



**HAL**  
open science

# Stratégie de cardioprotection multimodale en chirurgie cardiaque : expérience locale de l'étude " ProCCard "

Marine Clavaud

► **To cite this version:**

Marine Clavaud. Stratégie de cardioprotection multimodale en chirurgie cardiaque : expérience locale de l'étude " ProCCard ". Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02966088

**HAL Id: dumas-02966088**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966088>**

Submitted on 13 Oct 2020

**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.



Université Nice Sophia Antipolis  
Faculté de Médecine de Nice – CHU Nice



## **THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

En vue de l'obtention du  
**Diplôme d'État de Docteur en Médecine**

**STRATEGIE DE CARDIOPROTECTION MULTIMODALE  
EN CHIRURGIE CARDIAQUE**

**EXPERIENCE LOCALE DE L'ETUDE « PROCCARD »**

Présentée par Marine CLAVAUD  
Née le 19/05/1990 à Cannes

Soutenue publiquement le 07 octobre 2019 à 19h  
Amphithéâtre René Bourgeon – Faculté de médecine – Nice

### Membres du jury :

Madame le Professeur Carole ICHAI

Présidente

Monsieur le Professeur Emile FERRARI

Assesseur

Monsieur le Professeur Reda HASSEN KHODJA

Assesseur

Madame le Docteur Diane LENA

Directrice de thèse

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE**

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)



**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Constitution du jury en qualité de 4ème membre**

**Professeurs Honoraires**

M. AMIEL Jean	M. FREYCHET Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBERGHEN Emmanuel
	M. ZIEGLER Gérard

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## REMERCIEMENTS

### A Notre Présidente De Jury

Madame le Professeur Carole ICHAI

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Cela a beaucoup de sens pour moi car c'est mon passage en tant qu'externe dans votre service qui m'a donné l'envie de pratiquer notre belle spécialité... J'y ai découvert une activité variée mêlant réflexion et technique, une rigueur de travail, un esprit d'équipe et le bonheur que procure la sortie d'un patient de réanimation.

### Aux Membres Du Jury :

Monsieur le Professeur Emile FERRARI

Pour avoir accepté de juger mon travail de thèse en tant qu'expert des lésions myocardiques d'origine ischémique. Je vous prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Reda HASSEN KHODJA

Je suis honorée de vous compter parmi mes juges. Mes trois mois de stage dans votre service m'ont permis de découvrir une nouvelle approche des lésions d'ischémie-reperfusion. Recevez ici l'expression de ma plus haute considération.

### A Ma Directrice De Thèse

Madame le Docteur Diane LENA : La directrice de thèse rêvée...

Je suis ravie de faire partie des chanceux qui ont pu bénéficier de ton enseignement... Par ton caractère juste, rigoureux et toujours soucieux du patient, tu nous transmets en plus de tes connaissances théoriques, un véritable esprit de travail qui me guide tous les jours... Tu as l'intelligence de t'adapter à chacune de nos personnalités afin de mettre en lumière nos qualités et de gommer nos « quelques » défauts tout en faisant preuve d'une bienveillance inouïe...

A tes côtés, j'ai ri, pleuré, monté des escaliers, dépensé des sous chez Ginette mais avant tout j'ai muri à la fois professionnellement et personnellement... Tu es la personne avec laquelle j'ai le plus aimé travailler et à côté de qui j'ai eu envie de déplacer des montagnes. J'espère sincèrement avoir la chance de retravailler avec toi un jour... En attendant, l'amitié est belle et bien là...

## A Ma Famille, mes racines

**A Mes Parents** : C'est facile de devenir une femme épanouie quand on est élevée par deux êtres d'exception comme vous. Merci de m'avoir appris l'empathie, la générosité, l'importance de la famille et le sens de l'amitié. A votre image, je suis passionnée par mon métier, positive en toute circonstance et entourée de personnes au grand cœur. Cela me donne la force de me lancer dans de nouvelles aventures sans la moindre crainte. **Mam**, notre relation est tellement puissante que jamais rien n'y changera. Tu resteras toujours la personne à qui j'aurai envie de ressembler dans 30 ans. **Pap**, je suis tellement fière d'accéder au titre de Dr Clavaud.

Merci de toujours chercher à me rendre la vie plus douce. My love is taller than the Empire State.

**A Mes Grand-mères** : ces modèles de femmes. **Mamietou** : Merci à l'institutrice de m'avoir donné, dès mon plus jeune âge, les clés de la réussite de ces longues études. En grandissant, nos échanges sont devenus plus intimes et toujours enrichissants. Du haut de tes 90 ans, tu es parfois celle qui me comprend le mieux. C'est à toi que je dois cet amour inconditionnel des enfants. **Mamiecannes** : Merci de m'avoir transmis cette soif de culture, cette envie de parcourir le monde, cet amour du tennis et de Paris. Si je me sens si bien dans cette ville, ce n'est pas un hasard.

**A Mes Grands-pères** : qui je l'espère sont fiers de moi...

**A Mes Sœurs** : On a pris toutes les trois des chemins différents mais notre lien est indestructible...

**Aux Stouils** : avec qui on passe toujours des moments remplis d'amour et de fous rires...

**A Tous Ceux Qui Font Partie De La Famille** : les Dubs, les Herzlich/Serra, les Le Gall, les Spohn, CB, CA, Nath, Marianne

## Aux amis, mon équilibre

**Lolo** : Osu ! Merci d'avoir toujours été à mes côtés de près comme de loin. Dans les bons (kite-surf à la Tranche, karaoké Alain Chamfort, soirées HTGA...) comme dans les mauvais moments (cours de spé maths, été avant notre coloc...) notre complicité nous a élevées. Je nous imagine facilement à 80 ans entraînés de partager un verre de Kerné sur la plage de la Torche en regardant nos petits-enfants surfer.

**Les Amis** : Je remercie tous les jours Francois Vanhersecke de m'avoir fait choisir Cap médecine et Descartes. Depuis cette année là, je n'imagine plus ma vie sans vous... **Δ For Ever** : Notre amitié est à l'image de ce fameux triangle équilatéral : construite sur une base solide, équilibrée par nos différentes personnalités si complémentaires et atteignant la perfection quand on est toutes les trois réunies.

**Copine** : Sur le papier, de part nos caractères si opposés, notre amitié n'est pas une évidence mais elle l'est devenue dans la vraie vie. A mon sens, c'est ce qui la rend encore plus forte. Je suis ravie d'avoir partagé ce dernier semestre riche en émotions avec toi... **Gauthier** : J'ai hâte d'écrire un nouveau chapitre de ma vie à tes côtés...

**Vincent** : Ces années d'externat n'auraient pas eu la même saveur sans toi... **Raph** : Tu es le petit frère que je n'ai jamais eu... Ta capacité à m'énerver est aussi démesurée que l'amour que je te porte... **Harold** : Tu incarnes l'humour et le sex-appeal de ce groupe. Les rares moments passés ensemble me sont chers... **La Miss** : Tu seras toujours la bienvenue sur mon canapé...

**Chatounette** : Ravie que tu ne sois pas restée sur ta première impression... On se voit à Paris...

**Mes Amours de Colloc** :

**Lucky** : Du premier au dernier jour, tu as été là. A tes côtés, j'ai vécu et partagé les moments les plus importants de mon internat. Je n'aurais pu le faire avec quelqu'un d'autre que toi. Nos caractères si

complémentaires ont créé un équilibre parfait où chacun tire l'autre vers le haut à tous les niveaux. Tu me sauvais sur la question de la FiO2 dans l'air quand je te rappelais le prénom des infirmières. Tu me donnais goût aux plantes quand je t'apprenais à mettre autre chose que des chaussettes Artengo noires. Tu es quelqu'un de sensible, appliqué, à l'écoute bref un homme pas comme les autres. N'oublie jamais que cela fait ta force et non ta faiblesse... **Marine** : Pour nous avoir supportés (dans tous les sens du terme) pendant ces 6 derniers mois et toujours faire preuve de tact pour m'annoncer des mauvaises nouvelles. Tu es une personne fidèle, généreuse, profondément gentille (des qualités probablement dues à ton prénom et à ta date de naissance). Je suis ravie que Lucky réalise un de ses rêves à tes côtés... Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez... Ps : n'oubliez pas que je suis la marraine...

#### **Mes Préférées :**

**Pti Bouchon** : Tu es devenue la femme accomplie que j'imaginai, amoureuse, soucieuse du patient et surtout mère d'une charmante jeune fille toujours souriante. Notre complicité qui a été une évidence dès le début et qui le reste au fil des années m'est chère... **Ju** : Tu es comme un film de Scorsese. En apparence, le synopsis est simple (marseillaise sympathique, sportive, un peu grande gueule et qui adore manger). Mais, en faisant l'effort de regarder de plus près, on se rend compte qu'aucun détail n'est laissé au hasard. La complexité et la richesse du scénario font que cette histoire d'allure ordinaire devient bouleversante.

