

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 19 Mai 2017 à Poitiers par Madame Virginie MANZANO

Le rapport Neutrophile / Lymphocyte pré-opératoire
comme facteur prédictif de passage en fibrillation atriale
en post-opératoire de chirurgie cardiaque programmée

NELYRARRYTHM study

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Membres : Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ

Monsieur le Professeur Pierre CORBI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas KERFORNE



Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépto-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maitres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépto-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

« Le monde ne sera pas détruit par ceux qui font le mal,
mais par ceux qui les regardent sans rien faire »

Albert Einstein

REMERCIEMENTS

À mon président de jury, Monsieur le Professeur Bertrand Debaene,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous suis reconnaissante pour la qualité de vos enseignements et de la formation dont vous m'avez fait bénéficier. Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

À mon directeur de thèse, le Docteur Thomas Kerforne,

Je te suis reconnaissante de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse.

Merci pour ton enseignement et tes conseils, pour ton aide précieuse, ton soutien ainsi que ton investissement tout au long de ce travail.

Tu fais partie de ceux qui me poussent à me dépasser chaque jour et je t'en remercie.

À Monsieur le Professeur Olivier Mimoz,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Pour la qualité des enseignements acquis dans votre service, votre disponibilité et votre implication dans notre formation.

Soyez assuré de ma sincère gratitude.

À Monsieur le Professeur Pierre Corbi.

Merci pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À tous les docteurs qui ont marqué mon internat,

À Leila, pour m'avoir appris à prendre confiance en moi et à faire un compte rendu digne de ce nom.

À Hodanou Nanadoumgar, Stéphane Chauvet, Rémi Coudroy, pour leur enseignement. L'espoir de devenir un jour la moitié des médecins que vous êtes est ce qui me motive à passer autant de temps le nez dans les livres.

Aux professeurs Thille et Robert, pour leur enseignement, qui ne s'est d'ailleurs souvent pas limité à la Réanimation.

Aux anesthésistes : Jerry, Hervé, Bertrand, Nathalie, Karin, Danielle, Laurent, Denis, Jacqueline, Valérie, Florence, Jean-Matthieu, Benoit, Jean, Kit et tous les autres.

Et aux réanimateurs de tout horizon : Anne V, Jean-Pierre, Didier, Franck, Rémi B, Jean-Matthias, Denis, Claire, Fatima et tous les autres.

Aux chefs de clinique qui ont marqué mon internat : Thibault, Corentin, Franck, Louis-Marie, Didier, Elsa, Matthieu, Thibault P, Yohann, Ludivine, Remi.

Aux ex co-internes qui ont su devenir des chefs exceptionnels : Manou, Elena, Rémi, Maxime, Bastien, Bénédicte.

À nos fantastiques secrétaires Laurence et Isabelle,

Aux équipes de la réanimation chirurgicale, de la SSPI et de l'USC pour leur soutien, leur patience et les nombreux conseils qu'ils ont su apporter au bébé interne que j'étais lors de mon premier stage de réanimation au CHU.

À l'équipe de la réanimation cardio-thoracique, continuez d'être aussi géniaux.

À l'équipe de la réanimation médicale, je suis fière d'avoir pu profiter de votre expérience et de votre dynamisme.

Un très grand merci aux médecins des services d'anesthésie et de réanimation de Saintes, et particulièrement à **Olivier Longet, Adelali Ouchicke et Olivier Guyonnaud** pour tous vos précieux conseils. Vous avez su, dans mes moments de doute, me rappeler pourquoi j'avais choisi cette spécialité.

À ma promo, **Ulrichounet**, notre proximité géographique va me manquer, **Solène**, qui n'aura cessé de nous épater tout le long de l'internat, **Ismaelou**, pour ton flegme légendaire et tes discussions shopping, **Jeremy**, ça va me faire drôle de ne plus te voir entrer dans mon box à 12h05 pétante, **Stéphanie, Sabrina et Damien**, pour tous les fous rires qui ont égayé mes stages, **Pierre-Alain**, pour ton humour et ta bonne humeur perpétuelle. **Mirza**, sans nos révisions, je n'aurais probablement jamais réussi à valider les exams. Une page se tourne et je vous souhaite de belles choses pour l'avenir.

À mes co- internes, Alex, Julien, Faustine, Maelle, Carine, Agnès, Mélody, Clément, Gabriel ainsi que tous les autres pour les bons moments partagés. Aux plus jeunes que je connais moins.

Aux IADES, pour vos conseils, votre gentillesse et votre soutien. Dominique, Marie-claude, Brigitte, Marie-laure, Sylvie F, Stéphane, Sandrine, Guillaume, Laurent D, Hida, Alexia, Julie, Nathalie, Sylvie P, Myriam, Pigouille, Tatipou et tous les autres. Et aux bébé Iades, Misa, Nico, Sarah, la Papuche et surtout Caro.

Un merci tout particulier à l'équipe du S.M.U.R de la Pitié Salpêtrière pour m'avoir transmis le virus et la passion de la Médecine d'urgence et m'avoir guidé dans le choix de ma spécialisation. Isa, nos conversations me manquent terriblement.

Nico, Jean Christophe, Fred, Olivier, Sandrine, Thomas, Céline, Gaele, Matthieu, Sébastien, PC, Adrien, Elodie, Arnaud.

Marie-laurence, pour toutes nos gardes et ton amitié. Ton livre a su me rassurer à maintes reprises au cours de mon internat.

À mon mari, Geoffroy. Merci pour ta patience, tu as su me supporter et me soutenir dans chacune des périodes de stress qui ont constitué cette année.

Tu remplis chaque jour de bonheur.

À Audrey, ma belle-sœur, pour avoir eu le courage de lire et corriger cette thèse au pied levé.

À Delphine, pour ton amitié. Nos après-midi révisions sont également gravés dans ma mémoire. Un merci particulier à toi pour tes nombreux conseils et remarques sur cette thèse.

Aux Zouzoux pour ces belles années, Audrey, Anne Chouette, Cécilou, Tamara, Marine, Kristel, Thalie. Mes journées à l'hôpital ne sont pas pareil sans vous.
A Karim, Erwan et Vincent.

À Florian, sans qui je n'aurais probablement jamais eu mon concours de première année. Merci de m'avoir poussé à t'accompagner à la BNF tous ces dimanches.

À Olivia, merci pour ton soutien sans faille malgré les collines et vallées qu'a traversé notre amitié.

À mes amis, Bubul et Nath, Nico Butz, Fabio, Nounours et Joanne, Tony, Dedel et Jerem, Mag et Vincent, Mymy et Laurent, Alban et Séverine, Totor, Deneu et Fleur pour toutes ces belles années ensemble et toutes celles à venir.

À tous ceux dont la vie (et la médecine) m'a éloigné et que j'ai perdu de vue. Merci pour tous ces beaux moments. Je pense souvent à vous.

À mes parents, pour la confiance et le soutien qu'ils ont su m'accorder lorsque je leur ai annoncé que j'arrêtais les études que j'avais commencé afin de devenir médecin. Merci d'avoir toujours cru en moi.

À ma sœur et mon neveu Kylou, que je ne vois pas assez. Vous êtes chaque jour dans mes pensées.

À mes grands-parents qui sont partis beaucoup trop tôt. J'aurais aimé vous avoir avec moi aujourd'hui. Merci pour vos conseils, vous avez fait de moi la personne que je suis.

1. TABLE DES MATIERES

| | |
|---|------------------------------------|
| REMERCIEMENTS..... | 5 |
| 2. ABREVIATIONS | 11 |
| 3. INTRODUCTION | 12 |
| 3.1. La fibrillation atriale | 12 |
| 3.1.1. Définition..... | 12 |
| 3.1.2. Épidémiologie | 13 |
| 3.1.3. Facteurs de risque..... | 15 |
| 3.1.4. Classification | 15 |
| 3.1.5. Gravité et conséquence clinique de la FA..... | 16 |
| 3.1.6. Gravité et conséquence clinique de la FA en post opératoire de chirurgie cardiaque | 16 |
| 3.2. Intérêt d'un modèle prédictif de FAPO en chirurgie cardiaque | 17 |
| 3.3.1. Le rôle de l'inflammation dans la genèse de la FA | 18 |
| 3.3.2. Le rapport PNN / Lymphocyte (RNL) | 18 |
| 3.3.3. Le rapport PNN/Lymphocyte en cardiologie | 18 |
| 3.4. Objectif de l'étude | 19 |
| 3.4.1. Objectif principal..... | 19 |
| 3.4.2. Objectifs secondaires..... | 19 |
| 4. MATERIEL ET METHODE..... | 20 |
| 4.1. Modalités et durée de l'étude..... | 20 |
| 4.2. Population..... | 20 |
| 4.2.1. Critères d'inclusion..... | 21 |
| 4.2.2. Critères d'exclusion | 21 |
| 4.3. Données démographiques | Erreur ! Signet non défini. |
| 4.4. Données biologiques..... | 22 |
| 4.5. Données peropératoires | 22 |
| 5. ANALYSE STATISTIQUE | 23 |
| 5.1 Les cohortes d'analyses | 23 |
| 5.1.1. La cohorte de détermination..... | 23 |
| 5.1.2. Cohorte de validation | 23 |
| 5.2 Analyse statistiques | 24 |
| 5.2.1. Analyse des facteurs associés à la FA sur la cohorte de détermination..... | 24 |
| 5.2.2. Analyse des performances diagnostiques du RNL | 24 |
| 5.2.3. Analyses des critères secondaires | 24 |
| 6. RESULTATS | 25 |
| 6.1. Analyse univariée | 26 |
| 6.2. Analyse Multivariée | 28 |
| 6.3. Définition du seuil..... | 29 |

| | | |
|------|------------------------------|----|
| 6.4. | Cohorte de Validation | 30 |
| 7. | DISCUSSION..... | 32 |
| 8. | CONCLUSION | 37 |
| 9. | TABLE DES FIGURES..... | 38 |
| 10. | BIBLIOGRAPHIE..... | 39 |
| 11. | ANNEXE 1..... | 43 |
| 12. | ANNEXE 2 : EUROSCORE 1 | 44 |
| 13. | ANNEXE 3 : EUROSCORE 2 | 45 |

