



Étude du syndrome vasoplégique en post opératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle : approche physiopathologique par le biais de la flow-mediated dilatation

Lucie Martineau

► To cite this version:

Lucie Martineau. Étude du syndrome vasoplégique en post opératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle : approche physiopathologique par le biais de la flow-mediated dilatation. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02058882

HAL Id: dumas-02058882

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02058882>

Submitted on 6 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année 2018

N°2018-2

**ETUDE DU SYNDROME VASOPLEGIQUE EN POST
OPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC
CIRCULATION EXTRACORPORELLE : APPROCHE
PHYSIOPATHOLOGIQUE PAR LE BIAIS DE LA FLOW-
MEDIATED DILATATION.**

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

ANESTHESIE-REANIMATION

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 19 JANVIER 2018

PAR

LUCIE MARTINEAU

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Thierry CAUS

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Monsieur le Docteur Pierre-Grégoire GUINOT

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Bruno DE BROCA

A mon Maître et Président de jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Vice-Doyen et Assesseur du 2ème cycle

Chef du service de Réanimation Chirurgicale

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie-Réanimation dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus. Merci pour votre pertinence lors des visites, ce qui nous pousse à être toujours plus exigeant pour les malades.

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

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Thierry CAUS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Chef du service de chirurgie cardiaque

Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Anesthésie-réanimation)

Chef du service d'Anesthésie

Co-chef du pôle bloc opératoire

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci de m'avoir fait partager ta passion pour notre spécialité au cours des enseignements théoriques. Merci pour tes échanges sur les grandes questions hémodynamiques. Merci pour ta disponibilité et ton écoute au cours de mon cursus amiénois.

Sois assuré de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Anesthésie-réanimation)

Chef du service de Réanimation Cardio-Thoracique et Vasculaire

Tu as accepté de juger ce travail et je t'en remercie.

Je suis très honorée de te compter parmi ce jury.

Quel regret de ne pas avoir pu travailler au quotidien à tes côtés en tant qu'interne. Tu as tellement à nous transmettre. Tes enseignements théoriques sont une source de motivation.

Sois assuré de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Pierre-Grégoire GUINOT

Praticien Hospitalier
(Anesthésie-Réanimation)

Mon cher Pierre, il y a 7 ans je te rencontrais comme de chef de clinique un peu fou. Il y a 2 ans, j'étais ton interne un peu dépassée par les EV1000 et autres Swan Ganz. Aujourd'hui tu me fais l'honneur d'être membre du jury pour mon travail de thèse. Quel chemin quand on y pense ! Merci pour tous tes conseils. Merci pour les travaux de recherche que tu nous inspires. Merci pour tes métaphores qui rendent la médecine plus accessible (parler de thé et de café pour expliquer dialyse et hémodiffusion, une évidence désormais). Je suis sûre que l'aventure dijonnaise vaut le coup. Eclate toi ! Tu l'as tant mérité.

A mon Maître et directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Bruno DE BROCA

Praticien hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Tu es un réel modèle à la fois sur le plan professionnel et humain.

Tu as toujours la réponse physiopathologique à mes questions. Tu me forces à raisonner différemment. Tu me fais grandir. Ton enseignement est une richesse, tout comme ton amitié.

Merci. Merci. Merci.

Table des matières

Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	23
Matériel et Méthodes.....	27
Résultats.....	33
Discussion.....	41
Conclusion.....	47
Bibliographie.....	48
Résumé.....	54

Liste des abréviations

SV : Syndrome Vasoplégique

CEC : Circulation Extra-Corporelle

NO : Oxyde Nitrique ou Monoxyde d'azote

GMPC : Guanosine MonoPhosphate Cyclique

ROS : Réactive Oxygen Species

FMD : Flow-Mediated Dilatation

DAB : Diamètre de l'Artère Brachiale

iNOS : NO synthase inductible

PAM : Pression Artérielle Moyenne

IVSE : Intra Veineux en Seringue Electrique

FC : Fréquence Cardiaque

RVS : Résistances Vasculaires Systémiques

PVC : Pression Veineuse Centrale

IMC : Indice de Masse Corporelle

PAC : Pontage Aorto-Coronarien

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

IC : Index Cardiaque

AIVOC : Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration

IIC : Coefficient Intra-Classe

ecNOS : NO Synthase constitutive endothéliale

Introduction

Le syndrome vasoplégique (SV) en post opératoire de chirurgie cardiaque est dû à une insuffisance circulatoire aiguë, définie par la persistance d'une hypotension artérielle, nécessitant un traitement par vasopresseurs (1).

Selon plusieurs cohortes, ce syndrome survient chez 9 à 44 % des patients ayant subi une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) (2, 3). Le défaut de tonus vasculaire provoque une perfusion tissulaire inadéquate, augmentant la morbidité postopératoire, pouvant aboutir jusqu'à une défaillance multiviscérale (4). La mortalité quant à elle, peut aller jusqu'à 25% lorsque le SV perdure plus de 36 heures (5).

Physiopathologie

D'un point de vue physiopathologique, le SV résulte d'une cascade inflammatoire complexe dont l'origine est multifactorielle (6, 7) : l'inflammation constitutive de la maladie athéromateuse, le traumatisme chirurgical, la transfusion, l'hypothermie, le contact air/sang, les lésions d'ischémie reperfusion, le complexe héparine-protamine, le contact du sang avec le circuit synthétique de CEC. Ces différents éléments activent le complément, les plaquettes et les leucocytes, stimulant la production de médiateurs inflammatoires (8).

L'ischémie reperfusion à l'origine de la production du NO

L'ischémie reperfusion joue un rôle primordial. Elle est à l'origine d'une surcharge calcique intravasculaire (9). La membrane de la cellule endothéliale contient des canaux potassiques calcium dépendant. Leur ouverture est induite par des barorécepteurs situés sur la surface des cellules endothéliales, qui sont stimulés par le shear stress (traduit de l'anglais par contrainte de cisaillement), provoqué par les changements de pression liés au flux de CEC. L'ouverture du canal potassique hyperpolarise la cellule endothéliale, augmentant le courant calcique entrant transmembranaire (6).

Ce calcium intracellulaire active secondairement une enzyme, l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS), générant du monoxyde d'azote (NO) à partir de L-arginine et d'oxygène moléculaire (10).

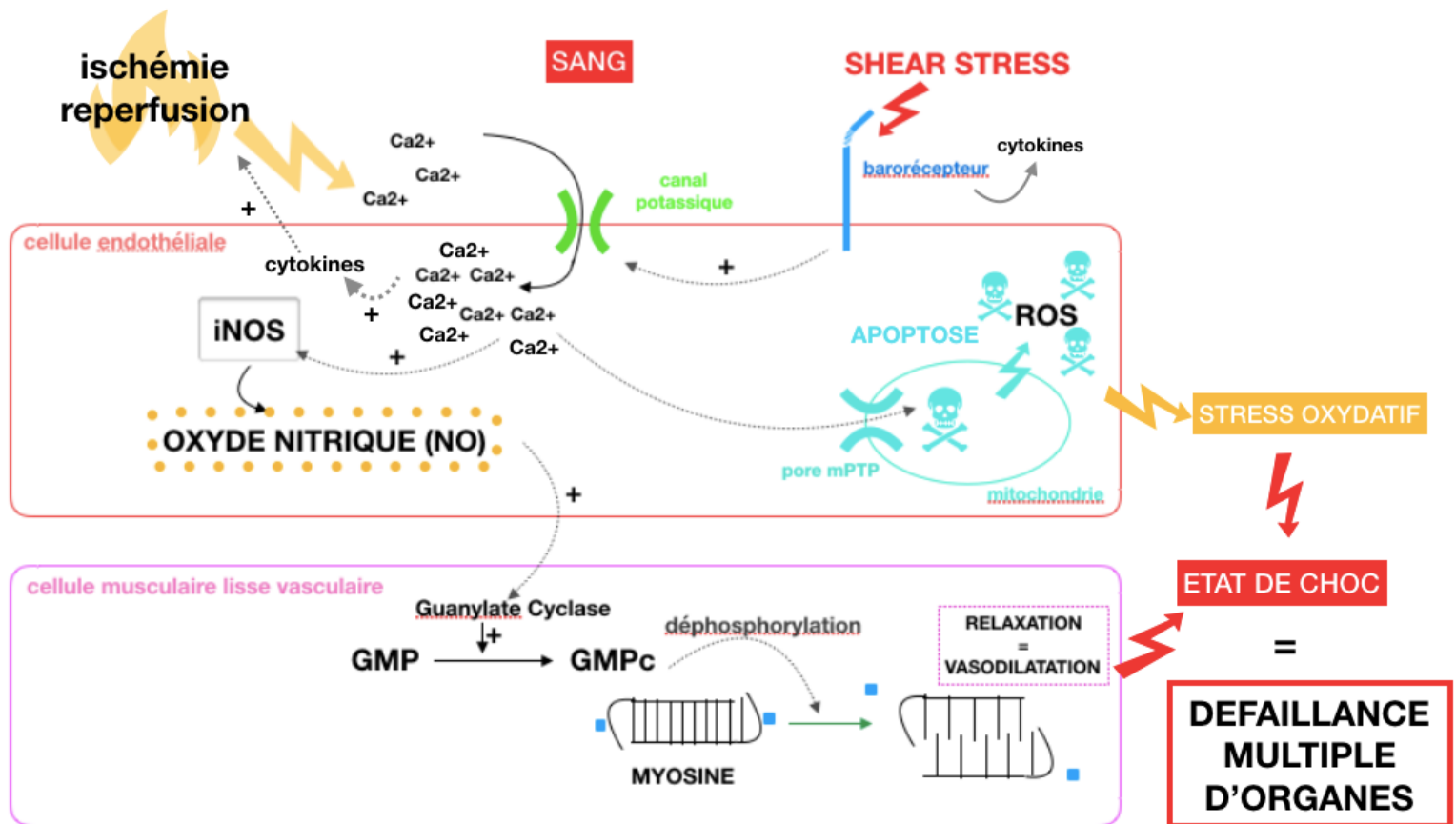
Le NO est un vasodilatateur à médiation endothéliale (11). Il a pour cible l'enzyme guanylate cyclase qui catalyse la génération de GMPc (Guanosine MonoPhosphate Cyclique) et induit l'activation de la phosphatase de la chaîne légère de myosine. Cette enzyme va déphosphoryler la myosine, permettant le relâchement de l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse et par-là, entraîner une vasodilatation (12).

