



Effets de l'hémoadsorption par la membrane oXiris® après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

Azrat Ibrahima

► To cite this version:

Azrat Ibrahima. Effets de l'hémoadsorption par la membrane oXiris® après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04269557

HAL Id: dumas-04269557

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04269557>

Submitted on 3 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2023

N°2023 - 92

**EFFETS DE L'HÉMOADSORPTION PAR LA
MEMBRANE OXIRIS® APRÈS CHIRURGIE
CARDIAQUE SOUS CIRCULATION
EXTRACORPORELLE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
ANESTHÉSIE RÉANIMATION ET MÉDECINE PÉRIOPÉRATOIRE

Présentée et soutenue publiquement

le mercredi 13 septembre 2023

par

Azrat IBRAHIMA

JURY

Président du Jury : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Monsieur le Professeur Saïd KAMEL

Monsieur le Professeur Osama ABOU ARAB

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre HUETTE

**EFFETS DE L'HÉMOADSORPTION PAR LA
MEMBRANE OXIRIS® APRÈS CHIRURGIE
CARDIAQUE SOUS CIRCULATION
EXTRACORPORELLE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
ANESTHÉSIE RÉANIMATION ET MÉDECINE PÉRIOPÉRATOIRE

Présentée et soutenue publiquement

le mercredi 13 septembre 2023

par

Azrat IBRAHIMA

JURY

Président du Jury : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Monsieur le Professeur Saïd KAMEL

Monsieur le Professeur Osama ABOU ARAB

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre HUETTE

A mon Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef de Service d'Anesthésie

Chef de service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Assesseur du Troisième Cycle des Études Médicales UFR de Médecine

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites le grand honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et votre encadrement.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence

Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre expertise dans la microcirculation constituera le cœur de la discussion. Je vous remercie pour votre accessibilité, votre humilité, vos précieux conseils et pour toute la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard. Ce fut un réel plaisir de travailler et d'apprendre à vos côtés en réanimation.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Saïd KAMEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Département de biochimie clinique

Responsable de l'Unité MP3CV du Centre Universitaire de Recherche en Santé (CURS)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Je suis convaincue que vous apporterez un regard critique constructif à ce travail. Je vous remercie également pour votre encadrement lors de mon année-recherche.

Veuillez agréer la marque de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Osama ABOU ARAB

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Je suis très honorée de te compter parmi les membres de mon jury de thèse. Je te remercie pour ton enseignement et ta pédagogie lors de mes premiers pas en réanimation, mais également pour ton soutien et ta disponibilité tout au long de mon internat et de mon année-recherche, et ce, malgré un emploi du temps surchargé. Tu es assurément un mentor pour moi. Merci de m'avoir toujours encouragée à progresser et à me surpasser. Je suis admirative de ton parcours et de ta force de travail au quotidien.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Pierre HUETTE

Praticien Hospitalier

Anesthésie-Réanimation

Service de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Médecin anesthésiste réanimateur - Clinique Victor Pauchet, Amiens

Ce paragraphe ne suffira pas à exprimer ô combien je te remercie. Merci pour la confiance que tu m'as accordée pour ce sujet et pour tout le temps que tu as consacré à me guider, m'encadrer, et m'épauler dans la rédaction de cette thèse. Je te remercie pour ton soutien indéfectible durant ces trois années d'inclusion non dénuées d'obstacles. Merci pour ton amitié et ta disponibilité quelle que soit la situation. Je suis reconnaissante de toutes les choses que j'ai pu apprendre en travaillant à tes côtés. Ta rigueur dans le travail, ta sérénité à toute épreuve, mais aussi ton humanité sont un exemple pour moi.

Sois assuré de mon admiration et de mon profond respect.

À mes parents, merci pour votre éducation et pour votre soutien constant et sans faille, tout au long de ces années ; merci de vous assurer chaque jour que je dors bien, que je mange bien, que je me couvre bien pour sortir. C'est parce que vous avez une force de travail incroyable que j'en suis arrivée là. Vous êtes mon exemple depuis toujours. Merci pour tout.

À ma sœur Anaïs et son fameux « qui ne tente rien n'a rien » qui a constitué et qui constituera le fil conducteur de ma vie, merci d'être cette confidente toujours disponible et de m'avoir supportée tout au long de ces années, et ce, malgré toutes ces épreuves.

À mes frères Amir, Aziz et Akim, je suis extrêmement fière de notre complicité. Vous êtes mes piliers. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

À mon beau-frère Aslam et son mémorable « ça va y aller », merci pour tous tes encouragements surtout au cours de ces 6 derniers mois. Promis, je visiterai La Réunion.

À Sarah et Samira, à notre enfance, à la pérennité de votre joie de vivre, nous avons tant partagé, merci infiniment pour votre soutien inconditionnel toutes ces années.

À ma belle-sœur Nassuria, merci de faire le bonheur de mon frangin au quotidien et de m'avoir fait l'honneur d'être votre témoin de mariage.

À Abdallah, Khaled, Karim et Kassir (le gars le plus gentil du monde), à tous ces moments partagés passés et futurs.

À Tata M et Tata H, merci de m'avoir toujours encouragée.

À Mikail, Camil, Médine, Nassim, Leyina, Zaïm, Zahra et Issa et à ceux qui suivront, je suis extrêmement fière d'être votre tata. J'ai hâte de vous voir grandir.

À Salame, ma complice, mon acolyte, mon alliée. A tous nos restos post-examens depuis l'externat. Désolée de t'avoir avoué après tant d'années que les sushis n'étaient pas l'un de mes plats préférés. Tu as toujours été là pour moi, avec ton petit caractère et ta profonde gentillesse.

À Alyson, celle que je connais depuis mon plus jeune âge, merci pour ton soutien indéfectible toutes ces années. Je suis extrêmement fière qu'on ait grandi ensemble.