2. ABREVIATIONS

| | |
|-------|--|
| AVC | Accident Vasculaire Cérébral |
| AIT | Accident Ischémique Transitoire |
| BPCO | Bronchopneumopathie Chronique Obstructive |
| CEC | Circulation Extra-Corporelle |
| CGR | Concentré Globules Rouges |
| CRP | Protéine C réactive |
| ECG | Électrocardiogramme |
| FA | Fibrillation Atriale ou Fibrillation Auriculaire |
| FAPO | Fibrillation Atriale Post Opératoire |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| NFS | Numération Formule Sanguine |
| OG | Oreillette Gauche |
| PAC | Pontage Aorto-Coronarien |
| PFC | Plasma frais congelé |
| PNN | Polynucléaires Neutrophiles |
| PSL | Produits Sanguins Labiles |
| RNL | Ratio Polynucléaires Neutrophiles/Lymphocytes |
| SCA | Syndrome Coronarien Aigu |
| TCLAO | Temps de Clampage Aortique |
| TCEC | Temps de CEC |

3. INTRODUCTION

3.1. La fibrillation atriale

3.1.1. Définition

La fibrillation auriculaire ou fibrillation atriale (FA) est une arythmie supra-ventriculaire induite par l'activation électrique anarchique des myocytes atriaux. Cette activité électrique rapide, irrégulière et désynchronisée altère l'efficacité de la contraction des oreillettes et engendre la perte de la systole auriculaire.^{1,2,38}

Elle peut engendrer dans les suites une arythmie ventriculaire dont la fréquence dépend de la qualité de la conduction atrio-ventriculaire. Cette fréquence est le plus souvent rapide¹.

Le diagnostic est confirmé par un électrocardiogramme (ECG) caractéristique (Figure 1). On y retrouve une absence d'onde P individualisée, la présence d'ondes f représentées par des oscillations rapides et irrégulières dont la morphologie est variable (400 à 700/minutes)^{1,38}. En présence d'une conduction atrio-ventriculaire préservée, l'intervalle R-R est lui aussi irrégulier.

La majorité des ondes f sont bloquées au niveau du nœud atrio-ventriculaire qui régule la conduction au ventricule, déterminant ainsi la réponse ventriculaire, en l'absence de faisceau accessoire^{1,38}.

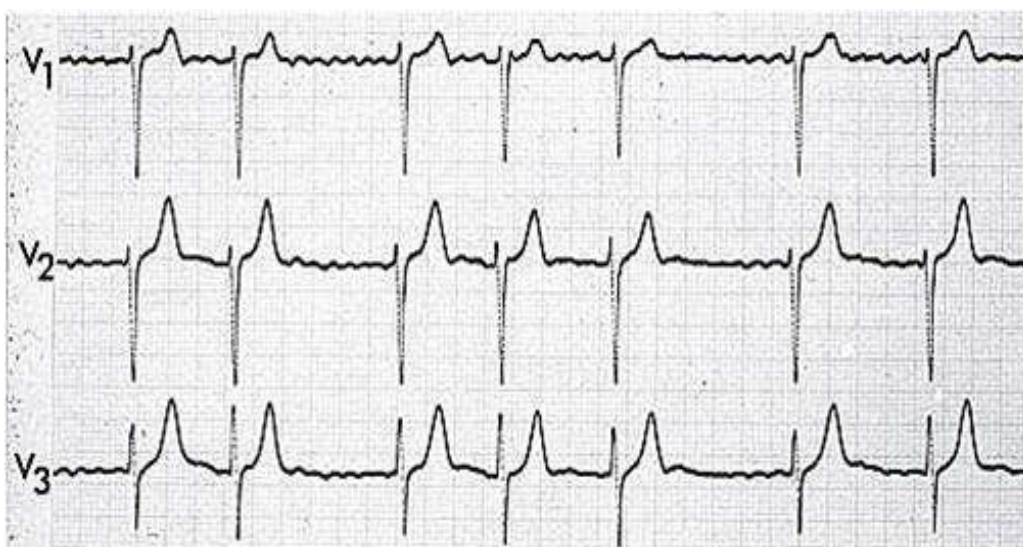


Figure 1 : Tracé ECG de Fibrillation atriale

3.1.2. Épidémiologie

Selon la société européenne de cardiologie, la fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquemment rencontrée en ville comme à l'hôpital^{5,24,27,38}. On estime aujourd'hui qu'environ 10 millions de personnes seraient atteintes de FA en Europe. Cette prévalence aurait été multiplié par un facteur 2 au cours de la dernière décennie⁹. Il s'agit également du trouble du rythme le plus fréquent en réanimation^{4,52}.

Cette pathologie touche préférentiellement les hommes et les personnes âgées^{1,4}. Une étude épidémiologique mondiale retrouvait en 2010 une prévalence deux fois supérieure chez les 75-79 ans en comparaison des 65-69 ans et jusqu'à cinq fois supérieure en comparaison des 55-59 ans⁴⁰. On estime que la FA concernerait aujourd'hui approximativement 4% des patients avant 70 ans et jusqu'à 17% des patients âgés de plus de 80 ans⁹.

Il existe un gradient Nord-Sud, la majorité des cas étant répertoriés dans les pays développés à économie de marché⁴⁰ (Figure 2).

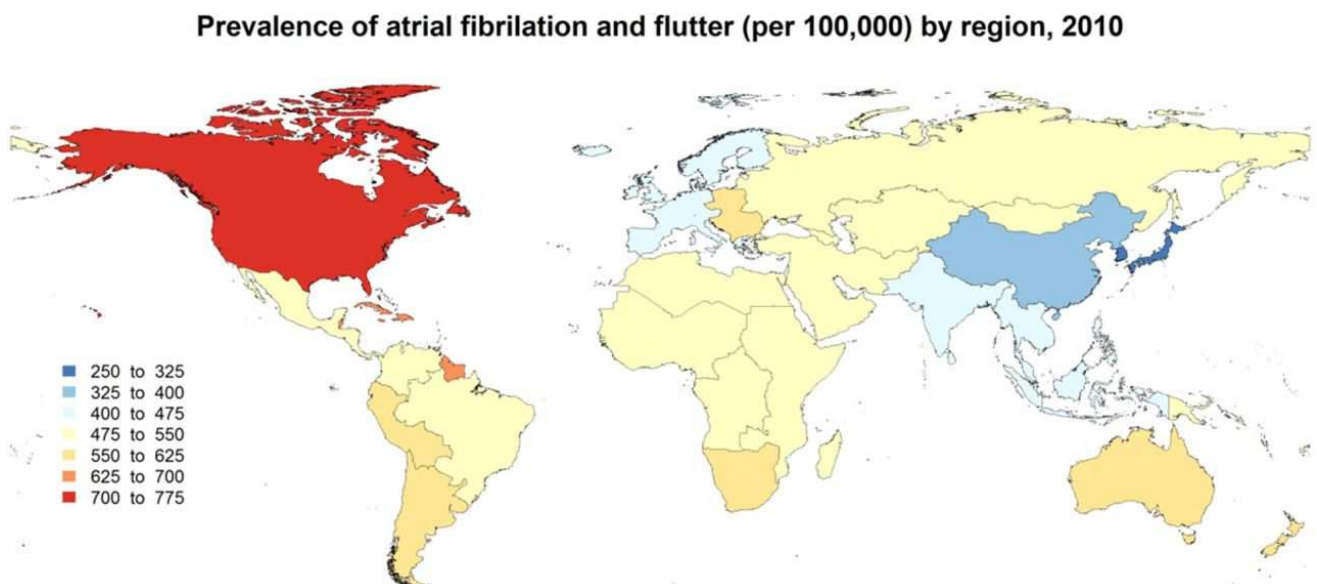


Figure 2 : Prévalence (pour 100 000 personnes) de la FA dans le monde.

