



HAL
open science

C3PO : Custodiol pour la Protection et la Préservation Péri-Opératoire du myocarde en chirurgie cardiaque

Louis Nicolas

► **To cite this version:**

Louis Nicolas. C3PO : Custodiol pour la Protection et la Préservation Péri-Opératoire du myocarde en chirurgie cardiaque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-04028938

HAL Id: dumas-04028938

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04028938v1>

Submitted on 14 Mar 2023

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Louis NICOLAS

Né(e) le 28/11/1992 à Rennes

**« C3PO » : Custodiol
pour la Protection et la
Préservation Péri-
Opératoire du
Myocarde en Chirurgie
Cardiaque.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 21/10/2021**

devant le jury composé de :

Professeur Claude ECOFFEY

PU-PH, Anesthésie & Réanimation, CHU de Rennes,
Président du jury de thèse.

Docteur Sébastien BIEDERMANN

PH, Anesthésie & Réanimation, CHU de Rennes,
Directeur de thèse.

Professeur Hélène BELOEIL

PU-PH, Anesthésie & Réanimation, CHU de Rennes,
Juge.

Professeur Hervé CORBINEAU

PU-PH, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, CHU
de Rennes, *Juge.*

Professeur Erwan FLECHER

PU-PH, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, CHU
de Rennes, *Juge.*

Professeur Nicolas NESSELER

PU-PH, Anesthésie & Réanimation, CHU de Rennes,
Juge.

Docteur Amedeo ANSELMINI

PH, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, CHU de
Rennes, *Juge.*

REMERCIEMENTS :

À Monsieur le Professeur C.ECOFFEY,

Je vous remercie d'avoir accepté de bien vouloir présider ce jury de thèse. Je suis honoré de votre présence dans celui-ci et je vous témoigne ma profonde et respectueuse gratitude.

À Monsieur le Professeur H.CORBINEAU,

Merci de bien vouloir apporter votre expertise chirurgicale à ce jury de thèse. Même si la valve mitrale garde encore plusieurs secrets envers moi, ces heures passées à vos côtés au bloc opératoire m'ont permis d'éclairer de nombreux mystères à ce sujet. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Madame la Professeur H.BELOEIL,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre présence dans celui-ci clôt une période de ma formation à laquelle vous avez largement participé et je vous en suis profondément reconnaissant.

À Monsieur le Professeur N.NESSELER,

Je ne peux que me ravir de t'avoir dans ce jury de thèse. C'est un profond plaisir tant sur le plan personnel que professionnel de travailler en ta compagnie. Je te remercie d'accepter de juger mon travail.

À Monsieur le Professeur E.FLECHER,

Votre professionnalisme, votre dévouement et votre simplicité retentissent jusque dans les rangs des ambulanciers du SAMU qui vous transportent parfois et avec qui nous avons la chance de travailler au cours de notre internat. Je ne pouvais que confirmer les traits de caractère qu'ils me rapportaient. C'est un honneur et une fierté pour moi de vous avoir assis parmi ce jury. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

À Monsieur le Docteur A.ANSELMI,

Merci de votre bienveillance envers vos patients, envers vos collègues ainsi qu'envers moi au cours de ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et vous témoigne ma respectueuse considération.

Enfin, à Monsieur le Docteur S.BIEDERMANN,

Je te remercie très sincèrement d'avoir accepté de travailler à mes côtés sur ce projet de thèse. Merci pour ton avis, tes connaissances et ta patience sur chacune de mes interrogations. Je te suis extrêmement reconnaissant de m'avoir emmené dans cette aventure. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes.

À toutes les équipes d'anesthésie et de réanimation avec qui j'ai eu la chance de travailler, depuis Lorient, Pontchaillou, l'Hôpital Sud et désormais Saint-Brieuc. De l'intimité d'une salle d'opération au ballet organisé des équipes de réanimation. Depuis le début de l'internat, je me lève avec le sourire et c'est grâce à la bienveillance, l'humour et l'expertise des aides-soignants, infirmiers, infirmiers anesthésistes, médecins et co-internes. C'est un plaisir d'apprendre ce métier passionnant à vos côtés.

Je garde une pensée particulière pour le Docteur Estebe, « l'artiste » comme nous aimions l'appeler.

Aux copains de Bain de Bretagne et du rugby avec qui j'ai partagé mon enfance. On quitte le nid pour la première année, la sixième année, l'internat et pourtant l'accueil au retour est toujours le même. Et ça donne envie de continuer à revenir. A Chouchou, Pierre Mau, Maxime, Dimitri, David, Benjamin, Clément, Manon et Noémie. À Nicolas, à côté de moi sur le terrain comme dans la vie. À Thomas, j'espère que nous aurons l'occasion de poursuivre cette amitié jusque dans un bloc opératoire. À Jean-Charles, ensemble depuis Triniac, le cassoulet et le duodénum, en attendant les autres. Enfin, à Paul, le plus grand ami parce qu'on l'a depuis qu'on est le plus petit, le frère que j'ai eu le droit de choisir.

Aux Sons Of Flûtes : Elliot, Ronan, Patrick, Ferdi, Jérémy, Gwénoélé, Anthony, Arthur et Hugo. Les amis malins par excellence. À Adèle, Caroline, Inès, Maxime, Aude, Marie, Margaux, Charlotte, Kathreen et Camille ferventes participantes de ces inoubliables moments. L'externat file presque trop vite lorsqu'on le passe à vos côtés. J'ai hâte de vous retrouver.

Aux merlus, je ne sais qui remercier de m'avoir placé au bon endroit au bon moment, à Lorient. Vous faites partie de la caste des gens à qui on ne dit jamais non. De peur de passer à côté de quelque chose de magnifique. À Machynski, Mensi de la mer, Soubise, Simon Freud, Requin Bellot, FinalFanthony, Brendy, Coco, Mathias Le Perazzec et Antec fils de Guy. Merci pour tout, je me félicite et me réjouis chaque jour d'avoir de si bons amis que vous.

A Alix et l'incroyable Gabriel, Coralie et mon cher filleul Gaspard, Fanny, Camille, Aude, Mathilde, Anna et Manon, je vous embrasse.

A Elric, merlu d'ailleurs et rugbyman d'ailleurs. Quelle rencontre, quelle hâte de te retrouver en tenue bleue, l'esprit aiguisé et l'oeil vif que l'on te connaît.

A Hervé, l'homme drôle et doué par excellence. Un bonhomme à qui on a envie de ressembler quand on est petit.

Aux membres de cette grande famille, cousins, cousines, oncles et tantes. À Victor, le grand, plus qu'un simple parrain, un exemple. Je me réjouis de ces vacances d'été passées avec vous, je ne les échangerais pour rien au monde.

À mes frères, Thibault et Victor. A l'amour un peu virile que l'on se portait dans l'enfance et à celui inconditionnel que je vous porte aujourd'hui. Je suis ravi de grandir à vos côtés et impatient de continuer. À Mathilde et aux magnifiques Margaux et Erwan, je me félicite que vous soyez entrés dans la danse.

À mes parents, depuis notre plus jeune âge, vous nous accompagnez dans les choix que nous faisons, avec tant d'engouement que ça rend la vie presque facile. Je ne suis jamais plus heureux qu'en votre compagnie, et jamais plus fier que lorsque l'on me dit que je vous ressemble. Merci pour tout.

À mes grands-parents qui assistent au spectacle depuis là-haut, ils auraient sûrement préféré le voir d'en bas. Je leur dédie ce travail, pour les valeurs qu'ils m'ont transmises et l'amour qu'ils m'ont porté. Vous nous manquez.

À Nancy, je te remercie pour ta patience et ton soutien de chaque instant. Ton amour me remplit de bonheur, faites que ce sourire ne me quitte jamais.

Table des matières

Introduction

I. Historique de la chirurgie cardiaque.....	(12)
II. Genèse du concept de protection myocardique.....	(14)
III. La circulation extra-corporelle.....	(15)
A. Principe.....	(15)
B. Matériel.....	(15)
i. Le réservoir de cardiectomie.....	(16)
ii. L'échangeur gazeux.....	(16)
iii. L'échangeur thermique.....	(16)
iv. La pompe principale.....	(17)
v. Le circuit artériel.....	(17)
vi. La pompe d'aspiration gauche.....	(17)
vii. La pompe d'aspiration droite.....	(18)
viii. Le circuit de cardioplegie.....	(18)
C. Les conséquences de la CEC.....	(19)
i. L'hémodilution.....	(19)
ii. La perturbation des éléments figurés du sang.....	(19)
iii. Le bas-débit périphérique.....	(19)
iv. L'inflammation.....	(20)
IV. Le syndrome d'ischémie-reperfusion.....	(20)
A. Le métabolisme ischémique.....	(21)
B. Les conséquences du déficit énergétique.....	(21)
i. L'acidose intra-cellulaire.....	(21)

ii. L'oedème intra-cellulaire.....	(21)
iii. Le calcium intra-cellulaire.....	(21)
C. Le syndrome de reperfusion.....	(22)
i. Le stress oxydatif.....	(22)
a) Les espèces réactives de l'oxygène.....	(22)
b) Les mécanismes lésionnels des RLO.....	(23)
c) Les mécanismes de défense envers les RLO.....	(23)
ii. La dysfonction endothéliale.....	(24)
iii. Le phénomène de « stone-heart ».....	(24)
V. La cardioplégie.....	(25)
A. Physiologie du cardiomyocyte.....	(25)
B. Rôles de la cardioplégie.....	(26)
i. L'arrêt cardiaque en diastole.....	(27)
ii. Les mesures associées pour la protection myocardique.....	(28)
a) La préservation de l'équilibre acido-basique.....	(28)
b) La prévention de l'oedème intra-cellulaire.....	(29)
c) La stabilisation des membranes cellulaires.....	(29)
d) La lutte contre le stress oxydatif.....	(29)
C. Modalités de perfusion de la cardioplégie.....	(29)
i. La canulation de la racine aortique.....	(29)
ii. La canulation coronaire directe.....	(30)
iii. La canulation rétrograde.....	(30)
iv. La canulation anastomotique.....	(30)
D. Modalités de ré-injection.....	(31)
VI. Les solutions de cardioplégie.....	(31)
A. Les cardioplégies cristalloïdes.....	(31)
i. La cardioplégie intra-cellulaire.....	(32)

a) La solution de Bretschneider.....	(32)
b) Histidine-Tryptophane-Kétoglutarate solution ou Custodiol.....	(33)
• L'histidine.....	(34)
• Le tryptophane.....	(35)
• Le kétoglutarate.....	(35)
• Le mannitol.....	(35)
• Le magnésium.....	(35)
• Le calcium.....	(35)
ii. La cardioplégie extra-cellulaire.....	(36)
B. Les cardioplégies sanguines.....	(37)
C. Protection myocardique sans cardioplégie.....	(39)
i. Le clampage aortique intermittent.....	(39)
ii. La perfusion coronaire continue sans cardioplégie.....	(39)
iii. La fibrillation ventriculaire induite.....	(40)
iv. La chirurgie à cœur battant.....	(40)
v. L'hypothermie.....	(40)
a) L'hypothermie de surface.....	(40)
b) L'hypothermie systémique.....	(41)
Matériel & Méthode.....	(43)
I. Justification de l'étude.....	(43)
II. Objectifs de l'étude.....	(44)
A. L'objectif principal.....	(44)
B. Les objectifs secondaires.....	(44)
III. Critères de jugement.....	(44)
A. Critère de jugement principal.....	(44)
B. Critères de jugement secondaires.....	(45)
IV. Caractéristiques de l'étude.....	(45)

V. Définition des sujets éligibles.....	(46)
A. Critères d'inclusion.....	(46)
B. Critères de non-inclusion.....	(46)
VI. Modalités de réalisation.....	(46)
A. Inclusion des patients.....	(46)
B. Prise en charge.....	(46)
C. Recueil des données.....	(47)
i. Données cliniques et biologiques pré-opératoires.....	(47)
ii. Données per-opératoires.....	(47)
iii. Données post-opératoires.....	(47)
VII. Analyse statistique.....	(48)
Résultats.....	(48)
I. Les résultats pré-opératoires.....	(48)
II. Les résultats per-opératoires.....	(50)
III. Les résultats post-opératoires.....	(51)
A. L'ischémie post-opératoire.....	(51)
B. Le syndrome de bas-débit cardiaque post-opératoire.....	(53)
C. Les troubles du rythme post-opératoires.....	(53)
D. L'étude du retentissement systémique post-opératoire.....	(54)
E. La fonction systolique ventriculaire gauche post-opératoire.....	(55)
Discussion.....	(55)
Bibliographie.....	(61)

Liste des illustrations

Illustration n°1 : Expériences sur le principe de la vie, Dr.Legallois, 1814.

Illustration n°2 : John Gibbon et sa femme Mary Hopkinson préparant l'IBM II, le second modèle réalisé et le premier à être utilisé sur un patient, 1953.

Illustration n°3 : Circuit classique de CEC. 1 : réservoir de cardiectomie, 2 : oxygénateur, 3 : filtre artériel, 4 : pompe principale.

Illustration n°4 : Circuit complet de CEC, bleu : circuit de sang désoxygéné, rouge : circuit du sang oxygéné, jaune : canule d'aspiration droite, vert : canule d'aspiration gauche, gris : circuit de cardioplegie.

Illustration n°5 : Potentiel d'action du cardiomyocyte.

Figure n°1 : Variation de la consommation d'oxygène du myocarde. W : cœur au travail, Fib : fibrillation ventriculaire, BNW : cœur en rythme sinusal pendant la CEC, 37 A : arrêt cardiaque à 37 degrés, 5 A : arrêt cardiaque à 5 degrés. (14)

Figure n°2 : Contenu myocardique en ATP, en lactates et en créatine phosphate (CP) au cours d'une ischémie myocardique chez le chien à 25 degrés. Les courbes représentent un cœur sans cardioplegie, un cœur avec cardioplegie sans histidine, et un cœur avec une cardioplegie à l'histidine (18).

Figure n°3 : Taux de relargage de créatinine kinase par des myocardiocytes de rats, 15 minutes après la reperfusion ayant suivie une ischémie de 30 minutes en normothermie et après une cardioplegie à la solution de Bretschneider contenant différentes concentrations de calcium (19).

Figure n°4 : Consommation en oxygène du myocarde à cœur battant en normothermie, à cœur arrêté en diastole et normothermie et à cœur arrêté en diastole associé à une hypothermie à 10 degrés.

Figure n°5 : Courbe de Hearson dans l'hypothermie et la protection myocardique.

Figure n°6 : Type de chirurgie réalisé, exprimé en pourcentage.

Figure n°7 : Cinétique de la troponinémie plasmatique pendant la période péri-opératoire.

Figure n°8 : Concentration maximale de troponinémie per-opératoire en fonction du temps de clampage aortique.

Figure n°9 : Cinétique de la lactatémie plasmatique pendant la période péri-opératoire.

Figure n°10 : Cinétique de la créatininémie plasmatique pendant la période péri-opératoire.

Tableau n°1 : Composition de la solution de Bretschneider.

Tableau n°2 : Composition de la solution HTK ou Custodiol.

Tableau n°3 : Composition de la solution de l'Hôpital de Saint-Thomas numéro 1 et numéro 2.

Tableau n°4 : Données démographiques.

Tableau n°5 : Procédures chirurgicales. PM = Plastie Mitrale, RVM = Remplacement Valvulaire Mitral, PT = Plastie Tricuspidie, RVT = Remplacement Valvulaire Tricuspidie, PAC = Pontage Aorto-Coronaire, RVA = Remplacement Valvulaire Aortique.

Tableau n°6 : Tableau récapitulatif des résultats per-opératoires.

Annexe n°1 : Caractéristiques des différentes études portant sur le Custodiol.

« C3PO » : Custodiol pour la Protection et la Préservation Péri- Opératoire du Myocarde en Chirurgie Cardiaque :

Introduction :

I. Historique de la chirurgie cardiaque :

La chirurgie cardiaque est une spécialité très récente, son essor à partir de la seconde moitié du vingtième siècle est permis par l'association du geste chirurgical à la circulation extra-corporelle (CEC). La connaissance des cardiopathies valvulaires et congénitales est acquise, leur accès à visée thérapeutique est difficile sur un cœur battant, rempli de sang et responsable de la perfusion du reste de l'organisme.

En 1810, Larrey s'approche timidement, mais le premier, des cavités cardiaques en réalisant un drainage péricardique. En 1886, Rehn, en Allemagne, brise la glace et rapporte le succès d'une suture de plaie de ventricule droit post-traumatique. La difficulté de suppléer la fonction de pompe cardiaque et les différents échecs de chirurgie à cœur fermé expliquent le retard de développement initial de la chirurgie cardiaque.

On se satisfait alors dans l'initiation à la chirurgie des gros vaisseaux. En 1938, Gross réalise la première ligature d'un canal artériel persistant, en 1943, Blalock poursuit avec la réalisation d'une anastomose aorto-pulmonaire et la réussite d'un shunt palliatif pour la tétralogie de Fallot. L'année suivante, en 1944, a eu lieu la première cure chirurgicale d'une coarctation aortique par Crafoord.