A noter que l'activation des barorécepteurs endothéliaux active de façon concomitante la libération de médiateurs de l'inflammation (cytokines), entretenant celle-ci.

Surcharge calcique et stress oxydatif

La surcharge calcique induite par l'ischémie reperfusion agit également sur la mitochondrie et aboutit à son apoptose, en provoquant l'ouverture des pores mPTP membranaires, créant une dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les mitochondries vont produire des substances apoptogènes dans le cytosol, causant la mort cellulaire et augmentant le stress oxydatif par surproduction de ROS (Réactive Oxygen Species) (12 ;13 ;14). De plus, la surcharge calcique stimule des précurseurs de l'inflammation, cytokines et chémokines, aggravant encore les lésions d'ischémie reperfusion (15). Le NO réagit spontanément avec les radicaux libres pour former du peroxynitrite (ONOO[•]), aggravant les lésions apoptotiques et le stress oxydatif, conduisant au choc circulatoire. (16)

Figure 1 : Physiopathologie du syndrome vasoplégique via l'action du NO en post opératoire de chirurgie cardiaque avec CEC.



Dysfonction endothéliale et réponse FMD

L'endothélium vasculaire joue un rôle central dans la physiopathologie de la dysfonction microcirculatoire généralisée post CEC liée à l'inflammation qu'elle provoque. La dysfonction endothéliale est considérée comme un facteur important dans le développement de l'athérosclérose, de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque (17).

Afin d'évaluer la fonction vasomotrice endothéliale au lit du malade, nous nous sommes intéressés à la réponse FMD (pour flow-mediated dilatation, traduite par dilatation médiée par le flux). Cette méthode non invasive a été développée dans les années 1990 et fait l'objet de guidelines américaines en 2002 (18). Il s'agit de mesurer le diamètre de l'artère brachiale (DAB) avant et après un test d'occlusion via un brassard à tension. Elle reproduit un shear stress au niveau de l'artère brachiale qui se dilate pour répondre à la contrainte de pression imposée par le test FMD. La FMD teste la libération endothéliale de NO, facteur majeur de la régulation vasomotrice (19).

L'objectif principal de l'étude était de tester la réponse FMD chez les patients avant et après chirurgie cardiaque. Le second objectif était de comparer la réponse FMD avec l'apparition d'un syndrome vasoplégique en post opératoire de chirurgie cardiaque.

Matériel et Méthodes

Ethique

Ce protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique indépendant local (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II, Amiens, France ; référence 2015-A01621) le 26 novembre 2015. La rédaction de l'étude a respecté les recommandations STROBE d'une étude observationnelle prospective. Cette étude a respecté la déclaration d'Helsinki concernant les principes éthiques en recherche médicale impliquant les êtres humains. Tous les patients ont reçu un consentement éclairé, écrit, avant la procédure chirurgicale.

La population d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective et observationnelle, réalisée au CHU d'Amiens dans le service de Réanimation Cardio-Thoracique et Vasculaire sur une période de six mois en 2016.

La population d'étude était les patients admis pour une chirurgie cardiaque programmée sous CEC (pontage aorto-coronarien, remplacement valvulaire, chirurgie combinée) et âgés de plus de 18 ans. Les critères de non inclusion étaient : âge en dessous de 18 ans, grossesse en cours, patients sous tutelle ou incarcérés, présence d'un pacemaker, hypothermie, refus de participation, chirurgie de la crosse aortique, sepsis préexistant (endocardite), chirurgie en urgence.

De manière arbitraire, nous avons décidé de mesurer le diamètre de l'artère brachiale au sommet de l'onde R du complexe QRS afin d'éviter les variations intra-individuelles liées au cycle cardiaque (20). Pour cette raison, nous avons également exclu les patients en arythmie permanente (fibrillation auriculaire ou extra-systoles). Pour finir, les patients ayant subi une réintervention chirurgicale durant le séjour ont été exclus afin d'obtenir une population d'étude la plus homogène possible.

Procédure peropératoire

Les procédures d'anesthésie et de CEC étaient standardisées pour tous les patients.

L'induction anesthésique comprenait de l'étomidate (0,3 mg/kg) et du sufentanil (0,2 µg/kg). L'intubation trachéale était facilitée par atracurium (0,5 mg/kg). La titration d'hypnotique et d'opioïde pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie était basée sur l'index bispectral (BIS), selon les recommandations publiées (21). L'entretien anesthésique a été assuré par AIVOC propofol et sufentanil pour avoir un BIS entre 40 et 60.

La CEC (Stockert Sorin S5 Heart Lung, Milan, Italy) a été utilisée avec un débit sanguin cible de 2,4L/min/m². La pression artérielle moyenne (PAM) était maintenue à plus de 65 mmHg.

Pendant la CEC, une normothermie (température > 36°C) était maintenue grâce à un réchauffeur de perfusion veineuse à 37°C. Une transfusion de globules rouges était administrée aux patients ayant une hémoglobine inférieure à 8 g/dL.

Selon la technique chirurgicale, la protection myocardique était assurée par une cardioplégie antérograde et/ou rétrograde.

Aucun des participants à l'étude n'a subi d'hémofiltration durant la chirurgie.

Procédure postopératoire

A la fin de la procédure, tous les patients étaient sédatisés par propofol (1 à 2 mg/kg/h en IVSE) et ventilés par ventilation mécanique jusqu'à avoir récupéré une hémodynamique stable, être en normothermie et avoir des pertes sanguines acceptables (moins d'un 1 mL/kg/h). Les patients étaient pris en charge par des médecins expérimentés en Réanimation Cardio-Thoracique et Vasculaire (comprenant un cardiologue). L'obtention de la stabilité hémodynamique était guidée par des protocoles locaux construits pour atteindre des cibles prédéfinies : une PAM supérieure à 65 mmHg, un index cardiaque supérieur à 2,2 L/min/m² et une diurèse supérieure à 0,5 mL/kg/h.

Paramètres hémodynamiques

Les échocardiographies transthoraciques (CX50 Ultrasound System and an S5-1 Sector Array Transducer, Philips Medical System, Suresnes, France) étaient réalisées en aveugle par le même praticien. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était calculée grâce à la méthode de Simpson sur les quatre coupes (para-sternale petit axe, para-sternale grand axe, quatre cavités et sous xiphoïdienne). Le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche était mesuré sur la coupe para-sternale grand axe lors de l'inclusion des malades. L'intégral temps-vitesse aortique (ITVAo), le temps de pré-éjection et le temps systolique étaient mesurés avec le doppler pulsé sur les cinq cavités en coupe apicale. Le volume d'éjection systolique (VES, en mL) était calculé par l'ITVAo multipliée par la surface aortique ($VES = ITVAo \times SAo$). L'index cardiaque (L/min/m²) était calculé de manière indexée par le VES multiplié par la fréquence cardiaque ($IC = VES \times FC$). Les résistances vasculaires systémiques (RVS) étaient calculées par la PAM moins la pression veineuse centrale divisées par l'IC (mmHg/mL/m²) ($RVS = (PAM - PVC) / IC$).