À Fred et Nelly, les colocs de rêve, pour tous ces bons moments passés ensemble. Fred pour sa grammaire irréprochable qui contraste avec ses expressions incompréhensibles et Nelly pour ses conseils avisés toujours autour d'un petit goûter.

À mes amis du lycée, et notamment Emilie, merci pour votre soutien malgré la distance.

À Sarah et Nour, vous êtes sans doute mes plus belles rencontres au cours de cet internat.

À ma promo 2018, Rima la force tranquille, Hélène, Chloé, Tristan, Fanny, Maxime, Thomas, Paul V, Paul L, Solène, Cécilia, Pierre et Henri. Belle promo n'est-ce pas ?

À la promo 2019, ma brillante promo d'adoption. Hâte de poursuivre avec vous.

Aux plus jeunes promos, à ces bons moments passés et à ceux à venir que ce soit au bloc, en réa ou au bureau du troisième.

À Guillaume, tu resteras à mes yeux le meilleur d'entre nous.

À ma fameuse team de Beauvais, Lucie, Thomas, Victor, Damien et Charlotte.

Aux anesthésistes-réanimateurs avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et aux côtés de qui j'ai tant appris et continuerai d'apprendre ce si beau métier. Merci pour votre implication et votre disponibilité. Je vous en suis très reconnaissante.

À Isabelle et Touria, à tous nos fous rires et à ces super-moments passés ensemble, je suis hyper contente de vous avoir rencontrées. Vous êtes de si belles personnes. Ne changez rien.

À Gaëlle, au Pr Bennis et à l'ensemble de l'équipe MP3CV, j'ai eu l'honneur de découvrir la recherche à vos côtés, merci pour votre profonde gentillesse et votre bienveillance.

À la fabuleuse équipe médicale et paramédicale de Réa-CTV-R, mais surtout à Juliette, Clarisse, Pauline, Anaïs, Dom, Julien, Hélène et à toutes celles et ceux qui ont contribué à cette ambitieuse étude.

Aux incroyables perfusionnistes du CHU d'Amiens, Romain, Sylvain, Yann, Anne, Nath et Julien, merci pour votre soutien logistique ayant permis de mener ce projet à terme, merci pour votre investissement et votre amabilité. Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

À l'équipe de réanimation de Compiègne avec qui j'ai traversé la première vague COVID.

À l'équipe d'anesthésie de Beauvais aux côtés de qui j'ai fait mes premiers pas en anesthésie.

À tous les IADE du CHU d'Amiens, aux IADE de Saint-Quentin et à l'équipe du CHAM et du SAMU 80 qui m'ont tant appris et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans la bonne humeur.

À Lénie, Cathy et à toute la super équipe médicale et paramédicale de Marie Lannelongue qui m'ont si bien accueillie.

Table des matières

<i>Index des tableaux</i>	22
<i>Introduction</i>	23
<i>Microcirculation</i>	23
<i>Réponse inflammatoire</i>	24
<i>Hémoadsorption</i>	26
<i>oXiris ®</i>	27
<i>Matériel et Méthodes</i>	29
<i>Éthique et conception de l'étude</i>	29
<i>Population de l'étude</i>	29
<i>Intervention (groupe hémoadsorption)</i>	29
<i>Mesures spécifiques à l'étude</i>	30
<i>Mesure de la microcirculation sublinguale</i>	31
<i>Dosage plasmatique des cytokines</i>	33
<i>Critères de jugement</i>	33
<i>Randomisation</i>	33
<i>Analyse statistique</i>	34
<i>Résultats</i>	35
<i>Diagramme de flux</i>	35
<i>Caractéristiques préopératoires et peropératoires de la population de l'étude</i>	35
<i>Critère de jugement principal</i>	35
<i>Critères de jugement secondaires</i>	41
<i>Discussion</i>	45
<i>Limites</i>	50
<i>Conclusion</i>	51
<i>Bibliographie</i>	52
<i>Résumé</i>	57
<i>Abstract</i>	58

Liste des abréviations

- **AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- **ARA II** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- **ASA**: American Society of Anesthesiologists
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral
- **AVDS**: Acute vascular distress syndrome
- **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- **CEC** : Circulation extracorporelle
- **CHU** : Centre hospitalier universitaire
- **COVID-19**: coronavirus disease 2019
- **CTV-R** : Cardiothoracique vasculaire et respiratoire
- **CVD** : Densité de vaisseaux capillaires
- **DS** : Durée de séjour
- **ECMO**: Extracorporeal membrane oxygenation
- **ECMO VV**: Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation
- **E-CRF**: electronic Case Report Form i.e cahier d'observation électronique
- **EER** : Épuration extrarénale
- **FA** : Fibrillation atriale
- **FDA**: Food and Drug Administration
- **FIO2** : Fraction inspirée d'oxygène
- **HI** : Indice d'hétérogénéité
- **HNF** : Héparine non fractionnée
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **IL** : Interleukine
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **IRA** : Insuffisance rénale aiguë
- **KDIGO**: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- **LPS** : Lipopolysaccharide
- **MFI** : Indice de flux microcirculatoire
- **MRC** : Maladie rénale chronique
- **OPS**: Orthogonal polarized spectral
- **PaCO2** : Pression partielle en CO2
- **PAD** : Pression artérielle diastolique
- **PAM** : Pression artérielle moyenne
- **PaO2** : Pression partielle en Oxygène
- **PAS** : Pression artérielle systolique
- **PPV** : Proportion de vaisseaux perfusés parmi les petits vaisseaux
- **PVD** : Densité de vaisseaux perfusés (vaisseaux totaux)
- **ROS** : Espèces réactives de l'oxygène
- **RVA** : Remplacement valvulaire aortique
- **SAOS** : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
- **SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise
- **SIS** : Syndrome inflammatoire systémique
- **SOFA**: Sepsis-related Organ Failure Assessment
- **SV** : Syndrome Vasoplégique
- **TVD** : Densité de vaisseaux totaux