Finalement, c'est en s'inspirant des travaux d'un médecin physiologiste français, Jean Julien César Legallois qu'est progressivement apparu le concept de circulation extra-corporelle (CEC). Celui-ci s'intéressait à la perturbation des centres de la respiration en fonction des lésions cérébrales, induites chez des lapins, durant le XIXème siècle. Il s'est aperçu que la perfusion artificielle de carotides préalablement sectionnées n'entraînaient plus les lésions habituellement constatées et

permettait de conserver, entre autres, une ventilation spontanée. Il émet alors, sans se douter de l'impact de cette découverte, l'idée première d'une circulation extra-corporelle : « *Si le rôle du cœur pouvait être suppléer par une injection, que cette injection soit continue et régulière, ainsi pourrait être fournit une quantité suffisante de sang artériel, qu'il soit naturel ou artificiel ... alors la vie pourrait être maintenue indéfiniment* » (1).

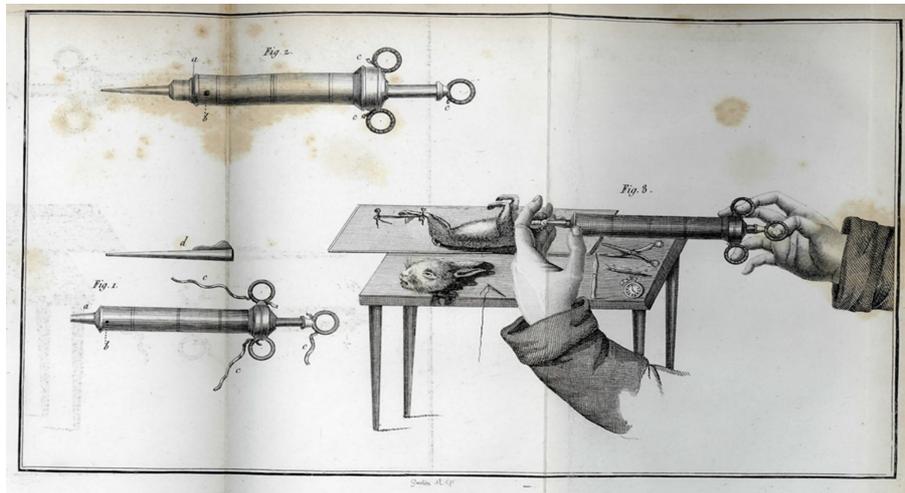


Illustration n°1 : Expériences sur le principe de la vie, Dr.Legallois, 1814.

En 1951, les équipes de Dennis et Spreng à Minneapolis ou encore de Dogliotti et Constantini à Turin échouent lors de leurs premières tentatives de chirurgie cardiaque sous CEC.

Enfin, en 1953, naît le premier succès de chirurgie à cœur ouvert sous circulation extra-corporelle, une cure de communication inter-auriculaire d'une durée de 45 minutes chez un patient de 18 ans réalisée par Gibbon à Philadelphie.

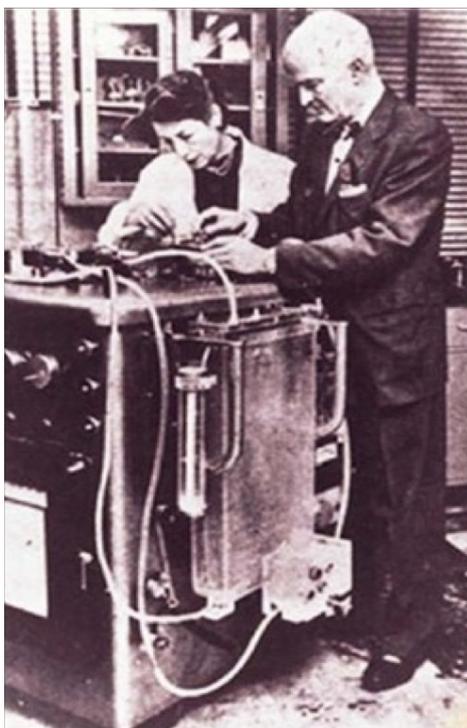


Illustration n°2 : John Gibbon et sa femme Mary Hopkinson préparant l'IBM II, le second modèle réalisé et le premier à être utilisé sur un patient, 1953.

En 1955, et avant de réaliser plus tard la première transplantation cardiaque en Europe, Dubost et son camarade Sprovieri, à cette époque, étaient déjà de grands précurseurs en réalisant la première chirurgie française utilisant un coeur-poumon artificiel.

II. Genèse du concept de protection myocardique :

A cette époque, la chirurgie cardiaque est possible, la perfusion des différents organes est permise par la CEC. Elle reste néanmoins limitée par le temps opératoire puisque la perfusion myocardique, elle, en revanche, est interrompue. Afin de limiter les lésions d'ischémie induites à l'organe que l'on souhaite initialement guérir, plusieurs techniques voient le jour.

L'hypothermie de surface puis systémique est la première technique de protection myocardique employée ; elle est l'oeuvre de Bigelow sur des cœurs de chiens en 1950 (2). On décrit aussi l'ischémie globale intermittente avec un déclampage aortique répété au cours du geste mais cette technique ne permet pas d'intervention sur l'aorte ni la valve aortique. La perfusion continue de sang dans la racine aortique et en intra-coronaire est également mise à l'essai. Ces techniques étaient à la fois imparfaites dans la protection du myocarde et dans l'offre faite aux chirurgiens de travailler à cœur battant sur un champ opératoire non exsangue.

En 1955, Melrose décrit et utilise pour la première fois la cardioplégie, une solution sanguine enrichie en potassium perfusée dans les coronaires et qui permet l'arrêt transitoire du cœur (3). Les intérêts de cette technique ne sont pas immédiatement perçus. En cause, une atteinte myocardique non négligeable avec de nombreux patients décédés en post-opératoire ainsi que des zones de nécrose myocardique mises en évidence lors d'autopsies animales.

Les travaux sur la cardioplégie continuent malgré cet échec et en 1970, le Dr. Bretschneider, un médecin physiologiste et chirurgien thoracique allemand, met au point la première solution de cardioplégie cristalloïde ou « cardioplégie blanche ». Solution à laquelle il donnera son nom et qui reste largement utilisée aujourd'hui, nous le reverrons. Plusieurs équipes développent également leurs travaux sur la cardioplégie cristalloïde, notamment Braimbridge, en 1977, qui donne naissance à une autre solution renommée : la solution de l'hôpital de Saint-Thomas (STH).

Enfin, Follette en 1978 et ensuite Buckberg en 1979 repensent l'idée du sang comme véhicule de la charge potassique, c'est la cardioplégie sanguine. Ce dernier, sera également l'un des premiers à rapporter la nécessité de ré-injections per-opératoires de solution de cardioplégie.

Ce sont ces découvertes qui ont permis le travail réalisé aujourd'hui en salle de chirurgie cardiaque.

Mais avant de détailler les mécanismes de défense contre l'ischémie myocardique, il faut rappeler quelques notions sur la performance mécanique permettant de prévenir l'ischémie systémique : la circulation extra-corporelle.

III. La circulation extra-corporelle :

A. Principe :

L'objectif de la CEC est de palier la fonction cardiaque et donc de remplacer le débit cardiaque dans l'équation du transport artériel en oxygène. Ainsi, elle doit assurer une pression de perfusion systémique suffisante aux organes périphériques, c'est la grande circulation.

Le shunt, et nous le reverrons ci-dessous, se réalise entre les cavités droites et l'aorte ascendante, on rappelle donc une seconde fonction majeure de la CEC qui est de combler la circulation pulmonaire, ou petite circulation, et de réaliser l'hématose d'un sang désoxygéné et carboxylé.

B. Matériel :

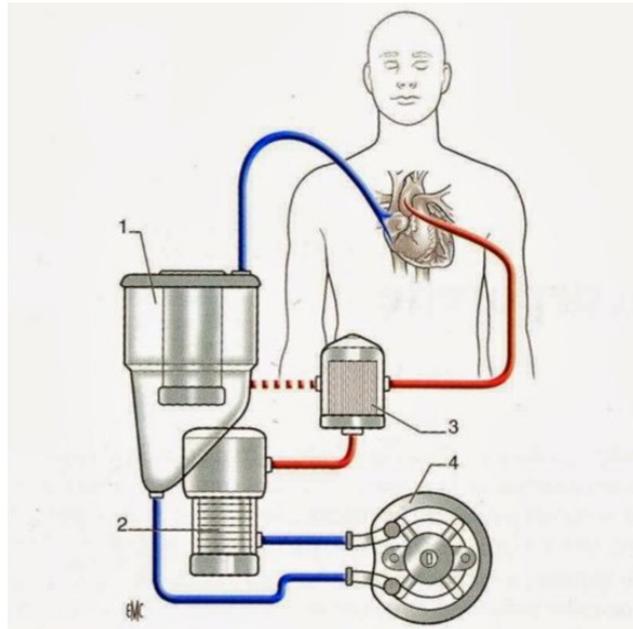


Illustration n°3 : Circuit classique de CEC. 1 : réservoir de cardiectomie, 2 : oxygénateur, 3 : filtre artériel, 4 : pompe principale.

i. Le réservoir de cardiectomie :

Il réceptionne et contient le sang veineux désoxygéné drainé par une ou deux canules veineuses situées respectivement dans l'oreillette droite ou les veines caves supérieure et inférieure.

ii. L'échangeur gazeux :

L'échangeur gazeux assure le rôle du poumon shunté, il est responsable de l'hématose et assure donc l'oxygénation et la décarboxylation du sang. Les oxygénateurs sont désormais tous à membrane : le sang circule dans un canal formé de deux membranes de part et d'autre desquelles est envoyé le mélange gazeux. Cette membrane est micro-poreuse, elle est perméable au gaz mais imperméable aux éléments constituant le sang. Ceci permet, au contraire des oxygénateurs à bulles qui existaient auparavant d'éviter le phénomène de bullage avec traumatisme et destruction des éléments figurés du sang mais aussi de diminuer le risque d'embolie gazeuse.

iii. L'échangeur thermique :

Il est le plus souvent couplé à l'oxygénateur et permet l'hypothermie puis le réchauffement systémique.

iv. La pompe principale :

Cette pompe est placée entre le réservoir veineux et l'oxygénateur. Elle assure la propulsion du sang au débit (2,4L/min/m²) et à la pression artérielle (PAM 60-90 mmHg) physiologique. Ce débit doit être modulable pour s'adapter aux différents patients, et au même patient lorsqu'en fin d'intervention la CEC ne doit plus remplacer le cœur mais seulement l'assister jusqu'à reprise d'une autonomie complète. Il existe deux modèles de pompes :

- La pompe à galet : elle fonctionne sur le principe de l'occlusion plus ou moins complète d'un tube souple par des galets rotatifs. Elle est insensible aux conditions de charge assurant un débit quel que soit le retour veineux, mais en induisant ainsi un risque de cavitation et d'embolie gazeuse artérielle. Cette pompe est également plus à risque d'hémolyse.
- La pompe centrifuge : propulsant le sang à l'aide d'une turbine rotative, tournant à haute vitesse et entraînée par un électro-aimant. Elle est moins traumatisante et moins emboligène, mais sensible aux conditions de charge. On l'utilise également et notamment dans les ECMO qui sont généralement conservées sur une durée prolongée ou indéterminée.

Ces deux pompes permettent désormais de rendre le débit d'ECMO pulsatile, l'objectif étant de se rapprocher idéalement du flux physiologique. Pour autant l'absence de différence mise en évidence sur l'intensité du syndrome inflammatoire et la dysfonction endothéliale potentiellement induites par un flux laminaire n'ont pas été prouvées. De plus, la diminution du risque thrombotique théorique minoré des pompes pulsatiles est pour l'instant d'un intérêt médiocre chez des patients sous anti-coagulation curative. Ces différents éléments rendent l'utilisation de ce mode pour le moment marginal (4).

v. Le circuit artériel :

La canule artérielle assure le retour du sang oxygéné dans l'aorte, en aval du clampage, par le biais d'une aortotomie ou dans une artère périphérique (fémorale ou sous clavière droite). Dans ce circuit artériel, on retrouve le filtre responsable de l'épuration des éventuelles bulles de l'oxygénateur et de toute autre particule dont la taille est supérieure à 40 micromètres.

vi. La pompe d'aspiration gauche :

La pompe d'aspiration gauche a pour rôle la vacuité du ventricule gauche et de la racine de l'aorte. En effet, en cas de drainage non complet par la canule droite dans l'oreillette droite, il peut persister soit un retour veineux pulmonaire, soit un flux de shunt droit en gauche en présence d'une communication anormale des cavités. On peut également observer un retour sanguin par les

veines bronchiques. Enfin, une fuite rétrograde est possible en cas d'insuffisance aortique.

En cas d'absence de drainage gauche, le risque est à la distension du ventricule gauche ce qui favorise l'apparition de lésions ischémiques par la majoration de la tension pariétale entraînant l'augmentation des besoins en oxygène associée à une diminution de la pression de perfusion capillaire.

vii. La pompe d'aspiration droite :

La pompe d'aspiration droite correspond quant à elle à la pompe d'aspiration du champ opératoire afin de le maintenir exsangue et propre.

Ces deux aspirations drainent vers un système de traitement permettant la reperfusion (Cellsaver). Si cette technique permet de limiter la perte sanguine associée au geste chirurgical, les aspirations restent traumatiques et participent à l'hémolyse, l'activation et la consommation des facteurs de la coagulation ainsi que la majoration du syndrome inflammatoire.

viii. Le circuit de cardioplégie :

Le circuit de cardioplégie permet d'injecter la solution choisie afin d'interrompre l'activité cardiaque. Cette perfusion peut atteindre le myocarde par différentes canulations : la racine aortique, la canulation coronaire directe, la voie rétrograde par le sinus coronaire ou encore par des pontages coronaires anciens ou récents.

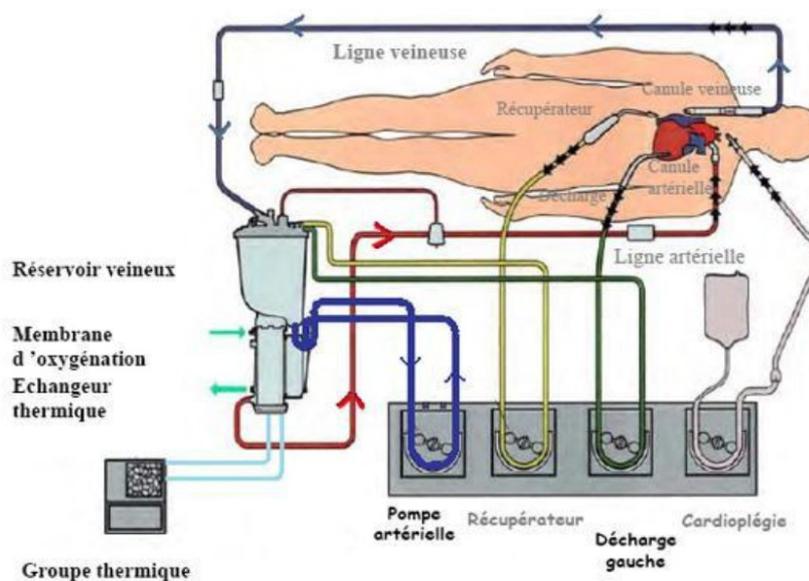


Illustration n°4 : Circuit complet de CEC, bleu : circuit de sang désoxygéné, rouge : circuit du sang oxygéné, jaune : canule d'aspiration droite, vert : canule d'aspiration gauche, gris : circuit de cardioplégie.

C. Les conséquences de la CEC :

Les modifications physio-pathologiques induites par la CEC seront retrouvées dans la circulation coronaire au moment de la reperfusion. Il paraît donc indispensable de les aborder puisqu'elles participent aux lésions myocardiques contre lesquelles luttent la cardioplégie.

i. L'hémodilution :

La principale complication de l'hémodilution correspond aux troubles de l'hémostase induits par la dilution des facteurs de la coagulation. Cette perturbation favorise les pertes sanguines per-opératoires et favorise la déglobulisation. La dilution participe également à la baisse de l'hématocrite. L'anémie est donc double, vraie et relative. L'hémodilution est proportionnelle au volume total de cardioplégie injecté qui dépend de la dose initiale et du volume de ré-injection nécessaire. Ce volume est différent selon le type de cardioplégie choisi.

ii. La perturbation des éléments figurés du sang :

Au cours de la CEC, le sang est victime de multiples traumatismes : le contact avec les structures non physiologiques à la biocompatibilité imparfaite, les canules d'aspiration, les galets, les bulles ... L'association de ces dommages conduit à une hémolyse, une activation et une agrégation plaquettaire majorant le risque de thrombose et de consommation des facteurs de la coagulation (5). On constate également l'activation et la démarginalisation des globules blancs ce qui favorise l'intensification du syndrome inflammatoire.

Les principaux responsables de ces perturbations restent le contact avec les structures étrangères et le contact avec l'air. Certaines pistes sont actuellement utilisées comme la pré-héparinisation du circuit conduisant à la diminution de l'agrégation plaquettaire et de la cascade de la coagulation (6). D'autres sont encore à la phase d'exploration comme l'utilisation de matériaux imprégnés de molécules anti-inflammatoires (facteur H inhibiteur de complément, phospholipides de membrane plaquettaire). Enfin, il est possible de minimiser les contacts avec l'air par l'utilisation notamment d'un réservoir veineux capable de se collaber en cas de diminution du volume de remplissage.

iii. Le bas-débit périphérique :

La circulation extra-corporelle est responsable d'une altération de l'oxygénation périphérique. Nous avons déjà vu une altération du transport artériel en oxygène par la diminution multi-factorielle de l'hémoglobine. Il faut y associer une sécrétion importante de catécholamines en réponse au stress chirurgical et à la CEC perturbant la micro-circulation périphérique.

