vasculaire rénale
- intervention ambulatoire
- chirurgie en urgence, patients de réanimation

5.3 Critères d'évaluation

5.3.1 Critère d'évaluation principal

IRA post-opératoire définie selon la recommandation KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [6] sans le critère « diurèse »

Délai : dans les 7 jours post-opératoires

5.3.2 Critères d'évaluation secondaires

- mortalité hospitalière (= au cours du séjour comportant l'intervention chirurgicale)
- épuration extra-rénale
 - hémodialyse/hémofiltration/hémodiafiltration réalisée pour une IRA (codes CCAM JVJF002, JVJF002) ± dialyse péritonéale pour IRA (codes CCAM JVJB002)
 - au cours du séjour comportant l'intervention chirurgicale
- relation entre IRA précédemment définie et volume d'HEA administré (en mL/kg de poids corporel)
 - ± relation entre niveau d'IRA (stade 1, 2 ou 3 du score KDIGO) et volume d'HEA administré

5.4 Calcul du nombre de sujets ?

Détermination de la puissance *a posteriori*.

voir cours Falissard

5.5 Méthode et stratégie d'analyse

5.5.1 Source des données

Les données seront recueillies à partir de l'entrepôt de données réalisé dans le cadre du projet DIAGnosTIC[®] (Antoine LAMER) regroupant des données de soins extraites à partir de certains logiciels métiers du système d'information hospitalier du CHU de Lille :

- logiciel Diane[®], dossier d'anesthésie informatisé comportant des données pré-opératoires (consultation pré-anesthésique) et de la prise en charge anesthésique per-opératoire,
- logiciel Cora[®], regroupant les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information).

S'y adjoindront des données de diagnostic biologique à partir du logiciel Cirus[®].

5.5.2 Données recueillies

Le tableau 1 présente les données recueillies ainsi que leur justification.

5.5.3 Analyses descriptives et data management

Après extraction des données, des analyses descriptives de toutes les variables seront réalisées dans un objectif descriptif et de vérification de la qualité des données. La distribution des variables sera explorée à l'aide d'indicateurs numériques (moyenne, déviation standard, médiane, valeurs extrêmes pour les variables quantitatives, effectif et fréquence par modalité pour les variables qualitatives) et de représentations graphiques (histogramme et boîte à moustache pour les variables quantitatives, diagramme en barre pour les variables qualitatives).

La normalité des variables quantitatives sera vérifiée graphiquement (histogramme et diagramme quantile-quantile).

Ces analyses permettront de détecter des incohérences dans les données qui donneront lieu à si possible à une correction ou à une suppression des données erronées. Toutes les modifications effectuées seront historisées.

5.5.4 Gestion des données manquantes

Une exploration de la répartition des données manquantes sera réalisée.

La méthode de leur prise compte sera décidée selon leur nombre, avec une analyse de cas complets si la proportion d'individus concernés est inférieure à 5 %, ou une imputation multiple dans le cas contraire.

Les analyses descriptives seront répétées sur les données complétées.

5.5.5 Analyses du critère d'évaluation principal

1. Appariement

Les individus seront appariés à l'aide d'un score de propension (risque d'exposition à un HEA). L'adéquation du modèle permettant le score de

TABLE 1 – Données recueillies		
Groupe de données	Données	Justification
Caractéristiques des patients	âge	ajustement/appariement
	sexe	
	indice de masse corporelle	calcul des volumes de soluté/kg
	poids	
Comorbidité	score ASA (American Society of Anesthesiologists) insuffisance rénale chronique diabète insuffisance cardiaque chronique insuffisance hépatique bronchopneumopathie chronique obstructive hypertension artérielle artériopathie (coronaropathie, atteinte cérébrovasculaire, artériopathie périphérique)	ajustement/appariement
Traitements habituels	inhibiteurs de l'enzyme de conversion antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 diurétiques néphrotoxiques (anti-inflammatoire) anti-diabétiques (oraux, insuline)	ajustement/appariement
Risque basal d'IRA ?	score proposé par Kheterpal et al. [7]	
Chirurgie	type durée caractère urgent	ajustement/appariement
Anesthésie	remplissage : type de soluté, volume données hémodynamique (durée d'hypotension) ? pertes sanguines vasopresseurs transfusion néphrotoxique (antibiotiques, acide tranexamique, anti-inflammatoires)	variable explicative principale ajustement/appariement
Biologie	créatininémie : pré- et post-opératoires albuminémie hémoglobinémie ?	critère d'évaluation principale ajustement/appariement
Séjour	durée épuration extra-rénale décès	critères d'évaluation secondaires

propension sera vérifiée par l'étude de la distribution de ce score dans les groupes exposés et non exposés à un HEA.

Seront retenues dans le calcul du score les variables répondant à l'une de ces caractéristiques :

- force d'association avec la variable « administration d'HEA » suffisante (p valeur $\leq 0,2$), déterminée par un test bivarié adapté à la nature des variables,
- variable connue pour être un facteur de confusion (d'après la littérature).

Les caractéristiques des deux groupes appariés seront comparés à l'aide d'un tableau rapportant la distribution de ces variables : moyenne et déviation standard pour les variables quantitatives, fréquence et intervalle de confiance à 95 % pour les variables qualitatives.

2. Modèle statistique

Le risque (odds ratio) de survenue d'une IRA post-opératoire chez les individus exposés à un HEA par rapport aux individus non exposés sera déterminé à l'aide d'une régression logistique.

Le risque alpha sera de 0,05. Le risque beta sera calculé a posteriori.

3. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité seront effectuées :

- analyse de cas complet en cas d'imputation multiple
- régression logistique multiple sans utilisation de score de propension

Bonferroni ? pour critères d'évaluation secondaires ?

5.5.6 Critères d'évaluation secondaires

- épuration extra-rénale post-opératoire : une analyse de survie sera réalisée à l'aide d'un modèle de Cox
- mortalité : une analyse de survie sera réalisée à l'aide d'un modèle de Cox
- relation dose-effet : une régression linéaire multiple sera réalisée

5.5.7 Réalisation

Ces analyses seront réalisées par Samuel DEGOUL en s'appuyant sur l'expertise d'Alain DUHAMEL.

5.6 Stockage des données

Les données nécessaires aux analyses statistiques seront stockées dans le service de santé publique du CHU de Lille, sur un ordinateur dont l'accès est protégé : système d'exploitation Debian 8.3, session protégée par des identifiants, données enregistrées dans un container chiffré par le logiciel TrueCrypt® 7.1a.

6 Considérations éthiques et légales

Déclaration à la CNIL
à vérifier

7 Publications

Le rapport final de l'étude sera rédigé par Samuel DEGOUL.

authorship ?

Références

- [1] Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain MLNG. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Aug ;20(4) :390–395.
- [2] Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013 Jun ;32(6) :454–462. Available from : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765813001615>.
- [3] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012 Jul ;367(2) :124–134.
- [4] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008 Jan ;358(2) :125–139.
- [5] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012 Nov ;367(20) :1901–1911.
- [6] Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group : KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 ;p. 1–138.
- [7] Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery : results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009 Mar ;110(3) :505–515.