Index des figures

Figure 1 Anatomie d'un lit capillaire	24
Figure 2 Exemple d'image de microcirculation sublinguale chez un volontaire sain.....	24
Figure 3 Physiopathologie du SIS post-CEC	25
Figure 4 Conséquences de l'inflammation post-CEC au niveau cellulaire	26
Figure 5 Schéma représentatif de la membrane oXiris® à 3 couches	28
Figure 6 Montage de la membrane oXiris® en dérivation de la CEC	30
Figure 7 Appareil Cytocam®, Braedius®	31
Figure 8 Mesure du MFI sur 4 quadrants	32
Figure 9 Diagramme de flux	36
Figure 10 Comparaison des cinétiques des paramètres de microcirculation sublinguale aux différents temps (préopératoire, H0, H6, J1, J2), dans le groupe de contrôle et le groupe hémoadsorption	42
Figure 11 Comparaison des taux plasmatiques des cytokines aux différents temps de mesure (préopératoire, H0, H6, J1, J2), dans le groupe contrôle et le groupe hémoadsorption	43

Index des tableaux

Tableau 1 Caractéristiques démographiques de la population de l'étude.....	37
Tableau 2 Données peropératoires	38
Tableau 3 Comparaison des paramètres de microcirculation sublinguale et des taux plasmatiques des cytokines aux différents temps de mesure entre les groupes	39
Tableau 4 Données postopératoires	44

Introduction

La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) est associée à des altérations microcirculatoires (1). Ces altérations sont secondaires à plusieurs composantes tels que l'activation des systèmes inflammatoires et hémostatiques, le traumatisme chirurgical lui-même, les effets de l'anesthésie, les modifications de température mais aussi l'hémodilution (2–6). La réponse inflammatoire et ses conséquences peuvent aboutir à une augmentation de la morbidité postopératoire, avec dysfonction d'organe et/ou allongement de la durée de séjour. Ainsi, les mesures visant à réduire le processus inflammatoire peuvent potentiellement améliorer l'évolution périopératoire (7–9).

Microcirculation

La microcirculation est un réseau complexe de vaisseaux se composant essentiellement de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses dont le diamètre est inférieur à 200 µm. Ce vaste réseau, où circule le sang, regroupe les artéries, les veinules et les capillaires et constitue la plus grande surface endothéliale de l'organisme, ce qui doit être pris en compte lorsque l'on connaît l'implication majeure de l'endothélium dans l'activation de la cascade inflammatoire et de la coagulation (10). C'est le principal site d'échange d'oxygène, de nutriments et de métabolites et le plus important régulateur de l'apport d'oxygène dans les tissus, lui conférant un rôle primordial dans la détermination de la fonction des organes (11,12). Son altération a été bien démontrée dans le sepsis et en chirurgie cardiaque (13–15). Plus récemment, des altérations du flux sanguin microvasculaire ont été rapportées chez les patients admis en service de réanimation pour une maladie à Coronavirus 2019 (COVID-19) (16). Comme l'ont suggéré Mahjoub et al., un Acute Vascular Distress Syndrome (AVDS) pourrait expliquer la clinique particulière de la maladie pulmonaire COVID-19, associant hypoxémie sévère et mécanique ventilatoire conservée (17). L'évaluation de la microcirculation et de ses altérations est, par conséquent, devenue indispensable à l'heure actuelle pour en comprendre les implications cliniques et les thérapeutiques à mettre en œuvre. L'utilisation de la vidéomicroscopie reste la méthode de référence. Le site le plus facilement accessible au chevet du patient est la muqueuse sublinguale (18,19).

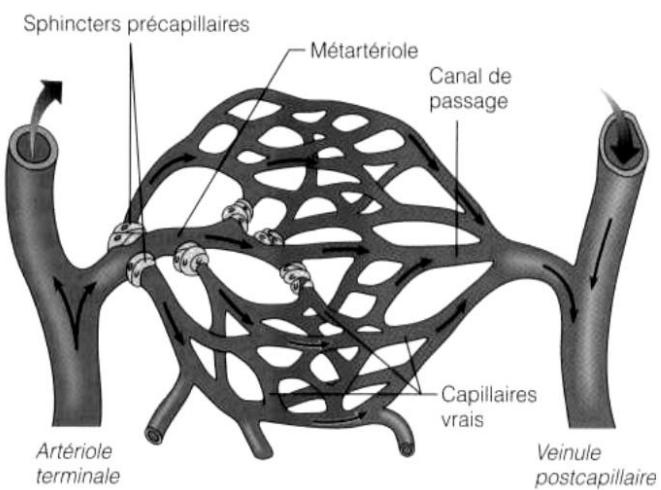


Figure 1 Anatomie d'un lit capillaire.