En témoignent des arguments biologiques et notamment une élévation de la lactatémie, en faveur

de la présence d'une dysoxie tissulaire. Ce degré d'hypoxie varie selon les organes et on le retrouve particulièrement au niveau du tube digestif et de la circulation gastrique avec une baisse de débit de plus de 50% et au niveau splanchnique (7). Cette ischémie digestive est d'autant plus néfaste qu'elle s'associe à des épisodes de translocation bactérienne notamment de bactéries à Gram négatif responsable d'une aggravation de l'inflammation par la libération d'endotoxines telles que le LPS (lipopolysaccharide).

Enfin, ces bas débits vont être responsables de syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau de certains organes lors de la reprise d'une circulation cardiaque dont les conséquences se cumuleront à celles, semblables, retrouvées dans le myocarde que l'on étudiera ci-après.

iv. L'inflammation :

La circulation extra-corporelle va être responsable d'un véritable Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique (SIRS). Trois mécanismes principaux sont impliqués : les traumatismes de éléments figurés du sang contre les matériaux non bio-compatibles associés au traumatisme chirurgical, la libération d'endotoxines d'origine digestive et la survenue de micro-thromboses responsable de l'activation du complément. En effet, les différentes études retrouvent une élévation du taux de cytokines inflammatoires (IL1, IL6, TNFalpha) circulantes associée à des stigmates de l'activation du complément. Ceux-ci vont participer à l'activation des cellules de l'immunité cellulaire et humorale et produire un cercle vicieux dont l'intensité et la sévérité sont associées de manière quasiment linéaire à la durée de la CEC.

Ce SIRS sera secondairement aggravé en fin de procédure, par le syndrome de reperfusion associé de tous les organes ayant été soumis à un certain niveau de bas-débit au cours de la CEC.

iv. Le syndrome d'ischémie-reperfusion :

L'ischémie est classiquement définie par l'interruption ou par la réduction du débit sanguin en deçà d'un seuil critique dans un territoire vasculaire donné. L'ischémie correspond à une inadéquation entre, d'une part, les apports en oxygène et en substrats énergétiques et, d'autre part, les besoins de la cellule pour son fonctionnement et sa survie. Actuellement, la principale option thérapeutique offerte au clinicien consiste à restaurer le flux sanguin le plus rapidement possible dans les organes ischémiques. Cependant, si la reperfusion reste le seul moyen de « sauver » les organes soumis à l'ischémie, il est également admis qu'elle peut engendrer ou aggraver, de façon paradoxale, des lésions cellulaires.

A. Le métabolisme ischémique :

Les deux mécanismes principaux de la production énergétique en contexte ischémique sont la glycolyse anaérobie et la β -oxydation des acides gras. La diminution de la phosphorylation oxydative, mécanisme aérobie de production énergétique de la mitochondrie aboutit à la production d'acide lactique au terme de la glycolyse anaérobie. Cela entraîne une acidification du pH intra-cellulaire sans toutefois parvenir à produire suffisamment d'énergie pour le myocarde. La cellule va donc utiliser une seconde source énergétique, la lipolyse au travers de la bêta-oxydation des acides gras. Cette voie permet une production importante d'ATP mais reste consommatrice de l'oxygène intra-cellulaire. On se retrouve finalement dans une situation de cercle vicieux, où le déficit énergétique majore les lésions hypoxiques, d'où l'intérêt de diminuer au maximum le métabolisme et la consommation énergétique myocardique.

B. Les conséquences du déficit énergétique :

i. L'acidose intra-cellulaire :

D'une part, la glycolyse anaérobie aboutit à la production d'acide lactique, d'autre part, le métabolisme cellulaire résiduel aboutit à la production d'acide carbonique dont l'épuration circulatoire est suspendue. Enfin, l'activité des pompes Na^+/K^+ ATPases est diminuée et la concentration intra-cellulaire de Na^+ importante. Le mécanisme de régulation membranaire par pompes Na^+/H^+ permettant l'efflux d'ions H^+ est donc altéré et participe à l'acidification du pH dans le contexte de déficit énergétique.

L'acidification du pH, après épuisement des réserves des systèmes tampons, est inéluctable et participe au dysfonctionnement enzymatique global cellulaire.

ii. L'oedème intra-cellulaire :

Le principal responsable de l'oedème intra-cellulaire est l'élévation dans le cytosol de la concentration en ions Na^+ par diminution de l'activité Na^+/K^+ ATPase membranaire. L'hyperosmolarité intra-cellulaire induite va favoriser le transfert d'eau vers le milieu intra-cellulaire et entraîner de l'oedème.

iii. Le calcium intra-cellulaire :

L'hypercalcémie intra-cellulaire dépend de deux mécanismes. Le déficit énergétique va perturber les mécanismes actifs d'efflux et surtout de résorption par le réticulum sarcoplasmique du calcium cytosolaire. Secondairement, la pompe $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ qui permet l'efflux de calcium selon un gradient de concentration passif est également altérée.

L'élévation de la calcémie participe à l'hyper-osmolarité intra-cellulaire et à l'aggravation de l'oedème mais surtout, participe à l'activation d'enzymes lytiques comme les phospholipases, les protéases, etc ... Enfin l'augmentation massive de Ca^{2+} intra-cellulaire participe à l'ouverture des MPTP (mitochondrial permeability transition pore). La mitochondrie devient perméable, se gonfle, se rompt, et ses composants propres comme les radicaux libres sont relargués dans la cellule, où ils activent les caspases conduisant à la digestion des composants cellulaires et à l'apoptose. Vingt minutes suffisent à entraîner des foyers de nécrose myocardique irréversible (8).

C. Le syndrome de reperfusion :

Il existe un paradoxe de l'oxygène et, dans une moindre mesure, du calcium : alors que leur manque conduit à la nécrose ischémique, leur apport soudain à la cellule qui en a été privée déclenche une cascade d'évènements pathologiques qui s'avèrent plus graves que ne l'étaient les dégâts ischémiques. L'oedème cellulaire, la lésion des membranes et la libération d'enzymes cytotoxiques sont d'autant plus importants que le perfusé contient davantage d'oxygène et de calcium (8). La reperfusion après un épisode ischémique est supposée guérir les lésions myocardiques ; or, elle contribue à l'aggravation des dégâts cellulaires. Chez les patients coronariens obstrués, la reperfusion peut participer jusqu'à 40% de la taille finale de l'infarctus (9).

i. Le stress oxydatif :

a) Les espèces réactives de l'oxygène :

On conçoit difficilement que l'oxygène moléculaire, cet élément indispensable à la vie en aérobose, puisse exercer un effet nocif. Pourtant, au cours de l'ischémie, une déplétion en molécules anti-oxydantes naturelles s'installe. Elle s'associe, lors de la reperfusion et de l'arrivée d'oxygène à la production mitochondriale rapide de radicaux libres.

Les radicaux libres de l'oxygène (RLO) désignent des espèces chimiques oxygénées rendues extrêmement réactives par la présence d'un électron non apparié. Les principales espèces rencontrées en physiopathologie humaine sont l'anion superoxyde O_2^- et le radical hydroxyl $OH\cdot$. Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , n'est pas à proprement parlé un radical libre de part l'absence d'électron non apparié mais est considéré comme une espèce toxique dérivée de l'oxygène de part sa capacité à produire des radicaux libres en présence d'autres molécules, notamment le fer.

La production de radicaux libres est un phénomène permanent, l'essentiel de cette production étant associé au métabolisme cellulaire de l'oxygène. On estime qu'environ 2 à 5 % de l'oxygène utilisé par la chaîne respiratoire mitochondriale fait l'objet d'une réduction monovalente qui s'accompagne d'une production d'anions superoxydes. La production de radicaux libres oxygénés est donc un phénomène continu et physiologique. Dans certaines situations pathologiques,

notamment l'ischémie-reperfusion, la chaîne respiratoire mitochondriale peut être altérée et la production radicalaire accrue.

b) Les mécanismes lésionnels des RLO :

La production excessive de RLO au cours des premières minutes de reperfusion est responsable de l'altération de la structure ou de la fonction de différents constituants cellulaires. L'oxydation des acides nucléiques entraîne une absence ou une perturbation de la synthèse protéique. L'oxydation protéique va quand à elle dénaturer ou déstructurer des protéines et altérer leur fonction.

Parmi les nombreuses cibles cellulaires des RLO, les protéines responsables de l'homéostasie calcique cellulaire au niveau membranaire sont fortement atteintes. Notamment, l'oxydation des pompes Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique. La production de RLO au cours de la reperfusion est ainsi associée à une aggravation de la surcharge calcique intracellulaire.

De plus, l'oxydation lipidique et notamment l'atteinte des phospholipides membranaires entraîne des perturbations de la perméabilité allant jusqu'à la destruction membranaire des cardiomyocytes.

Enfin, les RLO participent à l'attraction et l'activation des cellules pro-inflammatoires comme les monocytes et les polynucléaires neutrophiles.

c) Les mécanismes de défense envers les RLO :

Les superoxydes dismutases constituent la première ligne de protection contre les dérivés radicalaires de l'oxygène. Elles catalysent, en présence d'ions H^+ , la transformation de l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène, empêchant ainsi la coexistence de ces deux espèces radicalaires. Leur action doit être couplée à celle d'enzymes qui dégradent le peroxyde d'hydrogène comme la catalase ou la glutathion-peroxydase, afin de prévenir l'augmentation des concentrations en H_2O_2 .

L'acide ascorbique, plus connu sous le nom de vitamine C est généralement considéré comme l'antioxydant hydrosoluble le plus efficace du plasma humain. L'ascorbate est capable de céder un électron à pratiquement tous les radicaux libres pouvant intervenir dans notre système biologique. La monoxydation de l'acide ascorbique conduit à la formation de son dérivé radicalaire, le radical ascorbyl, ce dernier est peu réactif vis-à-vis des constituants cellulaires et réagit avec lui-même pour former les acides ascorbiques et déhydro-ascorbiques. L'acide ascorbique ainsi formé peut à nouveau participer à des réactions de détoxification radicalaire.

La vitamine E, représentée en majorité par l'alpha-tocophérol, est un composé antioxydant puissant, notamment du fait de son caractère lipophile qui lui permet d'agir au site même de la peroxydation lipidique membranaire.

Les métaux de transition comme le fer ou le cuivre sont souvent impliqués dans de nombreuses réactions radicalaires produisant des espèces très réactives. C'est pourquoi les formes de stockage et de transport de ces métaux peuvent être considérées comme des défenses anti-oxydantes. Ainsi, la formation de complexes de certaines molécules avec les métaux de transition permet d'inhiber les réactions aboutissant à la formation de radical hydroxyl. C'est le cas par exemple de composés utilisés en clinique tels que la déféroxamine.

Différents niveaux d'action sont accessibles et l'association de composés permet de limiter le stress oxydatif. Les antioxydants permettent de capter et de rendre inoffensifs ces radicaux libres comme nous venons de le constater.

Enfin, le contrôle de la pression partielle en O₂ est un principe à respecter afin de prévenir la production massive et excessive de radicaux libres au cours de la reperfusion..

ii. La dysfonction endothéliale :

Tout d'abord, en situation d'hypoxie ou en cas de syndrome inflammatoire, on observe une diminution de l'expression de la NO synthase et une diminution de production de NO. Ensuite, au cours de la reperfusion, on assiste à une dégradation rapide de du stock de NO par les RLO et notamment l'ion superoxyde.

Ce déficit en NO conduit à des troubles de la vasomotricité et une altération de la perfusion au niveau des différentes couches du myocarde. On retrouve également une altération des signaux endothéliaux et la perturbation des interactions avec les éléments figurés du sang. L'agrégation plaquettaire et le risque thrombotique sont accrus. Finalement, la production de signaux inflammatoires favorise la diapédèse leucocytaire qui participe à la production de RLO (10).

Une des solutions proposées pour palier à ce déficit est la supplémentation en précurseurs de la NO-synthase comme la L-arginine. Des essais ont été menés avec des résultats encourageants, avec des solutions de cardioplégie enrichies en L-arginine et qui montraient une moindre expression d'enzymes de souffrance myocardique en post-opératoire (11).

iii. Le phénomène de « stone-heart » :

Nous avons déjà observé la toxicité calcique intra-cellulaire qui participe à l'apoptose cellulaire par destruction mitochondriale. Cette toxicité s'installe durant l'ischémie et est favorisée par l'entrée massive de calcium au cours de la reperfusion.

Il est possible d'assister, en dehors de la survenue d'une nécrose du tissu myocardique, à un phénomène de « stone-heart » au cours de la reperfusion. Celui-ci correspond à une contracture

irréductible des cardiomyocytes et un myocarde figé en sortie de CEC. Le massage cardiaque est inefficace, l'index cardiaque est effondré en l'absence de CEC (12). Ce phénomène est lié à un influx calcique majeur intra-cellulaire au cours de la reperfusion qui, associé à la reprise de production d'ATP, va provoquer l'activation irréductible du sarcolemme et des ponts d'actine myosine (13).

v. La cardioplégie :

Melrose déclarait en 1955 : « *Le but des chirurgiens cardiaques est de corriger les malformations cardiaques grâce à une vision directe de celles-ci, sans être pressés par le temps. Pour ce faire, différentes méthodes ont été développées pour disposer d'un champ opératoire dépourvu de sang et pour éviter tout embole gazeux.... La contribution la plus importante consisterait à pouvoir arrêter et relancer le cœur à tout moment, sans souffrance durant cette absence de perfusion coronaire* ».

Dès 1955, Melrose dictait les grands principes de la cardioplégie. Une solution capable d'arrêter le cœur rapidement afin de pouvoir pratiquer la chirurgie dans de bonnes conditions. Ensuite, une protection per-opératoire passant par la prévention du syndrome d'ischémie-reperfusion. Enfin, une reprise d'activité cardiaque rapide à la fin de l'intervention nécessaire au sevrage de la CEC.

Pour comprendre les différents mécanismes utilisés par les solutions de cardioplégie afin d'arrêter l'activité électro-mécanique du cœur, il est nécessaire d'aborder premièrement, la mécanique physiologique du myocarde.

A. Physiologie du cardiomyocyte :

Les cardiomyocytes sont entourés d'une membrane cellulaire, qui régit le transfert d'ions par des mécanismes actifs et responsables de gradients de concentration de part et d'autre de la membrane. Ainsi, le sodium et le calcium ont une concentration extra-cellulaire beaucoup plus importante qu'en intra-cellulaire. Au contraire, la concentration de potassium intra-cellulaire est jusqu'à 30 fois supérieure à celle du milieu extra-cellulaire.

Ces différences de concentration aboutissent à des différences de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire du fait de la charge électrique associée à chaque ion. Au repos, l'intérieur de la cellule est chargée négativement avec une différence de potentiel de moins 90 mV.

Lorsque la cellule est excitée par un stimulus électrique, des modifications transitoires de la membrane vont aboutir à une entrée brutale de sodium, suivie d'une entrée de calcium et d'une

sortie de potassium. La différence de potentiel passe alors de -90mV à environ +20mV. C'est le potentiel d'action.

Le potentiel d'action peut être divisé en plusieurs phases, cinq au total, correspondant approximativement chacune au mouvement d'un ion.

La phase 0 : la dépolarisation, correspond à une entrée rapide de sodium par un canal sodique.

La phase 1 : la repolarisation partielle est due à un courant potassique sortant.

La phase 2 : la phase de plateau du potentiel d'action est entretenue par une entrée intracellulaire de calcium.

La phase 3 : la repolarisation est liée principalement à la sortie de potassium par les canaux potassiques.

La phase 4 : la phase de repos où la pompe $3Na^+/2K^+$ ATPase tend à accumuler le potassium à l'intérieur de la cellule et à expulser le sodium à l'extérieur. Elle est ainsi responsable en grande partie de la restauration du potentiel de repos. Dans le même temps, les pompes Ca^{2+} -ATPase évacuent le calcium du cytoplasme. Une modeste part est évacuée dans le milieu extra-cellulaire mais la principale pompe Ca^{2+} -ATPase du myocyte reste la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique intra-cellulaire.

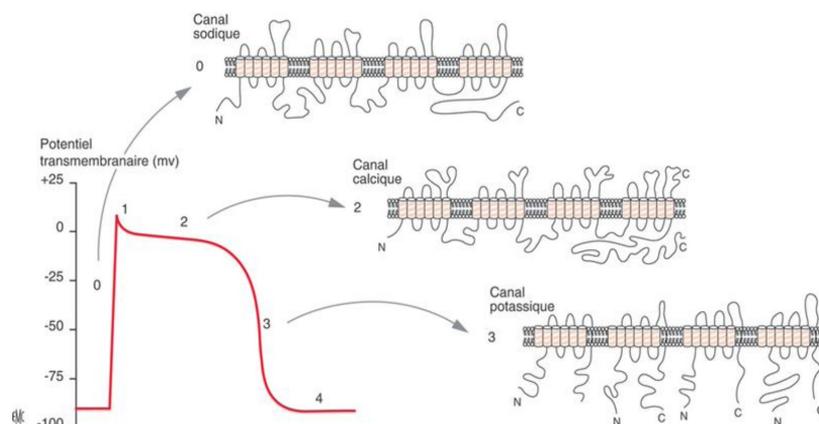


Illustration n°5 : Potentiel d'action du cardiomyocyte.