Le diamètre de l'artère brachiale et la réponse FMD

La réponse FMD était mesurée selon les recommandations américaines de 2002 sur la réactivité de l'artère brachiale (18). Le diamètre de cette artère était mesuré par une sonde d'échographie linéaire, émettant à des fréquences d'ultrasons de 8-10 MHz (Phillips CX50, Philips Medical System, Suresnes, France) avant de réaliser le test d'occlusion. La sonde était placée au-dessus du pli cubital. Puis, un brassard à pression était gonflé au niveau du bras, au moins 50 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique du patient, durant 5 minutes. Il était ensuite dégonflé, induisant une hyperhémie. Pendant les deux minutes suivantes, les images étaient acquises en mode M de façon continue. Toutes les images ont été enregistrées dans le serveur, et le diamètre de l'artère brachiale a été mesuré à distance des enregistrements en utilisant le logiciel DICOM viewer (Oxiris ®, Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland).

La FMD était calculée selon la formule suivante :

Réponse FMD (%) = (diamètre maximal – diamètre minimal) / diamètre maximal.

Pour éviter les erreurs de mesure, nous avons fait une croix au marqueur sur la peau des patients, avant chirurgie, à l'endroit où le diamètre de l'artère brachiale était mesuré, afin de garder le même site pour les mesures postopératoires. De plus, nous avons enregistré le rythme cardiaque avec un électrocardiogramme relié à l'échographe, afin de mesurer le diamètre de l'artère brachiale à un moment identique du cycle cardiaque (au sommet de l'onde R du complexe QRS). (22) Enfin, nous avons mesuré le DAB en traçant une ligne perpendiculaire d'une couche intima à l'autre grâce au logiciel. Le même praticien a réalisé toutes les mesures de FMD. La reproductibilité a été testée, bien qu'elle soit déjà démontrée (23, 24). Ainsi les mesures étaient précises et reproductibles.

Figure 1. Illustration la mesure de la réponse FMD au niveau de l'artère brachiale, (Corretti J. Am Coll Cardiol 2002) (18).

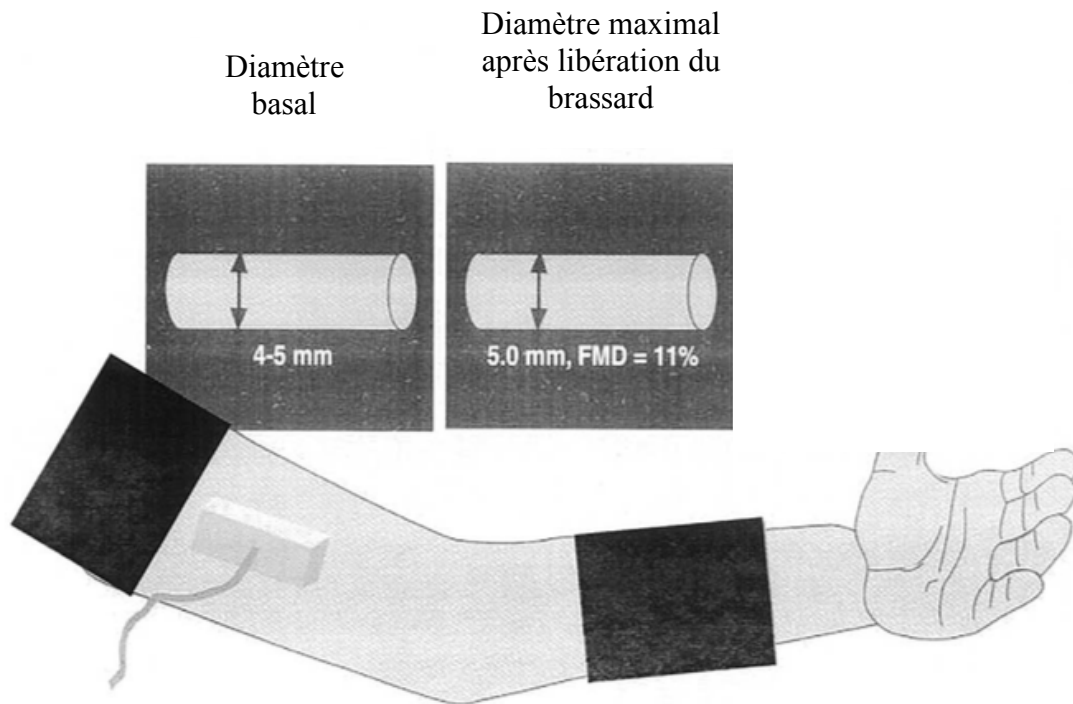


Figure 2 : Schématisation de la méthode et de la réponse FMD (Jarrete, Motriz, 2016) (24).

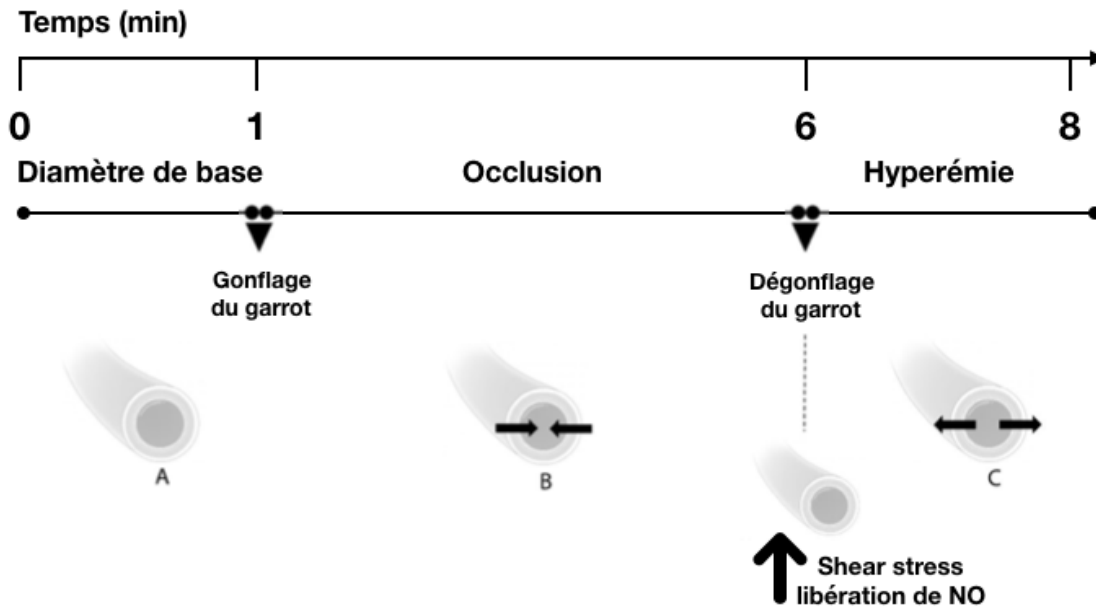


Schéma de l'étude

Les données démographiques, per- et postopératoires, ont été recueillies de manière prospective.

La mesure de la réponse FMD a été effectuée au bloc opératoire le jour de l'intervention, juste avant l'induction de l'anesthésie, puis juste après la chirurgie, dès l'admission en réanimation (patients sous ventilation mécanique et sédatisés par propofol).

Le syndrome vasoplégique était défini comme la persistance d'une hypotension artérielle ($PAM < 65$ mmHg) malgré un remplissage vasculaire adapté et la nécessité d'utiliser de la noradrénaline pour obtenir une $PAM > 65$ mmHg pendant plus de 4h (25, 26).

Les résultats cliniques, et notamment l'apparition d'un syndrome vasoplégique, ont été observés au cours des 48 premières heures en réanimation.

Statistiques

Les variables ont été distribuées selon le test d'Agostino-Pearson. Les données étaient exprimées en médiane (rang interquartile) ou en nombre (pourcentage), en moyenne $\pm$ déviation standard, selon la distribution normale ou non de la variable continue. La population de l'étude était divisée en deux groupes, selon la présence ou non du syndrome vasoplégique. Les moyennes ont été comparées avec un test de Mann-Whitney, et les nombres (fréquences) ont été comparés avec un test du chi-2 ou un test de Fisher exact.