D'après Chugh et al. [40]

Avec une incidence en augmentation, on estime que d'ici 2030, 14 à 17 million de patients seront atteints en Europe⁹.

L'incidence de la fibrillation atriale en post opératoire (FAPO) de chirurgie cardiaque est également élevée ce qui en fait la première complication de ce type de chirurgie^{1,10,12,14}.

Elle toucherait entre 10 et 40% des patients hospitalisés pour une chirurgie de pontage aorto-coronarien et jusqu'à 60% des patients hospitalisés pour une chirurgie valvulaire^{10,31,18}.

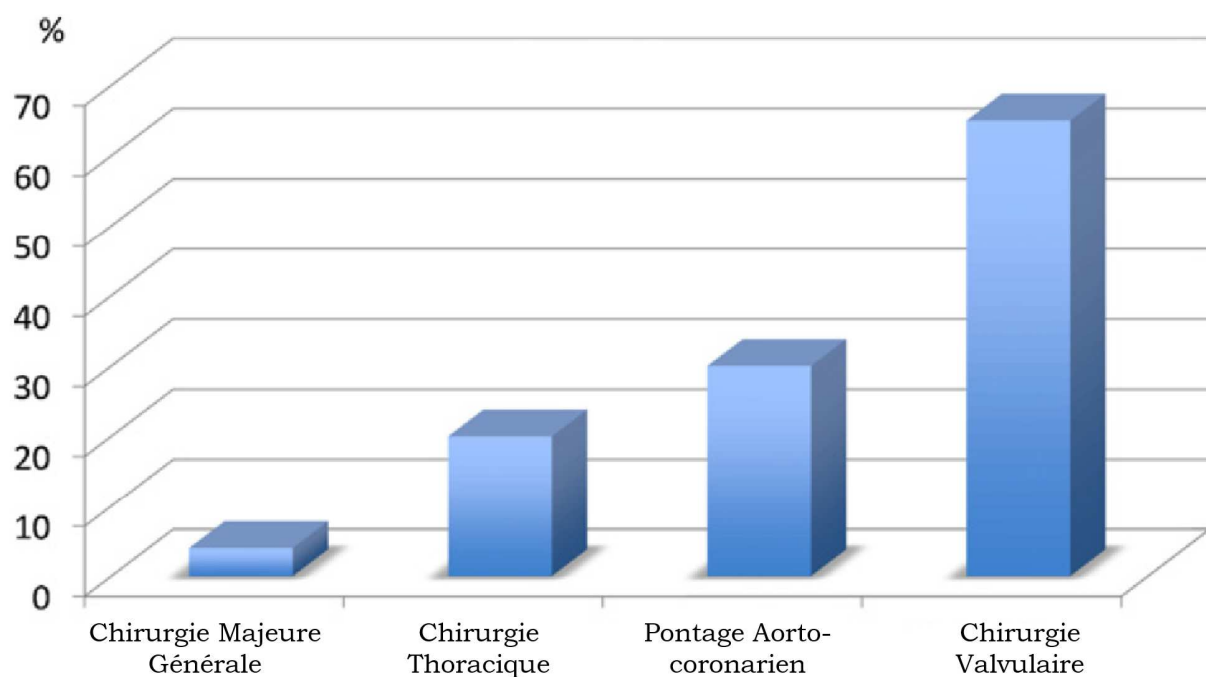


Figure 3 : Incidence de la FA en post opératoire selon le type de chirurgie.

D'après Philip et al. [1]

(Représentation des valeurs moyennes estimées à partir des données de la littérature ^{12,20,21,22})

3.1.3. Facteurs de risque

Aujourd'hui, plusieurs facteurs de risque de FA sont reconnus.

Un âge supérieur à 60 ans^{1,15,27,29,39} et le sexe masculin^{27,29} sont les principaux facteurs démographiques associés à la FA.

On retrouve également les antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)^{1,12}, d'insuffisance rénale chronique¹², d'hypertension artérielle (HTA)^{1,12,25,29,39} et de diabète de type II^{1,11,12,29,39}.

Plus récemment, il a été montré que l'obésité, définie comme un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m², était indépendamment associée à la survenue de FA^{26,29,39}.

L'altération de la fonction ventriculaire gauche^{12,39}, la dilation de l'oreillette gauche (OG)^{12,39} et la chirurgie valvulaire^{12,39} sont aussi des facteurs de risques connus de FA.

3.1.4. Classification

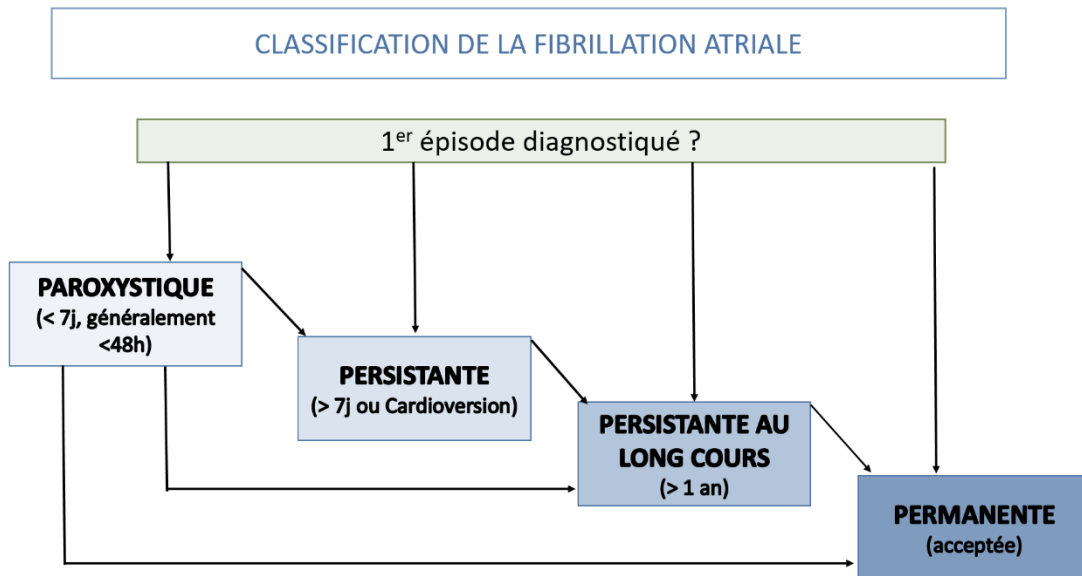


Figure 4 : Classification des différentes formes de FA. D'après European Heart Rhythm Association for Cardio-Thoracic Surgery et al. [41]

3.1.5. Gravité et conséquence clinique de la FA

Le passage en fibrillation auriculaire fait principalement craindre les risques d'altération de l'hémodynamique et la survenue de complications thrombo-emboliques¹. Ces risques sont établis en population générale, ainsi qu'au cours de la période post opératoire.

Il est désormais clairement établi que la FA augmente le risque d'accident vasculaire cérébrale (AVC)^{8,39} de façon générale mais également au décours d'une chirurgie.

Ce risque serait augmenté d'un facteur 4, voire d'un facteur 15 en cas de FA secondaire à une valvulopathie¹⁹.

Dans la population générale, il a été démontré que la mortalité était supérieure chez les patients victimes d'un AVC compliquant une FA par rapport aux patients développant un AVC en lien avec une autre étiologie.⁴⁸

De la même façon, les patients atteints de FA ont un risque 1,7 fois plus élevé d'être atteint d'altération de leurs fonctions cognitives supérieures et 2 fois plus élevé de développer une démence^{27,28} que les autres patients.

3.1.6. Gravité et conséquence clinique de la FA en post opératoire de chirurgie cardiaque

Si la majorité des patients développant une FAPO retrouve rapidement un rythme sinusal, une FA devenue permanente peut entraîner une authentique cardiopathie rythmique³.

Plusieurs études ont démontré que la FAPO était associée avec une augmentation de la durée de séjour en réanimation et de la durée de séjour totale.

Elle augmente le risque de ré-intubation ainsi que le risque de nouvelle admission en réanimation^{6[14-17],23}.

En post-opératoire, la tolérance des épisodes d'arythmies est principalement liée à la fréquence cardiaque, la volémie et la fonction cardiaque du patient.

Si elle est souvent bien tolérée, la FAPO peut être responsable d'une instabilité hémodynamique, d'AVC, d'un syndrome coronarien aigu ou encore favoriser une poussée d'insuffisance cardiaque congestive ^{7,8[12-18]}

Enfin, il s'agit d'un facteur de risque indépendant de mortalité.^{7,8}

3.2. Intérêt d'un modèle prédictif de FAPO en chirurgie cardiaque

La FA est donc une pathologie grave. raison pour laquelle des recommandations ont été établies afin d'en prévenir la survenue au décours d'une chirurgie.

Cependant les traitements préconisés (béta-bloquant, amiodarone) sont eux-mêmes pourvoyeur d'effets secondaires, parfois aussi grave que la survenue de l'arythmie.