B. Les rôles de la cardioplégie :

Les besoins énergétiques du myocarde sont sous la dépendance de trois variables : le travail myocardique, la tension pariétale et les pompes ATPase. La tension pariétale doit être maintenue au minimum par la surveillance chirurgicale et la canule d'aspiration gauche. La consommation des pompes ATPase semble plus difficile à réguler, pour autant, la réduction maximale du métabolisme myocardique constitue une des mesures les plus efficaces. Enfin, en dehors de situations

particulières, il est désormais admis qu'une protection myocardique induite par l'arrêt cardiaque en diastole d'origine cardioplégique reste le moyen le plus efficace pour diminuer les besoins énergétiques du myocarde.

i. L'arrêt cardiaque en diastole :

La consommation en oxygène du cœur se contractant à son rythme de base est d'environ 10 mL/100g/min. Lorsqu'il fibrille, elle descend à 8 mL/100 g/min. Lorsqu'il bat sans produire de travail éjectionnel pendant la CEC, le cœur ne consomme que 5 mL/100 g/min, soit la moitié de ce qu'il utilise normalement. Enfin, l'arrêt cardiaque en diastole par le potassium réduit la consommation d'O₂ à environ 1 mL/100 g/min en normothermie soit environ 10% de la consommation énergétique habituelle.

Cette résiduelle de consommation correspond au métabolisme de base de la cellule. C'est ce métabolisme qui, s'il se prolonge, sera à terme responsable d'ischémie par la consommation de l'oxygène et des substrats énergétiques. Il reste néanmoins indispensable à la survie de la cellule durant l'absence de perfusion et c'est lui qui permet à la souffrance cellulaire myocardique d'être réversible lors de la récupération du flux coronaire.

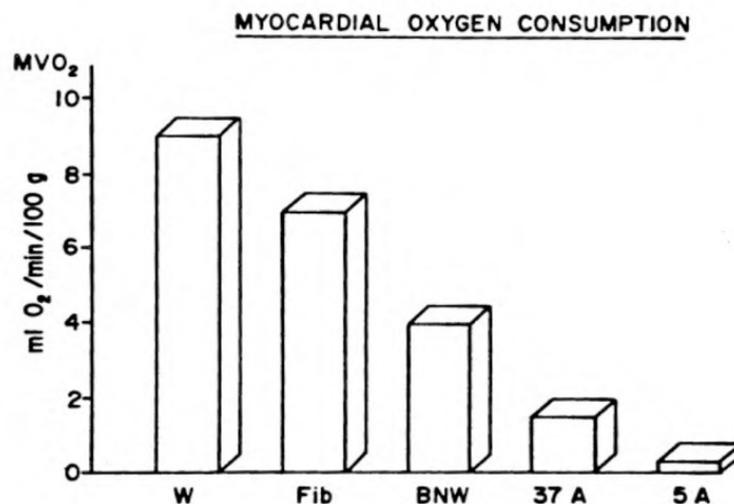


Figure n°1 : Variation de la consommation d'oxygène du myocarde. W : cœur au travail, Fib : fibrillation ventriculaire, BNW : cœur en rythme sinusal pendant la CEC, 37 A : arrêt cardiaque à 37 degrés, 5 A : arrêt cardiaque à 5 degrés (14).

Les solutions de cardioplégie permettent un arrêt du cœur en diastole selon différentes méthodes. La technique de Melrose et de la première solution de cardioplégie par l'utilisation de solution enrichie en potassium sont toujours d'actualité. Les concentrations en ions K⁺ varient de 15 à 25

mmol/L. La surcharge potassique induite va majorer la charge électrique intra-cellulaire du cardiomyocyte. Ceci va modifier le potentiel de repos de la cellule jusqu'à 50 mv, ce qui dépasse le potentiel d'action habituel de la cellule. Le repolarisation est impossible par la richesse du milieu extra-cellulaire en potassium et l'absence d'efflux de potassium par la cellule. On se trouve donc dans une situation d'arrêt cardiaque en diastole à cellules dépolarisées.

Soit par l'utilisation de solutions pauvres en sodium, le gradient de concentration du sodium des l'extra-cellulaire vers l'intra-cellulaire est abaissé. Les canaux sodiques sont inhibés par la modification du gradient électro-chimique. On se retrouve dans une situation d'arrêt cardiaque en diastole hyper-polarisé. Dans les deux situations, la phase 0 du potentiel d'action est inhibée, la phase 2 également et l'entrée de calcium ne se fait plus, la contraction myocardique n'a pas lieu.

ii. Les mesures associées pour la protection myocardique

Un certain nombre de composés sont adjoints à l'agent cardioprotecteur afin d'optimiser la cardioprotection en ciblant plus particulièrement les mécanismes impliqués dans le syndrome d'ischémie-reperfusion.

a) La préservation de l'équilibre acido-basique :

Au cours de l'ischémie, le métabolisme anaérobie est responsable de la production d'acide lactique, l'épuration du CO₂ issue du métabolisme résiduel est abaissée, enfin, l'efflux de protons par la pompe Na⁺/H⁺ est diminué. Ces trois mécanismes concourent à la diminution du pH intra-cellulaire et aux perturbations enzymatiques associées.

Les solutions sont, pour la plupart, constituées de systèmes tampon sensiblement comparable à ceux présents dans le sang : les bicarbonates (HCO₃⁻) notamment, les phosphates (PO₄⁻). Les cardioprotecteurs sanguins n'ont, en général, pas de supplémentation en molécules anti-acides. On leur connaît, de plus, une protection contre l'acidification du pH par l'albumine ou encore par l'effet Bohr de l'hémoglobine qui permet de fixer le CO₂ en cas de diminution de la pression artérielle partielle en O₂.

Il faut en revanche savoir que ces systèmes enzymatiques pour la majeure partie fonctionnent de manière optimale en normothermie. L'efficacité en condition d'hypothermie, qui, on le verra, participe à la protection myocardique, est altérée notamment pour le système de tampon aux bicarbonates. C'est pourquoi la plupart des cardioprotecteurs dits « froids » bénéficient d'une solution enrichie en histidine. Cette molécule permet la fixation de protons par les deux molécules d'ammoniac (NH₃) de son cycle imidazole.

b) La prévention de l'oedème intra-cellulaire :

Afin de prévenir l'oedème induit par le syndrome d'ischémie-reperfusion, les solutions de cardioplégie appartiendront au groupe des solutions hyperosmolaires. Les molécules principalement utilisées afin de majorer l'osmolarité de la solution sont le sodium, le mannitol, l'HES (Hydroxy-Ethyl-Starch), le lactobionate ou encore le raffinose.

c) La stabilisation des membranes cellulaires :

C'est, par exemple, le rôle du tryptophane dans la solution de Bretschneider, qui est un constituant protidique important de la membrane cellulaire et qui joue un rôle d'ancre dans cette membrane permettant la stabilité et la bonne orientation des différents segments des protéines transmembranaires (15).

d) La lutte contre le stress oxydatif :

Le NO permet, nous l'avons vu plus haut, de prévenir une partie de la dysfonction endothéliale et ainsi de limiter la réduction du flux coronaire induite mais également de limiter la production de RLO. Il possède donc une double action protectrice. La diminution de production du NO au cours de l'ischémie peut être contre-balançée par l'utilisation de L-arginine, substrat majeur de la NO-synthase, comme nous l'avons déjà vu. Ces résultats ont entraîné son utilisation croissante dans les solutions de cardioplégie afin d'améliorer la qualité de la cardioprotection.

D'autres solutions de cardioplégie utilisent par exemple l'adjonction de glutathion, qui par l'intermédiaire de la glutathion peroxydase, permet de réduire des espèces réactives de l'oxygène telle que l'ion peroxyde.

Enfin, la déféroxamine, un chélateur des ions fer qui a également été étudiée pour ses propriétés anti-oxydantes, permet de diminuer l'interaction des métaux de transition (Fe, Cu) avec l'anion superoxyde ou le peroxyde d'hydrogène et ainsi de diminuer la formation de radicaux hydroxyl au fort pouvoir oxydatif.

C. Les modalités de perfusion de la cardioplégie :

i. La canulation de la racine aortique :

C'est la voie classique, la pression de perfusion dans la racine aortique autour de 70 à 150 mmHg permet la fermeture des cusps aortiques et la perfusion coronaire. L'obstacle principal à ce type de canulation est l'absence de continence des cusps aortiques. Ce trouble de la continence s'observe principalement dans les situations d'insuffisance aortique mais aussi lors d'éventuelles manipulations et torsions cardiaques per-opératoires. Ce mode de canulation nécessite donc des

chirurgies en position anatomique du cœur.

En cas de trouble de la continence aortique, deux problèmes peuvent être observés. D'une part, une protection myocardique inadéquate par fuite extra-coronarienne de la solution de cardioplégie dans le ventricule gauche. D'autre part, une dilatation du ventricule gauche responsable de lésions myocardiques d'ischémie sur majoration de la tension pariétale.

ii. La canulation coronarienne directe :

Cette technique nécessite l'emploi des canules de Spencer et est principalement utilisée dans la chirurgie avec ouverture de la valve aortique et donc dans la chirurgie de remplacement de celle-ci. On l'utilise également en cas d'insuffisance aortique majeure ou encore en cas de dissection aortique. Elle présente le risque principal d'embolisation distale de plaques athéromateuses lorsque la canule pénètre l'ostium coronarien. La pression de perfusion est la même que dans la canulation de la racine aortique.

Pour ces deux modes de canulations, aortique ou coronaire, la répartition de la solution de cardioplégie est dépendante de la vascularisation et peut s'avérer imparfaite en cas de sténoses sévères chez le patient coronarien.

iii. La canulation rétrograde :

La canulation rétrograde correspond à une perfusion par le réseau veineux cardiaque. Cette technique permet de s'affranchir, chez des patients sévèrement coronariens, de sténoses proximales empêchant d'atteindre les territoires distaux.

Il en existe deux techniques : soit la perfusion sélective du sinus coronaire après ouverture de l'oreillette droite, soit la perfusion de toute l'oreillette droite et l'influx rétrograde induit du sinus coronaire après obstruction des voies caves par un laquage de celles-ci.

Le principal écueil de cette voie serait la protection parfois incomplète du myocarde et notamment du ventricule droit lors de la perfusion du sinus coronaire. En effet, le drainage veineux du ventricule droit se réalise par les veines cardiaques accessoires et les veines de Thébésius qui se jettent directement dans les cavités cardiaques sans être drainées par le sinus coronaire.

La pression de perfusion doit également être diminuée, entre 30 et 40 mmHg afin de prévenir le risque d'hématome qui conduirait à une obstruction de la voie rétrograde et la nécessité de changer de voie de cardioplégie en per-opératoire.

iv. La canulation anastomotique :

Il est possible après réalisation d'un pontage coronaire de réaliser une cardioplégie sur ce néo-

réseau vasculaire via la perfusion des greffons veineux dès que l'anastomose distale est réalisée. Cette technique est également réalisable sur des pontages anciens si ceux-ci sont toujours perméables.

D. Les modalités de ré-injection :

La circulation collatérale non coronaire, notamment péricardique, est responsable d'un lavage progressif du lit coronaire au cours du clampage. Il en résulte un affaiblissement progressif des capacités de cardioprotection du soluté de cardioplégie. Au maximum, ce lavage progressif va aboutir à une reprise de l'activité électromécanique du cœur.

Les modalités de ré-injection sont définies par deux règles, la durée de l'intervention et la durée d'efficacité de la solution de cardioplégie. Si celle-ci est inférieure au temps chirurgical, alors la ré-injection est indispensable afin de préserver la fonction myocardique. À ces deux principes de base s'ajoute la consommation en énergie du myocarde. Il est démontré qu'en situation d'hypothermie par exemple, les intervalles de ré-injection peuvent être allongés sans différence sur la souffrance myocardique au décours (16).

La durée d'efficacité est normalement connue et il est nécessaire d'anticiper une reprise d'activité myocardique et de prévenir cette reprise par une ré-injection systématique à intervalles déterminés. La variation inter-individuelle peut modifier ces intervalles. La constatation d'une reprise d'activité clinique cardiaque sur le champ opératoire, même si elle est incomplète avec des mouvements de reptation ou encore si elle ne touche que les oreillettes doit conduire à une ré-injection. La constatation d'une activité électrique sur le scope où une simple trémulation de la ligne de base peut traduire une fibrillation infra-clinique et doit conduire à la même prise en charge.

VI. Les solutions de cardioplégie :

A. Les cardioplégies cristalloïdes :

Les solutions cristalloïdes représentent le fondement de la cardioplégie. Elles se sont développées, depuis les injections de solutions potassiques de 1950, afin d'optimiser l'arrêt électro-mécanique cardiaque et la prévention du syndrome de reperfusion.

Elles se scindent en deux groupes : les cardioplégies intra-cellulaires comme la solution de Bretschneider, le Custodiol et les cardioplégies extra-cellulaires comme la solution de Saint-Thomas, le Plegisol.

i. La cardioplégie intra-cellulaire :

La cardioplégie intra-cellulaire se définit par une composition ionique se rapprochant de celle du cytosol, à la différence des cardioplégies extra-cellulaires, plus proches de la composition plasmatique. La cardioplégie intra-cellulaire entraîne un arrêt électrique et clinique du cœur par hyperpolarisation du cardiomyocyte. La faible teneur en sodium inactive les canaux sodiques entrant et le potentiel d'action est impossible, bloqué dès la phase 0.

L'intérêt majeur de cette technique de cardioplégie est l'allongement de la durée d'action de la solution entre 2 et 3 heures (17) contre environ 30 minutes pour les cardioplégies extra-cellulaires et sanguines. Cette durée est liée à la nécessité pour le cardiomyocyte de re-créeer un gradient électro-chimique de sodium de chaque côté de la membrane.

Ceci permet de diminuer le taux de ré-injection de solution de cardioplégie et ainsi de raccourcir à la fois le temps opératoire et à la fois le temps de CEC, dont on a vu que la sévérité des effets indésirables apparaissaient intimement liée à la durée de celle-ci. Cela représente également un atout dans les chirurgies pour lesquelles l'abord coronaire n'apparaît pas spontanément dans le champ opératoire et nécessite des mobilisations cardiaques afin d'y procéder comme les chirurgies de valve mitrale, les chirurgies par voie mini-invasive ou encore les chirurgies de l'aorte ascendante.

Enfin, ces concentrations ioniques faibles majorent le trou osmotique de la solution qui pourra être compensé par des concentrations plus importantes de molécules capables de prévenir l'acidification du pH, la formation de l'oedème cellulaire ou encore le stress oxydatif.

a) La solution de Bretschneider :

C'est donc en 1970 que ce chirurgien allemand met au point la première solution de cardioplégie intra-cellulaire. La composition initiale est épurée, cantonnée au plus simple objectif : arrêter le cœur en diastole. On retrouve ainsi la concentration basse en sodium permettant l'hyperpolarisation cellulaire. Le potassium, le magnésium et la procaïne participent, dans une moindre mesure, à la bonne efficacité de l'arrêt électro-mécanique. Le mannitol était déjà présent, afin de prévenir l'oedème cellulaire par son pouvoir osmotique.

Component (mM)	BR no 3
NaCl	12
NaHCO ₃	
KCL	10
MgCl ₂	2
CaCl ₂	
Procaine-HCl	7.4
Mannitol	239
Histidine	
Histidine-HCl	
Tryptophan	
α-ketoglutarate	
pH	5.5–7.0
Osmolality (mOsm/Kg H ₂ O)	290 (320)

Tableau n°1 : Composition de la solution de Bretschneider.

Puis la solution de Bretschneider va s'étoffer de molécules qui vont permettre de mieux tolérer l'ischémie, d'améliorer le pronostic post-opératoire des patients de chirurgie cardiaque et enfin de raccourcir les durées de séjour (17).

b) Histidine-Tryptophane-Kétoglutarare solution ou Custodiol :

Le Custodiol correspond à la solution de Bretschneider améliorée par l'introduction de différentes molécules permettant d'optimiser la protection myocardique ainsi que l'arrêt électro-mécanique du cœur.

Component (mM)	BR no 3	BR-HTK
NaCl	12	18
NaHCO ₃		
KCL	10	10
MgCl ₂	2	4
CaCl ₂		0.02
Procaine-HCl	7.4	
Mannitol	239	33
Histidine		180
Histidine-HCl		18
Tryptophan		2
α-ketoglutarate		1
pH	5.5–7.0	7.1 (25°C)
Osmolality (mOsm/Kg H ₂ O)	290 (320)	280 (302)

Tableau n°2 : Composition de la solution HTK ou Custodiol.

- **L'histidine :**

L'histidine correspond à un acide aminé essentiel nécessaire à la synthèse protéique chez l'être humain. Dans la solution, elle est utilisée pour son pouvoir alcalin et sa capacité de pouvoir tampon des protons libérés, par les deux molécules d'ammoniac (NH₃) de son cycle imidazole.

C'est également l'une des rares molécules à conserver son système tampon à basse température et qui permet de travailler dans conditions de cardioplégie froide, que nous reverrons par la suite.

L'ajout des molécules à visée de prévention du syndrome d'ischémie-reperfusion était fondé sur des bases physiopathologiques solides, mais également confirmées à posteriori par des études expérimentales. Notamment pour l'histidine avec la comparaison du taux d'ATP et de lactates dans trois groupes de cœurs de chiens soumis à une ischémie à 25° soit sans cardioplégie, soit avec la solution de Bretschneider de base, soit avec cette même solution mais contenant cette fois-ci, de l'histidine. Ceux-ci permettent de constater que l'adjonction d'histidine permet de limiter l'acidose induite avec une lactatémie qui croît moins rapidement. En regard, la consommation d'ATP apparaît également diminuée.