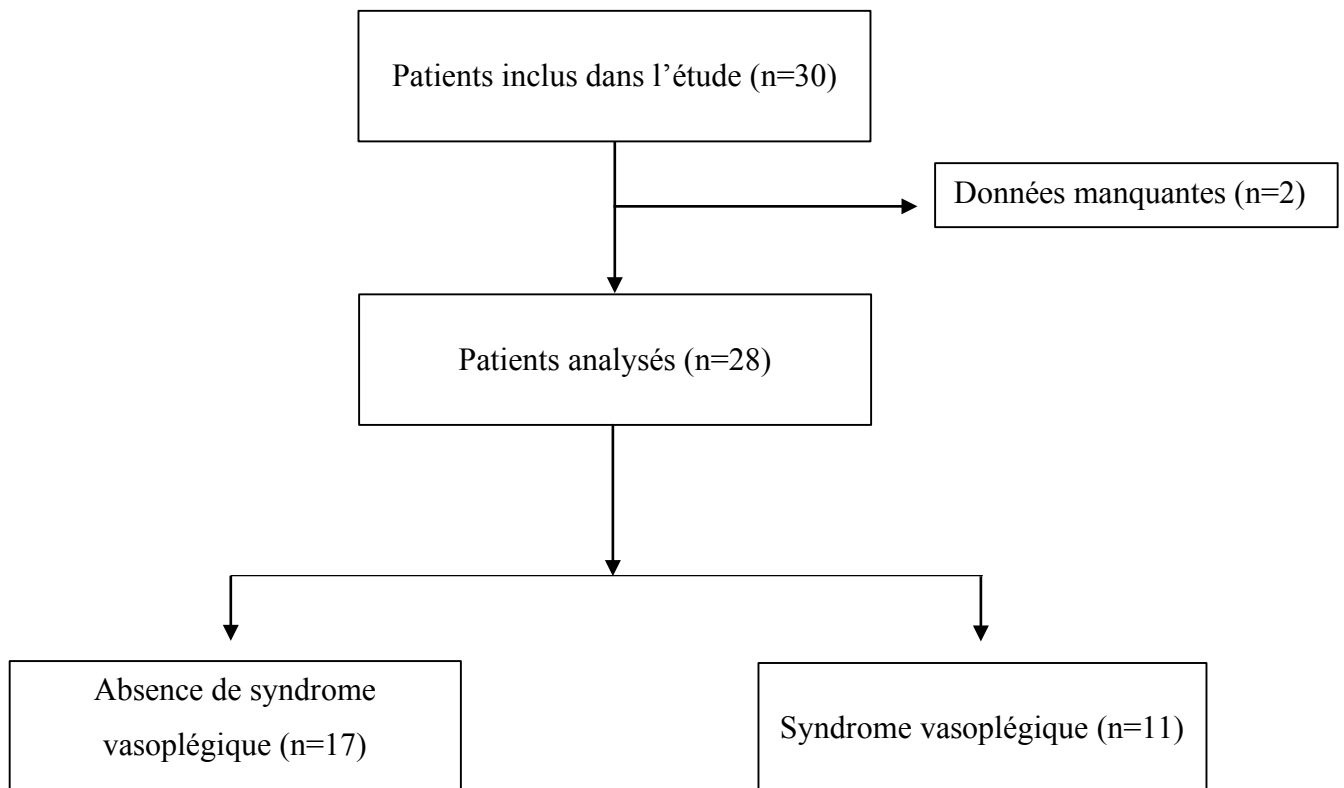
Un test de Spearman a été réalisé pour rechercher une corrélation entre le diamètre de l'artère brachiale et la PAM, la FC et la PAS, la balance hydro sodée et la noradrénaline.

Une courbe ROC a été construite pour déterminer les facteurs prédictifs de syndrome vasoplégique pour le DAB et la FMD. Toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SPSS ® (version 24, IBM®, SPSS®). Un test était significatif lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Résultats

Trente patients ont été inclus dans l'étude. Deux patients ont été exclus en raison de données manquantes. L'analyse finale comporte donc 28 patients admis en réanimation sans SV initial. En réanimation, 11 (39%) ont développé un syndrome vasoplégique et ont été traités par noradrénaline (Figure 3).

Figure 3. Flow Chart.



Il n'y avait pas de différence significative sur les caractéristiques démographiques des deux groupes (Tableau 1).

Tableau 1. Données démographiques et chirurgicales.

Données exprimées en moyenne $\pm$ DS, médiane [25^{ème}-75^{ème}] ou en pourcentage (%).

IMC : indice de masse corporelle ; PAC : pontage aorto-coronarien ; CEC : circulation extra-corporelle; FEVG: fraction d'éjection du VG; SV: syndrome vasoplégique.

Les moyennes ont été comparées avec un test de Mann-Whitney, et les nombres (fréquences) ont été comparés avec un test du chi-2 ou un test de Fisher exact.

	Sans SV (n=17)	SV (n=11)	P
Âge (ans)	68 $\pm$ 11	63 $\pm$ 13	0.323
Genre (masculin, %)	10 (58)	8 (73)	0.689
IMC (mg.kg ⁻²)	26.8 $\pm$ 3.8	26.5 $\pm$ 6.0	0.881
Euroscore II (%)	1.86 $\pm$ 1.20	1.31 $\pm$ 0.68	0.132
Chirurgie (n, %)			
<i>PAC</i>	6 (35)	5 (46)	0.442
<i>Remplacement valvulaire</i>	7 (41)	4 (36)	
<i>Association des deux</i>	2 (12)	2 (18)	
<i>Autres (aorte ascendante)</i>	2 (12)	0 (0)	
Antécédents (n, %)			
<i>Diabète</i>	12 (71)	8 (73)	1.000
<i>Hypertension</i>	7 (41)	7 (64)	0.246
<i>Dyslipidémie</i>	12 (71)	8 (73)	1.000
<i>Tabac</i>	15 (88)	6 (55)	0.076
<i>Maladie coronaire</i>	12 (71)	5 (46)	0.248
Traitement de fond (n, %)			
<i>Bêta bloquants</i>	10 (59)	8 (72)	0.689
<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>	10 (59)	4 (36)	0.440
<i>Statine</i>	10 (59)	8 (72)	0.689
<i>Furosémide</i>	4 (24)	2 (18)	1.000
<i>Aspirine</i>	8 (47)	5 (46)	1.000
<i>Inhibiteur calcique</i>	2 (12)	2 (18)	1.000
FEVG (%)	64 $\pm$ 9	61 $\pm$ 11	0.677
Hématocrite (%)	39 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	1.000
Créatinine (μmol. L ⁻¹)	66 [58-79]	69 [60-78]	0.323
Données peropératoires			
<i>Durée de la CEC (min)</i>	107 $\pm$ 38	117 $\pm$ 32	0.517
<i>Durée du clampage aortique (min)</i>	74 $\pm$ 27	87 $\pm$ 28	0.378
<i>Dose totale d'héparine (UI.kg⁻¹)</i>	313 $\pm$ 37	307 $\pm$ 60	0.788
<i>Dose totale de protamine (UI.kg⁻¹)</i>	257 $\pm$ 37	266 $\pm$ 76	0.670
<i>Transfusion de culots globulaires (n, %)</i>	1 (6)	2 (18)	0.543
<i>Remplissage vasculaire total (ml)</i>	1000 [1000-1750]	1500 [1000-2000]	0.289

A l'admission en réanimation, les groupes différaient seulement sur la fréquence cardiaque et l'index cardiaque qui étaient plus élevés dans le groupe SV que dans le groupe sans SV (FC : 90 ± 13 versus 78 ± 14 bpm ; $p = 0,015$) (IC : $2.4 \pm 0.5^*$ versus $1.98 \pm 0.4^*$ l min⁻¹ m⁻² ; 0.035).

Les RVS étaient plus faibles dans le groupe SV que dans le groupe non vasoplégique ($32 \pm 11^*$ versus $37 \pm 8^*$ mm Hg ; 0.047) (Tableau 2).

Aucun patient n'a nécessité de stimulateur cardiaque.

Tableau 2. Caractéristiques de la population de l'étude à l'admission en réanimation, immédiatement après chirurgie cardiaque.

Les données sont exprimées en moyenne $\pm$ déviation standard / écart type ou en valeur absolue (%).

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAS : pression artérielle systolique ;

PAM : pression artérielle moyenne ; PAD : pression artérielle diastolique; ScVO₂: saturation veineuse centrale en oxygène; FMD: flow-mediated vasodilatation; SV : Syndrome vasoplégique. *: P<0.05.