Au décours d'une chirurgie cardiaque, plusieurs traitements doivent être repris rapidement et l'anesthésiste-réanimateur doit fréquemment choisir entre l'introduction d'un anti-arythmique et la reprise d'autres cardiotropes.

L'établissement d'un modèle prédictif fiable, facilement réalisable et peu couteux est essentiel afin de guider au mieux ces décisions thérapeutiques.

Une meilleure connaissance du risque individuel pourrait permettre une diminution des complications post opératoire, de la durée de séjour et de la mortalité.

3.3. Le Rapport polynucléaire neutrophile (PNN)/ lymphocyte (RNL)

3.3.1. Le rôle de l'inflammation dans la genèse de la FA

En 1997, l'équipe de Bruins faisait le constat que le pic d'incidence de la FA survenait entre le 2^{eme} et le 3^{eme} jour post opératoire. Ce pic coïncide avec celui de la protéine C réactive (CRP)²³, marqueur biologique reconnu de la réaction inflammatoire.

Depuis, de nombreuses équipes se sont astreintes à mettre en évidence l'existence d'une association entre inflammation et apparition d'une fibrillation auriculaire^{5,24,46}.

La CRP est aujourd'hui utilisé comme facteur prédictif de succès de la cardioversion ou afin d'estimer le risque de récurrence de la FA^{30,31}.

3.3.2. Le rapport PNN / Lymphocyte (RNL)

Le RNL est mesuré en divisant la concentration de polynucléaire neutrophile par la concentration de lymphocyte, ces deux éléments étant exprimés en nombre de cellules par mm³.

Il est désormais admis que le RNL est un marqueur de l'inflammation intéressant car fiable, peu coûteux et facilement disponible dans tous laboratoires^{44,45,47}.

Les neutrophiles apparaissent comme des marqueurs de l'activation de la réponse inflammatoire non spécifique tandis que les lymphocytes seraient le reflet physiologique du stress ^{44,45,47}.

3.3.3. Le rapport PNN/Lymphocyte en cardiologie

Au cours de la dernière décennie, le RNL a beaucoup été étudié en cardiologie que ce soit dans le cadre du syndrome coronarien aigu, de l'angioplastie ^[42-44] ou encore de l'insuffisance cardiaque chronique⁴⁵.

En sa qualité de marqueur de l'inflammation, plusieurs équipes se sont intéressées à établir son utilité dans la prévention de la fibrillation auriculaire de novo^{43,47}.

Quelques récentes études l'ont évalué en post opératoire de chirurgie cardiaque^{33,35,38}. Leurs résultats bien que prometteurs sont discordants.

3.4. Objectif de l'étude

3.4.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de démontrer que le RNL est un facteur prédictif de survenue de fibrillation atriale postopératoire au décours d'une chirurgie cardiaque (valvulaires et/ou coronarienne) programmée puis de déterminer, dans un second temps, la valeur seuil du RNL prédictive de FA la plus performante.

3.4.2. Objectifs secondaires

- Évaluer l'association entre le taux de CRP et la survenue de FA
- Évaluer l'existence d'une association entre le type de chirurgie et la survenue de FA
- Évaluer l'existence d'une association entre RNL et la durée d'hospitalisation en réanimation
- Évaluer l'existence d'une association entre RNL et la durée d'hospitalisation totale

4. MATERIEL ET METHODE

4.1. Modalités et durée de l'étude

Cette étude observationnelle, rétrospective monocentrique a été conduite à partir d'une base de données gérée au sein du service de réanimation chirurgicale cardio-thoracique du C.H.U de Poitiers entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016.

4.2. Population

Tous les patients hospitalisés dans le service de réanimation au cours de cette période et répondant aux critères d'inclusions de l'étude ont été inclus, en l'absence de critères d'exclusions. Les dossiers de tous les patients admis dans le service pour cette période ont été pris en compte.

Tous patient hospitalisé dans le cadre d'une chirurgie cardiaque programmée à préalablement bénéficié d'une consultation d'anesthésie dans les semaines précédentes. Au cours de cette consultation, il reçoit un livret explicatif comprenant des informations sur la chirurgie, l'anesthésie ainsi que le séjour en réanimation au décours de celle-ci.

Ce livret comprend également un encart est dédié à l'information des patients sur l'utilisation possible, à des fins scientifiques, en l'absence d'opposition et sous couvert d'anonymat, des données médicales recueillies au cours de l'hospitalisation.

4.2.1. Critères d'inclusion

- Age \geq 18 ans
- Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination
- Patients bénéficiant d'un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne
- Patients admis dans un service de réanimation cardio-thoracique au décours d'une chirurgie cardiaque programmée entre le 1 janvier 2015 et le 31 décembre 2016 inclus.
- Non opposition donnée par le patient et/ou un proche après information sur l'utilisation de leurs données anonymisées tel que stipulé dans le livret d'accueil de la réanimation.

4.2.2. Critères d'exclusion

- Antécédents de Fibrillation auriculaire
- Trouble de conduction de haut grade nécessitant la mise en place d'un stimulateur
- Antécédents d'immunodépression (VIH, hémopathie, cancer)
- Traitements immunosuppresseurs
- Age $<$ 18 ans
- Patients ne bénéficiant pas d'un régime de Sécurité Sociale ou n'en bénéficiant pas par l'intermédiaire d'une tierce personne
- Personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les mineurs, les femmes enceintes, qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale.
- Patients admis dans un contexte de chirurgie en urgence.

RECEUIL DES DONNEES

Les données démographiques suivantes ont été recueillies pour chaque patient.

- Age, sexe.
- Taille, poids, IMC
- Motif d'hospitalisation (type de chirurgie)
- Euroscore 1 et 2
- Antécédents de BPCO, de diabète, d'insuffisance rénale préopératoire.

4.3. Données biologiques

Afin d'améliorer la prise en charge des patients et dans un souci d'homogénéité de prise en charge, des protocoles de service standardisés ont été mis en place.

Ainsi chaque patient hospitalisé en vue d'une chirurgie cardiaque programmée bénéficie systématiquement d'un bilan biologique comprenant au minimum NFS et CRP la veille de l'intervention puis une NFS à Jo, J1 et J2.

Les données recueillies ont été anonymisées après avoir été extraites du dossier informatique Télémaque® dont bénéficie tous les malades hospitalisés au CHU.

4.4. Données peropératoires

Concernant les données peropératoires, nous avons recueilli pour chaque patient :

- La durée totale de CEC (TCEC),
- La durée totale de clampage Ao (TCLAo),
- Le volume de sang récolté par le système récupérateur de sang autologue (Cellsaver®) et transfusé au patient,
- La transfusion de produits sanguins labiles (PSL) : Concentrés globules rouges (CGR), plasmas frais congelés (PFC), concentrés plaquettaires)
- Le ratio PaO₂/FiO₂ mesuré en fin d'intervention par gazométrie artérielle,
- L'hématocrite mesuré en fin d'intervention par gazométrie artérielle.

5. ANALYSE STATISTIQUE

5.1 Les cohortes d'analyses

Après avoir établi notre cohorte de patients répondant aux critères d'inclusion, nous l'avons divisée aléatoirement en 2 sous-cohortes : une cohorte de détermination, et une cohorte de validation.

5.1.1. La cohorte de détermination

La cohorte de détermination a été composée de 60% de l'effectif total.

Nous avons ensuite réparti les patients de cette cohorte observationnelle en 2 groupes. Le premier constitué par les patients ayant développé une FA, le second par les patients étant restés en rythme sinusal.

Cette cohorte a permis de déterminer les facteurs associés à la survenue de FA et le seuil optimal à utiliser, ainsi que les deux critères secondaires suivants :

- L'évaluation du risque de FA en fonction du type de chirurgie
- L'évaluation de l'association entre le taux de CRP préopératoire et la survenue de FA

5.1.2. Cohorte de validation

Les 40% de l'effectif restant nous a permis de constituer la cohorte de validation de notre modèle afin de tester les performances du seuil du RNL déterminé sur notre cohorte de détermination.

Par ailleurs, les critères secondaires suivants ont été analysés sur cette cohorte :

- Durée de l'hospitalisation en réanimation
- Durée de l'hospitalisation totale

5.2 Analyse statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et écart-types et les variables catégorielles en effectifs et pourcentages.

5.2.1. Analyse des facteurs associés à la FA sur la cohorte de détermination

Les analyses univariées ont consisté en un test t de Student pour les variables quantitatives et un test du Chi² pour les variables catégorielles.

Seules les variables associées dans cette première partie de l'analyse avec une p-value inférieure à 0,1 ont été retenues lors de l'analyse multivariée par régression logistique.

5.2.2. Analyse des performances diagnostiques du RNL

Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) du RNL ont été déterminées par la construction d'une courbe ROC.

Si une Aire Sous la Courbe ou ASC > 0,9 est considérée comme un marqueur optimum, on considère qu'avec une ASC = 0,5 l'effet est lié au hasard.