#### A ceux qui m'ont appris l'Anesthésie Réanimation, et bien plus encore :

**A celles et ceux qui m'ont accompagnée au cours de mes premiers pas en anesthésie** : J'ai parcouru un peu de chemin depuis mais je n'oublierai jamais d'où viennent les bases... Un grand merci à **Mona, Hanta, Walid, Olive, Philippe, Couco** mais aussi à cette magnifique équipe d'IADEs pour qui j'ai un attachement particulier : **Betty** (merci pour ta bienveillance à mon égard tant sur le plan professionnel que personnel, les moments passés à tes côtés sont toujours remplis de fous rires), **Marta** (ta chaleur espagnole est communicative), **Florie** (tu es la gentillesse incarnée), **Brigitte** (tu es la folie incarnée), **Yoyo** (la meilleure partenaire de fessiers), **Jasmine** (la force tranquille), **Jackie** (la jeunesse dont on rêve toutes), **Laloumette** (celle qu'on est toujours contente de croiser), **Rabot** (Francky les bons tuyaux) et bien évidemment **Maman canard**. Tu es l'une des plus belles rencontres de mon internat. J'aurais adoré passer tout mon temps sous ton aile si accueillante. L'affection mutuelle que l'on se porte est indescriptible et fait de notre relation quelque chose d'unique auquel je tiens profondément...

#### **Aux personnes rencontrées en réa poly :**

**Claire** : Echanger avec toi a toujours été enrichissant : que ce soit à 3h du matin devant des cœurs battants à mes débuts, lors de tes journées au bloc d'urgence ou encore pendant mes gardes séniorisées. Tu fais partie des personnes avec qui j'aurais adoré continuer d'apprendre. Cet attachement pour le cœur et pour notre directrice de thèse adorée me laisse penser que nos chemins se recroiseront un jour... **Manue** : Tu fais partie des piliers de notre spécialité et ta polyvalence est exemplaire. Tu es une vraie maman pour nous, présente sans être étouffante, à l'écoute et avec qui on se sent toujours en sécurité. **Eve** : Merci pour ta bienveillance, ton honnêteté toujours constructive et ton tact en toute circonstance. **Seb** : Tu es une personne en or, brillant, disponible, sensible et rempli d'humour. **Q** : Toujours le mot pour rire. **Audrey** : La maman fun. **Flo** : Après Martine à la plage, Martine passe sa thèse et te remercie **JCO** : Merci pour ta disponibilité et ton humilité. **Mika** : J'apprécie beaucoup ton humour parfois grinçant. **Corinne** : votre rigueur est exemplaire  
Sans oublier celles et ceux qui rendent ce métier plus agréable : **Mimo, Oti, Laila, Paupau, Isa, Delbarre, Clarisse, Séverine, Sabrina, Leila, Mathieu, Alex, Benoit, Martinez, Jackie, Esther, Kiki**. Spéciale dédicace à **Martinez** pour ce magnifique buffet.

**A l'équipe de Grasse** : dans laquelle on se sent vite comme à la maison... Merci à **Martine, Lenuta, Tonton, Chobriat, Laetitia, Nicolas**, au **Dr Holtzer** : c'est avec toi que j'ai rempli (en renversant la moitié de l'ampoule) mes premières seringues de propofol juste avant le début de mon internat. Quel bonheur de te retrouver à Grasse. Tu m'as fait découvrir une autre approche du patient et de notre spécialité. Je suis fan de ta philosophie et j'espère y regoûter un jour... A **Marielle** : malgré nos 2 générations d'écart, la complicité a été instantanée.

**A l'équipe de l'IULS** :

**Fato** : Tu es la personne la plus attachante que je connaisse, merci pour relecture et promis dès demain j'organise le BD. **Berne** : (toujours de bonne humeur), Aurore (la fraîcheur belge), **Grapounet** (l'homme idéal), les **Lolos, Mumu, BauBau, Aurélie**

**A l'équipe de Fréjus** : pour ce début d'autonomisation dans de superbes conditions et l'apprentissage de l'importance de la communication avec les familles de patients. Merci au **Chef** (je vous promets qu'une fois Docteur, j'essaie de vous tutoyer), **VG** (monsieur + avec qui on apprend et on rit beaucoup), **CR** (sans rancune pour le ping pong), **AB** (j'espère comme vous, ne jamais perdre la passion du métier). Et bien évidemment l'équipe paramédicale qui littéralement m'en a fait voir de toutes les couleurs (ma voiture s'en souvient encore !!): **Coco, Laeti, Caro, Jenijen, Raoult, Sampouille, Claudine, Carole, Antho, Rémi**

**A l'équipe du PO** : ces 6 mois nous ont réservé quelques surprises mais la solidarité de cette équipe est exemplaire... **Rémi** chapeau pour la solidité de tes nerfs, **PED** ton dévouement envers tes patients est impressionnant, **Manue, Cathy, Caro, Gégé** ne changeaient rien, vous êtes au top (en même temps il est sûrement trop tard), **Laura, Negrel** (toujours un plaisir de travailler avec vous), **Sophie** (belle personne ingénieuse et créative).

**A l'équipe du bloc d'urg** : avec qui on évolue en toute sécurité, entouré de gens bienveillants... Merci à la **Rose** (travailler à tes côtés a toujours été un réel bonheur), **Barbie** ou devrais je dire Jamy (merci d'avoir partagé ton savoir et tous ses fous rires... Pookie, pookie), **Clement** (pour ta bienveillance)  
A ceux qui nous rendent la vie meilleure : **Isa** (je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté), **Delph** (une belle rencontre), **Marie** (cœur cœur love comme tu aimes tant), **Simon, Richard, Nono**

A celles et ceux avec qui j'ai eu le plaisir de découvrir la **pédiatrie** : **Jean Paul, Karine, Sarina, Isa, Alex**

**Dans la famille Barraya** je voudrais... **Tata Zaza** : J'admire tout simplement ta personne. Sans le savoir, tu es quelqu'un de fédérateur (avec toi on serait prêt à aller au bout du monde) et tu imposes le respect par ton humilité, ta bienveillance, ton calme à toute épreuve et ta grande capacité d'adaptation...  
**Tonton Max** : Tu es l'homme parfait, gentil, attentionné, à l'écoute, pédagogue, avec les nerfs solides et quelque peu taquin. **Les Mamans** : les journées sans vous n'ont pas la même saveur ; **Nono** : ta folie n'a d'égale que ta générosité ; **Sousou** : la classe incarnée ; **Fayulacci** : un réel bonheur de travailler à tes côtés, surtout le dimanche à la radio... **Les Papas** : **Xav, Dom, Guy, Francis** : on se sent toujours en sécurité avec vous... **Les jeunettes** : **Céline et Gaby** : enfin des personnes de ma génération...

A ceux qui ont permis la réalisation de cette thèse :

**A l'équipe de l'IAT** : ce semestre à une valeur sentimentale toute particulière... Evidemment c'est ici que j'ai fait la rencontre de ma superbe directrice de thèse mais c'est également là où j'ai appréhender le plus bel organe du corps humain sous toutes ces coutures, entourée de gens au sommet de leur art

dans une ambiance familiale où tout le monde connaît sa place et s'impose une rigueur exemplaire... C'est toujours un réel plaisir de passer vous voir et ça le restera... Un grand merci à **Michèle, aux Arnaud, à Philippe, SL, MT, JT, Salim, Hélène, Annick, Anne Marie, Gisèle**, les cardios : **LD, PM, PD, JPE et AM** pour votre disponibilité, la **Chef** (vous êtes le pilier de cette réanimation), **Galaxie** (une personne aussi belle à l'extérieur qu'à l'intérieur, tu mérites tout le bonheur du monde), **Canoé, Ananas, Amende, Sophie, Seb, Tam, Ludo, Mylène, Omar, Karen, Mag, Marjo, Nath, Elo, Karine**

**Au Dr Balarac** : Pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre expertise... Vous avez su mettre en valeur cette belle étude qui nous tient tant à cœur....