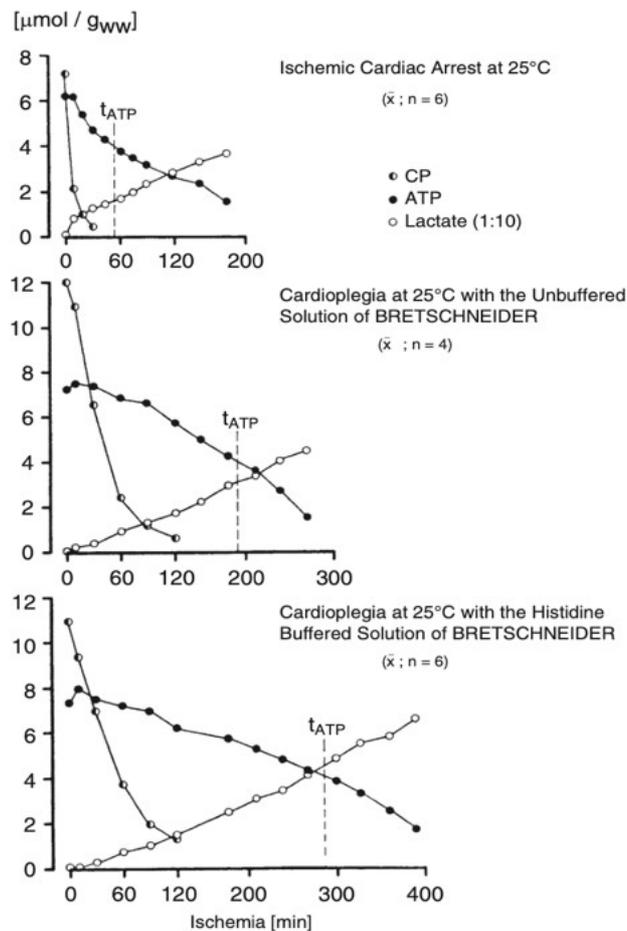


Figure n°2 : Contenu myocardique en ATP, en lactates et en créatine phosphate (CP) au cours d'une ischémie myocardique chez le chien à 25 degrés. Les graphiques représentent un cœur sans cardioplégie, un cœur avec cardioplégie sans histidine, et un cœur avec une cardioplégie à l'histidine (18).

- **Le tryptophane :**

Le tryptophane est également un acide aminé essentiel, il possède quand à lui un rôle de stabilisateur de membrane dans la solution.

- **Le kétoglutarate :**

Le kétoglutarate ou alpha-cétoglutarate correspond à une molécule intermédiaire du cycle de Krebs et permet de favoriser la synthèse d'ATP et ainsi de diminuer la carence en ATP induite par l'hypoxie au cours de l'ischémie.

- **Le mannitol :**

Le mannitol est un osmol majeur permettant de rendre la solution légèrement hyper-osmolaire au plasma et de diminuer l'œdème cellulaire induit.

- **Le magnésium :**

La composition initiale contenait notamment de la procaine, un inhibiteur des canaux sodiques afin d'assurer l'absence de potentiel d'action dans les cellules cardiaques et la bonne protection myocardique. La concentration de magnésium a été augmenté afin de potentialiser les effets du potassium à la concentration de 10 mmol/L et de pouvoir se passer de la procaine.

- **Le calcium :**

Le calcium est nécessaire pour conserver une structure membranaire et une fonction cellulaire efficaces. Il apparaît donc nécessaire d'en apporter une certaine quantité à la cellule. D'autant plus qu'en cas de carence extrême, c'est le flux entrant de calcium au cours de la reperfusion lié à un gradient de concentration trop important qui peut donner un phénomène de « stone-heart ».

En excès, celui-ci conduit à la mort cellulaire en participant à l'ouverture des pores de perméabilité mitochondriales. C'est le paradoxe calcique.

Ainsi, le taux de calcium optimal dans la solution de Bretschneider a fait l'objet d'une étude observant le relargage de la créatinine kinase de myocarde de rats. Ceux-ci sont soumis à l'ischémie et bénéficient d'une cardioplégie par la solution de Bretschneider composée de différentes concentrations en calcium.

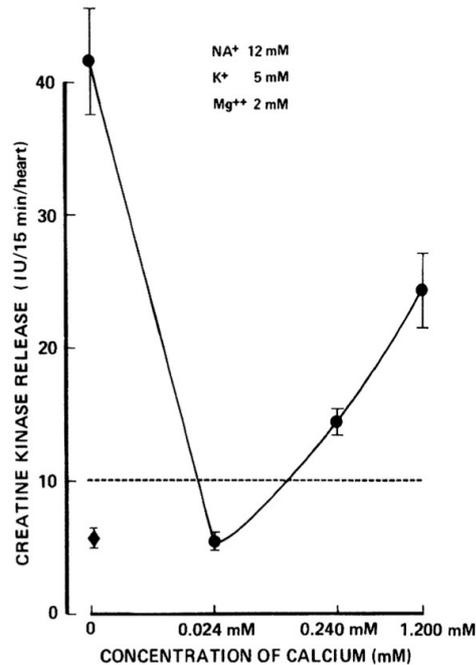


Figure n°3 : Taux de relargage de créatine kinase par des myocardes de rats, 15 minutes après la reperfusion ayant suivie une ischémie de 30 minutes en normothermie et après une cardioplégie à la solution de Bretschneider contenant différentes concentrations de calcium (19).

ii. La cardioplégie extra-cellulaire :

La solution emblématique extra-cellulaire est la solution mise au point à l'hôpital de Saint-Thomas autrement nommé Plegisol. Les solutés extra-cellulaires se rapprochent de la composition ionique plasmatique si ce n'est une concentration potassique élevée entre 15 et 25 mmol/L. Ceci, en association avec une concentration en magnésium également importante qui permet d'optimiser la plégie cardiaque.

L'augmentation de la concentration de potassium extracellulaire majore le potentiel de repos de la cellule et finit par la dépolariser. Ce phénomène inactive les canaux sodiques et stoppe la formation d'un potentiel d'action membranaire. Le coeur reste en diastole, dépolarisé jusqu'à ce que la concentration en K⁺ soit suffisamment diminuée pour permettre la naissance d'un nouveau potentiel d'action.

L'osmolarité est quand à elle essentiellement apportée par le sodium. Le calcium est présent dans une proportion non négligeable, prévenant le risque de paradoxe calcique mais à des concentrations pouvant favoriser l'élévation de la calcémie intra-cytosolique et les lésions cellulaires. Les bicarbonates sont associés pour le rôle tampon en normothermie mais en rappelant les limites de leur efficacité en contexte hypothermique.

Malgré la simplicité de sa composition, la solution du Saint-Thomas Hospital (STH) a démontré un effet cardioprotecteur satisfaisant, ce qui en a fait la solution cristalloïde la plus utilisée de part le monde. Cependant, à l'heure actuelle, le développement et l'amélioration des solutions de cardioplégie cristalloïdes et sanguines participent à la diminution de son utilisation.

Enfin, le Plegisol possède une durée d'action plus courte avec environ 30 minutes de cardioprotection satisfaisante avant la nécessité d'une réinjection.

Component (mM)	STH-1	STH-2
NaCl	144	120
NaHCO ₃		10
KCL	20	16
MgCl ₂	16	16
CaCl ₂	2.2	1.2
Procaine-HCl	1	
Mannitol		
Histidine		
Histidine-HCl		
Tryptophan		
α-ketoglutarate		
pH	5.5–7.0	7.8
Osmolality (mOsm/Kg H ₂ O)	300–320	285–300

Tableau n°3 : Composition de la solution de l'Hôpital de Saint-Thomas numéro 1 et numéro 2.

B. Les cardioplégies sanguines :

Dans la foulée des cardioplégies « blanches », Buckberg fait naître l'idée des cardioplégies « rouges », sanguines en 1979. Ces cardioplégies s'apparentent aux cardioplégies extracellulaires puisque leur composition est sensiblement la même que celle du plasma, à la différence de la concentration potassique, enrichie dans la solution transportée par le vecteur sanguin et responsable de l'arrêt cardiaque.

Les avantages théoriques associés à la cardioplégie sanguine sont multiples. Elle permet notamment un transport de l'oxygène et une délivrance de celui-ci aux cellules afin d'assouvir les besoins liés au métabolisme de base persistant. Cet apport est ainsi réalisé lors de la cardioplégie initiale avec un renouvellement à chaque ré-injection.

On constate également une capacité de compensation de l'acidose importante de part la multiplication des systèmes tampons : les bicarbonates, les phosphates, l'albumine ou encore l'hémoglobine capable de fixer le CO₂ après avoir délivré ses atomes d'O₂.

Enfin, l'oedème cellulaire est prévenu sans adjonction de molécules hyperosmolaires puisque l'osmolarité sanguine associée à la pression oncotique induite par les protéines plasmatiques permet la prévention du transfert d'eau intra-cellulaire.

Armé de tous ces principes, Buckberg soulève expérimentalement la supériorité de la protection myocardique par cardioplégie sanguine : fonction ventriculaire améliorée, compliance myocardique conservée et niveau d'enzymes myocardiques moins élevé en postopératoire (20). La cardioplégie au sang a prouvé depuis, une protection supérieure à celle des solutions cristalloïdes, notamment dans les cas à risque élevé (coronaropathie sévère, dysfonction ventriculaire) : moins de lésions ischémiques et d'infarctus, reprise du rythme sinusal spontané plus fréquente, meilleure fonction ventriculaire post-CEC, moindre libération d'enzymes (troponines). Ces données ne se traduisent cependant par aucun effet sur la morbi-mortalité (21,22).

Il existe néanmoins un certain nombre d'inconvénients théoriques. Une des principales critiques est liée aux modifications des propriétés physico-chimiques de sang à basse température. Ainsi, l'abaissement de la température sanguine est responsable d'une augmentation de la viscosité, qui peut être à l'origine de troubles de la répartition de la cardioplégie, notamment au niveau des zones pathologiques soumises à des anomalies de la micro-circulation.

D'autre part, on observe à basses températures une modification de la courbe de dissociation de l'hémoglobine qui limite théoriquement l'utilisation de l'oxygène par les cellules. Ainsi, la courbe de dissociation de l'hémoglobine est déplacée vers la gauche. À 20°, le sang ne libère que la moitié de l'O₂ qu'il fournit à 37°.

Enfin, et nous l'avons déjà exprimé, la capacité des systèmes tampons enzymatiques est diminuée en dehors du contexte de normothermie.

Toute la discussion se porte donc sur le niveau de température à appliquer aux cardioplégies sanguines, et le débat reste ouvert :

- L'arrêt est, en général, induit par une perfusion froide (5-10°C). Les températures basses améliorent la protection et permettent un temps d'arrêt prolongé entre les perfusions (30-40 minutes), mais les lésions d'ischémie et de reperfusion restent très importantes. En cause, une solution de tampon aux bicarbonates altérée et une rhéologie sanguine sérieusement perturbée.
- On peut aussi utiliser une perfusion de cardioplégie au sang normothermique, mais elle doit rester continue ou être réitérée toutes les 20 minutes. Par rapport à la cardioplégie froide,

la cardioplégie "chaude" tend à améliorer la fonction ventriculaire postopératoire et à diminuer les marqueurs ischémiques (troponines, CK-MB), essentiellement lorsqu'elle est continue pendant l'intervention. L'inconvénient principal de cette perfusion reste le débit constant de sang lors de la réalisation des anastomoses de re-vascularisation aorto-coronarienne. On rapporte également un risque accru de lésions ischémiques en cas de perfusion inhomogène en situation de normothermie. L'administration continue par voie rétrograde semble dès lors une alternative fondée, de part une pression de perfusion basse mais aussi, une homogénéité de la répartition de la solution.

- Un compromis est recherché dans une température intermédiaire tiède (27-30°C), qui s'est révélée efficace pour la protection myocardique, qui atténue les lésions de reperfusion et qui limite les dégâts en cas de défaut de perfusion (23).

C. La protection myocardique sans cardioplégie :

i. Le clampage aortique intermittent :

Cette méthode consiste en l'alternance de période de clampage aortique avec ischémie coronarienne et de période de déclampage aortique permettant la perfusion du myocarde. La durée de ces périodes est variable en fonction de la profondeur de l'hypothermie. En normothermie, la durée d'ischémie est limitée à 5 minutes, allongée à 13 minutes pour une température de 28 degrés et jusqu'à 30 minutes pour une hypothermie profonde inférieure à 17 degrés. Ces périodes sont entrecoupées de perfusion myocardique d'une durée de 3 minutes.

Cette technique s'est surtout développée dans la chirurgie de la valve mitrale puisque la chirurgie de la valve aortique et de l'aorte ascendante sont incompatibles avec ce mode de protection myocardique. On associe également à cette technique un risque théorique d'embolie de cholestérol sur des gestes répétés de clampage et déclampage d'aorte régulièrement athéromateuse.

Sa sécurité et son efficacité restent prouvées mais son utilisation est anecdotique depuis l'utilisation de la cardioplégie.

ii. La perfusion coronaire continue non cardioplégante :

Cette technique s'est justement développée dans les chirurgies nécessitant une ouverture de l'aorte mais elle est vite tombée en désuétude chez l'adulte devant la complexité d'utilisation. En effet, la perfusion des ostias coronaires constitue un risque majeur de dissection coronaire, mais également de perfusion sélective par exemple de la circonflexe ou de l'artère inter-ventriculaire antérieure en cas de tronc commun court.

iii. La fibrillation ventriculaire induite :

Elle ne fait plus partie des techniques utilisées aujourd'hui, comme nous l'avons vu plus haut, la diminution de la consommation énergétique induite n'est pas suffisante dans la protection myocardique par fibrillation ventriculaire et les complications ischémiques et métaboliques post-opératoires sont supérieures aux autres méthodes.

iv. La chirurgie à cœur battant :

« *Primum non nocere* ». Cette technique est protectrice cardiaque en évitant les lésions iatrogènes : l'ischémie globale cardiaque induite par le clampage aortique et les lésions secondaires aux complications liées à la CEC. On revient donc aux bases avec une chirurgie à cœur ouvert sans assistance.

Son utilisation est essentiellement réservée à la chirurgie de pontage coronarien. L'ischémie est seulement régionale et temporaire induite par le clampage segmentaire du vaisseau à ponter. Cette ischémie régionale pouvant être shuntée par un cathétérisme distal du vaisseau considéré. Ainsi, cette technique a montré des résultats post-opératoires satisfaisants, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Il faut rappeler que dans certaines situations, la circulation n'étant pas supplannée par la CEC, l'hémodynamique peut apparaître franchement perturbée voir rendre le geste impossible lorsque celui-ci nécessite la luxation cardiaque afin d'accéder aux anastomoses distales ou marginales.

v. Hypothermie :

a) Hypothermie de surface :

On doit la première utilisation rapportée de l'hypothermie comme moyen de protection myocardique à Bigelow en 1950 (1). Cette technique porte cependant fréquemment le nom de Shumway, tiré du médecin qui a majoritairement participé à son développement (24). Le principe est de réfrigérer le péricarde et le myocarde grâce à un liquide glacé de 4°C en perfusion constante. Le cœur arrête ainsi son activité mécanique au niveau macroscopique. Elle présente cependant un certain nombre de limites.

Tout d'abord, l'arrêt n'est pas complet, il persiste une activité électrique constatée par la présence d'une fibrillation ventriculaire infra-clinique. Ensuite, il est nécessaire d'immerger complètement le myocarde pour assurer son efficacité et cette immersion peut s'avérer délicate voire impossible lors de la réalisation de certains gestes chirurgicaux, notamment lors des pontages coronariens. De plus, cette hypothermie de surface entraîne un gradient de température avec une difficulté à refroidir correctement les couches sous-endocardiques, notamment sur les myocards hypertrophiques. Enfin, des lésions des nerfs phréniques sont décrites par la proximité de ceux-ci

avec la glace avec des conséquences majeures sur la ventilation post-sternotomie.

A ce jour, l'hypothermie de surface s'avère donc être une technique d'appoint de cardioprotection lors d'emploi de cardioplégie froide afin de maintenir l'hypothermie myocardique plus longtemps.

b) Hypothermie systémique :

Le refroidissement du métabolisme se traduit par une diminution du métabolisme basal. La diminution du métabolisme entraîne une moindre consommation des substrats, notamment de l'oxygène et de l'ATP participant ainsi à la prévention des lésions ischémiques. En effet, la consommation énergétique du myocarde diminue d'un facteur 10 lorsque celui-ci est arrêté en diastole, l'hypothermie à 10 degrés permet de l'abaisser d'un nouveau palier équivalent.

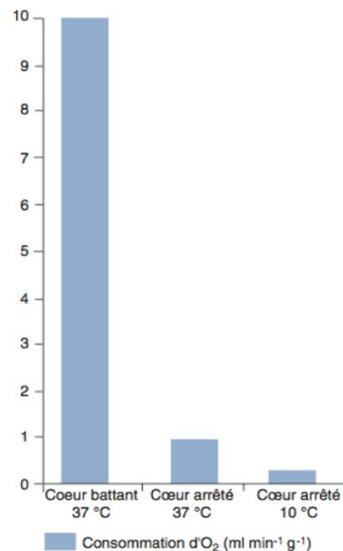


Figure n°4 : Consommation en oxygène du myocarde à cœur battant en normothermie, à cœur arrêté en diastole et normothermie et à cœur arrêté en diastole associé à une hypothermie à 10 degrés.