Une ASC > 0,7 est jugée satisfaisante.

La calibration du modèle (c'est à dire le degré de concordance entre les probabilités observées et celles prédites par le modèle) a été évaluée par un test de Cox.

5.2.3. Analyses des critères secondaires

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test t de Student et les variables qualitatives à l'aide d'un test du Chi².

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel MedCalc® version 16.8.4 software.

6. RESULTATS

Entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016, 994 patients furent hospitalisés dans le service de Réanimation cardio-thoracique après avoir bénéficié d'une chirurgie cardiaque.

Parmi ces patients, 92 furent hospitalisés dans un contexte d'urgence vitale et ne bénéficièrent donc pas d'une consultation pré-anesthésique à distance comme cela était prévu dans notre protocole.

Sur les 902 patients restants, 293 présentèrent des critères de non inclusion. Le sous-groupe « autre » était majoritairement composé des patients dont la NFS datait de plus de 5 jours avant l'inclusion et ceux dont la répartition des leucocytes n'était pas connue. (Figure N° 5)

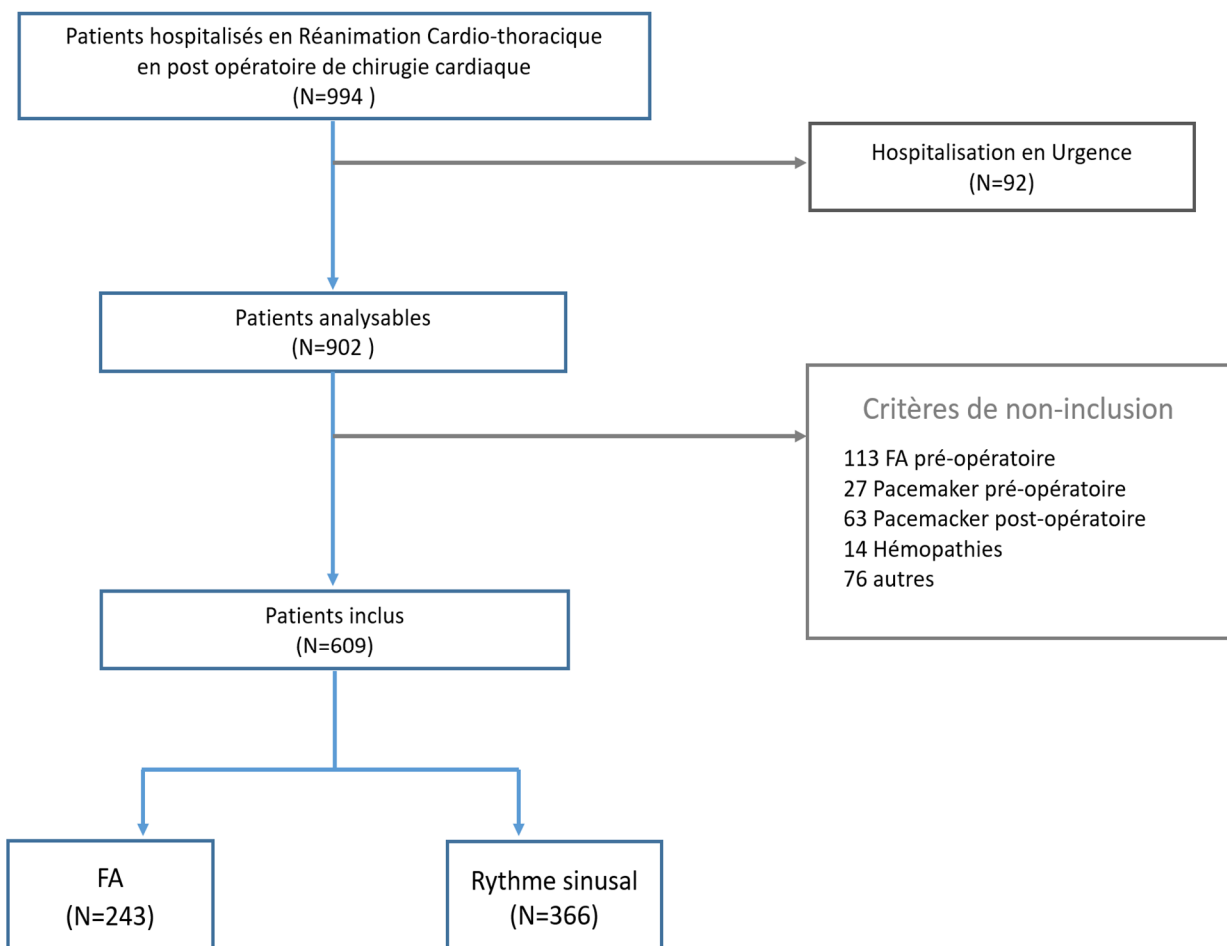


Figure N° 5 : Diagramme de Flux

6.1. Analyse univariée

Le tableau 1 résume les caractéristiques des patients inclus.

34% des patients inclus dans la cohorte de détermination développèrent une FAPO.

Les patients du groupe FA avaient un âge significativement plus élevé. (70 vs 66 ans, $p < 0,001$)

Aucune différence n'a été retrouvée entre les 2 groupes concernant les variables cliniques et biologiques préopératoire, les paramètres peropératoires tel que la durée de clampage aortique, de CEC, le recours à la transfusion de PSL ou le type de chirurgie.

Les antécédents de BPCO, de diabète ou d'obésité n'étaient pas significativement corrélés au passage en FA.

Les patients qui développèrent au moins 1 épisode de fibrillation atriale au cours de leur hospitalisation avaient un RNL significativement plus élevé que ceux n'ayant pas développé l'arythmie. (3,1 vs 2,6, $p < 0,001$)

| | FA (N=124) | RS (N=243) | Total (N=367) | p |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|----------|
| Age (année) | 70 ± 10 | 66 ± 12 | 67 ± 12 | < 0,001 |
| Homme n (%) | 189 (77) | 289 (79) | 478 (79) | 0,558 |
| Taille (cm) | 167 ± 15 | 168 ± 15 | 166 ± 10 | 0,4652 |
| Poids (kg) | 77 ± 18 | 76 ± 18 | 76 ± 18 | 0,622 |
| IMC (kg/m ²) | 27,0 ± 4,5 | 27,0 ± 5,0 | 22,0 ± 2,0 | 0,238 |
| IMC > 30, n (%) | 70 (29) | 85 (23) | 155 (25) | 0,096 |
| Euroscore 1 | 5,5 ± 3,1 | 5,2 ± 8,3 | 5,3 ± 3 | 0,599 |
| Euroscore 2 | 3,2 ± 6,8 | 2,7 ± 5,1 | 1,99 ± 2 | 0,295 |
| BPCO n (%) | 28 (11) | 38 (10) | 66 (11) | 0,692 |
| Diabète type II, n (%) | 44 (19) | 80 (22) | 124 (20) | 0,239 |
| Chirurgie valvulaire, n (%) | 105 (43) | 146 (40) | 251 (41) | 0,461 |
| Créatinémie (µg/l) | 90 ± 33 | 85 ± 28 | 87 ± 30 | 0,058 |
| Hémoglobine (g/dl) | 13 ± 2 | 14 ± 6 | 13 ± 2 | 0,177 |
| Plaquette (G/mm ³) | 222 ± 75 | 239 ± 137 | 229 ± 81 | 0,051 |
| CRP (mg/l) | 9 ± 24 | 8 ± 23 | 8 ± 23 | 0,634 |
| ProBNP (ng/l) | 1190 ± 3387 | 752 ± 1607 | 932 ± 2561 | 0,068 |
| RNL | 3,1 ± 1,5 | 2,6 ± 1,2 | 2,8 ± 1,3 | <0,001 |
| TCLAo (min) | 46 ± 20 | 44 ± 22 | 45 ± 21 | 0,318 |
| TCEC (min) | 68 ± 34 | 67 ± 35 | 68 ± 34 | 0,627 |
| Volume Cellsaver (ml) | 751 ± 371 | 757 ± 403 | 755 ± 390 | 0,859 |
| Transfusion PSL, n (%) | 20 (48) | 17 (63) | 18 (111) | 0,347 |
| P/F (mmHg) | 327 ± 139 | 325 ± 135 | 327 ± 139 | 0,799 |
| Hématocrite (%) | 34 ± 5 | 34 ± 5 | 33 ± 5 | 0,416 |

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques de la cohorte de détermination

IMC : Indice de masse corporelle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CRP : Protéine C réactive ; RNL : Rapport neutrophile/lymphocyte ; TCLAo : Temps de clampage aortique ; TCEC : Temps de CEC ; PSL : Produits sanguins labiles ; P/F : Rapport PaO₂ / FiO₂.

6.2. Analyse Multivariée

Les données étant significativement différentes entre les 2 cohortes seules celles avec un $p < 0,10$ ont été retenue pour l'analyse multivariée.