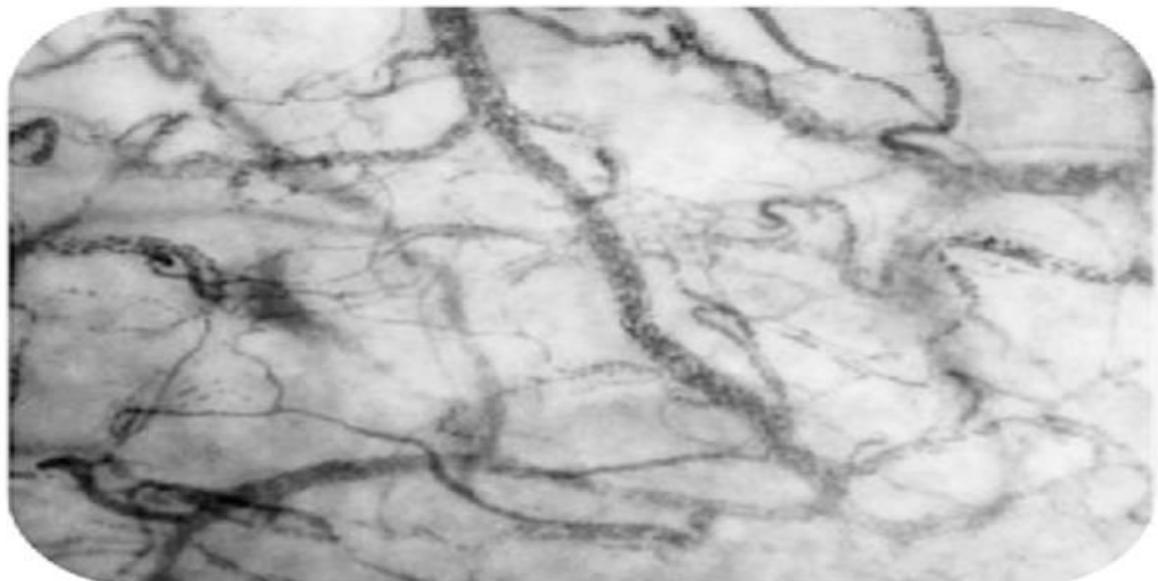


Figure 2 Exemple d'image de microcirculation sublinguale chez un volontaire sain.

Réponse inflammatoire

La chirurgie cardiaque sous CEC est associée à l'induction d'une réponse inflammatoire systémique (ou syndrome inflammatoire systémique « SIS »). Le contact du sang avec l'air et avec les surfaces étrangères de la CEC est la source principale du SIS (20). (Figure 3)

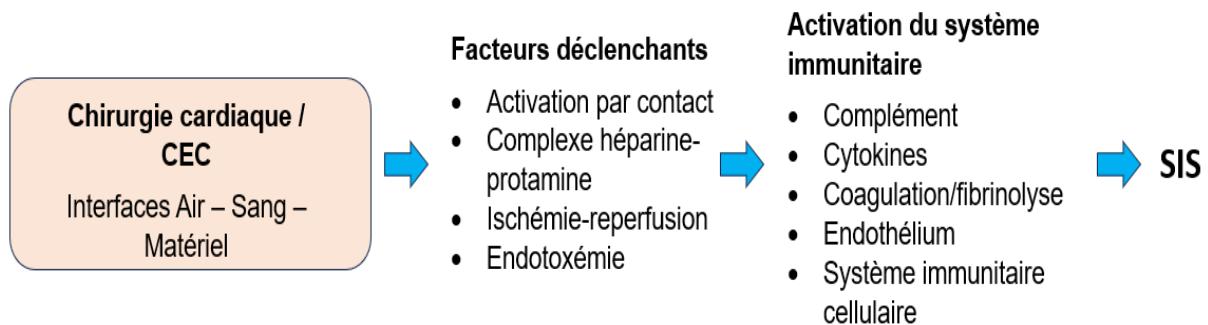


Figure 3 Physiopathologie du SIS post-CEC.

Ceci entraîne une augmentation des cytokines inflammatoires dans la circulation sanguine (21). Les niveaux accrus bien documentés des cytokines pro-inflammatoires, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), interleukine-6 (IL-6), interleukine-8 (IL-8) et a fortiori, leur déséquilibre avec les médiateurs anti-inflammatoires, notamment l'interleukine-10 (IL-10), peuvent provoquer une inflammation massive imitant un sepsis et conduisant à une dysfonction endothéliale diffuse à laquelle contribue la circulation dite continue lors de la CEC (contrairement à la circulation pulsée habituelle). Il existe des données sur l'association entre le taux de TNF- α , la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) et la durée de séjour (22,23).

Outre l'inflammation systémique, les mécanismes physiopathologiques comprennent l'activation du complément et de la coagulation, ce qui provoque la perte de la couche de glycocalyx, protecteur endothérial, entraînant une lésion de l'endothélium. De plus, la libération de médiateurs perturbateurs de la barrière endothéliale induit une fuite capillaire et la formation d'œdèmes. L'activation de l'endothélium stimule la libération d'oxyde nitrique (NO), affectant le tonus vasculaire et la pression artérielle systémique. De plus, l'induction de l'expression de la molécule d'adhésion endothéliale augmente le roulement et l'extravasation des leucocytes. En outre, l'activation des polynucléaires neutrophiles provoque la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), contribuant aux lésions tissulaires. L'activation des plaquettes et de la coagulation est associée à la formation de microthrombi et d'occlusions microvasculaires. (24)

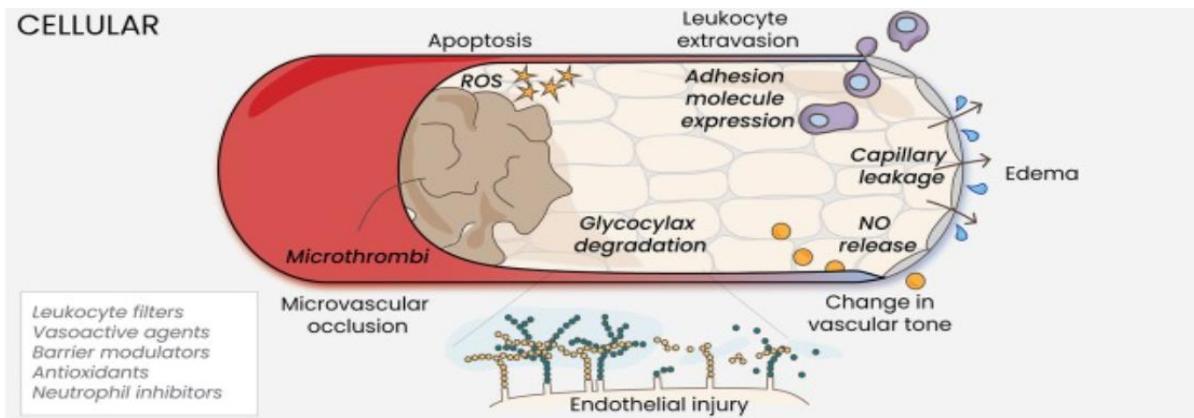


Figure 4 Conséquences de l'inflammation post-CEC au niveau cellulaire.