	Sans VS (n=17)	VS (n=11)	P
<i>A l'admission en réanimation</i>			
Température (°C)	36.5 $\pm$ 0.7	36.5 $\pm$ 0.7	0.306
Fréquence cardiaque (bpm)	78 $\pm$ 14*	90 $\pm$ 13*	0.015
PAS (mmHg)	115 $\pm$ 23	110 $\pm$ 14	0.540
PAM (mmHg)	82 $\pm$ 15	77 $\pm$ 14	0.404
PAD (mmHg)	65 $\pm$ 11	61 $\pm$ 13	0.430
Index Cardiaque (l.min ⁻¹ .m ⁻²)	1.98 $\pm$ 0.4*	2.4 $\pm$ 0.5*	0.035
Résistances vasculaires systémiques (mmHg l min ⁻¹)	37 $\pm$ 8*	32 $\pm$ 11*	0.047
ScVO ₂ (%)	69 $\pm$ 9	75 $\pm$ 8	0.100
Dobutamine (n,%)	0	0	
Noradrénaline (n,%)	0	0	
Lactate (mmol l ⁻¹)	1.5 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.3	0.813
Hématocrite (%)	34 $\pm$ 4	35 $\pm$ 5	0.487
FEVG (%)	50 $\pm$ 9	45 $\pm$ 11	0.532
Ratio Protéine/Albumine	1.8 [1.7-2.3]	2.0 [1.6-2.2]	0.853
Doses cumulées de noradrénaline (mg.kg ⁻¹)	0	11.2 $\pm$ 5	
Diurèse cumulée (mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹)	1.2 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.4	0.512
Dose moyenne de propofol (mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	19 [12-24]	12 [8-20]	0.151
Dose totale de propofol (mg)	150 [0-190]	50 [0-200]	0.488
Durée totale de perfusion de propofol (minutes)	90 [0-330]	120 [0-240]	0.755
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0.438
Diamètre artériel avant FMD (mm)			
Avant chirurgie cardiaque	4,1 $\pm$ 1,2	3,9 $\pm$ 1,2	0.654
À l'admission en réanimation	3,0 $\pm$ 0,8*	3,9 $\pm$ 0,7*	0.002
Réponse FMD (%)			
Avant chirurgie cardiaque	35 $\pm$ 2	34 $\pm$ 1	0.796
À l'admission en réanimation	31 $\pm$ 1*	42 $\pm$ 8*	0.014

Différences sur le diamètre de l'artère brachiale et sur la réponse FMD (Tableau 2 et Figure 4).

Diamètre de l'artère brachiale

Avant la chirurgie cardiaque, le DAB était identique dans les deux groupes (respectivement 4,1 mm +/- 1,2 et 3,9 mm +/- 1,2 ; $p=0,654$).

Après chirurgie cardiaque, le DAB était identique au préopératoire dans le groupe VS, alors qu'il était diminué dans le groupe sans SV (3,9 mm +/- 0,7 et 3,0 mm +/- 0,8, respectivement ; $p=0,002$). D'où la moyenne du DAB à l'admission en réanimation était significativement plus élevée dans le groupe SV que dans le groupe sans SV (Tableau 2).

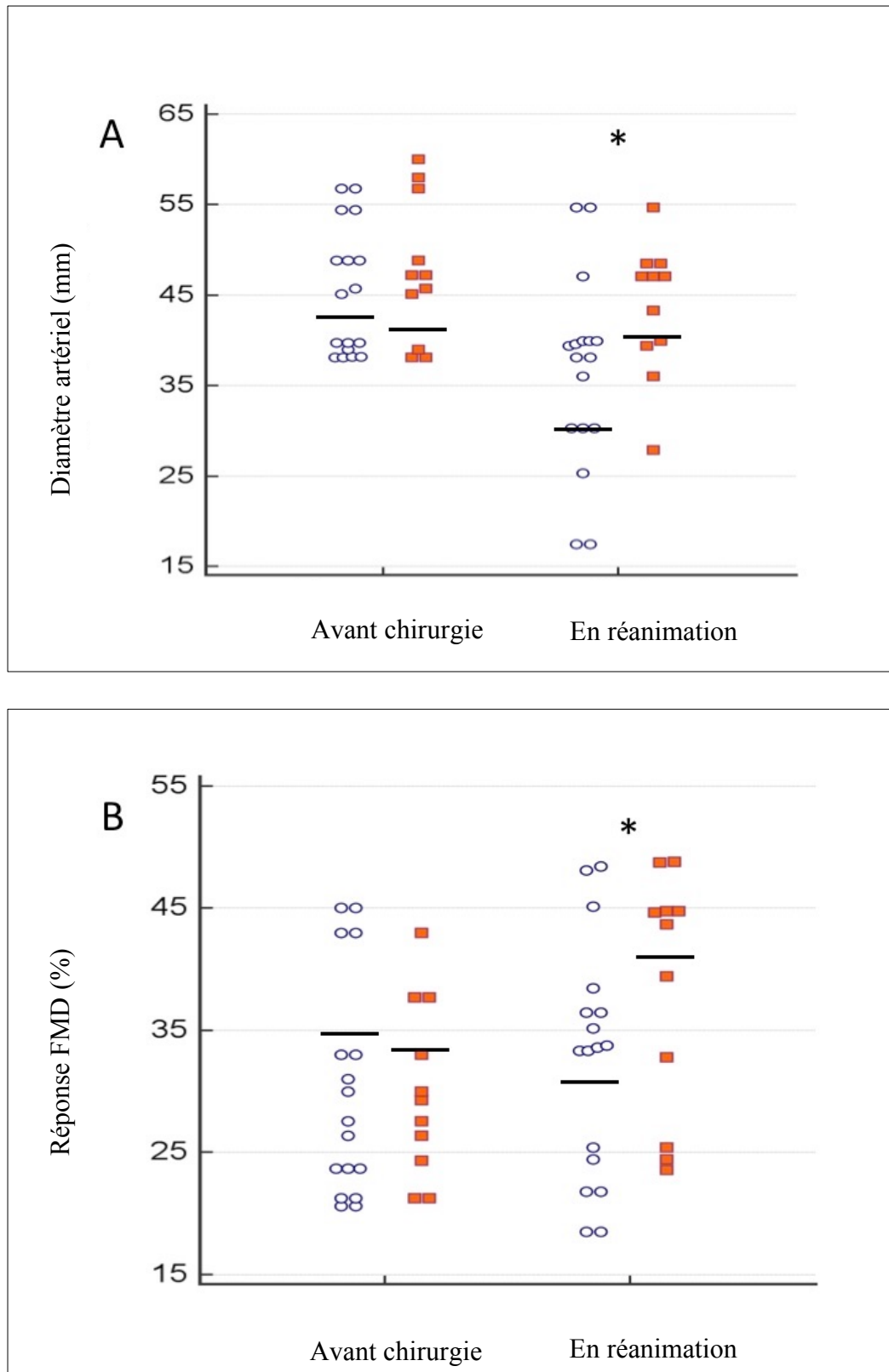
Réponse FMD

Avant chirurgie cardiaque, les groupes SV et sans SV avaient une réponse FMD identique (respectivement, 34 ± 1 et 35 ± 2 % ; $p=0,796$).

Après chirurgie cardiaque, la réponse FMD était significativement plus grande dans le groupe SV en comparaison au groupe sans SV (respectivement, $42 \pm 8^*$ et $31 \pm 1^*$; $p=0,014$) (Tableau 2).

La variation de réponse FMD était significativement différente entre les deux groupes après chirurgie cardiaque ($p=0,014$) car la valeur de DAB à l'admission en réanimation était plus élevée dans le groupe SV que dans le groupe sans SV.

Figure 4 : Diamètre de l'artère brachiale (panel 1) et réponse FMD (panel B) avant et après chirurgie ; * $p < 0.005$ pour la comparaison des groupes sans SV et avec SV.



Reproductibilité des mesures

Nous avons testé la reproductibilité des mesures intra individuelles sur une série de soixante clichés d'échographies acquis consécutivement sur le même malade, en mesurant chaque DAB de chaque enregistrement dix fois. Le coefficient de corrélation intra-classe a été utilisé pour cette analyse. Il existait une corrélation de 87% entre les mesures, traduisant une bonne reproductibilité (IIC > 0,75).

Corrélation entre le diamètre de l'artère brachiale et les paramètres hémodynamiques

A l'admission en réanimation, le diamètre de l'artère brachiale n'était pas corrélé avec la PAD ($r=0,007$; $p=0,725$), ni à la PAS ($r=0,190$; $p=0,332$), ni aux RVS ($r=0,014$; $p=0,944$), ni à la fréquence cardiaque ($r=0,192$; $p=0,327$), ni à l'index cardiaque ($r=0,112$; $p=0,571$), ni à la balance hydrique ($r=0,243$; $p=0,212$), ni à la dose de noradrénaline ($r=0,219$; $p=0,263$).

La valeur prédictive du diamètre de l'artère brachiale et de la réponse FMD

(Figure 5).

Le diamètre artériel avant chirurgie n'est pas prédictif du SV (ASC [95% intervalle de confiance (IC)] = 0.551 [0.335–0.766] ; $p=0.655$) (Figure 5).

La FMD avant la chirurgie n'était pas prédictive du SV (ASC [95%CI] = 0.529 [0.314–0.745]; $p=0.796$).