## TABLE DES MATIERES

---

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
1.1 <i>Phénomène d'ischémie-reperfusion en chirurgie cardiaque .....</i>	14
1.2 <i>Protection myocardique .....</i>	15
1.2.1 <i>Cardioplégique .....</i>	15
1.2.2 <i>Non cardioplégique .....</i>	16
1.2.2.1 <i>Conditionnement ischémique.....</i>	16
1.2.2.2 <i>Conditionnement pharmacologique.....</i>	17
1.2.2.3 <i>Régulation de la glycémie .....</i>	17
1.2.2.4 <i>Conduite de la CEC.....</i>	17
<b>2. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>19</b>
2.1 <i>Critères d'inclusion et de non inclusion .....</i>	19
2.2 <i>Prise en charge peropératoire .....</i>	19
2.3 <i>Critères de jugement .....</i>	21
2.4 <i>Analyse statistique .....</i>	21
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>22</b>
3.1 <i>Population étudiée .....</i>	22
3.2 <i>Prise en charge peropératoire .....</i>	22
3.3 <i>Critères de jugement .....</i>	25
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
<b>5. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>31</b>
<b>6. ANNEXES.....</b>	<b>35</b>
6.1 <i>Critères de non inclusion .....</i>	35
6.2 <i>Complications post-opératoires ou évènement indésirable .....</i>	36
<b>7. LISTES DES ABBREVIATIONS.....</b>	<b>37</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>38</b>
<b>9. SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>39</b>

# 1. INTRODUCTION

---

## 1.1 Phénomène d'ischémie-reperfusion en chirurgie cardiaque

De nos jours, une chirurgie de remplacement valvulaire aortique est réalisée grâce à l'implantation d'une circulation extra corporelle associée à un clampage aortique permettant au chirurgien d'opérer sur un cœur arrêté et exsangue. En effet, le circuit de CEC collecte, au travers d'une canule veineuse, le sang à son arrivée au cœur dans l'oreillette droite, le dirige vers un oxygénateur procédant aux échanges gazeux (oxygénation et élimination du dioxyde de carbone) puis ce sang « artérialisé » est réinjecté grâce à une pompe au patient par une canule artérielle placée au niveau de l'aorte. La CEC assure ainsi les fonctions cœur-poumons. Ce système est complété par un clampage aortique en amont de la canule artérielle évitant tout retour sanguin. Le shunt ainsi créé permet une vidange des cavités cardiaques nécessaire à la chirurgie.

Cependant, le clampage aortique entraîne un arrêt de la perfusion coronarienne ce qui provoque une ischémie myocardique. Celle-ci se caractérise par un déséquilibre entre l'apport d'oxygène, de nutriments et les besoins du myocarde. De plus l'élimination des métabolites devient incomplète. La chute rapide de la pression partielle d'oxygène tissulaire et l'activation de la glycolyse anaérobie sont à l'origine des lésions par baisse des réserves énergétiques, ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale (PTPm) et accumulation intracellulaire de sodium, de calcium et d'hydrogène. La production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) toxiques par leur propriété oxydante débute également dès les premières minutes de l'ischémie. L'ensemble de ces dysfonctionnements conduit in fine, à la mort cellulaire par nécrose, apoptose ou autophagie.

Dans un second temps, lors du déclampage aortique, la reperfusion, en rétablissant brutalement le débit sanguin coronaire, endommage également le myocarde par une majoration de ces mécanismes et une libération incontrôlée de ROS. Ces lésions se présentent sous quatre formes : la nécrose de reperfusion, les arythmies, la sidération et enfin les dommages vasculaires.

Malgré les progrès de la chirurgie qui ont permis de diminuer sa durée, l'ischémie-reperfusion au cours d'une chirurgie valvulaire aortique est inévitable. De ce fait, des méthodes visant à améliorer la tolérance du myocarde à ce phénomène ont été développées. L'ensemble de ces mesures est regroupé sous le nom de protection myocardique.



## 1.2 Protection myocardique

### 1.2.1 Cardioplégique

Au vu de la physiopathologie du phénomène d'ischémie-reperfusion, une baisse de la consommation en oxygène du myocarde ( $mVO_2$ ) au cours d'une chirurgie cardiaque apparaît primordiale. Lorsqu'il se contracte à son rythme de base, la  $mVO_2$  est de  $10-15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ , à l'arrêt et en normothermie elle baisse à  $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ , jusqu'à  $0,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$  en hypothermie.

Le principe de la cardioplégie repose sur ce postulat et consiste à injecter une solution hyperkaliémique ( $K^+$  18-25 mmol/l) dans la circulation coronarienne. Elle permet d'arrêter le cœur et de freiner son métabolisme afin de le protéger pendant la phase d'ischémie. Cette technique décrite pour la première fois en 1955 par Melrose<sup>1</sup> a révolutionné le devenir des patients en chirurgie cardiaque et apparaît comme la pierre angulaire de la cardioprotection.

Cependant, même si de nos jours, toutes les équipes d'anesthésie cardiaque utilisent cette stratégie, les lésions myocardiques post-opératoires restent non négligeables. Les infarctus post-opératoires (type 5) sont définis par une élévation de la troponine cardiaque (cTn) 10 fois au-dessus du 99<sup>ème</sup> percentile de la limite supérieure de référence (LSR) dans les 48h postopératoires accompagnée :

- a) de l'apparition d'onde Q ou d'un bloc de branche gauche
- ou b) d'une occlusion artérielle objectivée par artériographie
- ou c) d'une imagerie mettant en évidence une perte de viabilité du myocarde ou un mouvement anormal de la paroi<sup>2</sup>.

Après une chirurgie de remplacement valvulaire, l'incidence de ces infarctus reste en moyenne entre 1,5 et 2% à 30 jours<sup>3-4</sup>.

De plus, du fait du vieillissement de la population et de la plus grande prévalence de comorbidités (hypertension artérielle (HTA), diabète, insuffisance rénale), les patients bénéficiant de cette chirurgie sont plus fragiles. Cela entraîne une augmentation du risque de lésions myocardiques péri-opératoires (LMP)<sup>5</sup> définies par une élévation isolée de la troponine cTnI supérieure à 20 fois la LSR dans les 48h postopératoires. Ces lésions sont un facteur pronostic important de morbi-mortalité et ce jusqu'à 3 ans post-chirurgie<sup>6</sup>.

## 1.2.2 Non cardioplégique

### 1.2.2.1 Conditionnement ischémique

En 1986, naît le concept de préconditionnement cardiaque (PC). Dans un modèle expérimental, Murry et al.<sup>7</sup> démontrent que de brefs épisodes d'occlusion de l'artère circonflexe (quatre fois cinq minutes) suivis de périodes de reperfusion (cinq minutes) réalisés avant une ischémie « programmée » prolongée (40 minutes) permettent de diminuer les lésions myocardiques post-ischémiques évaluées histologiquement (taille de l'infarctus 7.3 +/- 2.1% de la zone à risque dans le groupe préconditionnement versus 29.4 +/- 4.4% dans le groupe contrôle). Ces manœuvres de courte durée n'entraînant pas de lésions cellulaires létales, améliorent la capacité du cœur à résister à l'ischémie.

Chez l'homme, cet effet bénéfique est mis en évidence chez les patients souffrant de syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+). En 2013, Masci et al. affirment que les patients décrivant un angor dans la semaine précédant un SCA ST+ présentent, lors d'une évaluation par IRM à J8, une fonction cardiaque régionale et globale meilleure que ceux sans antécédent d'angor.

Appliqué au cours de la reperfusion, le post-conditionnement (occlusion d'une artère coronaire par ligature (modèle expérimental) ou par gonflement/dégonflement du ballonnet au cours d'une angioplastie chez l'homme) permet quant à lui une diminution de la taille de l'infarctus post opératoire de 30 à 50%<sup>8-9</sup> et une meilleure récupération fonctionnelle à 1 an<sup>10</sup>.

Quelques années plus tard, une stratégie moins invasive et peu coûteuse a été développée sur le même principe. Il s'agit du préconditionnement ischémique à distance (PID) réalisé sur un territoire différent de celui de l'ischémie prolongée (exemple : un membre par garrot). Si son efficacité est prouvée dans les premières études de Hausenloy<sup>11</sup> et Thielmann<sup>12</sup> par une diminution de la troponine post-opératoire et un meilleur devenir des patients<sup>13</sup>, deux essais contrôlés randomisés multicentriques (ERICCA [Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery] et RIPHeart [Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery] ne retrouvent pas cette supériorité<sup>14-15</sup>. De plus, les dernières études publiées en 2019 de Moscarelli<sup>16</sup> et Wang<sup>17</sup> confirment cette absence de bénéfice.