Source : d'après den Os MM et al. (24)

Collectivement, ces mécanismes altèrent la perfusion microcirculatoire, entraînent une hétérogénéité de la perfusion des organes et contribuent aux lésions organiques après une chirurgie cardiaque avec CEC (24). Il en résulte une augmentation des taux de morbidité et de mortalité reconnue chez les patients subissant une chirurgie cardiaque avec CEC (8,24,25). Afin d'atténuer les répercussions de cette inflammation et de réduire les complications qui y sont associées, plusieurs stratégies ont été envisagées. Néanmoins, pour la majorité des travaux les résultats sont décevants (26–32).

Malgré l'absence d'indications fortes, l'hémoadsorption est une technique de purification sanguine de plus en plus utilisée dans le choc septique et dans d'autres conditions cliniques caractérisées par une inflammation massive mais reste peu étudiée en chirurgie cardiaque (33).

Hémoadsorption

L'hémoadsorption consiste en l'élimination des cytokines inflammatoires par adsorption en fonction de leurs concentrations plasmatiques en utilisant des membranes polymères biocompatibles (34). Le pic de concentration plasmatique de ces cytokines est atteint à la fin de la CEC (9). Ainsi, l'élimination de ces molécules au cours de la CEC pourrait permettre de diminuer la fréquence et la gravité du « SIS ».

À ce jour, cette technique a essentiellement été étudiée au cours du sepsis où l'initiation précoce du traitement dans la phase hyperinflammatoire du choc septique semble associée à un meilleur pronostic (35). Cette observation a également été faite au cours d'une étude, menée par Hayanga et al., dont les résultats suggèrent que la combinaison simultanée et précoce de l'ECMO VV

(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation) et de l'hémoadsorption avec le dispositif Cytosorb®, dispositif d'hémoadsorption le plus étudié, est associée à un taux de survie plus élevé chez les patients atteints d'un COVID-19 sévère (36). Dans l'ensemble, les résultats sont cependant contrastés. En effet, selon une revue par Berlot et al., tandis que de nombreuses investigations expérimentales et cliniques ont démontré que l'utilisation de Cytosorb® était associée à la fois à la réduction des taux sanguins de nombreuses cytokines inflammatoires, à la réduction des vasopresseurs et à l'amélioration de la survie des patients en choc septique, d'autres études n'ont pas prouvé les effets bénéfiques du traitement (33). Wendel Garcia et al. ont même montré qu'une thérapie par Cytosorb® lors d'un choc septique sévère et réfractaire n'était ni associée à une réduction des taux d'IL-6 ni à une réduction des besoins en vasopresseurs, et entraînait un risque accru de décès (37).

oXiris®

La membrane oXiris® (Baxter, IL, USA) est une membrane AN-69, traitée en surface avec de la polyéthylèneimine (PEI) et greffée avec de l'héparine. Cette propriété permet l'adsorption des cytokines inflammatoires et des endotoxines (38,39). Les indications retenues sont le sepsis ou le choc septique nécessitant un traitement de suppléance rénale. En chirurgie cardiaque, il n'existe pas de données cliniques suffisantes pour recommander l'utilisation de la membrane oXiris® pour réduire le SIS postopératoire. Des études ont démontré la faisabilité et la sécurité d'utilisation de la membrane oXiris® lors d'une chirurgie cardiaque nécessitant une CEC avec une élimination efficace des cytokines inflammatoires (40,41). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a établi l'effet bénéfique de l'élimination des cytokines par le biais de la membrane oXiris® sur les variables microcirculatoires en postopératoire de chirurgie cardiaque.

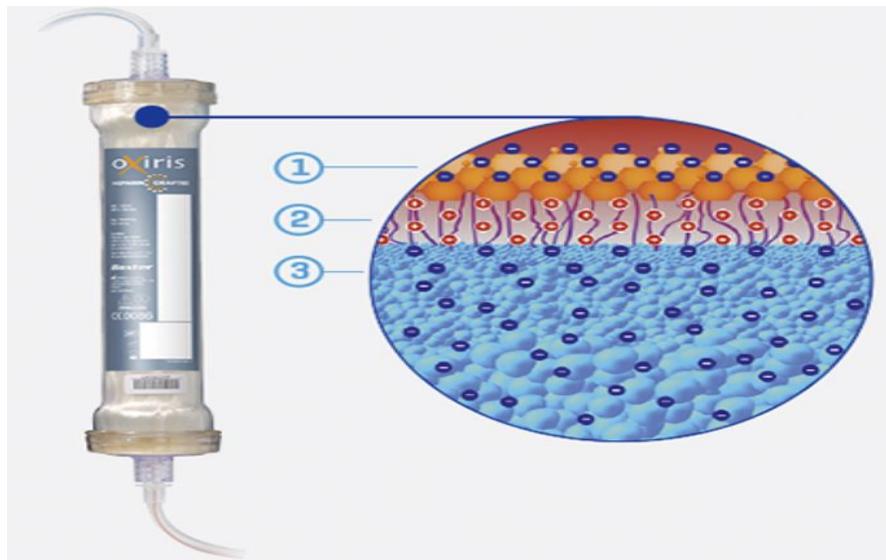


Figure 5 Schéma représentatif de la membrane oXiris® à 3 couches. (1) L'héparine greffée sur la membrane réduit sa thrombogénérité. (2) Le traitement de surface par la PEI (polyéthylèneimine) permet l'adsorption des endotoxines. (3) La membrane AN69 améliorée permet l'adsorption des cytokines.