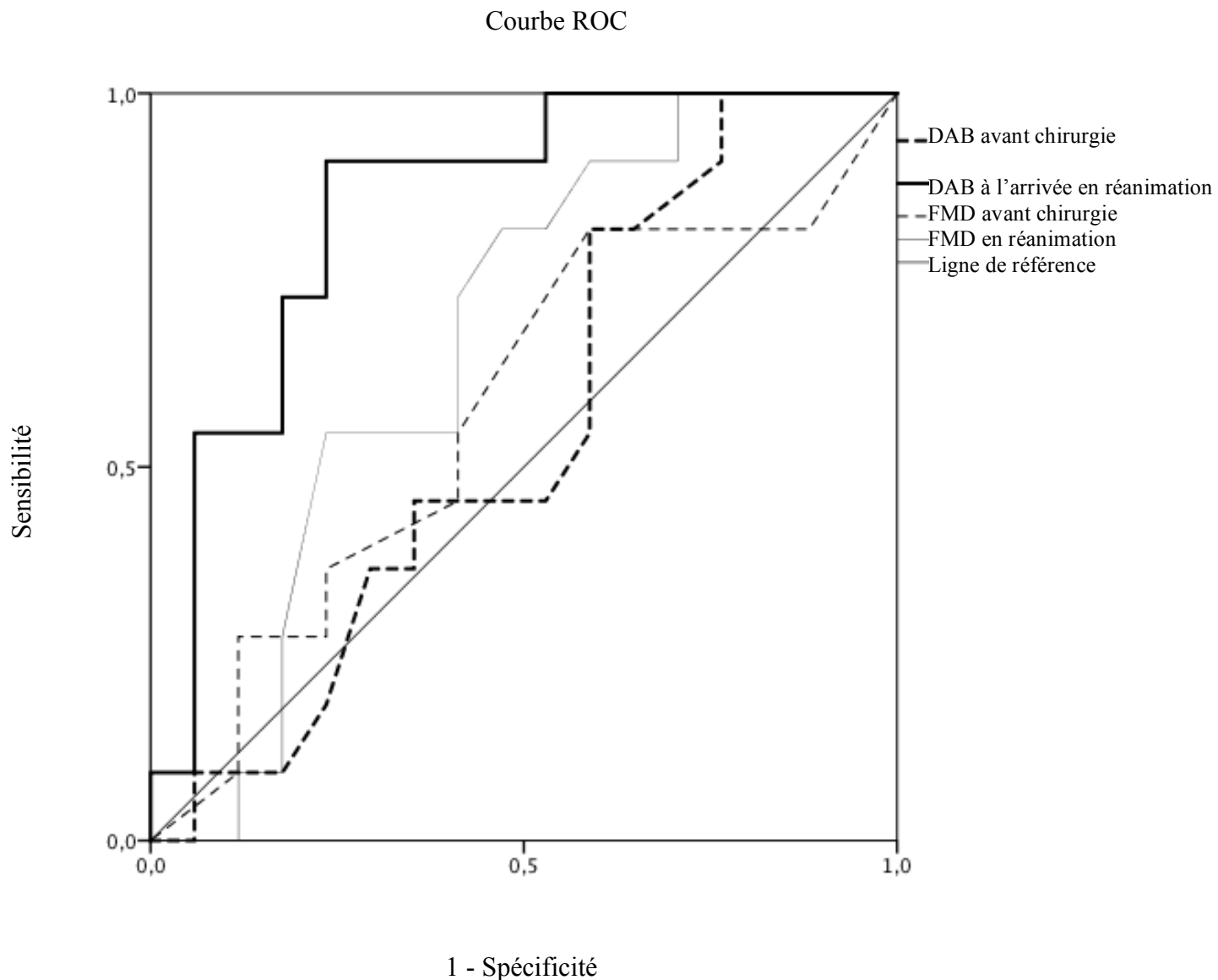
Le diamètre de l'artère brachiale après chirurgie était prédictif du SV avec un ASC [95%IC] de 0,850 [0,705–0,995] ; $p=0,002$). Pour un seuil à 3,12 mm, le diamètre prédit un SV avec une sensibilité de 91% [78–100], une spécificité de 77% [42–100], un rapport de vraisemblance positive de 6,1, un rapport de vraisemblance négative de 0,15, une valeur prédictive positive de 95, et une valeur prédictive négative de 67.

La réponse FMD après chirurgie prédisait le SV avec une ASC [95%CI] de 0,755 [0,56 – 0,95] ($p=0,047$). Pour un seuil de 34%, la réponse FMD prédisait le SV avec une sensibilité de 64% [56–100], une spécificité de 60% [42-100], un rapport de vraisemblance de 6,1, un rapport de vraisemblance négatif de 0,15, une valeur prédictive positive de 95, et une valeur prédictive négative de 67.

Figure 5 : Courbe ROC pour prédire le syndrome vasoplégique.

Réponse FMD et DAB avant et après chirurgie cardiaque.

DAB : Diamètre de l'artère brachiale ; FMD : Flow-Mediated Dilatation



Discussion

Nos résultats montrent que la vasoréactivité endothéliale diffère selon l'apparition ou non d'un SV. Nous nous sommes intéressés à deux paramètres : le diamètre de l'artère brachiale et la réponse FMD.

La nouveauté qu'apporte nos résultats est que le DAB diminue chez les patients non vasoplégiques, alors qu'il reste stable chez les patients qui développent un SV. L'analyse de la réponse FMD a montré que la variation obtenue était plus importante chez les patients développant une vasoplégie.

D'autres équipes se sont intéressées à la réponse FMD avec des résultats contradictoires. Takata et al. trouvent une réponse FMD augmentée après chirurgie cardiaque (27); alors que Sangalli et al. montrent une diminution de cette même réponse FMD (28). Pour expliquer les différences observées, l'auteur a cherché à savoir si le maintien d'un flux de CEC pulsatile ou continu influençait la réponse FMD. Ainsi, chez les patients opérés d'une chirurgie cardiaque avec CEC à flux pulsatile et à cœur battant (sans CEC), la réponse FMD n'était pas influencée, suggérant un effet direct d'un flux continu de CEC sur la fonction endothéliale (réponse FMD diminuée). Lanzarone et al. ont eux rapportés une différence au niveau de la libération de NO per et postopératoire selon que le flux de CEC soit continu (abaissée) ou pulsatile (préservée) (29). Baikoussis a mis en évidence que les effets du NO sont dépendants de la NO synthase qui le produit : le NO a des effets bénéfiques lorsqu'il est synthétisé par l'ecNOS (NOS endothéliale constitutive) mais il a des effets délétères quand il est formé par l'iNOS (NOS inductible) (30). Les altérations retrouvées par Lanzarone et les observations de Baikoussis, pourraient être dues à la diminution de l'activité de l'ecNOS, expliquant que nous constatons une diminution de la réponse FMD et du DAB chez les patients ne présentant pas de syndrome vasoplégique ; et à la surproduction de NO par l'iNOS chez les patients développant un SV, ayant des effets délétères toxiques et proinflammatoires (31). Shabeeh et al. ont démontré que l'inhibition de la nNOS (constitutive et ayant des effets similaires à l'ecNOS) chez les patients sains, est associée à une altération de la régulation de la pression artérielle par augmentation des RVS et de la fréquence cardiaque (32).

Dans notre étude, la baisse des RVS, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de l'index cardiaque chez les patients vasoplégiques en postopératoire pourraient refléter la dérégulation de

la synthèse du NO sous-jacente à la réponse inflammatoire, alors que les patients du groupe non-vasoplégique semblent vasoconstrictés (Tableau 2).

Une autre étude de mars 2017 montre elle aussi une diminution de la réponse FMD post CEC mais ne permettait pas d'identifier l'existence de patients vasoplégiques (33). C'est en effet une des limites principales aux travaux précédemment cités, le syndrome vasoplégique clinique n'était pas renseigné, ne permettant pas d'apprécier l'association avec les résultats du test FMD. De plus dans certains protocoles, les mesures initiales étaient faites après induction anesthésique, sans tenir compte de l'influence des différents produits utilisés. De plus, les données postopératoires n'étaient pas rapportées, en particulier les doses cumulées de vasopresseurs ou de remplissage. Dans notre étude, le fait que le DAB n'était pas corrélé aux paramètres hémodynamiques à l'admission en réanimation montre bien qu'il n'y avait pas de facteur confondant à nos résultats.

Enfin, les effets liés à l'homéostasie thermogénique peuvent être exclus car les deux groupes d'étude ne différaient pas significativement en ce qui concerne la température corporelle.

L'intérêt de la FMD à tester la voie du NO et son implication dans la pathogénèse du SV, a conduit à l'étudier dans d'autres conditions que la chirurgie cardiaque (19, 32). Des études de cardiologie ont tenté des manœuvres d'occlusion artérielle à la phase aiguë d'un syndrome coronarien ST+, avant coronarographie, pour diminuer la lésion myocardique par preconditionnement (34). Plusieurs études suggèrent que la présence d'un dysfonctionnement endothélial dans la circulation coronaire est un facteur prédictif indépendant de maladies cardiovasculaires (35). Des auteurs italiens ont mis en évidence l'intérêt de la FMD dans le diagnostic de la dysfonction endothéliale comme marqueur préclinique d'athérosclérose (36). Des manœuvres d'occlusion ont été réalisées pour tester la microcirculation dans le choc septique, et montrent que la détérioration de la FMD pourrait être un marqueur précoce de mauvais pronostic (37).