Paramètres retenus :

- Age
- ProBNP
- Plaquettes
- RNL
- IMC > 30 kg/m²
- Créatinémie

| | Odd Ratio | IC 95% |
|-----|------------------|---------------|
| Age | 1,034 | 1,001 – 1,039 |
| RNL | 1,281 | 1,124 – 1,459 |

Tableau 2 : Facteurs associés en analyse multivariée

Dans notre modèle de régression logistique, les seules variables conservant un effet significatif sur la survenue de fibrillation atriale sont l'âge et le RNL (Tableau 2).

6.3. Définition du seuil

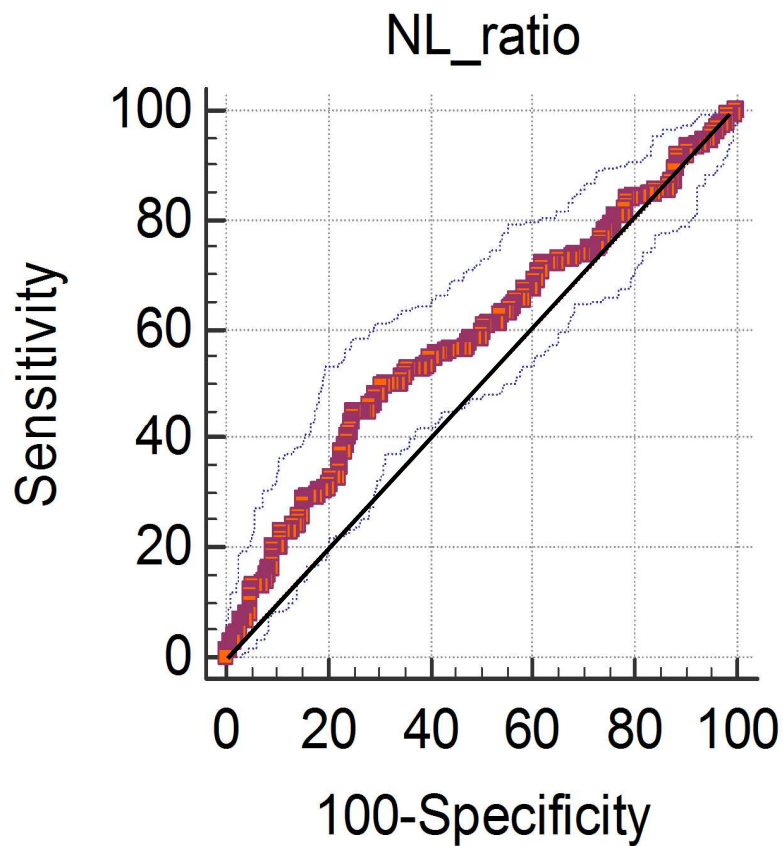


Figure 6 : Courbe ROC

La figure 6 illustre la valeur seuil du Ratio Neutrophile/Lymphocyte discriminant la population à risque de développer une fibrillation atriale en post opératoire de chirurgie cardiaque programmée.

Nous avons déterminé une valeur seuil à 3. Nous obtenons ainsi une aire sous la courbe à 0,582 (IC 95% 0,541-0,622), une sensibilité de 45 % (IC 95% : 39-51%) et une spécificité à 75% (IC 95% : 70-80%).

6.4. Cohorte de Validation

L'étude de notre cohorte de validation a montré que les patients étaient semblables dans les deux groupes concernant l'âge et la morphologie (Tableau 3).

On constate que les patients ayant un RNL supérieur à 3 tendent à avoir un taux d'hémoglobine et un taux de plaquettes préopératoire plus basse que les patients ayant un RNL inférieur.

De la même façon, les patients dont le RNL étaient supérieur à 3 avaient des Euroscore 1 et 2 moins élevé.

Le recours à la transfusion était significativement plus important chez les patients qui présentaient un RNL préopératoire supérieur à 3

Par ailleurs, les taux de proBNP et de CRP étaient significativement plus élevés dans le groupe dont le RNL était supérieur à 3.

Parmi les patients qui avaient un RNL supérieur à 3, 55% ont présentés au moins un épisode de FA au cours de lors hospitalisation contre 31% dans le groupe RNL inférieur à 3 ($p < 0,001$).

Ces mêmes patients ont vu leur durée d'hospitalisation totale être prolongée (12 vs 10 jours, $p = 0,005$)

| | TOTAL (N=242) | RNL >3 (N=76) | RNL <3 (N=166) | p |
|--|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|
| Age (année) | 67 ± 11 | 69 ± 12 | 66 ± 11 | 0,124 |
| Taille (cm) | 166 ± 23 | 164 ± 28 | 166 ± 21 | 0,495 |
| Poids (kg) | 76 ± 17 | 74 ± 20 | 77 ± 16 | 0,329 |
| IMC (kg/m ²) | 27 ± 5 | 27,4 ± 4,2 | 26,9 ± 5,9 | 0,567 |
| Euroscore 1 | 5,1 ± 3,2 | 4,8 ± 2,9 | 5,8 ± 3,8 | 0,050 |
| Euroscore 2 | 2,6 ± 4,0 | 2,1 ± 2,5 | 3,8 ± 6,0 | 0,021 |
| Hémoglobine (g/dl) | 14 ± 7 | 13 ± 2 | 14 ± 9 | 0,049 |
| Plaquette (G/mm ³) | 230 ± 84 | 228 ± 107 | 231 ± 75 | 0,051 |
| CRP (mg/l) | 9 ± 23 | 14 ± 30 | 6 ± 18 | 0,039 |
| ProBNP (ng/l) | 804 ± 1860 | 1304 ± 2957 | 573 ± 948 | 0,038 |
| Créatinémie (µg/l) | 86 ± 29 | 89 ± 36 | 85 ± 25 | 0,501 |
| TCLAo (min) | 46 ± 22 | 47 ± 22 | 45 ± 22 | 0,637 |
| TCEC (min) | 67 ± 31 | 70 ± 34 | 66 ± 30 | 0,465 |
| Volume Cellsaver (ml) | 763 ± 414 | 780 ± 352 | 756 ± 441 | 0,859 |
| Transfusion produits sanguin, % (n) | 18 (111) | 31 (24) | 8 (14) | < 0,001 |
| P/F (mmHg) | 324 ± 139 | 316 ± 146 | 327 ± 136 | 0,555 |
| Hématocrite (%) | 35 ± 5 | 34 ± 5 | 35 ± 5 | 0,169 |
| FA % (n) | 38 (94) | 55 (42) | 31 (52) | 0,001 |
| Durée séjour Réa | 3,3 ± 2,4 | 3,6 ± 2,6 | 3,2 ± 2,4 | 0,203 |
| Durée séjour Total | 11,0 ± 4,2 | 12,0 ± 7,3 | 10,0 ± 3,8 | 0,005 |

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques de la cohorte de validation

IMC : Indice de masse corporelle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CRP : Protéine C réactive ; RNL : Rapport neutrophile/lymphocyte ; TCLAo : Temps de clampage aortique ; TCEC : Temps de CEC ; PSL : Produits sanguins labiles ; P/F : Rapport PaO₂ / FiO₂.

7. DISCUSSION

Dans notre étude, qui a porté sur 609 patients hospitalisés dans le service de réanimation cardio-thoracique du CHU de Poitiers entre 2015 et 2016 au décours de chirurgie cardiaque, le RNL préopératoire supérieur à 3 prédit avec une sensibilité de 45 % et une spécificité de 75% le risque de passage en fibrillation atriale. Il est également associé à une durée d'hospitalisation prolongée. D'autre part, un âge élevé apparaît comme indépendamment associé au risque de FAPO ce qui est en accord avec les données de la littérature^{17,35}.

Très peu d'études se sont intéressées à l'évaluation d'une association entre l'élévation du RNL préopératoire et la survenue de FAPO au décours de chirurgie cardiaque.

Gibson et al.³⁵ après avoir inclus 275 patients entre 2005 et 2007, avaient démontré que le RNL mesuré en préopératoire et celui mesuré au 2^{ème} jour postopératoire étaient associés à une augmentation de risque de développer une FA au décours d'une chirurgie de pontage aorto-coronarien. L'utilisation d'un seuil à 2,63 (ASC 0,61) leur a permis de prédire le risque de FAPO avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 68%. Après application de ce seuil, ils mirent en évidence que les patients ayant un RNL préopératoire élevé avaient un risque augmenté d'un facteur 2 (OR 2,23 ; IC_{95%} [1,36 - 3,67], $p=0,001$) de développer une FAPO. Les chirurgies valvulaires étaient exclues de cette étude.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de notre étude. Les seuils retrouvés dans les deux études (3 vs 2,63) de même que les ASC (0,58 vs 0,61) étant relativement proches.

Il est à noter que ces résultats n'ont pas pu être reproduit par les études de Durukan et al.³³ et de Jacob et al.³⁷.

Nous avons choisi, contrairement aux études de Gibson et de Durukan, d'inclure les chirurgies de valve, ainsi que les chirurgies combinées. Il a été établi dans plusieurs études que la chirurgie valvulaire était en elle-même un facteur de risque de passage en FA du fait des remaniements myocardiques qu'elle entraîne.