Notre étude se base sur l'hypothèse que l'hémoadsorption précoce de cytokines par la membrane oXiris® chez les patients à haut risque de SIS postopératoire de chirurgie cardiaque pourrait atténuer les altérations microcirculatoires, diminuer la concentration des cytokines pro-inflammatoires et par conséquent diminuer la morbidité postopératoire.

Matériel et Méthodes

Éthique et conception de l'étude

Les objectifs et procédures de l'étude ont été approuvés par le comité d'éthique indépendant local (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II, 80054 Amiens, France) ; numéro d'enregistrement : 2019-A02437-50. L'étude OXICARD a été enregistrée le 17 décembre 2019 sur ClinicalTrials (NCT04201119). Tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé sous forme écrite conformément à la loi française sur la recherche clinique (42). Nous avons mené une étude prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée et ouverte au CHU d'Amiens (Hauts-de-France, France). Il s'agissait d'une étude de supériorité. S'agissant d'une recherche impliquant la personne humaine de catégorie 1 (RIPH 1), nous avons obtenu l'accord de l'ANSM le 3 février 2020.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des patients majeurs (>18 ans) admis pour une chirurgie cardiaque programmée sous CEC avec une durée de CEC prévue de plus de 90 minutes.

Les critères de non inclusion comprenaient :

- Refus de participation, grossesse en cours ou mesure de protection juridique
- Hypothermie prévue ($< 32^\circ$)
- Chirurgie urgente (endocardite infectieuse aiguë par exemple)
- Traitement par immunosuppresseurs ou corticoïde
- Immunodépression (SIDA avec $CD4 < 200/\text{mm}^3$, maladie auto-immune ou transplantation d'organe)
- Maladie rénale chronique avancée (stade KDIGO 4 ou 5)
- Histoire suspectée ou confirmée de thrombopénie induite par héparine (TIH)
- Inclusion dans une autre étude dans les 30 derniers jours

Intervention (groupe hémoadsorption)

Dans le groupe interventionnel, la chirurgie cardiaque était réalisée avec l'utilisation de la membrane oXiris® connectée en dérivation sur circuit de CEC comme représentée sur la figure

6. La membrane oXiris® était montée sur une machine d'épuration extrarénale (EER) Prismaflex® dédiée (Baxter, IL, États-Unis) au débit maximum recommandé par le laboratoire pharmaceutique, soit à un débit sanguin de 450 mL/min. La ligne d'entrée de la Prismaflex® (membrane oXiris®) était connectée sur la ligne veineuse de la CEC et la ligne de sortie était raccordée à l'entrée du réservoir veineux (cardiotome). Dans le groupe contrôle, aucune modification des pratiques n'était apportée. Au sein des deux groupes, les procédures d'anesthésie et de réanimation ne différaient pas de celles en dehors du cadre de cette étude.

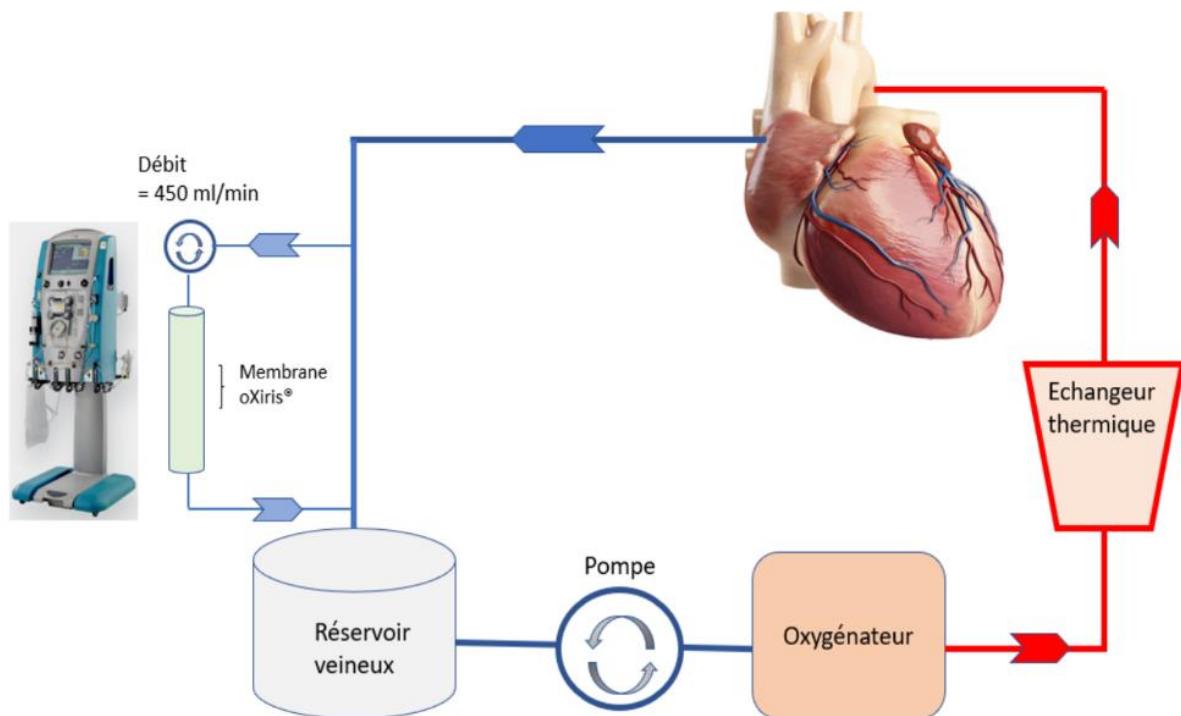


Figure 6 Montage de la membrane oXiris® en dérivation de la CEC.

Mesures spécifiques à l'étude

Pour les deux groupes, en dehors de la prise en charge habituelle, l'étude ajoutait la mesure de la microcirculation sublinguale et un bilan biologique pour le dosage des cytokines avant la CEC (temps préopératoire), dès l'arrivée en réanimation (H0), à la 6^{ème} heure postopératoire (H6), au premier jour postopératoire (temps J1) et au deuxième jour postopératoire (temps J2).