Si ces arguments sont en faveur de son utilisation, elle n'en reste pas moins dénuée de complications. Tout d'abord, le refroidissement de la solution sanguine entraîne une majoration de la viscosité sanguine et un risque de moindre efficacité de la perfusion myocardique et périphérique pouvant aller jusqu'à la complication thrombotique.

Ensuite l'hypothermie s'accompagne souvent de coagulopathies par inhibition directe des réactions enzymatiques de la cascade de la coagulation. Associées à l'hémodilution et la consommation des facteurs de la coagulation en per-opératoire, les conséquences peuvent s'avérer dramatiques sur le risque hémorragique si le déficit est prononcé.

Enfin, le seuil arythmogène ventriculaire diminue, entraînant un risque majeur de fibrillation ventriculaire lors de la pose de la circulation extra-corporelle.

La courbe de Hearson ci-dessous retrouve un métabolisme de base abaissé à 50% dans une situation en hypothermie à 28 degrés. On retrouve également un métabolisme de base abaissé à 10% en hypothermie à 10 degrés. La discussion se porte donc sur le bénéfice-risque d'une protection myocardique par la diminution maximale de la consommation énergétique et le risque de complications de l'hypothermie possiblement responsable de lésions myocardiques directes ou indirectes.

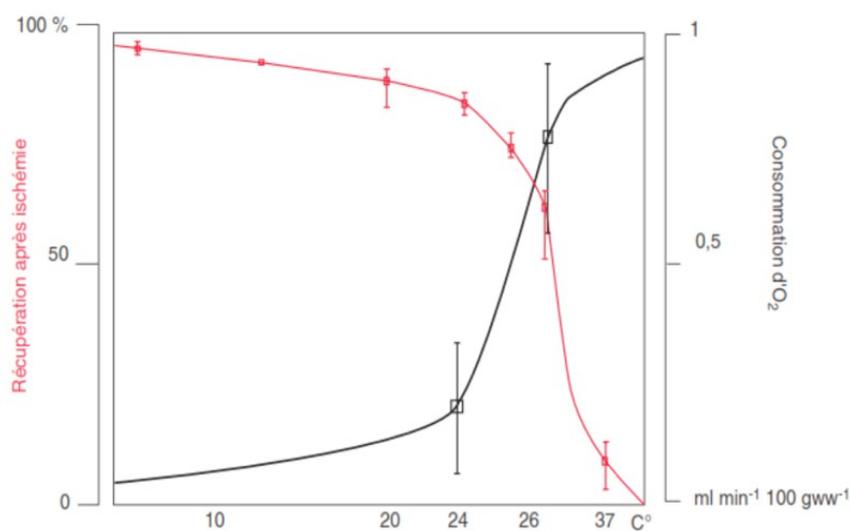


Figure n°5 : Courbe de Hearson dans l'hypothermie et la protection myocardique.

Le choix de la température de la cardioplégie reste encore largement débattu. On estime la température optimale pour les cardioplégies froides entre 10 et 15°C. Il est important de noter que la température d'injection (4°C) de la cardioplégie ne correspond pas à la température réelle au niveau du myocarde qui est de 12- 15°C. Les cardioplégies sanguines peuvent, quand à elle, être délivrées selon trois modes : froides (inférieures à 10°C), tièdes (au alentour de 30°C) ou chaudes (35-37°C).

Matériel & Méthode :

I. Justification de l'étude :

La chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle est dépendante de la cardioplégie afin de préserver la viabilité du myocarde en per-opératoire. Les modalités d'administration, la température de délivrance et le type de cardioplégie représentent un large choix d'utilisation.

Le Custodiol possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2008 en tant que produit thérapeutique annexe avec l'indication : solution de rinçage et de conservation hypothermique pour la préservation d'organes (cœur, rein, foie, pancréas). Depuis le 19 décembre 2014, l'ANSM a accordé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite « de cohorte » pour la spécialité Custodiol, comme solution de cardioplégie.

Le Custodiol, de part sa durée d'action prolongée, offre un confort chirurgical et participe à la diminution du temps opératoire en limitant, voir en supprimant, les gestes de ré-injection. Cet avantage concourt à une réduction du temps de circulation extra-corporelle et à l'inflammation que celle-ci entraîne, mais également à un moindre risque de traumatisme coronaire lors des perfusions coronaires potentiellement répétées.

Enfin, sa capacité de plégie cardiaque efficace associée à une composition moléculaire peaufinée au cours des années permettent une prévention efficace du syndrome ischémique et de reperfusion.

Néanmoins, les résultats des différentes études comparatives sur le Custodiol montrent une certaine discordance. Cela dépend en effet du type de chirurgie réalisé, du temps opératoire, du type de patients sélectionnés, en urgence ou programmé. De plus, certains cas sont rapportés de difficulté de reprise d'activité cardiaque au décours d'une cardioplégie au Custodiol. Ces différents propos nous ont conduit à réaliser un état des lieux de notre pratique du Custodiol dans le centre de Pontchaillou.

Au cours de cette étude, nous avons recueilli différents critères afin de déterminer, à l'échelle de notre centre et au cours de l'année 2019, si le Custodiol présente un profil de tolérance comparable aux différentes solutions de cardioplégie, notamment en s'intéressant aux signes d'ischémie myocardique mais également à l'impact de la molécule sur la fonction myocardique, le débit cardiaque périphérique et le retentissement sur l'organisme.

II. Objectifs de l'étude :

A. Objectif principal :

Étude de la survenue d'une ischémie myocardique post-opératoire dans la chirurgie cardiaque utilisant une cardioplégie au custodiol.

B. Objectifs secondaires :

Étude de l'impact d'une cardioplégie au Custodiol sur la survenue d'un syndrome de bas débit cardiaque post-opératoire.

Étude de l'impact de la solution sur la reprise spontanée du rythme cardiaque en fin de procédure avec notamment la manifestation de troubles du rythme ou bien de troubles de la conduction sévères.

Étude la survenue de troubles du rythme de novo au cours de l'hospitalisation dans les suites d'une cardioplégie au Custodiol.

Étude de la solution de cardioplégie au Custodiol sur la fonction ventriculaire gauche post-opératoire.

Étude de l'impact de l'utilisation d'une cardioplégie au custodiol sur la dysoxie périphérique et la fonction rénale au cours de l'hospitalisation.

Étude de la nécessité de ré-injection en fonction du temps de clampage aortique opératoire.

III. Critères de jugement :

A. Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal est un critère composite puisqu'il nécessite que deux des trois critères ci-dessous soit remplis afin de diagnostiquer un infarctus du myocarde (25) :

- La présence d'une élévation significative de la troponinémie en post-opératoire de plus de 3.000 microg/l sur des dosages sanguins répétés à H+6, J1, J2 & J3.
- La mise en évidence de troubles de la repolarisation segmentaires électrocardiographiques avec notamment l'apparition d'une nouvelle Onde Q large de plus de 0,03 secondes et/ou profonde supérieure à 1/3 de l'onde R sur les ECG réalisés à J0, J1, J2 et J3 et comparés aux ECG pré-opératoires,
- La mise en évidence de troubles de la cinétique segmentaires échocardiographiques à type d'hypokinésie ou d'akinésie sur un territoire systématisé du ventricule gauche ou du

ventricule droit.

B. Critères de jugement secondaires :

On étudie la survenue d'un syndrome de bas débit cardiaque avec comme définition associée à ce syndrome la présence d'un des critères suivant (26) :

- Nécessité de catécholamines (dobutamine, noradrénaline, épinéphrine, milrinone) pendant plus de 48 heures en post-opératoire,
- Nécessité d'une assistance ventriculaire gauche post-opératoire ou l'absence de sevrage de celle-ci à 96 heures de la chirurgie si celle-ci a été instauré en pré-opératoire,
- Nécessité de suppléance rénale par dialyse à n'importe quel moment du séjour en réanimation.

On analyse le rythme en sortie de pompe de CEC, notamment la proportion de troubles du rythme ventriculaire sévères caractérisés par la nécessité de réaliser des chocs électriques internes ou de troubles de conduction sévères caractérisés par la nécessité de stimulation externe par électrodes épicaudiques.

On analyse également l'apparition de troubles du rythme supra-ventriculaires, notamment de fibrillation atriale et ventriculaire, non connus antérieurement, durant l'hospitalisation par une surveillance scopée continue.

On compare à l'aide de l'échocardiographie trans-thoracique ou trans-oesophagienne la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pré-opératoire puis dans les 48 heures post-opératoires au cours du séjour.

L'étude de l'impact sur la fonction rénale se fait en comparant la créatininémie pré-opératoire aux dosages sanguins réalisés à H1, H6, J1, J2 & J3.

Sur ces dosages sont également réalisés une surveillance de la lactacidémie post-opératoire à H6, J1, J2 & J3 permettant de démasquer une dysoxie systémique.

La présence d'une ou plusieurs ré-injections est consignée dans le cahier de CEC et interprétée en fonction du temps opératoire.

IV. Caractéristiques de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, réalisée au CHU de Rennes, étudiant le devenir de 91 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC avec une cardioplégie au Custodiol dans le service d'anesthésie et réanimation CTCV sur l'année 2019.

v. Définition des sujets éligibles :

A. Critères d'inclusion :

Patient majeur,

Chirurgie cardiaque sous CEC, programmée ou en urgence,

Cardioplégie au Custodiol.

B. Critères de non-inclusion :

Patient sous tutelle ou curatelle,

Absence d'affiliation à la sécurité sociale,

Chirurgie de transplantation cardiaque,

Chirurgie d'implantation d'assistance circulatoire mécanique,

Présence des critères d'ischémie myocardique dès la période pré-opératoire.

vi. Modalités de réalisation :

A. Inclusion des patients :

Les patients inclus dans l'étude regroupent tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque dans le service de CTCV avec une cardioplégie au Custodiol. L'étude regroupe les 89 patients opérés sous ce type de cardioplégie au cours de l'année 2019 à Rennes. Les gestes chirurgicaux comprennent la chirurgie de revascularisation coronaire, la chirurgie de plastie ou de remplacement valvulaire aortique, mitrale et/ou tricuspide et la chirurgie de l'aorte ascendante.

Sont exclues, deux chirurgies de fermeture de communication inter-ventriculaires chez deux patients ayant soufferts d'infarctus du myocarde. Ces deux patients présentaient des séquelles électrocardiographiques et échocardiographiques récentes d'infarctus du myocarde et ainsi une positivité pré-opératoire du critère de jugement principal.

B. Prise en charge :

Hormis la sélection de la solution de cardioplégie, tous les patients ont été pris en charge de la même façon selon les protocoles du service à toutes les étapes de la prise en charge (pré-, per- et post-opératoire).

C. Recueil de données :

Les données ont été recueillies de manière retrospective. Les données pré-opératoires et post-opératoires sont extraites des dossiers électroniques et papiers archivés des patients. Les données per-opératoires sont tirées des comptes-rendus d'anesthésie, des comptes-rendus opératoires et du cahier de CEC du registre de Pontchaillou.

i. Les données cliniques et biologiques pré-opératoires :

- Âge,
- Sexe,
- Poids,
- Taille,
- Fonction ventriculaire gauche échographique,
- Créatininémie pré-opératoire,
- Geste chirurgical réalisé,
- Type de chirurgie : première intervention ou redux.

ii. Les données per-opératoires :

- Durée de clampage aortique,
- Volume de cardioplégie,
- Nécessité de ré-injection,
- Nécessité de choc électrique interne à la reprise de rythme,
- Nécessité d'électro-entraînement par sondes épiscopiques à la reprise de rythme.

iii. Les données post-opératoires :

- Aspect électrocardiographique post-opératoire,
- Evaluation de la cinétique ventriculaire échocardiographique post-opératoire,
- Evaluation de la fonction ventriculaire gauche échocardiographique post-opératoire,
- Mesure de la créatininémie à H0, H6, J1 et J2 post-opératoire,
- Mesure de la lactatémie à H0, H6, J1 et J2 post-opératoire,

- Evaluation du besoin d'amines (dobutamine, noradrénaline, dopamine, milrinone) en post-opératoire et pendant au moins 48 heures,
- Evaluation de la nécessité d'assistance circulatoire post-opératoire (CPBIA, Impella, ECMO AV),
- Evaluation de la nécessité de traitement de suppléance de la fonction rénale par dialyse.

VII. Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été exprimé en valeur moyenne plus ou moins l'écart type et les variables qualitatives en fréquence et en pourcentage.

RÉSULTATS :

I. Les résultats pré-opératoires :

Les données préopératoires sont résumées dans la figure 14. L'étude a concerné 89 patients d'un âge moyen d'environ 60 ans. Ils se répartissent en 33 femmes (37 %) et 56 hommes (63 %) avec un sexe ratio de 1,70. L'index de masse corporelle moyen de la population étudiée montrait une certaine tendance au surpoids avec une moyenne à 25,4 kg/m².

La fraction d'éjection moyenne est calculée à 60 % (57 ; 65). La mesure de la créatininémie pré-opératoire trouve une moyenne à 77 micromol/L (66 ; 90).

Patients (n = 89)	
Âge (année)	60 (52 ; 71)
Sexe masculin	56 (63%)
IMC	25,4 (22,9 ; 27,7)
Créatininémie pré-opératoire (µmol/L)	77 (66 ; 90)
FEVG pré-opératoire (%)	60 (57 ; 65)
Chirurgie en urgence	9 (10%)

Tableau n°4 : Données démographiques.

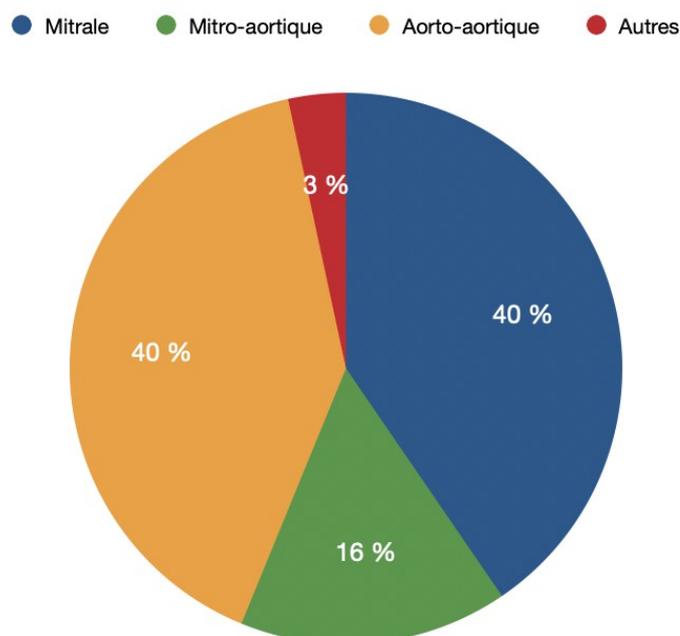


Figure n°6 : Type de chirurgie réalisée, exprimé en pourcentage.

Parmi la population, 36 patients (40 %) ont bénéficié d'une chirurgie mitrale par sternotomie, soit par plastie (18), soit par remplacement valvulaire (18). Dans 25% des cas, un geste sur la valve tricuspide était associé, et dans 11% des cas, un pontage aorto-coronarien était associé.

On dénombre 14 patients (16%) ayant bénéficié d'une chirurgie valvulaire mitrale (3 plasties et 11 remplacements) associée à une chirurgie de remplacement de valve aortique par sternotomie. Dans 14% des cas, le geste était tri-valvulaire avec une réparation associée de la valve tricuspide. Dans la même proportion de cas, 14%, on associait au geste un pontage aorto-coronarien.

Un certain nombre de chirurgies aortiques seules sont également réalisées avec 36 interventions (40%). On trouve quatre chirurgies de remplacement valvulaire aortique isolé. Vingt-cinq gestes de remplacement valvulaire aortique associés à un geste sur l'aorte ascendante (tube, hémi-arche ou crosse aortique). Enfin, deux interventions de Tyrone-David et cinq interventions impliquant la pose d'une prothèse Evita Open. Dans 17% des cas, un geste de pontage aorto-coronarien est là encore associé.

Enfin, on décrit trois autres gestes réalisés avec une cardioplégie au custodiol : un pontage aorto-coronarien, un pontage aorto-coronarien associé à une plastie tricuspide et une intervention complexe associant une chirurgie de Bentall associée à une plastie mitrale et une plastie tricuspide.

Pour note, quatre patients présentaient des antécédents de chirurgie cardiaque par sternotomie et bénéficiaient alors d'une chirurgie qualifiée de redux.

Patients (n = 89)	
Chirurgie mitrale	36
PM	18
RVM	18
PT ou RVT associé	9 (25%)
PAC associé	4 (11%)
Chirurgie mitro-aortique	14
PM + RVA	3
RVM + RVA	11
PT ou RVT associé	2 (14%)
PAC associé	2 (14%)
Chirurgie aorto-aortique	36
RVA	4
RVA & aorte ascendante	25
Tyrone-David	2
Evita Open	5
PAC associé	6 (17%)
Autres	3

Tableau n°5 : Procédures chirurgicales. PM = Plastie Mitrale, RVM = Remplacement Valvulaire Mitral, PT = Plastie Tricuspidale, RVT = Remplacement Valvulaire Tricuspidale, PAC = Pontage Aorto-Coronaire, RVA = Remplacement Valvulaire Aortique.

II. Les résultats per-opératoires :

La durée moyenne de clampage aortique au cours des différentes procédures était de 125 minutes (105 ; 144). Le volume moyen de Custodiol injecté correspond à un volume de 1673 ml (1400 ; 1900). Une ré-injection a été nécessaire chez 20 patients (22%). Chez les patients nécessitant une ré-injection le temps moyen de clampage aortique était plus long, jusqu'à 146 minutes en moyenne.