Le service de chirurgie cardiaque du CHU de Poitiers, réalise majoritairement des chirurgies de pontage aorto-coronarien (60% contre 40% de chirurgie valvulaire et/ou combinées). Au niveau nationale, ce ratio serait plus proche de 50% de chirurgie de pontage contre 50% de chirurgie valvulaire ou combinée.

Ainsi, nous ne pouvons exclure que le faible effectif de chirurgie valvulaire de notre cohorte nous ai empêché de confirmer l'existence d'une association entre le type de chirurgie et la survenue de FAPO.

Contrairement aux résultats de précédentes études sur la fibrillation atriale, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association avec les facteurs de risque connu de cette maladie que sont l'insuffisance rénale, la BPCO, l'obésité, le diabète ou la chirurgie valvulaire. Le but de notre étude n'était pas de confirmer l'association entre ces facteurs de risque et la FA. Nous n'avons donc inclus dans notre analyse univariée que ceux qui nous paraissaient pertinent pour l'évaluation du syndrome inflammatoire.

Par ailleurs, notre étude n'a pas réussi à mettre en évidence d'association lors de l'analyse multivariée entre l'élévation du marqueur biologique proBNP et la survenue de FAPO bien qu'il s'agisse d'un facteur de risque reconnu de FA. Par contre, le taux de proBNP préopératoire était significativement plus élevé chez les patients dont le RNL était supérieur à 3. Nous ne pouvons exclure que la division de notre effectif total en deux sous cohorte ai engendré un manque de puissance ou que la population n'ai pas été représentative du fait du caractère monocentrique de notre étude.

Nous avons mis en évidence une association entre l'élévation du RNL et le risque de transfusion de PSL peropératoire. Dans notre étude, les patients qui avaient un RNL élevé avaient également une hémoglobine préopératoire plus basse que les autres ce

qui pourrait expliquer un recours plus important à la transfusion dans le contexte de chirurgie cardiaque. À notre connaissance, aucune étude ne s'est encore intéressé à l'association du RNL avec le risque de transfusionnel en chirurgie.

D'autre part, l'analyse de notre cohorte de validation a mis en évidence que les patients dont le RNL était supérieur à 3 avaient des Euroscore 1 et 2 bas. L'Euroscore est un score composite utilisé pour évaluer le risque de mortalité individuel au décours d'une chirurgie cardiaque (Annexe 2). Le RNL ayant été évalué en tant que facteur prédictifs de survenue de complication au décours d'une chirurgie cardiaque³⁸, nous nous étions attendu à ce qu'il soit associé avec des Euroscore 1 et 2 élevés. Ces résultats vont à l'encontre des données publiées à ce jour⁴⁹ dans la littérature et à notre connaissance, aucune autre étude n'a mis en évidence une telle association.

Enfin, Lo et al.³⁴ avaient démontré un risque augmenté de passage en FA chez les patients ayant une CRP préopératoire supérieur à 3 mg/l. Tout comme l'étude de Gibson et al.³⁵ notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre le taux de CRP et la survenue d'arythmie. Le RNL pourrait donc s'avérer être un marqueur de l'inflammation plus précis que la CRP dans ce contexte.

Notre étude rencontre plusieurs limites.

Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, nous n'avons pas établi de définition consensuelle pour le diagnostic de fibrillation atriale. Celui-ci a donc été laissé à l'appréciation du médecin en charge du patient. La plupart des enregistrements électrocardiographique ont été réalisé via l'enregistrement continu de l'ECG. Les données informatiques des moniteurs ne sont conservées en mémoire que pendant 24h. En l'absence de doute diagnostique, un électrocardiogramme n'est pas systématiquement réalisé par les médecins du service. Les enregistrements ayant permis de poser le diagnostic n'ayant pu être relu, nous ne pouvons éliminer l'existence d'un biais et il est notamment possible que certains patients aient pu développer de bref épisode de fibrillation atriale qui n'aient pas été documenté.

De la même façon, il n'a pas été possible d'étudier l'impact de la dilation de l'oreillette gauche. Les échographies cardiaques préopératoires ont été effectuées par différents spécialistes et la mesure de l'oreillette était manquante pour un nombre trop important de patient.

Le protocole peropératoire pour le monitoring hémodynamique prévoit soit la mise en place d'un cathéter veineux central permettant la mesure de la ScVO₂ ou d'un cathéter artériel pulmonaire de mesure du débit cardiaque continu (également connu sous le nom de cathéter de Swan-Ganz). Le choix du monitoring était laissé à la discrétion du médecin anesthésiste réanimateur en charge du patient.

Le cathéter de Swan-Ganz chemine dans l'oreillette droite puis le ventricule droit afin que son extrémité soit placée au niveau de l'artère pulmonaire. Les troubles du rythmes (extrasystoles auriculaires et ventriculaires, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire et ventriculaire) sont des complications connues liées à l'utilisation de ce type de monitoring. Les informations concernant le type de monitoring effectué n'étaient pas accessibles pour tous les patients et n'a donc pas été inclus dans notre analyse.

Contrairement aux études de Gibson et al. et de Jacob et al. Seul le RNL préopératoire a été évalué dans cette étude. Il est probable que l'existence d'un syndrome inflammatoire plus important en préopératoire et donc un taux de neutrophile plus élevé, induise une réaction inflammatoire périopératoire plus importante. C'est pourquoi le protocole de service prévoit uniquement l'évaluation de la CRP préopératoire et que celle-ci n'est plus contrôlée au décours de l'intervention.

Par ailleurs, le but de notre étude, était d'évaluer un marqueur biologique prédictif précoce afin de d'améliorer la prévention de l'arythmie en postopératoire. L'analyse d'un biomarqueur au 2^{ème} jour postopératoire ne nous a donc pas paru pertinent et ce d'autant que, nous l'avons vu, le pic de risque survient entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour post opératoire^{6,23}.

L'ASC déterminé par notre seuil à 3 s'est avéré être nettement inférieur au seuil de 0,7 attendu. Pris isolément le RNL ne semble donc pas suffisamment puissant pour prévenir le risque d'arythmie.

Lors de l'analyse d'une numération formule sanguine, plusieurs marqueurs biologiques sont automatiquement mesurés bien que tous les résultats ne soient pas visible pour le médecin prescripteur. Parmi ces marqueurs, plusieurs sont connu pour également être des marqueurs de l'inflammation. Nous citerons par exemple l'indice de distribution érythrocytaire ou le rapport plaquette/lymphocyte. Enfin certaines données de la littérature suggèrent que le volume plaquettaire moyen pourrait être un facteur prédictif d'affection cardiovasculaire³⁸.

La création d'un score prédictif combinant plusieurs variables de la NFS pourrait permettre de gagner en sensibilité et spécificité. De tel score ont en effet prouvé avoir une meilleure puissance prédictive que le RNL isolé sur la survenue de complication au décours d'une chirurgie cardiaque³⁸.

À notre connaissance, ces scores n'ont jamais été étudié dans le contexte de la fibrillation atriale post opératoire en chirurgie cardiaque.

8. CONCLUSION

Un rapport Neutrophile/Lymphocyte supérieur à 3 dans les jours précédant une chirurgie cardiaque est associé à un risque plus élevé de fibrillation atriale en post opératoire. A contrario, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'élévation de la CRP dosée le même jour avec le risque d'arythmie.

Le RNL est un marqueur de l'inflammation fiable, facilement disponible dans tous les laboratoires et peu onéreux. Son association avec d'autre marqueur hématologique pourrait permettre la création d'un score prédictif fiable et ainsi contribuer à la diminution de la morbi-mortalité en chirurgie cardiaque.

9. TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Tracé ECG de Fibrillation atriale

Figure 2 : Prévalence mondiale de la Fibrillation auriculaire

Figure 3 : Incidence de la FA en postopératoire selon le type de chirurgie

Figure 4 : Classification des différentes formes de fibrillations atriales

Figure 5 : Diagramme de flux

Figure 6 : Courbe ROC

10. BIBLIOGRAPHIE

1. Philip I, Leblanc I, Berroeta C, et al. Atrial fibrillation : from cardiology to perioperative management. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: 897-910
2. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-78
3. Philip I, Allou N, Mouren S, et al, Atrial fibrillation and anaesthesia-intensive care : an update. *Sang Thromb Vaiss* 2010; 22: 311-320
4. Annane D, Sebille V, Duboc D, et al. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 20-25
5. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder ? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-149
6. Tamis JE, Steinberg JS, Atrial fibrillation and length of stay after CABG. *Clin Cardiol* 2000; 23: 155-159
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952
8. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364
9. Zoni-Berisso M, Lercani F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation : European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213-220
10. Atlee JA. Cardiac arrhythmias: drugs and devices. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 3-9
11. Sjöholm A, Nystrom T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet* 2005; 365: 610–612.
12. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, et al. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 793–801
13. R.H. Habib A. Zacharias, T.A. Schwann, et al. Effects of obesity and small body size on operative and long-term outcomes of coronary artery bypass surgery: a propensity-matched analysis *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1976-1986
14. R.P. Villareal, R. Hariharan, B.C. Liu Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 742-748
15. G.H. Almassi, T. Schowalter, A.C. Nicolosi, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501-511

16. J.E. Abreu, J. Reilly, R.P. Salzano, et al. Comparison of frequencies of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with and without the use of cardiopulmonary bypass *Am J Cardiol* 1999; 83: 775-776
17. L.L. Creswell, R.B. Schuessler, M. Rosenbloom, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 539-549
18. McMurry SA, Hogue CW. Atrial fibrillation and cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 63-70
19. Lip GY. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol* 2012; 35: 21–18
20. Amar D. Perioperative atrial tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 2002; 97: 1618–23
21. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 43-50
22. Maesen B, Nijs J, Maessen J, et al. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 2012; 14: 159–74
23. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542-3548
24. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886 –91
25. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1111–1116
26. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471–2477
27. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, et al. Atrial Fibrillation: Current Knowledge and Future Directions in Epidemiology and Genomics. *Circulation* 2011; 124: 1982–1993
28. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316–321
29. Staerk L, Sherer JA, Benjamin EJ, et al. Atrial fibrillation : Epidemiology, Pathophysiology, and clinical outcome. *Circ Res* 2017; 120: 1501-1517
30. Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 508–510

31. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. et al. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1642– 8
32. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, et al. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1749-52
33. Durukan AB, Gurbuz HA, Unal EU, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in assessing the risk of postoperative atrial fibrillation. *J Cardiovasc Surg* 2014; 55: 287-293
34. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, et al. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1530-1535
35. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 105: 186–191
36. Passannante AN. Prevention of atrial fibrillation in cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 58-63
37. Jacob KA, Buijsrogge MP, Frencken JF, et al. White blood cell count and new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2017; 228: 971-976
38. Aydinli B, Demir A, Güçlü CY, et al. Hematological predictors and clinical outcome in cardiac surgery. *J Anesth* 2016; 30: 770-778
39. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 130: 2071-2104
40. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. A Global Burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129: 837-847
41. European Heart Rhythm Association for Cardio-Thoracic Surgery et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 19: 2369-2429
42. Chatterjee S, Chandra P, Guha G, et al. Pre-procedural elevated white blood cell count and neutrophil-lymphocyte (N/L) ratio are predictors of ventricular arrhythmias during percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2011; 11: 58-60.
43. D. Aronson, M. Boulos, A. Suleiman, S. Bidoosi, Y. Agmon, M. Kapeliovich, et al., Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100: 753–757

44. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L. et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary. *Neth Heart J* 2016; 24: 462-474
45. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 433-438
46. R.J. Aviles, D.O. Martin, C. Apperson-Hansen, P.L. Houghtaling, P. Rautaharju, R.A. Kronmal, et al., Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation, *Circulation* 2003; 108: 3006-3010
47. Shao Q, Chen K, Rha SW, Lim HE, Li G, Liu T. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Arch Med Res* 2015; 46: 199-206
48. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al, Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: Data from the Australian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004; 25: 1734-1740
49. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary bypass grafting. *Am Heart J* 2007; 154: 995-1002
50. Roques F, Nashef S, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816-23
51. Nashef S, Roques F, Sharples ID, et al. EUROSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 734-45
52. Walkey AJ, Hogarth DK, Lip GYH. Optimizing atrial fibrillation management from ICU and beyond. *Chest* 2015; 148: 859-864

11. ANNEXE 1

Serment d'Hippocrate



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



12. ANNEXE 2 : EUROSCORE 1

EuroSCORE 1

Facteurs liés au patient

| | | |
|----------------------|--|---|
| Age | par 5 ans au-dessus de 60 ans | 1 |
| Sexe | féminin | 1 |
| Pneumopathie | utilisation de bronchodilatateurs ou de stéroïdes | 1 |
| Artériopathie | maladie affectant le fonctionnement quotidien | 2 |
| Dysfonction SNC | affection neurologique incapacitante | 2 |
| Réopération | après opération avec ouverture du péricarde | 3 |
| Créatinine | > 200 µmol/L en préopératoire | 2 |
| Endocardite | patient sous antibiothérapie lors de l'opération | 3 |
| Situations critiques | TV, fibrillation, MCE, CPIA, support inotrope, ventilation assistée, insuffisance rénale aiguë | 3 |

Facteurs liés à la cardiopathie

| | | |
|-------------------|---|---|
| Angor instable | angor au repos sous perfusion de dérivés nitrés | 2 |
| Dysfonction VG | FE 30 – 50% | 1 |
| | FE < 30% | 3 |
| Infarctus | infarctus récent < 3 mois | 2 |
| Hypertension pulm | PAP systolique > 60 mmHg | 2 |

Facteurs liés à l'opération

| | | |
|--------------------|---|---|
| Urgence | opéré dans un délai inférieur à 24 heures | 2 |
| Opération complexe | | 2 |
| Aorte thoracique | | 3 |
| CIV post-infarctus | | 4 |

On calcule la mortalité correspondante en additionnant les points.

TV : tachycardie ventriculaire. MCE : massage cardiaque externe. CPIA : contre-pulsion intra-aortique. CIV : communication interventriculaire [180].

Paramètres évalués par l'EuroSCORE 1.

D'après Roques et al. [50]

13. ANNEXE 3 : EUROSCORE 2

EuroSCORE 2

Facteurs liés au patient

- Age
- Sexe
- Dysfonction rénale (*selon la formule de Cockcroft-Gault*) :
Modérée, Sévère, Dialysée
- Artériopathie extracardiaque
Comprenant la claudication, Sténose carotidienne > 50%, amputation, les chirurgies de l'aorte abdominale, carotidiennes ou dans réalisée dans un contexte d'artériopathie des membres inférieurs.
- Mobilité réduite
Atteintes musculo-squelettique ou dysfonction SNC
- Antécédents de chirurgie cardiaque
- Pathologie pulmonaire chronique
Nécessitant des traitements de fond (bronchodilatateurs, corticoïdes)
- Etat préopératoire critique
Massage cardiaque externe, Tachycardie ventriculaire, inotropes, ballon de contrepulsion, anurie
- Endocardite active

Facteurs liés à la cardiopathie

- Angor classe IV
- Dysfonction ventriculaire
- Infarctus récent (moins de 90 jours)
- Hypertension artérielle pulmonaire
Modérée, sévère

Facteurs liés à l'opération

- Opération en urgence
- Gravité de l'intervention
Pontage aorto-coronarien, chirurgie de valve (plastie ou remplacement, chirurgie aortique, chirurgie tumorale,
- Chirurgie de l'aorte thoracique

Paramètres évalués par l'EuroSCORE2.

D'après Nashef et al. [51]

RÉSUMÉ

Introduction : La fibrillation atriale (FA) est fréquente au décours d'une chirurgie cardiaque. Elle peut être responsable d'une morbi-mortalité importante. L'inflammation est l'un des mécanismes mise en jeu dans l'apparition de la FA. Le rapport des polynucléaires neutrophiles divisés par les lymphocytes (RNL) est un marqueur de l'inflammation fiable, peu onéreux et facilement mesurable.

Objectif : Démontrer que le RNL est un facteur prédictif de survenue de fibrillation atriale au décours d'une chirurgie cardiaque. Déterminer dans un second temps la valeur seuil la plus performante.

Matériels et méthodes : Les patients hospitalisés dans le service de réanimation cardio-thoracique du CHU de Poitiers entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016 ont été inclus de façon rétrospective puis répartis de façon aléatoire dans deux sous cohorte : une cohorte de détermination et une cohorte de validation. Le RNL a été systématiquement mesuré dans les jours précédents la chirurgie cardiaque. Les analyses univariées ont consisté en un test t de Student pour les variables quantitatives et un test du Chi₂ pour les variables catégorielles. Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) du RNL ont été déterminé par la construction d'une courbe ROC.

Résultats : Six cent neuf patients ont été inclus. 34% des patients inclus dans la cohorte de détermination développèrent une fibrillation atriale postopératoire (FAPO). Ces patients avaient un âge et un RNL préopératoire significativement plus élevés que ceux n'ayant pas présenté de FA. (70 vs 66 ans et 3,1 vs 2,6, $p < 0,01$). Ces deux paramètres ont conservé, en analyse multivariée, un effet significatif sur la survenue de FA. Le seuil prédictif le plus performant de FAPO, déterminé par la construction d'une courbe ROC, était de 3 avec une sensibilité de 45 % et une spécificité de 75% (ASC 0,58).

Un RNL supérieur à 3 était aussi associé avec une durée d'hospitalisation prolongée.

Conclusion : Un RNL supérieur à 3 dans les jours précédant une chirurgie cardiaque est associé à une élévation du risque de fibrillation atriale postopératoire.