En chirurgie cardiaque aucun standard d'évaluation de la microcirculation n'est établi. La FMD paraît séduisante pour tester la production de NO endogène. Le résultat le plus inattendu de notre étude est que le groupe non vasoplégique semble subir une vasoconstriction puisque le diamètre de l'artère est plus petit qu'en préopératoire, alors que le groupe vasoplégique conserve un DAB stable. De même pour la réponse FMD qui est plus petite dans le groupe non vasoplégique. Le syndrome vasoplégique est complexe, et implique probablement plusieurs mécanismes. Ces observations suggèrent que chaque patient a un niveau de production de NO très aléatoire, reposant

sur les prédispositions du patient, ou de la maladie athéromateuse antérieure à la chirurgie. Il aurait été intéressant d'avoir la concentration sanguine de NO dans les 2 groupes avant et après chirurgie et de pouvoir les comparer. Ces dosages feront d'ailleurs le sujet d'une étude ultérieure.

La compréhension de la physiopathologie peut expliquer les résultats encourageants de l'administration de bleu de méthylène lors de l'apparition d'un syndrome vasoplégique. Il agit en bloquant l'accumulation de GMPc par inhibition de l'enzyme guanylate cyclase, par liaison à son fragment hème-fer, empêchant ainsi son effet vasorelaxant dans le muscle lisse vasculaire (38). C'est un compétiteur direct du NO dans sa capacité à activer cette enzyme clé. Ainsi, l'administration de bleu de méthylène neutralise les effets du NO et autres vasodilatateurs dépendants de la GMPc dans l'endothélium et le muscle lisse vasculaire, sans effet indésirable majeur. Plusieurs études ont montré que l'administration post-opératoire de bleu de méthylène en cas de syndrome vasoplégique permet de restaurer les RVS, qu'il corrige plus rapidement la vasoplégie comparé à un vasopresseur seul, et qu'il permet de diminuer les doses de catécholamines lorsqu'il est administré de façon prophylactique chez des sujets à risque (39 ; 40).

Notre étude a plusieurs limites. De par l'absence de données dans la littérature sur l'association entre réponse FMD et syndrome vasoplégique, nous avons conçu une étude pilote, prospective, observationnelle, avec un échantillon de 28 patients inclus consécutivement. C'est pourquoi aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'a été effectué. Néanmoins, cet échantillon de taille relativement petite est comparable à ceux utilisés dans des études antérieures sur ce sujet (27, 28, 29) et suffisant pour démontrer une aire sous la courbe supérieure à 0,80 avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05.

L'évaluation quotidienne de la réponse FMD au lit du malade peut être problématique, puisqu'elle nécessite plusieurs conditions cliniques pour être réalisée, pouvant altérer les mesures (41).

Dans notre étude, nous avons respecté les guidelines de 2002 (18). Il n'y a pas de consensus quant à la technique qui fournit la mesure la plus précise selon que le brassard soit positionné sur le bras ou sur l'avant-bras. Mais lorsque le brassard est placé sur le bras, l'hyperémie réactionnelle provoque un changement de DAB supérieur à celui produit par la mise en place du brassard sur l'avant-bras (42). Les auteurs signalent également que les artères de moins de 2,5 mm de diamètre sont complexes à mesurer, et que la vasodilatation est généralement plus facile à percevoir dans les vaisseaux de plus de 5,0 mm de diamètre. C'est pourquoi nous avons choisi de travailler sur l'artère

brachiale. De plus, le changement de DAB est similaire après 5 et après 10 min d'occlusion ; par conséquent l'occlusion de 5 min, plus facilement tolérée, a été utilisée. (43)

Afin d'éviter les biais de mesure, nous avons mesuré la réponse FMD de la manière la plus rigoureuse possible : marquage sur le bras du site exact lors de la première mesure afin de conserver le même pour le recueil postopératoire ; enregistrement électrocardiographique concomitant pour mesurer le DAB au même moment du cycle cardiaque (sommet de l'onde R) ; exportation des images échographiques en DICOM puis analyse avec le logiciel Oxiris® ; mesures par le même opérateur entraîné.

Les mesures étaient le plus standardisées possible : mesure du DAB perpendiculaire à l'axe longitudinale de l'artère et la distance mesurée allait d'un bord intimal à l'autre. Le diamètre maximal de vasodilatation était identifié dans un tableau Excel pour chaque patient grâce à la fonction (=MAX).

Nos résultats concernant la réponse FMD et le diamètre de l'artère brachiale sont en rapport avec les données de la littérature. Dedichen et al. ont enregistré des valeurs de diamètre de 4 mm (33). Dans l'étude de Takata et al., le diamètre moyen était également autour de 4 mm, et les variations de réponse FMD étaient même plus grandes (environ 50%) que dans notre étude (environ 35%). (27).

Nous avons uniquement inclus des patients chez qui le SV est apparu en postopératoire. Les patients admis en réanimation sous noradrénaline n'ont pas été inclus pour éviter les variations sur la réponse FMD. Les résultats observés suggèrent donc l'existence de modifications vasculaires avant que n'apparaisse le syndrome clinique.

La définition du syndrome vasoplégique pour cette étude repose sur une définition purement clinique en l'absence de consensus établi. Cette définition est celle la plus communément utilisée dans les études sur ce sujet (1, 5, 27, 28). La durée d'exposition de noradrénaline fixée à plus de 4 heures en postopératoire permet d'exclure les patients recevant le vasopresseur pour une étiologie autre (anémie, sédation excessive, hypovolémie post opératoire, défaut de calibrage du monitoring hémodynamique). Pour les patients inclus, elle persistait sur une durée approximative de 30 heures.

30% des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC sont concernés par la persistance d'une vasoplégie. La validité externe de cette définition reste à démontrer. Aucune

cohorte prospective de bonne qualité n'est établie pour des raisons de définition également. Quelques cohortes rétrospectives rapportent une incidence de SV post opératoire entre 5 et 30% (2,3). Néanmoins notre étude utilise la même définition que l'étude VANCS, où les auteurs ont étudié les effets de la noradrénaline et de la vasopressine sur la morbidité (26). En analysant les données démographiques de cette étude, on constate que la dose moyenne de noradrénaline était entre 10 et 60 microgramme/min (dans le groupe noradrénaline seule). En corrigeant les unités pour un sujet de 70 kg, nous avons une dose d'environ 13 microgramme/min, soit des posologies superposables à celles de cette étude.

Une autre difficulté à définir cette population est de n'inclure que des patients avec un syndrome vasoplégique sans syndrome cardiogénique associé et ceux d'autant que la plupart des inotropes ont un effet vasodilatateur. Les résistances vasculaires tendent à être plus basses chez les patients vasoplégiques (Tableau 2), ce qui correspond bien à ce syndrome. Il n'y a pas eu de cas de défaillance cardiaque dans la population de notre étude, et l'administration de dobutamine n'a jamais été nécessaire.

Pour avoir la population la plus homogène possible, avec une vasoplégie pure, de nombreux patients n'ont pas été inclus. Le plus souvent l'hypotension artérielle n'était pas réfractaire. Toujours dans l'étude VANCS, 67% des patients screenés ne présentaient pas d'hypotension réfractaire, témoignant de la difficulté d'identifier de vrais SV. (26)

Des définitions plus anciennes du syndrome vasoplégique reposent sur la mesure du débit cardiaque par un cathéter artériel pulmonaire et calcul des résistances vasculaires. Néanmoins cette définition n'est pas consensuelle et ne correspond pas à la pratique clinique courante.

Bien qu'il existe des systèmes automatiques pour mesurer la réponse FMD au niveau de l'artère brachiale, tous les dispositifs commercialisés n'ont pas de validation commune à ce jour (44, 45). Nous n'avons pas effectué d'analyse multivariée pour prédire le syndrome vasoplégique. Nous avons seulement cherché à décrire l'association entre l'apparition du SV et les variations de l'artère brachiale. À notre connaissance, aucune association similaire n'a été signalée auparavant. Cette observation doit être confirmée dans d'autres études.

Conclusion

Notre étude démontre que la variation du DAB et de la réponse FMD diffèrent entre les patients présentant un SV et ceux n'en présentant pas après chirurgie cardiaque avec CEC. A l'admission en réanimation, les patients ayant développé un SV affichaient un DAB et une réponse FMD significativement plus grands que les patients non vasoplégiques. Le diamètre de l'artère brachiale et la réponse FMD en post opératoire immédiat étaient prédictifs d'un SV. Le syndrome vasoplégique pourrait être associé à une altération de la réponse vasomotrice endothéliale au NO.