#### 1.2.2.2 Conditionnement pharmacologique

L'effet cardioprotecteur des halogénés est connu depuis 1976<sup>18</sup>. Son mécanisme d'action est le même que le préconditionnement ischémique à savoir : une fermeture des pores PTPm évitant le relargage de ROS et une ouverture des canaux potassiques ATP dépendants (KATP) induisant une diminution de la charge en calcium ionisé du cytoplasme cellulaire et du cytosol des mitochondries<sup>19</sup>. Son bénéfice est maximal quand les halogénés sont utilisés tout au long de la procédure<sup>20</sup>. Ils permettent une réduction des lésions myocardiques<sup>21</sup>, de la consommation d'inotropes et de vasoconstricteurs post-opératoires<sup>22</sup>, de la durée de séjour intra hospitalier<sup>23</sup> et de la mortalité<sup>24</sup>. Par conséquent l'utilisation d'une anesthésie par halogénés est préconisée dans les dernières recommandations de l'EACTS de 2017 (grade IB)<sup>25</sup>.

#### 1.2.2.3 Régulation de la glycémie

Au cours de l'ischémie, l'hyperglycémie entraîne une augmentation du stress oxydatif, de l'apoptose et de l'inflammation par son caractère pro-thrombotique. A l'admission<sup>26</sup>, au cours de la chirurgie<sup>27</sup> ou pendant les premiers jours post-opératoires<sup>28</sup>, elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité<sup>29-30-31</sup>. L'insuline lutte contre ces effets et possède des propriétés cardioprotectrices propres : anti-inflammatoire (inhibition des voies de signalisation d'IL6 et du TNF alpha), anti-apoptose (suppression de la production de radicaux libres, inhibition du relargage de cytochrome C et prévention de l'ouverture de mPTP), inotrope positif (sensibilisation des cellules myocardiques au Ca<sup>2+</sup> et phosphorylation de l'Heat Shock Protein 27 liée aux microfilaments d'actine) et vasodilatatrice (production de NO)<sup>32</sup>.

Lazar et al. montre qu'un contrôle « strict » de la glycémie au cours de la CEC améliore le devenir du patient en terme de survie, de durée de séjour intra hospitalier, d'index cardiaque, d'apparition d'ACFA, d'évènements ischémiques et d'infections<sup>33</sup>.

#### 1.2.2.4 Conduite de la CEC

Pendant toute la durée du clampage aortique, l'accumulation de protons au sein des cardiomyocytes entraîne une acidose tissulaire. Au moment du déclampage, la reperfusion coronarienne accélère l'expulsion des ions H<sup>+</sup> et normalise le pH. Cette correction rapide du pH a des effets délétères par entrée de Na<sup>+</sup> via l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, formation d'œdème et entrée de Ca<sup>2+</sup>. Insert et al. signalent que plus cette correction est brutale, plus les lésions myocardiques s'aggravent. Il s'agit du phénomène de « pH paradoxe »<sup>34</sup>.

Enfin, quelques études s'accordent à dire qu'une reprise progressive du débit de CEC après le déclampage aortique (aussi appelée « reperfusion douce ») permet une meilleure récupération de la fonction cardiaque accompagnée d'un relargage moins important de marqueurs de l'ischémie myocardique<sup>35</sup>. Cette technique employant les mêmes voies de signalisation que le post-conditionnement aurait une efficacité similaire<sup>36</sup>.

Parmi ces différents modes de cardioprotection non cardioplégiques, seuls l'anesthésie par halogénés et le contrôle glycémique présentent un niveau de preuve élevé<sup>37</sup>. Utilisées de manière individuelle, les autres interventions ont une efficacité qui reste controversée. Simplement quelques études se sont intéressées à l'association de plusieurs d'entre elles (préconditionnement à distance et anesthésie par halogénés<sup>38</sup> et/ou contrôle glycémique<sup>39</sup>). Mais aucune n'a évalué l'efficacité d'une prise en charge comportant l'ensemble de ces techniques.

L'objectif principal de cette étude est de montrer, chez des adultes bénéficiant d'une chirurgie valvulaire aortique sous CEC avec clampage aortique, qu'une stratégie de cardioprotection multimodale peropératoire permet de réduire les lésions d'ischémie-reperfusion par rapport à une prise en charge conventionnelle.

## 2. MATERIEL ET METHODES

---

Ce travail correspond à notre expérience locale de l'étude « ProCCard » à laquelle nous avons participé. Cette étude multicentrique (Lyon, Saint Laurent du Var, Grenoble, Saint Etienne, Caen) soutenue par le programme hospitalier de recherche clinique 2016 a été lancée en décembre 2017 par le service de chirurgie cardiovasculaire des Hospices Civils de Lyon après avis favorable du Comité de Protection des Personnes et autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisée, en simple aveugle, comparant deux groupes parallèles : un groupe « contrôle » pris en charge de manière conventionnelle et un groupe « intervention » bénéficiant d'une stratégie de cardioprotection multimodale.

### 2.1 Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patients de 18 ans ou plus programmés pour une chirurgie valvulaire aortique telle qu'un remplacement de valve aortique (RVA) et/ou associé à un autre geste (un pontage aorto-coronarien (PAC), une opération de Bentall, une opération de David) ayant donné leur consentement éclairé, étaient éligibles. Les critères de non inclusion étaient liés à une procédure chirurgicale spécifique (en urgence, toute autre chirurgie associée, rédux), à un dysfonctionnement grave d'organe (choc cardiogénique, insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire) et à la prise de traitement interférant avec le préconditionnement dans les 48 heures précédant la chirurgie (répaglinide, sulfamides hypoglycémiantes (deux inhibiteurs de l'ouverture des canaux KATP) ou nicorandil (activateur des canaux KATP)<sup>(Annexe 1)</sup>. La randomisation 1 :1 se déroulait le jour de l'intervention via un système IWRS.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires était de 105 patients par groupe afin d'obtenir une puissance de 80% avec une diminution de l'ASC des taux sériques de l'hsTnI de 242 (groupe « contrôle ») à 169 (groupe « intervention »). Notre centre réalisant 500 CEC/an devait inclure 25 patients sur une durée de 24 mois.

### 2.2 Prise en charge peropératoire

A leur arrivée au bloc opératoire, les patients bénéficiaient d'un monitoring par : électrocardiogramme 5 branches, saturomètre, cathéter artériel radial, curamètre, indice bispectral (BIS), spectroscopie infrarouge (NIRS), sonde d'échographie transœsophagienne, voie veineuse centrale (sous clavière droite), voie veineuse périphérique et une sonde vésicale thermique. L'induction était réalisée à l'aide d'un hypnotique (propofol ou thiopental), d'un morphinique (sufentanil ou rémifentanil) et d'un curare (cisatracurium).

Les canules veineuse et aortique étaient placées après héparinisation (3 mg/kg avec objectif de temps de coagulation activé (ACT) > 400s). La chirurgie avait lieu sous CEC à un débit de 2.4 l.min<sup>-1</sup>.m<sup>2</sup><sup>-1</sup> de surface corporelle, avec une cardioplégie au sang froid (4°C) et à une température comprise entre 35 et 37°C. A la fin de l'intervention, une antagonisation par protamine permettait une normalisation de l'ACT.

Après la chirurgie, les patients étaient transférés dans le service de réanimation cardiaque et extubés quand tous les critères (gazométrie, radiologie et saignement) étaient remplis.

En per opératoire, le groupe « contrôle » bénéficiait d'une prise en charge conventionnelle :

- Entretien de l'anesthésie par propofol à l'AIVOC
- Contrôle glycémique toutes les 60 minutes avec un objectif de 1,8 +/- 0,2 g/L
- Réglage de la CEC afin de maintenir un pH à 7,40 +/- 0,05 avant le déclampage aortique
- Déclampage aortique à plein débit de CEC

Le groupe « intervention » disposait d'une stratégie de cardioprotection multimodale comportant :

- Préconditionnement à distance : après l'induction, un garrot chirurgical placé au niveau du membre supérieur opposé au cathéter artériel était gonflé à 200 mmHg pendant 5 minutes puis relâché 5 minutes. Au total, ce cycle était effectué 3 fois avant incision
- Entretien de l'anesthésie par sévoflurane jusqu'à la fin de l'intervention. Au cours de la CEC, le sévoflurane était administré directement dans le circuit par l'intermédiaire d'un vaporisateur couplé à un analyseur de gaz
- Contrôle glycémique toutes les 30 minutes avec un objectif de 1,4 +/- 0,2 g/L
- Induction d'une acidose respiratoire modérée (objectif de pH 7,30 +/- 0,05) juste avant le déclampage aortique
- Reprise progressive du débit de CEC après déclampage aortique : débit à 20% les 30 premières secondes puis augmentation du débit par paliers de 20% toutes les 30 secondes afin d'obtenir 100% du débit théorique au bout de 2 minutes

Les dosages de l'hsTnI étaient effectués juste après l'induction, à H4, H8, H12, H24 et H72 (H0 étant l'heure de déclampage aortique) puis analysés au laboratoire de biochimie du CHU de Lyon.