Mesure de la microcirculation sublinguale

La mesure de la microcirculation sublinguale était réalisée à l'aide d'un dispositif portable d'imagerie à champ noir incident (Cytocam®, Braedius®, Amsterdam, Pays-Bas) comme représenté sur la figure 7. Le vidéomicroscope était tenu à la main par l'utilisateur positionné au chevet du patient. Les mesures étaient effectuées dans la cavité buccale alors que le patient était en décubitus dorsal en position proclive à 30°. L'opérateur prenait soin d'essuyer au préalable les sécrétions salivaires à l'aide de compresses. Un capuchon de protection stérile était employé pour chaque mesure. Après réglage de l'éclairage et de la mise au point sur l'ordinateur auquel l'appareil était connecté, cinq séquences d'une durée minimale de 4 secondes chacune provenant de différentes zones sublinguales adjacentes étaient enregistrées. La pointe du dispositif devait être maintenue de la façon la plus stable qui soit sous la langue, près du frein lingual, afin d'obtenir des vidéos pertinentes. L'utilisateur était tenu de ne pas exercer une trop forte pression pouvant affecter la circulation et par conséquent la fiabilité des images.

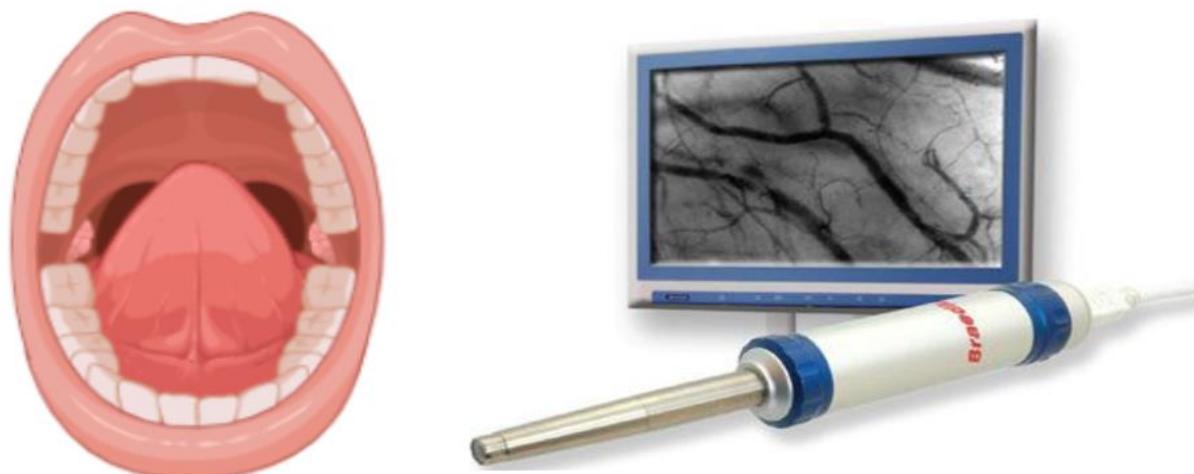


Figure 7 Appareil Cytocam®, Braedius® permettant la visualisation des microvaisseaux sublinguaux.

Les séquences vidéo étaient analysées secondairement par un seul opérateur ignorant le moment de l'enregistrement, le groupe auquel était alloué le sujet, la procédure chirurgicale et l'état clinique du patient. Les paramètres mesurés étaient ceux fournis par le logiciel CytoCamTools v3.1.4, logiciel développé pour l'analyse des vidéos de microcirculation qui donne les

paramètres suivants pour les petits vaisseaux (diamètre $\leq 200 \mu\text{m}$) : MFI (indice de flux microcirculatoire), CVD (densité de vaisseaux capillaires en mm.mm^{-2}), TVD (densité de vaisseaux totaux en mm.mm^{-2}), PVD (densité de vaisseaux perfusés [vaisseaux totaux] en mm.mm^{-2}), HI (indice d'hétérogénéité) et PPV (proportion de vaisseaux perfusés parmi les petits vaisseaux en %). L'indice de flux microcirculatoire (MFI) et l'indice d'hétérogénéité (HI) étaient calculés manuellement. Le MFI, mesure semi-quantitative du débit microcirculatoire, était évalué manuellement après avoir divisé l'écran en quatre quadrants. Selon la classification de Boerma et ses collègues, les valeurs MFI étaient notifiées comme suit : 0 = pas de débit, 1 = débit intermittent, 2 = débit lent, 3 = débit continu (43). La valeur MFI correspond à la valeur moyenne des quatre quadrants. Un MFI inférieur à 2.6 est considéré comme un signe d'altération microcirculatoire (44). L'indice d'hétérogénéité du débit microcirculatoire (HI) a pour but de déterminer l'hétérogénéité de la perfusion entre différents sites. Il est défini comme étant la vitesse d'écoulement du site la plus élevée moins la vitesse d'écoulement du site la plus faible, divisée par la moyenne des vitesses d'écoulement de tous les sites de l'organe étudié. Un HI élevé est caractéristique des anomalies de perfusion au sein d'un territoire microcirculatoire. Il correspond à la différence entre les valeurs extrêmes des notes attribuées aux quatre quadrants évoqués précédemment, divisée par la valeur du MFI (la moyenne des quatre notes) (43). Les vidéos dont la qualité était jugée non acceptable, notamment en cas d'artéfacts de compression, étaient rejetées lors de l'analyse finale.