Bibliographie

- [1] Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci* 2015; 349: 80-8.
- [2] Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1995;80: 473– 479.
- [3] Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, Mudge GH, Stevenson LW. Risk factors and outcomes for “vasoplegia syndrome” following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:327–332.
- [4] Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22: 140-4.
- [5] Levin MA, Lin HM, Castillo JG, et al. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1664-71.
- [6] Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52.
- [7] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, Buffolo E. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1998;39:619–623.
- [8] Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345:588–595.
- [9] Murphy E, Steenbergen C. Ion transport and energetics during cell death and protection. *Physiology* 2008;23:115—23.)

- [10] Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–9.
- [11] Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37–44.
- [12] Surks HK, Mochizuki N, Kasai Y, et al: Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase. I. *Science* 286:1583-1587, 1999
- [12] Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35: 339—41.
- [13] Morciano G, Giorgi C, Bonora M, Punzetti S, Pavasini R, Wieckowski MR, et al. Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2015;78:142—53.
- [14] Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans* 2006;34:232—7].
- [15] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012;298:229—317
- [16] Ruel M., Khan T., Voisine P., Bianchi C., Sellke F. Vasomotor dysfunction after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 26 (2004) 1002–1014
- [17] Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I: Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:532–4

- [18] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force, International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
- [19] Puzserova A, Bernatova I. Blood pressure regulation in stress: focus on nitric oxide- dependent mechanisms. *Physiol Res* 2016; 65: S309-S342
- [20] Chuang ML, Douglas PS, Bisinov EA, Stein JH. Effect of cardiac cycle on ultrasound assessment of endothelial function. *Vasc Med* 2002; 7: 103–8
- [21] Recommandations Formalisées d'Experts 2010 : Monitoring de l'adéquation/ profondeur de l'anesthésie à partir de l'analyse de l'EEG cortical
- [22] Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–53.
- [23] Simova, I., Nossikoff, A., and Denchev, S. Interobserver and intraobserver variability of flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Echocardiography*. 2008; 25: 77–83
- [24] Aline P Jarrete et al. Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation in diabetic patients: Effects of physical exercise *Motriz, Rio Claro, v.22 n.1, p.3-11, Jan./Mar. 2016*
- [25] Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, et al. Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 643- 651.

- [26] Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2017; 126: 85-93.
- [27] Takata M, Amiya E, Watanabe M, et al. Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Heart Vessels* 2015; 30: 218-26.
- [28] Sangalli F, Guazzi M, Senni S, et al. Assessing Endothelial Responsiveness After Cardiopulmonary Bypass: Insights on Different Perfusion Modalities. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 912-6.
- [29] Lanzarone E, Gelmini F, Tessari M, et al. Preservation of endothelium nitric oxide release by pulsatile flow cardiopulmonary bypass when compared with continuous flow. *Artif Organs* 2009; 33: 926-34.
- [30] Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth* 2015; 18: 555-64
- [31] Gielis JF, Beckers PAJ, Briedé JJ, et al. Oxidative and nitrosative stress during pulmonary ischemia-reperfusion injury : from the lab to the OR. *Ann Transl Med* 2017; 5: 131.
- [32] Shabeeh H, Khan S, Jiang B, et al. Blood Pressure in Healthy Humans Is Regulated by Neuronal NO Synthase. *Hypertension* 2017; 69: 970-976.
- [33] Dedichen et al, Reduced reactive hyperemia may explain impaired flow-mediated dilation after on-pump cardiac surgery, *Physiol Rep.* 2017 May ; 5(10): e13274.
- [34] Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sørensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote

ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):727-34.

[35] Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–906.

[36] Ruggiero D, Paolillo S, Della Ratta G, Mariniello A, Formisano T, Pellegrino AM, Perrone Filardi P, Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis : assessment techniques and clinical implications ; *Monaldi Arch Chest Dis* 2013; 80: 106-110

[37] Becker L, Prado K, Foppa M, Martinelli N, Aguiar C, Furian T, Clausell N, Rohde LE, Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock ; *J Crit Care*. 2012 Jun; 27(3):316.e9-14.

[38] Shanmugam G: Vasoplegic syndrome—the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:705-710, 2005

[39] Mehaffey JH, Johnston LE, Hawkins RB, et al. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome After Cardiac Operation: Early Administration Improves Survival. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 36-41.).

[40] Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1615-9.

[41] Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268:H1397–H1404.).

[42] Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of the assessment of flow-mediated brachial artery vasodilation using upper versus lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000;23:571–5.

[43] Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med* 1997;2:87–92.

[43] Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, et al. Reduced brachial flow-mediated vasodilation in young adult ex extremely low birth weight preterm: a condition predictive of increased cardiovascular risk? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23** Suppl 3: 121–4

[45] Ratcliffe B, Pawlak R, Morales F, Harrison C, Gurovich AN. Internal validation of an automated system for brachial and femoral flow mediated dilation. *Clin Hypertens* 2017; **23**: 17

Résumé

Etude du syndrome vasoplégique en post opératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle : approche physiopathologique par le biais de la flow-mediated dilatation.

Contexte: Le syndrome vasoplégique (SV) affecte jusqu'à 30% des patients en chirurgie cardiaque. L'apparition du SV peut être liée à l'action du monoxyde d'azote (NO). La réponse de l'artère brachiale au NO peut être évaluée avec une vasodilatation médiée par le flux (FMD). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le diamètre de l'artère brachiale (DAB) et la réponse FMD immédiatement après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC). **Matériel et Méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective en réanimation au CHU d'Amiens, en France. Le principal critère d'inclusion était la chirurgie cardiaque avec CEC. Le DAB et la FMD étaient mesurés avant la chirurgie et à l'admission en unité de soins intensifs. Le critère de jugement principal était la survenue de SV au cours des 48 premières heures de soins postopératoires. **Résultats :** Sur les 28 patients inclus, 11 (39%) ont développé un SV. Le DAB et la FMD différaient entre les patients vasoplégiques et sans SV. À l'admission en réanimation, le DAB était plus élevé chez les patients SV que chez les patients sans SV (respectivement $3,9 \text{ mm} \pm 0,7$ et $3,0 \text{ mm} \pm 0,8$, $p = 0,002$). De même, la réponse FMD après la chirurgie était plus importante chez les patients avec SV que chez les patients sans SV ($42\% \pm 8$ vs $31\% \pm 1$, respectivement, $p = 0,014$). Le DAB et la réponse FMD après chirurgie étaient tous les deux prédictifs de SV, avec une aire sous la courbe [intervalle de confiance 95%] de $0,850 [0,705-0,995]$ ($p = 0,002$) et $0,755 [0,56-0,95]$ ($p = 0,047$), respectivement. **Conclusion :** Les patients qui ont développé un SV avaient un plus grand diamètre de l'artère brachiale et une réponse FMD en postopératoire que les patients non vasoplégiques. La chirurgie cardiaque avec CEC semble modifier la réponse vasomotrice endothéliale induite par NO.

Mots clés : syndrome vasoplégique, flow-mediated vasodilatation, chirurgie cardiaque, noradrénaline, vasodilatation médiée par le NO.

Abstract

Study of vasoplegic syndrome in postoperative of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass : physiopathological approach through flow-mediated dilation.

Background: Vasoplegic syndrome (VS) affects up to 30% of cardiac surgery patients. The occurrence of VS may be linked to the administration of nitric oxide (NO). The brachial artery's response to NO can be assessed with flow-mediated vasodilatation (FMD). The present study's main objective was to assess the brachial artery's diameter and FMD response immediately after cardiac surgery. **Methods:** We performed a prospective, observational study at a tertiary care centre in Amiens, France. The main inclusion criterion was elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Patients had brachial artery diameter and FMD measurement before surgery and at intensive care unit admission. The primary outcome measure was the occurrence of VS in the first 48 hours postoperative care. **Results:** Of the 28 patients included, 11 (39%) developed VS. Brachial artery diameter and FMD differed when comparing VS and non-VS patients. On ICU admission, the mean $\pm$ standard deviation brachial artery diameter was larger in VS patients than in non-VS patients ($3.9 \text{ mm} \pm 0.7$ and $3.0 \text{ mm} \pm 0.8$, respectively; $p=0.002$). Likewise, the FMD response after surgery was greater in VS patients than in non-VS patients ($42\% \pm 8$ vs. $31\% \pm 1$; respectively; $p=0.014$). The brachial artery diameter and the FMD response after surgery were both predictive of VS, with an area under the curve [95% confidence interval] of $0.850 [0.705-0.995]$ ($p=0.002$) and $0.755 [0.56-0.95]$ ($p=0.047$), respectively. **Conclusion:** Patients who developed VS had a larger brachial artery diameter and FMD response after cardiac surgery than in non-VS group. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass appears to alter the NO-mediated endothelial vasomotor response.

Keywords: vasoplegic syndrome, flow-mediated vasodilatation, cardiac surgery, norepinephrine, NO-mediated dilatation.