### 2.3 Critères de jugement

Le critère de jugement principal de ProCCard correspondait à l'ASC des taux sériques de l'hsTnI mesurés au cours des 72 premières heures post-opératoires.

Dans notre collectif, les valeurs basales de l'hsTnI étant significativement plus élevées dans le groupe « intervention » et l'analyse de covariance inapplicable, nous avons dû définir une variable d'intérêt nouvelle prenant en compte cette différence. Il s'agit de l'index de variation qui est égal à la valeur au temps  $t$  divisée par la valeur basale. L'aire sous la courbe de cet index de variation (ASC-IV-Troponine  $f(t)$ ) est alors devenu notre nouveau critère de jugement principal.

Les critères de jugement secondaires étaient : le pic sérique de l'hsTnI, le taux d'hsTnI à 24h, le score IGS II, la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation, toute complication ou événement indésirable dans les 30 jours post-opératoires<sup>(Annexe 2)</sup>.

### 2.4 Analyse statistique

Au vu de notre faible effectif, nous n'avons pu utiliser les tests statistiques paramétriques dépendants de la loi normale (test de Student, analyse de covariance, analyse de variance pour mesures répétées). Nous avons dû appliquer des tests non paramétriques (test de comparaison de deux échantillons de Mann-Whitney, test de Kruskal-Wallis pour  $k$  échantillons avec méthode d'ajustement de Dunn et test de Friedman pour analyse des mesures répétées avec procédure d'ajustement de Nemenyi pour comparaisons multiples par paires). Par conséquent, nos résultats sont exprimés en médiane et quartiles (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles). La surface sous la courbe a été calculée par la méthode d'intégration trapézoïdale.

## 3. RESULTATS

---

### 3.1 Population étudiée

Notre recrutement s'est déroulé entre mai 2018 et mars 2019 à l'Institut Arnault Tzanck à Saint Laurent du Var. Vingt-deux patients ont été randomisés. Onze dans le groupe « contrôle » et dix dans le groupe « intervention » ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. Un patient a été exclu à cause d'un dysfonctionnement du garrot.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont illustrées dans le **tableau 1**. Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes excepté la prise de statine et d'AVK qui était plus importante dans le groupe « intervention ». Plus de 85% des patients étaient des hommes, âgés en moyenne de 71 ans avec entre deux et trois comorbidités et une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée.

### 3.2 Prise en charge peropératoire

Le protocole de l'étude a été respecté chez l'ensemble des patients comme le montre le **tableau 2**. Le groupe « contrôle » a reçu une anesthésie intraveineuse exclusive par propofol. Dans le groupe « intervention », tous les patients ont bénéficié d'un préconditionnement à distance. Le contrôle glycémique « rapproché » réalisé à l'aide d'une utilisation plus importante d'insuline ( $p = 0,013$ ), a permis d'obtenir une glycémie moyenne significativement plus basse (1,3 g/l versus 1,5 g/l) dans le groupe « intervention ». De plus, l'acidose respiratoire requise en fin de CEC était bien présente dans le groupe « intervention » avec un pH significativement plus bas, une PaCO<sub>2</sub> plus élevée et un taux de bicarbonates similaire à celui du groupe « contrôle ». Enfin, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes concernant tous les autres paramètres peropératoires, notamment la durée de clampage aortique ou de CEC.



**Tableau 1 : Caractéristiques des patients (partie 1)**

	<b>Contrôle (N=11)</b>	<b>Intervention (N=10)</b>
<b>Sexe masculin - n (%)</b>	8 (72.7)	10 (100)
<b>Comorbidités - n (%)</b>		
Tabac	6 (54.5)	7 (70)
Diabète	3 (27.3)	2 (20)
Dyslipidémie	6 (54.5)	6 (60)
HTA	5 (45.5)	6 (60)
Accident ischémique neurologique	0 (0)	3 (30)
ACFA	1 (9.1)	5 (50)
Insuffisance respiratoire chronique	0 (0)	0 (0)
<b>Traitement - n (%)</b>		
Béta-bloquants	4 (36.4)	7 (70)
Statines	1 (9.1)	6 (60)
Calcium bloqueurs	4 (36.4)	3 (30)
IEC / ARA II	3 (27.3)	4 (40)
Diurétiques	2 (18.2)	4 (40)
Dérivés nitrés	1 (9.1)	0 (0)
Anti-agrégants plaquettaires	5 (45.5)	4 (40)
Insuline	0 (0)	1 (10)
Anti-diabétiques oraux	2 (18.2)	1 (10)
Amiodarone	0 (0)	0 (0)
AVK / AOD	0 (0)	4 (40)
Héparine / HBPM	1 (9.1)	3 (30)
<b>FEVG - n (%)</b>		
> 55 %	9 (81.8)	9 (90)
30-55%	2 (18.2)	1 (10)
<b>NYHA - n (%)</b>		
I	3 (27.3)	3 (30)
II	7 (54.5)	4 (40)
III	1 (9.1)	2 (20)
<b>Type de chirurgie - n (%)</b>		
RVA	5 (45.5)	6 (60)
RVA + PAC	3 (27.3)	3 (30)
Bentall	3 (27.3)	1 (10)

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients (partie 2)**

Paramètres (unité)	Contrôle (N=11)	Intervention (N=10)	<i>P</i>
	Médiane (25 <sup>ème</sup> - 75 <sup>ème</sup> )		
Age - (an)	74 (61.5-75)	75 (73-77.75)	0.094
Surface corporelle - (kg/m2)	1.95 (1.81-2.12)	2 (1.94-2.16)	0.415
Logistic EuroSCORE I	2.69 (1.55-3.86)	3.11 (2.36-4.87)	0.511

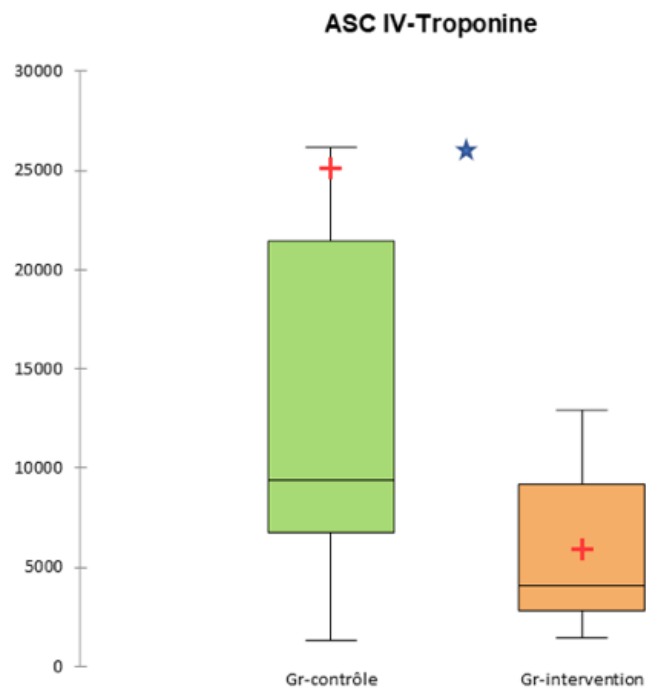
**Tableau 2 : Intervention**

	Contrôle (N=11)	Intervention (N=10)	<i>P</i>
Pré conditionnement à distance - n (%)	11 (100)	0 (0)	
Paramètres (unité) - Médiane (25 <sup>ème</sup> - 75 <sup>ème</sup> )			
- Diprivan (mg)	1630 (1097-2275.5)	30 (0-107.5)	<b>0.000</b>
- CEC (min)	99 (81.5-143)	102 (91.5-109)	0.860
- Clampage (min)	73 (60.5-114)	79 (69.5-86.8)	0.833
- Glycémie (g/l)	1.5 (1.3-1.7)	1.3 (1.1-1.4)	<b>0.025</b>
- Insuline (UI)	0 (0-0)	9.5 (4.3-12.3)	<b>0.013</b>
- pH	7.4 (7.4-7.4)	7.3 (7.3-7.3)	<b>0.000</b>
- PaO2 (mmHg)	132 (118-141.5)	107 (104-117.3)	<b>0.009</b>
- PaCO2 (mmHg)	38.6 (36.4-41)	47.8 (46.3-48.9)	<b>0.000</b>
- HCO3- (mmol/l)	22 (21-22.5)	23.5 (22.3-24.8)	0.144
- Défibrillation (n)	1 (0-1)	0 (0-1)	0.875