L'incidence de fibrillation ventriculaire après déclampage aortique a été notée chez 27 patients (30 %) avec un recours à au moins un choc électrique interne. La survenue de troubles de la conduction graves ayant nécessité la stimulation par électrodes externes en sortie de pompe

concerne 16 patients (18%). Ces troubles se sont tous avérés transitoires et absents à la sortie du service.

Patients (n = 89)	
Temps de clampage moyen (min)	125 (105 - 144)
Volume moyen injecté (mL)	1673 (1400 - 1900)
Nécessité de ré-injection de Custodiol	20 (22%)
Temps de clampage moyen quand ré-injection (min)	146 (106 - 186)
CE post-CEC	27 (30%)
Stimulation par électrodes épiscopardiques post-CEC	16 (18%)

Tableau n°6 : Tableau récapitulatif des résultats per-opératoires.

III. Les résultats post-opératoires :

A. L'ischémie post-opératoire :

La survenue d'une ischémie post-opératoire concerne 3 patients (3,37%) de la population étudiée. Deux patients présentent l'association : élévation de la troponinémie et signes échocardiographiques. Un patient présente l'association : signes électrocardiographiques et échocardiographiques.

Neuf patients présentaient quant à eux :

- Soit une troponinémie élevée de manière isolée (3),
- Soit des anomalies électrocardiographiques à type d'onde Q de nécrose isolées (2),
- Soit des anomalies de la cinétique segmentaire en échocardiographie sans le reste des critères (4).

Ces patients ne sont donc pas considérés comme victime d'une ischémie myocardique post-opératoire.

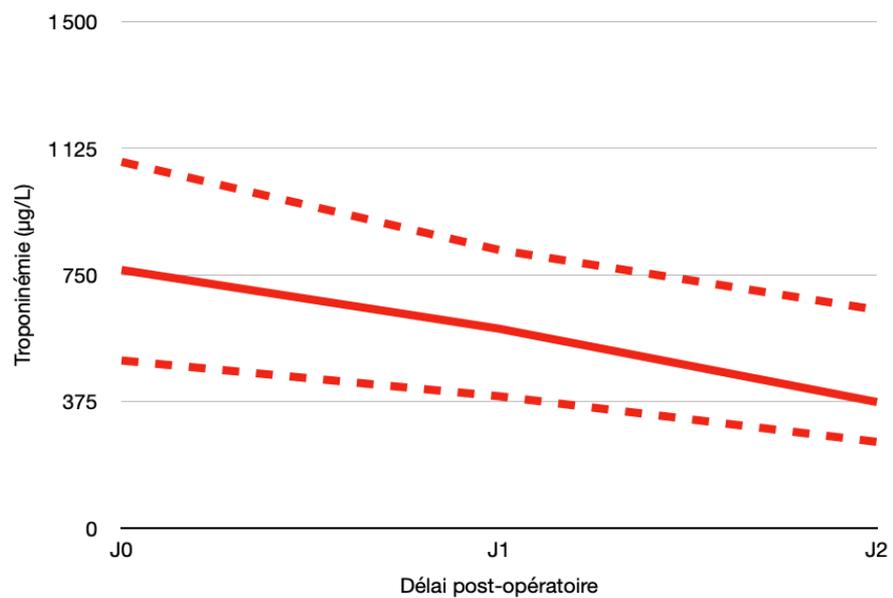


Figure n°7 : Cinétique de la troponinémie plasmatique pendant la période péri-opératoire.

La cinétique de la troponinémie décroît progressivement au cours du séjour avec une moyenne à 1156 micromol/L à H6 contre 746 micromol/L à J2. On rappelle qu'un total de 5 patients souffraient d'une élévation de troponinémie supérieure au seuil retenu d'ischémie myocardique de 3000 micromol/L.

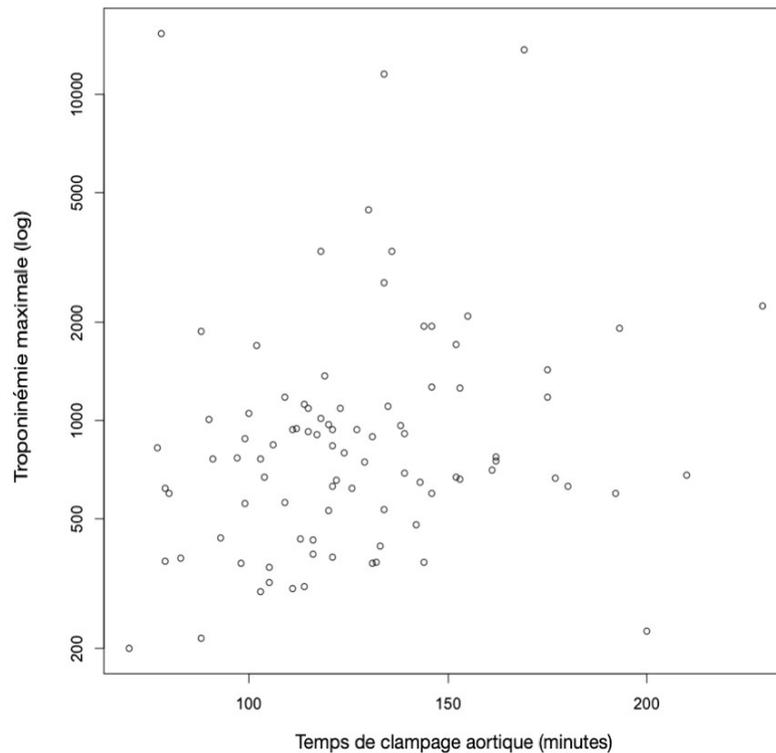


Figure n°8 : Concentration maximale de troponinémie per-opératoire en fonction du temps de clampage aortique.

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation linéaire entre le temps de clampage aortique et l'élévation de la troponinémie péri-opératoire.

B. Le syndrome de bas-débit cardiaque post-opératoire :

Le syndrome de bas-débit cardiaque survient chez 22 patients (24,2%), tous nécessiteront notamment un besoin en amines prolongé supérieur à 48 heures. Parmi ces patients, on constate une prédominance de besoins en amines vasopressives avec 14 patients sous noradrénaline seule (64%), 4 patients sous noradrénaline et dobutamine (18%) et 4 patients sous dobutamine seule (18%).

Parmi ces 22 patients, deux vont nécessiter une amplification du support hémodynamique par assistance mécanique et deux autres vont bénéficier d'un traitement par épuration extra-rénale.

C. Les troubles du rythme post-opératoires :

Les troubles du rythme post-opératoires ont touché 21 patients (23%). On décrit une fibrillation atriale de novo chez 16 patients (17%), une tachycardie jonctionnelle chez 1 patient et des troubles du rythme ventriculaire à type de tachycardie ventriculaire non soutenue chez 4 patients.

D. L'étude du retentissement systémique post-opératoire :

L'étude de la lactatémie post-opératoire dévoile une cinétique proche de celle de la troponinémie avec une tendance à la décroissance dès les premières 24 heures post-opératoires. La lactatémie moyenne calculée à 2,4 mmol/L à la sixième heure se retrouve à 1,2 mmol/L dès le deuxième jour.

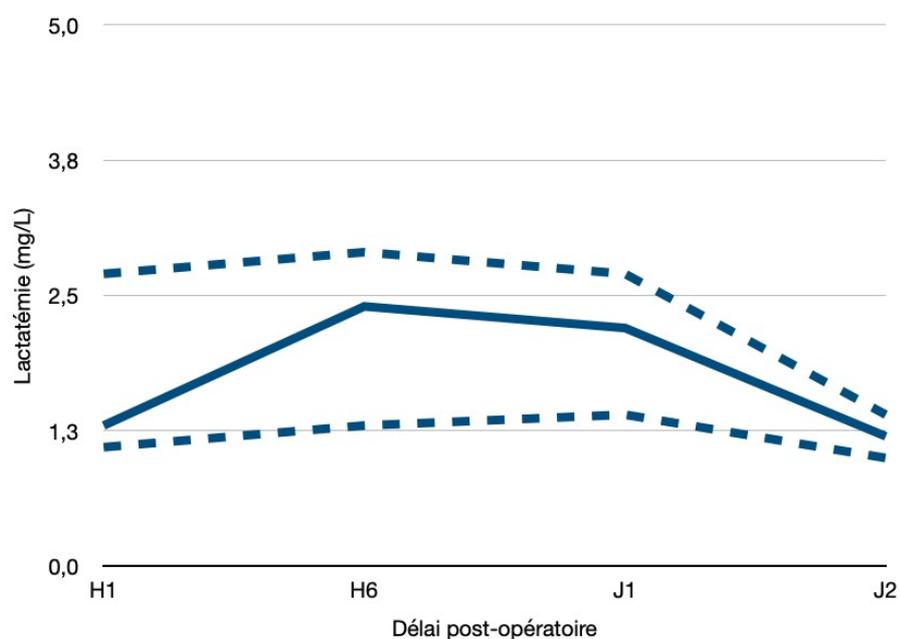


Figure n°9 : Cinétique de la lactatémie plasmatique pendant la période péri-opératoire.

La fonction rénale, représentée par l'étude de la créatininémie, montre une certaine stabilité de celle-ci. La moyenne de la créatininémie pré-opératoire était à 77 micromol/L contre 75,3 micromol/L en sortie d'hospitalisation.

On déplore tout de même la survenue d'une insuffisance rénale selon KDIGO chez 7 patients et on le rappelle la présence de critères de dialyse chez deux de ces patients.

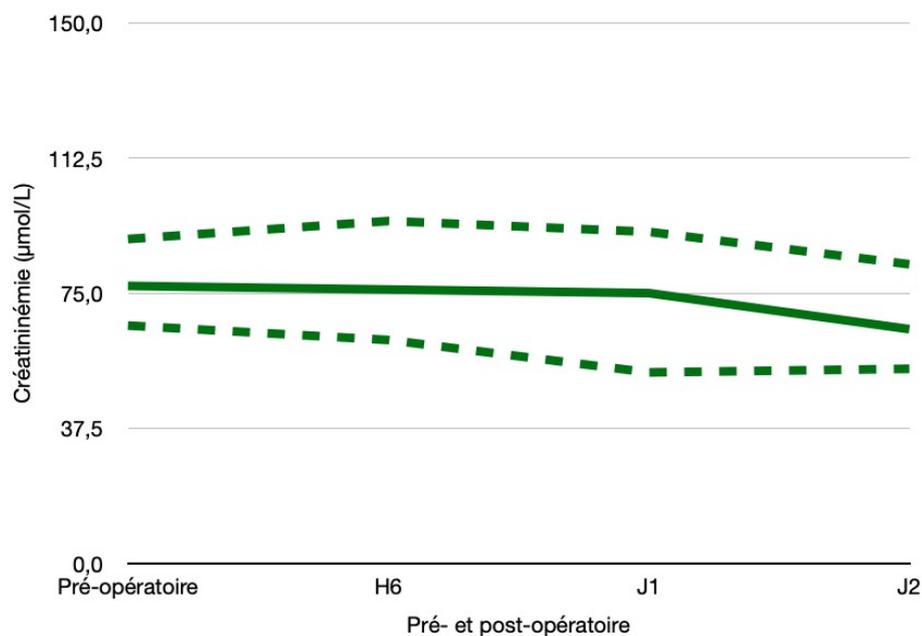


Figure n°10 : Cinétique de la créatininémie plasmatique pendant la période péri-opératoire.

E. La fonction systolique ventriculaire gauche post-opératoire :

La fraction d'éjection post-opératoire est mesurée à 55% (50 ; 60) soit une diminution de 5% par rapport à la fraction d'éjection pré-opératoire.

DISCUSSION :

Le débat continue concernant la recherche de la solution de cardioplégie idéale. Dans l'attente d'une solution universelle permettant une efficacité, une tolérance et un confort chirurgical optimal dans toutes les situations rencontrées, la question se pose de la solution la plus adaptée au geste chirurgical programmé.

Les résultats, parfois controversés, concernant le Custodiol, sont expliqués par la grande disparité entre les différentes études, que ce soit dans le stade évolutif de la cardiopathie au moment opératoire, du type de patients sélectionnés, notamment en urgence ou programmé, du type de chirurgie choisie et notamment du nombre et de la nature des procédures réalisées.

En ce sens, il semblait nécessaire de réaliser notre propre état des lieux de l'utilisation du CUSTODIOL.

On constate tout d'abord que cette cardioplégie est utilisée préférentiellement dans les chirurgies supposées longues comme les chirurgies de l'aorte ascendante ou encore les gestes multiples mais aussi régulièrement dans les chirurgies de la valve mitrale où la voie de cardioplégie est généralement moins accessible en per-opératoire. La propriété, alors essentielle mise en avant, reste le temps de protection prolongé offert par la solution et la diminution du nombre de ré-injections nécessaires.

On constate pourtant une nécessité de ré-injection dans près de 20% des cas dans notre population. Néanmoins cela semble essentiellement lié au fait que les interventions réalisées soient complexes et ainsi avec un temps de clampage prolongé. En effet, le temps de clampage aortique moyen dans la population était de 146 minutes pour une durée de protection théorique entre 120 et 180 minutes (27 ; 28). Aux deux extrêmes, une ré-injection a été nécessaire sur des signes d'activité cardiaque après 88 minutes de geste, de l'autre une chirurgie de 200 minutes a eu lieu sans ré-injection. Ces résultats sont donc en faveur d'une efficacité confirmée de la durée d'efficacité de l'arrêt électrique et clinique du cœur, avec de possibles variations inter-individuelles liées aux propriétés physiologiques du patient et/ou à la qualité de la perfusion de la cardioplégie.

La capacité de protection myocardique, malgré un faible de taux de ré-injection, a déjà été illustrée par Sakata en 1998. Il montrait notamment l'intérêt d'une chirurgie de remplacement de valve mitrale avec du Custodiol en montrant la supériorité de la solution par rapport à une cardioplégie sanguine froide sur des arguments de protection myocardique. Dans cette étude, le taux de ré-injection moyenne de Custodiol était de 1, il était en moyenne de 4 ré-injections pour la cardioplégie froide. A noter que les chirurgies de moins de 60 minutes n'étaient pas incluses dans l'étude (29).

Concernant la survenue de l'évènement principal étudié, on constate une survenue relativement semblable de l'infarctus du myocarde par rapport aux études déjà publiées. Notamment dans la méta-analyse d'Edelman en 2013 qui sur 677 patients ayant bénéficié d'une cardioplégie au Custodiol retrouve une survenue d'infarctus du myocarde à 2,81% contre 3,37% dans notre étude (17). Ces résultats sont rassurants quant à la protection de l'ischémie même si les critères de positivité de l'ischémie myocardique diffèrent selon les études regroupées. L'étude de Braathen de 2011 qui utilise une définition semblable à la notre, ne retrouve pas de survenue de l'évènement (25). Néanmoins, dans cette étude il s'agit de chirurgie programmée de remplacement de valve mitrale sans geste associé. Le temps de clampage moyen est mesuré à 75 minutes et strictement inférieur au nôtre. Ces arguments semblent pouvoir expliquer, au moins en partie, la morbidité plus importante dans notre population d'étude.

On rappelle que dans cette même étude, Braathen trouve une protection myocardique comparable de la solution HTK versus la cardioplégie froide dans le remplacement de la valve mitrale. Il décrit des taux de troponinémie semblables entre les deux groupes pour une durée de clampage similaire. Ils démontrent également un taux de troponinémie corrélé au temps de chirurgie (25).

Ceci n'est pas vrai dans notre étude, même si une tendance se dégage, on ne retrouvait pas de coefficient de corrélation linéaire entre le temps de chirurgie et le taux de troponinémie. Notre effectif était sans doute trop faible pour mettre en évidence cette association. Cette absence de relation peut aussi démontrer une efficacité de la cardioplégie et une relative maîtrise de celle-ci avec des ré-injections précoces et adaptées aboutissant à une bonne prévention de l'ischémie. Cela reste à explorer par une étude présentant une puissance supérieure.

Concernant le syndrome de bas-débit cardiaque retrouvé chez près de un patient sur quatre. L'étude d'Amabili retrouvait chez 275 patients bénéficiant de différentes chirurgies cardiaques sous CEC avec un temps de clampage moyen de 65 minutes, la survenue d'un syndrome de bas débit cardiaque chez 21,5% de la population (30), soit des résultats concordants. Il existe une part cardiogénique avec la mise en évidence d'une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. La fraction d'éjection est victime d'une baisse de 5% en moyenne dans l'étude tandis que Sakata décrit une dose moyenne de drogues inotropes utilisées (dobutamine & dopamine), tous patients confondus, de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en sortie de salle (29). Néanmoins, ce déficit de l'inotropisme semble jouer un rôle mineur dans cette partition et l'état de choc distributif et inflammatoire reste prédominant. En témoigne les besoins en amines vasopressives prédominant dans un contexte de CEC prolongée.

Parmi les patients qui ont nécessité une assistance :

- Le premier a été opéré d'un remplacement valvulaire biologique aortique dans un contexte d'insuffisance aortique majeure post-dissection aortique, sur un ventricule gauche dilaté. Il s'agissait également d'une chirurgie tridux puisque le patient présentait un antécédent de chirurgie de pectus excavatum et de chirurgie de Yacoub associée à un remplacement de la portion sino-tubulaire aortique. La chirurgie fut compliquée d'une plaie des cavités droites et de l'artère pulmonaire avec un temps de chirurgie finalement porté à 190 minutes.
- Le second a nécessité une chirurgie à chaud de remplacement de valve mitrale pour une endocardite infectieuse à staphylocoque sur valve prothétique. Une chirurgie tridux également puisque le patient avait bénéficié d'un premier remplacement valvulaire sur endocardite infectieuse à staphylocoque sur valve native avec reprise à distance pour désinsertion de prothèse. Une chirurgie qui présente un temps de clampage de 177 minutes.