### 3.3 Critères de jugement

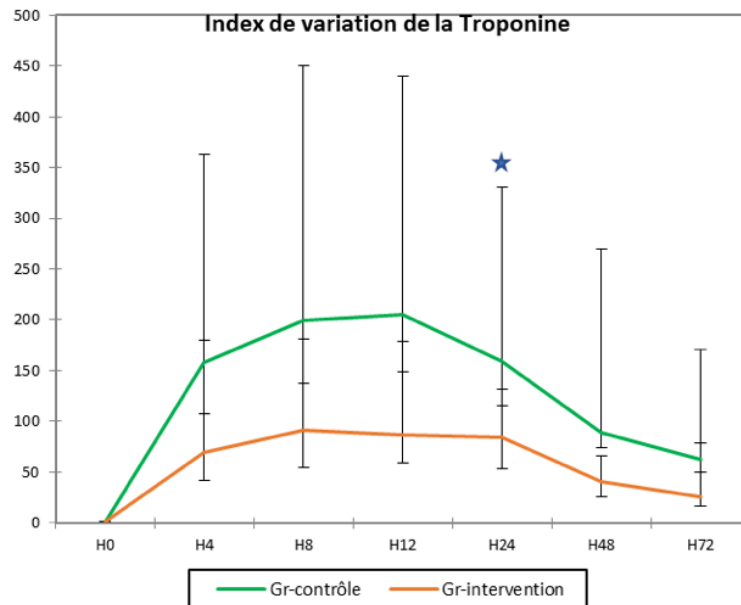
Le taux d'hsTnI basal est significativement plus élevé dans le groupe « intervention » (17 [6-35] et 5 [4-12] ;  $p = 0,044$ ).

Notre critère de jugement principal, l'ASC de index de variation de la troponine hsTnI (ASC IV-Troponine f(t)) est significativement plus basse dans le groupe « intervention » par rapport au groupe « contrôle » (4027 [2834-9160] et 9379 [6772-21462], respectivement ;  $p = 0,049$ ) (figure 1).



**Figure 1** : Box-plot' de l'aire sous la courbe des index de variation de la troponine exprimée en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)

En effet, les index de variation sont inférieurs dans le groupe « intervention » tout au long du suivi (H4 à H72), et de manière significative à H24 (**84 [53-131]** et **159 [115-331]**,  $p = 0,043$ ) (figure 2).



**Figure 2** : Index de variation de la troponine au cours du temps, exprimée en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile. \* :  $p < 0,05$

Concernant les critères de jugement secondaires, nos résultats ne nous permettent pas de mettre en évidence une différence entre le groupe « intervention » et le groupe « contrôle » : pic de hsTnI (99 vs 213), taux de hsTnI à 24h (84 vs 159), le score IGS II (33.5 vs 32), la durée de ventilation mécanique (205 vs 218 minutes), la durée de séjour en réanimation (72.5 vs 96 heures) ou la durée de séjour intra-hospitalier (9 vs 8 jours) (**tableau 3**). En revanche, le taux de créatinine est significativement plus élevé dans le groupe intervention à l'entrée en réanimation (**98.5 [79-101]** et **63 [58-84.5]** ;  $p=0,018$ ) tout comme à H24 (**87 [74.5-104.2]** et **65 [56-75.5]** ;  $p=0,023$ ) et H48 (**79.5 [71.5-92]** et **59 [56.5-68]** ;  $p=0,008$ ). Cependant, cette différence disparaît lorsque l'on utilise les critères KDIGO d'insuffisance rénale aiguë (IRA). A l'entrée en réanimation, aucun patient ne présentait d'IRA puis dans le groupe « contrôle » à H24 : une IRA KDIGO 2 versus une IRA KDIGO 1, à H48 : une IRA KDIGO 1 et à H72 : deux IRA KDIGO 1.

**Tableau 3** : Critères de jugement secondaires

Paramètres (unité) Médiane (25 <sup>ème</sup> - 75 <sup>ème</sup> percentile)	Contrôle (N=11)	Intervention (N=10)	p
<b>IGS II</b>	32 (27-35.5)	33.5 (31.3-34)	0.751
<b>Cliniques</b>			
Ventilation mécanique* (minute)	218 (183-234.5)	205 (191-240.3)	0.778
FEVG (%)	65 (56.3-69.3)	59 (55.5-63)	0.306
Durée de séjour en réa (heure)	96 (50.5-109.5)	72.5 (51-96)	0.458
Durée de séjour à l'hôpital (jour)	8 (7-11.5)	9 (7-14)	0.748
Evènement indésirables n (%)			
- ACFA*	2 (18.2)	1 (10)	
- Hémorragie*	0 (0)	1 (10)	
- Infection	1 (9.1)	1 (10)	
- Insuffisance respiratoire aigue	1 (9.1)	0 (0)	
- Agitation	1 (9.1)	0 (0)	
<b>Biologiques</b>			
Glycémie (g/l)	1.3 (1.2-1.6)	1.2 (1.1-1.3)	0.274
Lactatémie (mmol/l)	1.48 (1.32-1.82)	1.56 (1.30-1.88)	0.919
pH	7.3 (7.3-7.4)	7.3 (7.3-7.4)	0.458
Créatinine (umol/l)	63 (58-84.5)	98.5 (79-101)	0.03

\*Durée de ventilation mécanique: per opératoire + réanimation. \*ACFA nécessitant un traitement pharmacologique ou une cardioversion électrique. \*Hémorragie sévère : chirurgie d'hémostase ou transfusion de 5 CGR dans les 48h ou > 2L dans les drains en 24h

## 4. DISCUSSION

---

Ce travail a permis de montrer qu'une stratégie de cardioprotection multimodale facilement reproductible mêlant préconditionnement à distance, anesthésie par halogénés, contrôle « rapproché » de la glycémie peropératoire, lutte contre le phénomène de « pH paradoxo » et reperfusion douce, permet une diminution de l'ASC de l'index de variation de l'hsTnI en post-opératoire de chirurgie valvulaire aortique programmée sans entraîner de complication.

D'une part, notre population est représentative de la majorité des patients bénéficiant d'une chirurgie valvulaire aortique programmée de nos jours. En effet, en France, l'étude de Huchet et al.<sup>40</sup> s'intéressant à tous les patients opérés d'une chirurgie valvulaire aortique au CHU de Nantes entre 2014 et 2015 retrouve les mêmes caractéristiques chez 341 patients ; à savoir en majorité des hommes, âgés en moyenne de 70 ans, présentant des comorbidités telles que l'hypertension, le diabète et le tabagisme, une FEVG supérieure à 55% et un risque chirurgical faible ou intermédiaire. Cette population est également semblable à celle de l'étude de Si et al.<sup>41</sup> regroupant 3877 patients opérés d'une chirurgie valvulaire aortique entre 2009 et 2015 en Australie.

D'autre part, nos résultats permettent de conforter les études décrivant une synergie positive entre différentes mesures de cardioprotection. En effet, si l'efficacité d'une utilisation isolée de certaines techniques a bien été mise en évidence dans des modèles expérimentaux et des études de faible niveau de preuve, elle reste controversée dans les essais cliniques. C'est pourquoi quelques équipes se sont déjà intéressées à l'association de plusieurs d'entre elles.

Kottenberg et al.<sup>42</sup> dans un essai contrôlé randomisé, simple aveugle, démontrent, au cours d'une chirurgie de PAC, une synergie entre préconditionnement ischémique à distance (PID) et anesthésie par halogénés. En effet les lésions myocardiques post-opératoires sont diminuées de moitié en comparaison à une anesthésie par halogénés seule (ASC cTnI **-50%, 190** +/- 105 ng/ml à 72h vs **383** +/- 262 ng/ml, **p = 0.004**). Cependant, cet effet n'est pas retrouvé quand le PID est couplé à une anesthésie intraveineuse par propofol (ASC cTnI **263** +/- 157 ng/ml à 72h vs **372** +/- 376 ng/ml, **p = 0.318**).

La méta analyse de Zangrillo et al.<sup>38</sup> comprenant 55 essais randomisés entre 1991 et 2013, incluant 6921 patients opérés d'une chirurgie cardiaque appuie ses résultats. Elle conclut que la meilleure association en terme de mortalité est l'anesthésie par halogénés couplée au PID par rapport à une anesthésie intraveineuse seule (OR = **0,15**, 95% CrI 0.04-0.55), une anesthésie par halogénés seule (OR = **0,31**, 95% CrI 0.07-1.27) ou une anesthésie intraveineuse avec PID (OR = **0,19**, 95% CrI 0.04-0.94).

De plus, des études expérimentales ont démontré l'impact négatif d'une hyperglycémie (HG) peropératoire sur l'effet cardioprotecteur des halogénés et du préconditionnement.