Dans ces conditions, la défaillance cardiaque post-opératoire ayant nécessité un support hémodynamique semble en rapport avec la pathologie sous-jacente associée aux difficultés chirurgicales et au temps d'intervention prolongé. La responsabilité de la solution de cardioplégie, à la vue des différents résultats rassurants par ailleurs, ne tient pas un rôle majeur dans la nécessité d'assistance cardiaque.

On déclare un taux de fibrillation ventriculaire en sortie de pompe à 30% avec nécessité d'au

moins un choc électrique. Associé à une stimulation épiscopardique dans 18% des situations, cela permet de conclure à un rythme sinusal efficace en sortie de pompe dans 52% des cas. Dans la méta-analyse de Zeng en 2014, réalisée sur 2866 patients, la reprise d'un rythme sinusal spontané en sortie de pompe était mesuré à 76% pour la cardioplogie cristalloïde et 75% pour la cardioplogie sanguine froide (31). La chirurgie alors prédominante est le pontage aorto-coronarien et la durée de clampage largement inférieure à la notre, allant de 23 minutes en moyenne pour l'étude la plus courte à 114 minutes de clampage moyen pour l'étude la plus longue.

On constate en revanche une survenue moindre de fibrillation atriale post-opératoire, 17% dans notre série contre 34% dans la méta-analyse d'Edelman. Ceci peut encore une fois être lié à un biais de sélection avec une prédominance de chirurgie de valves mitrales dans les études sur le Custodiol et des patients souffrant probablement d'une dilatation plus importante des cavités et de l'oreillette gauche pré-opératoire et donc plus sensible à ce type de trouble du rythme (17).

Concernant la nécessité de stimulation par électrodes épiscopardiques, la mesure à 18% du taux de stimulation dans notre étude concorde avec la littérature. Sakata trouvait une dépendance initiale aux électrodes externes de 20% dans le groupe Custodiol contre 46% dans le groupe de cardioplogie froide dans la chirurgie de valve mitrale (29).

La souffrance systémique et notamment digestive ne se traduit pas par une élévation majeure de la lactatémie. Le seuil reste en effet inférieur à 2 mmol/L dès le premier jour. La courbe de créatininémie apparaît également stable sur le péri-opératoire. On décrit tout de même 7 patients souffrant d'insuffisance rénale aigüe au cours du séjour et 2 patients n'ayant pas complètement récupéré de leur fonction rénale au sortir de la réanimation.

La limite principale de cette étude est son caractère rétrospectif et non comparatif avec les autres solutions ou techniques de cardioplogie. Ce d'autant plus que la littérature diffère en terme de critères d'évaluation d'une cardioplogie. Un second écueil peut prendre place dans la réalisation des ETT préopératoires et post opératoires par plusieurs intervenants. Cela peut biaiser les résultats puisque c'est un examen opérateur- dépendant.

Finalement, les inquiétudes quant à la mauvaise tolérance vis à vis de cette cardioplogie sont levées. Notre étude et la littérature s'accordent sur le fait que la cardioplogie au Custodiol présente un profil de sécurité rassurant voir supérieur aux autres solutions dans certaines situations. La protection myocardique, malgré des résultats parfois discordants, semble au moins aussi efficace que celle apportée par les cardioplogies sanguines, avec par ailleurs une amélioration du confort opératoire. Les particularités du Custodiol favorisent son utilisation dans les chirurgies longues et complexes ou encore lorsque le circuit de cardioplogie est périlleux à atteindre comme dans la chirurgie de valve mitrale, notamment par voie mini-invasive. Certains auteurs décrivent de bons résultats dans la chirurgie de valve aortique (32) même si les bénéfices apportés par les caractéristiques intrinsèques du Custodiol y semblent moins clairs. Enfin, il faut rappeler et garder en tête que la cardioplogie sanguine propose de meilleurs résultats post-opératoires chez des

patients souffrant d'une altération de la fonction ventriculaire ou d'une coronaropathie ischémique aiguë en pré-chirurgical.

Malgré une morbidité légèrement supérieure à la moyenne des différentes études sur le sujet, les résultats sont amplement satisfaisants. D'autant plus que nos gestes chirurgicaux étaient complexes et d'une durée prolongée. La comparaison, même rétrospective, par appariement au même type de prise en charge avec une cardioplégie différente pourrait ainsi probablement montrer un intérêt majeur du Custodiol dans ce type de situations.

Enfin, la littérature attenante à la cardioplégie n'en restera probablement pas là. La cardioplégie évolue depuis sa création en 1955 et ne cesse d'innover afin de proposer les meilleurs résultats dans la protection post-opératoire du myocarde. Le Custodiol semble par exemple offrir une meilleure préservation expérimentale du syndrome d'ischémie-reperfusion lorsqu'on le supplémente en N-acétyl-cystéine ou encore en déféroxamine (33). La solution de Bretschneider s'affine, et sa place dans l'arsenal cardioplégique de la chirurgie cardio-thoracique reste entière.

Détail des études										
	Comparatif	Type de chirurgie	N =	Temps de clampage aortique (minutes)	Ischémie myocardique	Enzymes cardiaques	Syndrome de bas débit cardiaque	Tachycardie ventriculaire	Stimulation épiscoparques post-opératoire	Fibrillation atriale
SAKATA, 1998	Cardioplégie sanguine froide	Valve mitrale	20 (vs 27)	124 (vs 106)	-	1140 (vs 904)	9% (vs 10%)	10% (vs 74%)	20% (vs 44%)	-
BRAATHEN, 2011	Cardioplégie sanguine froide	Valve mitrale	38 (vs 38)	75 (vs 73)	0% (vs 0%)	1130 (vs 1050)	27% (vs 18%)	32% (vs 8%)	-	21% (vs 32%)
KAMMERER, 2012	Cardioplégie sanguine chaude	Valve mitrale (MI)	55 (vs 52)	97 (vs 99)	-	-	-	45% (vs 10%)	-	-
GAUDINO, 2013	Cardioplégie sanguine chaude	Valve mitrale	31 (vs 29)	71 (vs 73)	3% (vs 0%)	-	19% (vs 20%)	25% (vs 7%)	-	-
BOULMAKOU, 2017	-	Valve mitrale (79%), Valve aortique (21%)	113	106	-	-	45 %	38 %	-	7 %
CAREAGA, 2001	Cardioplégie cristalloïde	Valve mitrale (56%), PAC (44%)	15 (vs 15)	62 (vs 66)	-	-	7% (vs 40%)	27% (vs 53%)	-	-
VIANA, 2013	Cardioplégie sanguine chaude	Valve mitrale (58%), PAC (26%), Aorte (16%)	71 (vs 71)	145 (vs 141)	0% (vs 1%)	-	-	-	-	-
SCRASCIA, 2011	Cardioplégie sanguine froide	Aorte	54 (vs 58)	121 (vs 126)	-	1400 (vs 1700)	26% (vs 26%)	4% (vs 2%)	-	22% (vs 18%)
BEYERSDORF, 1990	Cardioplégie sanguine froide	PAC	12 (vs 12)	100 (vs 93)	17% (vs 8%)	-	8% (vs 0%)	75% (vs 33%)	-	17% (vs 8%)
DEMMY, 2008	Cardioplégie cristalloïde	PAC	68 (vs 68)	-	4,5% (vs 1,5%)	-	7% (vs 13%)	64% (vs 91%)	-	46% (vs 40%)

Annexe n°1 : Caractéristiques des différentes études portant sur le Custodiol.

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) : Expériences sur le principe de la vie, notamment sur celui des mouvements du coeur, et sur le siège de ce principe ; suivies du rapport fait à la première classe de l'Institut sur celles relatives aux mouvements du cœur. Le Gallois, Jean Julien César (1770-1814), chez d'Hautel (1812).
- (2) : BIGELOW WG, LINDSAY WK and GREENWOOD WFL. Hypothermia, it's possible role in cardiac surgery : an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Annals of Surgery*, 1950, 132, P.849-866.
- (3) : MELROSE D, DREYER B, BENTALL H and BAKER J. Elective cardiac arrest. *The Lancet*, 1955, 266, p.21-23.
- (4) : GADI I, & al. Évaluation de la CEC à débit de perfusion pulsatile versus CEC à débit de perfusion continu en chirurgie cardiaque valvulaire. *Annales d'anesthésie et réanimation française*, 2007, 28, p. 15-20. *Journal of Cardiac Surgery*, 2006, 21, p.347-354.
- (5) : SNIKINSKI RM, CHANDLER WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass, 2011, 113, p. 1319-1333.
- (6) : MANGOUSH O, PURKAYASTHA S, HAJ-YAHIA S, KINROSS J, HAYWARD M, BARTOLOZZI F, DARZI A, ATHANASIOU T. Heparin-bonded circuits versus non-heparin-bonded circuits : an evaluation of their effect on clinical outcomes, 2007, 31, p.1058-1069.
- (7) : OPAL SM. The host response to endotoxin, antipolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis. *Internal Journal of Medicine Microbiology*, 2007, 297, p.365-377.
- (8) : BENHABBOUCHE S, CROLA DA SILVA C, FERRARA AR. Base des phénomènes d'ischémie reperfusion et de la protection myocardique. *Annals of French Anesthesiology Réanimation*, 2011, 30, p. 2-16.
- (9) : OVIZE. L'infarctus de reperfusion : la nouvelle cible thérapeutique chez les patients STEMI. Editorial.
- (10) : GARCIA-DORADO D, and OLIVERAS J. Myocardial oedema : A preventable cause of reperfusion injury ? *Cardiovascular Research*, 1993, 27, p.1555-1563.
- (11) : Koch A, and al. Myocardial Protection With the Use of L-arginine and N-[alpha]-acetyl-histidine. *Transplantation Proceedings*, 2009, 41, p.2592-2594.
- (12) : COOLEY DA, REUL JR GJ, WUKASCH DC. Ischemic myocardial contracture « stone heart », a complication of cardiac surgery. 1975, 11, p.203-210.

- (13) : PIPER M, MEUTER K and SCHAEFER C. Cellular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury. *Annals of Thoracic Surgery*. 2003, 75, p.644-648).
- (14) : WECHSLER SA, ABD-ELFATTAH AS, MURPHY CE, SALTER DR, BRUNSTING LA, GOLDSTEIN JP. Myocardial protection, 1986, 1, p.271-306.
- (15) : ARMANDO J. DE JESUS B, TOBY W, ALLEN AB. The role of tryptophan side chains in membrane protein anchoring and hydrophobic mismatch. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1828, p.864-876.
- (16) : ROBERTS AJ. Cardioplegic additives : the importance of optimization of dose. Myocardial protection in cardiac surgery, 1987, Dekker, New York.
- (17) : EDELMAN JJB et al. Custodiol for myocardial protection and preservation, a systematic review, *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2013, 2 (6), p. 717-728.
- (18) : Myocardial content of ATP, creatinine phosphate and lactate during ischemia. Control hearts and hearts receiving initial perfusion with nonbuffered Bretschneider solution no 3 and buffered Bretschneider HTK solution. Results were obtained from isolated dog hearts kept ischemic at a myocardial temperature of 25C. (Reproduced from Preusse 1993 by permission of Kluwer Academic Publishers).
- (19) : JYNGE. Sodium-poor coronary infusates and optimal calcium, 1982.
- (20) : BUCKBERG G. Update on current techniques of myocardial protection. *Annals of Thoracic Surgery*, 1995, 60, p.805-814.
- (21) : JACOB S, KALLIKOURDIS A, SELKE F, et al. Is blood cardioplegia superior to cristalloid cardioplegia ? *Interact Cardiovascular Thoracic Surgery*, 2008,7, p.491-499.
- (22) : ZENG J, HE W, QU Z, et al. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology*, 2014, 28, p. 674-681.
- (23) : MALLIDI HR, SEVER J, TAMARIZ M, et al. The short-term and long-term effects of warm or tepid cardioplegia. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 2003, 125, p. 711-720.
- (24) : SHUMWAY NE, LOWER RR. Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic cardiac arrest. *Surgery Forum*, 1960, 10, 563.
- (25) : BRAATHEN B. et al. One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral surgery as repetitive cold blood cardioplegia : a prospective randomized study, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2011, 141, p. 995-1001.
- (26) : CHOLLEY. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass.

JAMA, 2017, 318, p. 548-556.

(27) : BRETSCHEIDER HJ, HUBNER G, KNOLL D, et al. Myocardial resistance and tolerance to ischemia : Physiological and biochemical basis. Journal of Cardiovascular Surgery, 1975, 16, p. 241-260.

(28) : BRETSCHEIDER HJ : Myocardial protection, Thoracic cardiovascular Surgery, 1980, 28, p.295-302.

(29) : SAKATA JU et al. Comparison of clinical outcome between Histidine-triptophan-ketoglutarate solution and cold blood cardioplegic solution in mitral valve replacement, Journal of Cardiac Surgery, 1998, 13, 43-47.

(30) : AMABILI P. et al. Low Cardiac Output Syndrome After Adult Cardiac Surgery : Predictive Value of Peak Systolic Global Longitudinal Strain, 2018, 126 (5), p.1476-1483.

(31) : Zeng J, He W, Qu Z, et al. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery : A meta-analysis of randomized controlled studies. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2014, 28, p.674–681.

(32) : HOYER A, et al. Custodiol versus cold Calafiore for elective cardiac arrest in isolated aortic valve replacement : a propensity-matched analysis of 7263 patients, European Journal of Cardiothoracic Surgery, 2017, 0, p.1-7.

(33) : KOCH A. & al. Deferoxamine, the newly developed iron chelator LK-614 and N-alpha-acetyl-histidine in myocardial protection. Interactactive CardioVasccular and Thoracic Surgery, 2010, 10, p.181-184.

NICOLAS, Louis. « C3PO » : Custodiol dans la Protection et la Préservation Péri-Opératoire du myocarde en chirurgie cardiaque.

(nombre de feuillets paginés) feuilles, 5 illustrations, 10 graphiques, 5 tableaux.

Thèse : (Médecine) ; Rennes 1; 2021 ; N° 40-2021-

Résumé français :

Introduction : Le Custodiol est une solution cristalloïde intra-cellulaire ayant l'AMM à ce jour dans la préservation d'organes en vue d'une transplantation. Cette solution apparaît pourtant largement utilisée comme produit de cardioplégie en chirurgie cardiaque. En effet, ses capacités de protection et de préservation du myocarde durant la période d'ischémie ainsi que sa durée d'action limitant le nombre de ré-injections, et les incidents liés à ces manœuvres, en font un soluté de choix. L'objectif de cette étude est de rapporter l'expérience et d'évaluer les résultats per- et post-opératoires de chirurgie cardiaque associée à une cardioplégie au Custodiol au CHU de Pontchaillou.

Méthodes : 91 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie valvulaire aortique ou mitrale ou d'une chirurgie de l'aorte ascendante associée à une cardioplégie au Custodiol au CHU de Pontchaillou durant l'année 2019 ont été inclus. Les données pré-, per- et post-opératoires ont été obtenues de manière rétrospective.

Résultats : l'âge moyen était de 60 ans. La durée moyenne de clampage aortique était de 125 minutes. L'incidence de l'ischémie myocardique était de 5,49%. La nécessité de choc électrique était retrouvée chez 30% des patients, lorsque 17% d'entre eux nécessitaient une stimulation par électrodes internes. La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne passait de 60% en pré-opératoire à 54% en post-opératoire. La survenue d'un syndrome de bas-débit cardiaque concernait 24% des patients. La mesure de la lactatémie montrait une correction rapide post-opératoire, la créatininémie apparaissait stable. En fin, 22% des patients nécessitaient une ré-injection, chez ces patients le temps moyen de clampage était majoré, mesuré en moyenne à 146 minutes.

Conclusion : Dans cette étude, on retrouve une incidence plus importante de l'ischémie myocardique et de la fibrillation ventriculaire post-opératoire, potentiellement liée à des patients moins sélectionnés et à des chirurgies plus complexes avec un temps moyen de clampage supérieur aux études précédentes. Les conséquences avec notamment le retentissement sur la fonction ventriculaire et la souffrance systémique restent néanmoins comparables aux travaux précédents sur le Custodiol. En fin, on conserve l'avantage de la simplification de la technique avec un faible taux de ré-injections pour un temps chirurgical prolongé.

Rubrique de classement : ANESTHESIE & REANIMATION

Mots-clés : Bretschneider, Custodiol, cardioplégie, solution d'histidine-tryptophane-ketoglutarate, circulation extra-corporelle, protection myocardique, syndrome d'ischémie-reperfusion, chirurgie cardiaque.

Mots-clés anglais MeSH : Bretschneider, Custodiol, Cardioplegic solution, Histidine-tryptophane ketoglutarate solution, cardio-pulmonary bypass, myocardial protection, cardiac surgery.

Président : Monsieur le Professeur Claude ECOFFEY

JURY : Assesseurs : Mr. BIEDERMANN Sébastien [directeur de thèse], Mme. BELOEIL Hélène, Mr. CORBINEAU Hervé, Mr. NESSELER Nicolas, Mr. FLECHER Erwan, Mr. ANSELMINI Amedeo.