En 2002, Kehl et al.<sup>39</sup> dans un collectif de 48 chiens sous anesthésie générale, soumis à une ischémie par occlusion de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) de 60 minutes, constate l'effet inhibiteur de l'hyperglycémie sur le bénéfice de l'isoflurane (appliqué à 1 MAC pendant 30 min durant l'ischémie) sur la taille de l'infarctus par rapport à la zone à risque (TIZAR) : **26** +/- 1% dans le groupe contrôle, **13** +/- 1% dans le groupe isoflurane, et **28** +/- 4% dans le groupe isoflurane + HG.

Kersten et al.<sup>43</sup> prouve chez cette même population l'influence négative d'une hyperglycémie sur la cardioprotection apportée par un préconditionnement réalisé par 4 cycles alternant 5 minutes d'occlusion et 5 minutes de reperfusion de l'IVA (TIZAR : contrôle **24** +/- 2%, PC **8** +/- 1%, HG + PC **30** +/- 5%).

En 2013, Yang et al.<sup>44</sup> avec un protocole légèrement modifié appliqué sur 72 souris (2 cycles alternant 5 minutes d'ischémie et 5 minutes de reperfusion, avant 40 min d'occlusion de l'IVA) confirme ces résultats (TIZAR : contrôle **51.7** +/- 2%, PC **25.8** +/- 3.2%, HG + PC **58** +/- 1.5%) et montre que la correction de l'hyperglycémie permet de restaurer le bienfait du préconditionnement (HG + Insuline + PC **33** +/- 3.7%).

En revanche, l'un de nos résultats est surprenant. Il s'agit du taux de troponine basal qui est augmenté de manière significative dans le groupe « intervention ». Hormis une tendance à un âge plus élevé et une utilisation de statines et d'AVK plus fréquente dans ce groupe, les caractéristiques des patients sont comparables en tout point. Il n'y avait pas de différence concernant les causes d'élévation chronique de la troponine que sont l'insuffisance cardiaque (10% dans le groupe intervention vs 18% dans le groupe contrôle), la coronaropathie sévère (30% de PAC dans chaque groupe), l'insuffisance rénale chronique (CKD EPI 87 [83.5-115.5] contrôle et 79.5 [75.5-79] intervention ; p=0,112), l'hypertension et le diabète. De plus, un antécédent d'infarctus de moins de 7 jours faisait partie des critères de non inclusion.

Par ailleurs, cette étude présente quelques limites. Tout d'abord, nous n'avons pu inclure les 25 patients souhaités. En effet, le recrutement des autres centres s'est avéré plus rapide que prévu. Le faible effectif de ce travail constitue sa principale limite. Par conséquent, les résultats non significatifs notamment sur les critères de jugement secondaires ont une puissance limitée. L'absence de différence entre les groupes concernant ces paramètres reste à confirmer.

De plus, les mesures de cardioprotection choisies pour cette étude ont été sélectionnées parmi des dizaines. En effet, d'autres molécules ont montré leur intérêt. Pour exemple, la ciclosporine est un puissant inhibiteur de l'ouverture des mPTP. Administrée en bolus de 2,5 mg/kg avant déclampage

aortique, elle permet selon Chiari et al.<sup>45</sup> de diminuer de 35% la taille de l'ASC de l'hsTnI en postopératoire de chirurgie valvulaire aortique comparée à un placebo. La mélatonine, par ses propriétés anti oxydante et d'épuration des radicaux libres possède également des vertus cardioprotectrices. Dwaich et al.<sup>46</sup> met en évidence qu'une cure de cinq jours avant une chirurgie de PAC aboutit à une diminution des taux sériques de cTnI et à une meilleure récupération fonctionnelle. Néanmoins, l'utilisation de ces molécules n'est pas simple et peut conduire à des complications.

Un des principaux avantages de cette étude est qu'elle s'attache à employer des techniques correspondant à la pratique clinique quotidienne, facilement applicables, sans danger pour le patient et n'entraînant pas de surcoût. En effet, le protocole a été respecté sans difficulté chez tous les patients et ils ne présentent pas plus de complications ou d'événements indésirables post-opératoires (hémorragie, ACFA, agitation, insuffisance respiratoire ou rénale).

En conclusion, notre expérience locale de l'étude ProCCard montre qu'une cardioprotection multimodale associant préconditionnement à distance, anesthésie par halogénés, contrôle glycémique « rapproché », lutte contre le phénomène de pH paradoxal et reperfusion douce permet une diminution de l'ASC de l'index de variation de l'hsTnI dans les 72 heures postopératoires d'une chirurgie valvulaire aortique. Cette prise en charge est facilement réalisable et elle n'entraîne pas d'effets secondaires délétères. Nous attendons avec impatience les résultats de l'étude globale qui devraient arriver en fin d'année.



## 5. BIBLIOGRAPHIE

---

1. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, et al: Elective cardiac arrest. *Lancet Lond. Engl.* 269:21–2, 1955
2. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, et al: ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur. Heart J.* 38:2392–411, 2017
3. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al: Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 374:1609–20, 2016
4. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al: Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 376:1321–31, 2017
5. White H, Thygesen K, Alpert JS, et al: Universal MI definition update for cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 16:492, 2014
6. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, et al: Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 114:1468–75, 2006
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124–36, 1986
8. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al: Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc. Res.* 87:406–23, 2010
9. Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 285:H579-588, 2003
10. Thibault H, Piot C, Staat P, et al: Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 117:1037–44, 2008
11. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al: Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 370:575–9, 2007
12. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al: Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 382:597–604, 2013
13. Candilio L, Malik A, Ariti C, et al: Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart Br. Card. Soc.* 101:185–92, 2015
14. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, et al: Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* 373:1408–17, 2015

15. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, et al: A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N. Engl. J. Med.* 373:1397–407, 2015
16. Moscarelli M, Fiorentino F, Suleiman M-S, et al: Remote ischaemic preconditioning in isolated aortic valve and coronary artery bypass surgery: a randomized trial†. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 55:905–12, 2019
17. Wang H, Lyu Y, Liao Q, et al: Effects of Remote Ischemic Preconditioning in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Front. Physiol.* 10:495, 2019
18. Bland JH, Lowenstein E: Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* 45:287–93, 1976
19. Lotz C, Kehl F: Volatile anesthetic-induced cardiac protection: molecular mechanisms, clinical aspects, and interactions with nonvolatile agents. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 29:749–60, 2015
20. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101:299–310, 2004
21. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, et al: Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 20:477–83, 2006
22. El Dib R, Guimarães Pereira JE, Agarwal A, et al: Inhalation versus intravenous anaesthesia for adults undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.* 40:127–38, 2017
23. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, et al: Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 30:1221–7, 2016
24. Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, et al: Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 124:1230–45, 2016
25. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al: 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 53:5–33, 2018
26. Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA, et al: Prevalence and risks of undiagnosed diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 112:2397–402, 2005
27. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, et al: Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 130:1144, 2005
28. Williams JB, Peterson ED, Albrecht ÁS, et al: Glycemic control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: Clinical features, predictors, and outcomes. *J. Crit. Care* 42:328–33, 2017
29. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, et al: Role of intraoperative and postoperative blood

- glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology* 112:860–71, 2010
30. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO: Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 10 Suppl 2:21–33, 2004
  31. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, et al: The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 6:3, 2011
  32. Ng KW, Allen ML, Desai A, et al: Cardioprotective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients. *Circulation* 125:721–8, 2012
  33. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al: Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109:1497–502, 2004
  34. Insete J, Barba I, Hernando V, et al: Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned myocardium. *Cardiovasc. Res.* 81:116–22, 2009
  35. Lindal S, Gunnes S, Lund I, et al: Myocardial and microvascular injury following coronary surgery and its attenuation by mode of reperfusion. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 9:83–9, 1995
  36. Bopassa J-C, Ferrera R, Gateau-Roesch O, et al: PI 3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning. *Cardiovasc. Res.* 69:178–85, 2006
  37. Landoni G, Lomivorotov V, Silveti S, et al: Nonsurgical Strategies to Reduce Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery: An Updated Consensus Process. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 32:225–35, 2018
  38. Zangrillo A, Musu M, Greco T, et al: Additive Effect on Survival of Anaesthetic Cardiac Protection and Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One* 10:e0134264, 2015
  39. Kehl F, Krolkowski JG, Mraovic B, et al: Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 96:183–8, 2002
  40. Huchet F, Chan-Peng J, d'Acremont F, et al: A comparative profitability analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in a high-volume French hospital. *Health Econ. Rev.* 9:6, 2019
  41. Si S, Hillis GS, Sanfilippo FM, et al: Surgical aortic valve replacement in Australia, 2002-2015: temporal changes in clinical practice, patient profiles and outcomes. *ANZ J. Surg.* 2019
  42. Kottenberg E, Thielmann M, Bergmann L, et al: Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 56:30–8, 2012
  43. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, et al: Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of

glucose, insulin, and osmolality. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278:H1218-1224, 2000

44. Yang Z, Tian Y, Liu Y, et al: Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning by inhibiting Akt phosphorylation: normalizing blood glucose before ischemia restores ischemic preconditioning. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013:329183, 2013
45. Chiari P, Angoulvant D, Mewton N, et al: Cyclosporine protects the heart during aortic valve surgery. *Anesthesiology* 121:232–8, 2014
46. Dwaich KH, Al-Amran FGY, Al-Sheibani BIM, et al: Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int. J. Cardiol.* 221:977–86, 2016

## 6. ANNEXES

---

### 6.1 Critères de non inclusion

- Chirurgie en urgence
- Toute autre chirurgie associée au geste valvulaire aortique :
  - Myotomie de Morrow dans le cadre d'une cardiomyopathie hypertrophique
  - Traitements des troubles du rythme cardiaque
  - Fermeture d'une communication inter-auriculaire
  - Remplacement valvulaire mitrale
  - Remplacement valvulaire tricuspide
  - Remplacement valvulaire pulmonaire
- Réintervention de chirurgie cardiaque
  
- Patient traité par Nicorandil, répaglinide ou sulfonyles moins de 48 heures avant la chirurgie
  
- Patient en bas débit cardiaque ou en choc cardiogénique justifiant la mise sous catécholamines intraveineuses ou assistance circulatoire en phase préopératoire
- Insuffisance rénale sévère : patient dialysé ou débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min
- Insuffisance hépatique sévère (INR spontané > 2)
- Insuffisance respiratoire sévère (VEMS < 40% de la valeur théorique)
- Contre indication connue au sévoflurane et au propofol
- Infarctus myocardique de moins de 7 jours
- Artériopathie sévère d'un membre supérieur
- Thrombopénie induite à l'héparine
- Infection évolutive sous traitement antibiotique
- Femme enceinte ou allaitante
- Patient sous mesure de protection juridique
- Patient non bénéficiaire d'un système de sécurité sociale
- Patient participant à une autre étude clinique susceptible d'interférer avec les résultats de la présente étude

## **6.2 Complications post-opératoires ou évènement indésirable**

- Hémorragie sévère définie comme nécessitant soit une ré-intervention pour hémostase, soit la transfusion d'au moins cinq culots de globules rouges dans les 48 heures suivant l'intervention, soit une perte sanguine authentifiée par le drainage thoracique de plus de deux litres dans les 24 heures
- Insuffisance respiratoire conduisant ou non à la réintubation du patient
- Infection
- Survenue de troubles neurologiques tels que l'accident vasculaire cérébral ou l'agitation objectivée selon le score CAM-ICU
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire

## 7. LISTES DES ABBREVIATIONS

---

<b>ACFA</b>	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
<b>AIVOC</b>	Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration
<b>ARA II</b>	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
<b>ASC</b>	Aire sous la courbe
<b>ASC hsTnI IV</b>	Aire sous la courbe de l'index de variation de la troponine I hypersensible
<b>AVK</b>	Antivitamine K
<b>CEC</b>	Circulation extra corporelle
<b>CGR</b>	Concentré de globules rouges
<b>cTn</b>	Troponine cardiaque
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection du ventricule gauche
<b>HBPM</b>	Héparine de bas poids moléculaire
<b>HSP</b>	Heat shock protein
<b>hsTnI</b>	Troponine I hypersensible
<b>HTA</b>	Hypertension
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IGS</b>	Indice de gravité simplifié
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	Index de variation
<b>IVA</b>	Artère interventriculaire antérieure
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>LMP</b>	Lésions myocardiques péri-opératoires
<b>NIRS</b>	Spectroscopie infrarouge
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NYHA</b>	: New York Heart Association Functional Classification
<b>PAC</b>	Pontage aorto-coronarien
<b>PaCO2</b>	Pression partielle de dioxyde de carbone dans le sang artériel
<b>PC</b>	Préconditionnement cardiaque
<b>PID</b>	Préconditionnement ischémique à distance
<b>PO2</b>	Pression partielle d'oxygène
<b>PTPm</b>	Pore de transition de perméabilité mitochondriale
<b>ROS</b>	Dérivés réactifs de l'oxygène
<b>RVA :</b>	Remplacement valvulaire aortique
<b>SCAST+</b>	syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST
<b>TnI</b>	Troponine I

## 8. ABSTRACT

---

Multimodal cardioprotective strategy in cardiac surgery

Local experience of the ProCCard trial

**Background:** Cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CEC) is a source of myocardial damage, particularly following the phenomenon of ischemia-reperfusion. These injuries are an important prognostic factor for morbidity and mortality. To prevent such complications, different protective strategies have been developed. However, used individually, these measures have shown conflicting results.

**Hypothesis:** A multimodal intraoperative cardioprotection approach reduces ischemia-reperfusion injury after aortic valvular surgery with CEC and aortic clamping.

**Methods:** We performed a randomized, single-blinded, controlled trial including adults scheduled for aortic valve surgery. The control group was treated with standard care. The intervention group received a care bundle combining five cardioprotection techniques: (1) remote ischemic preconditioning, (2) maintenance of anesthesia with sevoflurane, (3) tight intraoperative blood glucose management, (4) moderate respiratory acidosis (pH 7.30) before aortic declamping and (5) a gentle reperfusion protocol following aortic unclamping. The primary outcome is myocardial damage measured by the area under the curve of the variation index (hsTnI IV ASC) of high-sensitivity cardiac troponin I for 72h post-surgery. The secondary outcomes are: troponin peak, troponin level at 24 hours, IGS II, adverse events, extubation time and length of stay in intensive care unit and hospital.

**Results:** We randomised 21 patients (« intervention group » : 10 and « control group » : 11). The hsTnI IV ASC is lower in the « intervention » group : hsTnI IV-ASC f(t) : 4027 (2834-9160) vs 9379 (6772-21462) control ;  $p = 0,049$ . There was no significant difference in the secondary outcome.

**Conclusion:** An intraoperative multimodal cardioprotection strategy reduces ischemia-reperfusion injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and aortic clamping.



## 9. SERMENT D'HIPPOCRATE

---

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

## **Expérience locale de l'étude ProCCard**

### **Protection per opératoire en Chirurgie Cardiaque**

**Introduction** : La chirurgie cardiaque sous circulation extra corporelle (CEC) est pourvoyeuse de lésions myocardiques notamment suite au phénomène d'ischémie-reperfusion. Cette agression myocardique est un facteur pronostic important de morbi-mortalité postopératoire. Afin de prévenir ces complications, plusieurs techniques de cardioprotection ont été développées. Cependant, utilisées de manière individuelle, l'efficacité de ces mesures reste controversée.

**Objectif** : Montrer qu'une stratégie de cardioprotection peropératoire multimodale permet de diminuer les lésions d'ischémie-reperfusion après chirurgie valvulaire aortique sous CEC avec clampage aortique.

**Méthode** : Nous avons réalisé une étude randomisée, contrôlée incluant des adultes bénéficiant d'une chirurgie valvulaire aortique programmée sous CEC avec clampage aortique. L'essai compare un groupe « intervention » bénéficiant de cinq techniques de cardioprotection peropératoire (préconditionnement à distance, anesthésie par halogénés, contrôle glycémique « rapproché », lutte contre le phénomène de « pH paradoxo », reperfusion douce) à un groupe « contrôle » pris en charge de manière conventionnelle. Le critère de jugement principal est l'aire sous la courbe de l'index de variation (IV ASC) des taux sériques de troponine I hypersensible (hsTnI) au cours des 72 premières heures post opératoires. Les critères de jugement secondaires sont : le pic de troponine, le taux de troponine à 24h, l'IGS II, l'incidence des évènements indésirables, la durée de ventilation et de séjour.

**Résultats** : L'analyse en intention de traiter comprend 21 patients (10 dans le groupe intervention et 11 dans le groupe contrôle). L'IV ASC de la hsTnI est significativement abaissée dans le groupe « intervention » IV-ASC f(t) : 4027 (2834-9160) contre 9379 (6772-21462)  $p = 0,049$ . Concernant les critères de jugement secondaires, nos résultats ne permettent pas de mettre en évidence une différence.

**Conclusion** : Une stratégie de cardioprotection multimodale peropératoire permet une réduction des lésions d'ischémie-reperfusion après chirurgie cardiaque sous CEC avec clampage aortique.