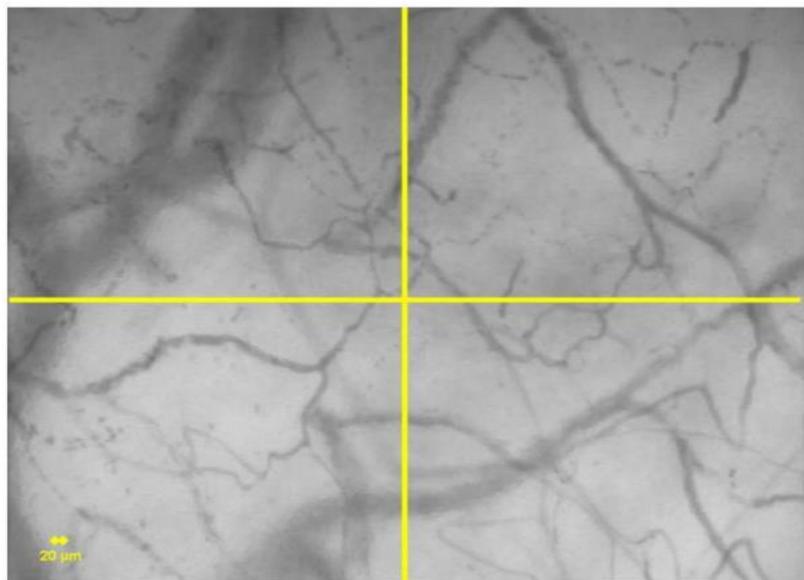


Figure 8 Mesure du MFI sur 4 quadrants. Source d'après De Backer et al. (43)

Dosage plasmatique des cytokines

Les échantillons sanguins pour l'analyse des cytokines ont été prélevés sur le cathéter artériel du patient dans des tubes EDTA à chacun des temps. Ils ont ensuite été centrifugés à 1500 tours par minute (tr/min) à 4° pendant 15 minutes. 2 aliquotes d'1 mL de plasma étaient préparées et conservées à -80 °C. À l'issue de l'étude, l'ensemble des tubes ont été récupérés afin d'évaluer les taux plasmatiques d'interleukines.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le MFI (indice de flux microcirculatoire) à J1 postopératoire.

Les critères de jugement secondaires comprenaient les paramètres de microcirculation sublinguale (MFI, CVD, TVD, PVD, HI, PPV) ainsi que le dosage plasmatique des cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 et IL-10) aux différents temps de mesure (préopératoire, H0, H6, J1, J2). Aussi, nous avons mesuré l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (jusqu'au 30^{ème} jour postopératoire), le score SOFA, la mortalité au 30^{ème} jour postopératoire (J30), la durée de séjour ainsi que tous les paramètres cliniques et biologiques habituellement mesurés en périopératoire de chirurgie cardiaque.

Il s'agit d'une présentation non exhaustive. Nous présentons ici les résultats intermédiaires de l'étude OXICARD dont l'e-CRF est en cours de clôture par le méthodologue.

Randomisation

Après inclusion, les patients étaient randomisés en deux groupes parallèles. Ainsi, chaque patient était alloué dans le « groupe contrôle », correspondant au groupe sans utilisation de la membrane oXiris®, ou dans le « groupe hémoadsorption », correspondant au groupe avec utilisation de la membrane oXiris®, par un système de randomisation électronique incorporé dans le logiciel Ennov Clinical® (Ennov, Paris, France) selon un mode de randomisation par blocs aléatoires de taille fixe.

Analyse statistique

Selon une étude récente évaluant le MFI en chirurgie cardiaque chez les adultes sous CEC, nous avions prévu un MFI moyen de base de 2.8 avec un écart-type (SD) de 0.5. Nous avons alors calculé un échantillon de 70 patients pour montrer une différence de MFI de 0.4 à J1 après la chirurgie en utilisant un test bilatéral avec une erreur de type 1 de 0.05 et une puissance de 90 %.

Les variables numériques sont exprimées en moyenne \pm SD ou en nombre (pourcentage) selon la variable. La normalité et l'hétéroscédasticité des données continues ont été évaluées respectivement par le test de Shapiro-Wilk et le test de Levene. Les résultats continuels ont été comparés à l'aide d'un test t de Student non apparié ou d'un test U de Mann-Whitney en fonction de la distribution des données. Une différence est considérée significative lorsque $p < 0.05$.

Un modèle linéaire mixte a été réalisé afin de rechercher une différence de cinétique des paramètres de microcirculation entre les 2 groupes aux différents temps de mesure (préopératoire, H0, H6, J1, J2). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la plateforme EasyMedStat (version 3.27 ; www.easymedstat.com) ainsi qu'avec le logiciel SPSS (IBM corp, Armonk, New-York, États-Unis). Les figures ont été réalisées avec le logiciel Prism (GraphPad Software, Boston, Massachusetts, États-Unis).

Résultats

Diagramme de flux (Figure 9)

Du 13 octobre 2019 au 17 novembre 2022, 1095 patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque. Parmi eux, 70 sujets éligibles ont été randomisés : 35 ont été alloués au groupe contrôle et 35 ont été affectés au groupe interventionnel. 33 patients ont été analysés dans chaque groupe. Le diagramme de flux détaillé est présenté en figure 9. Aucun patient n'a été perdu de vue.

Caractéristiques préopératoires et peropératoires de la population de l'étude (Tableau 1, tableau 2)

L'âge moyen était de 64.79 ans (± 9.94) et 65.42 ans (± 9.58) respectivement dans le groupe hémoadsorption et le groupe contrôle. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant les caractéristiques démographiques (sexe, antécédents ou traitement habituel).

Dans le groupe hémoadsorption et le groupe contrôle, les temps de CEC étaient respectivement de 133.79 (± 51.69) et 142.79 (± 61.92) min ($p=0.71$). Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant le type de chirurgie.

Critère de jugement principal (Tableau 3)

Il n'existait pas de différence concernant le critère de jugement principal (MFI à J1). En effet le MFI à J1 postopératoire était de 2.09 ± 0.53 dans le groupe hémoadsorption et de 1.94 ± 0.45 dans le groupe contrôle, $p=0.23$.

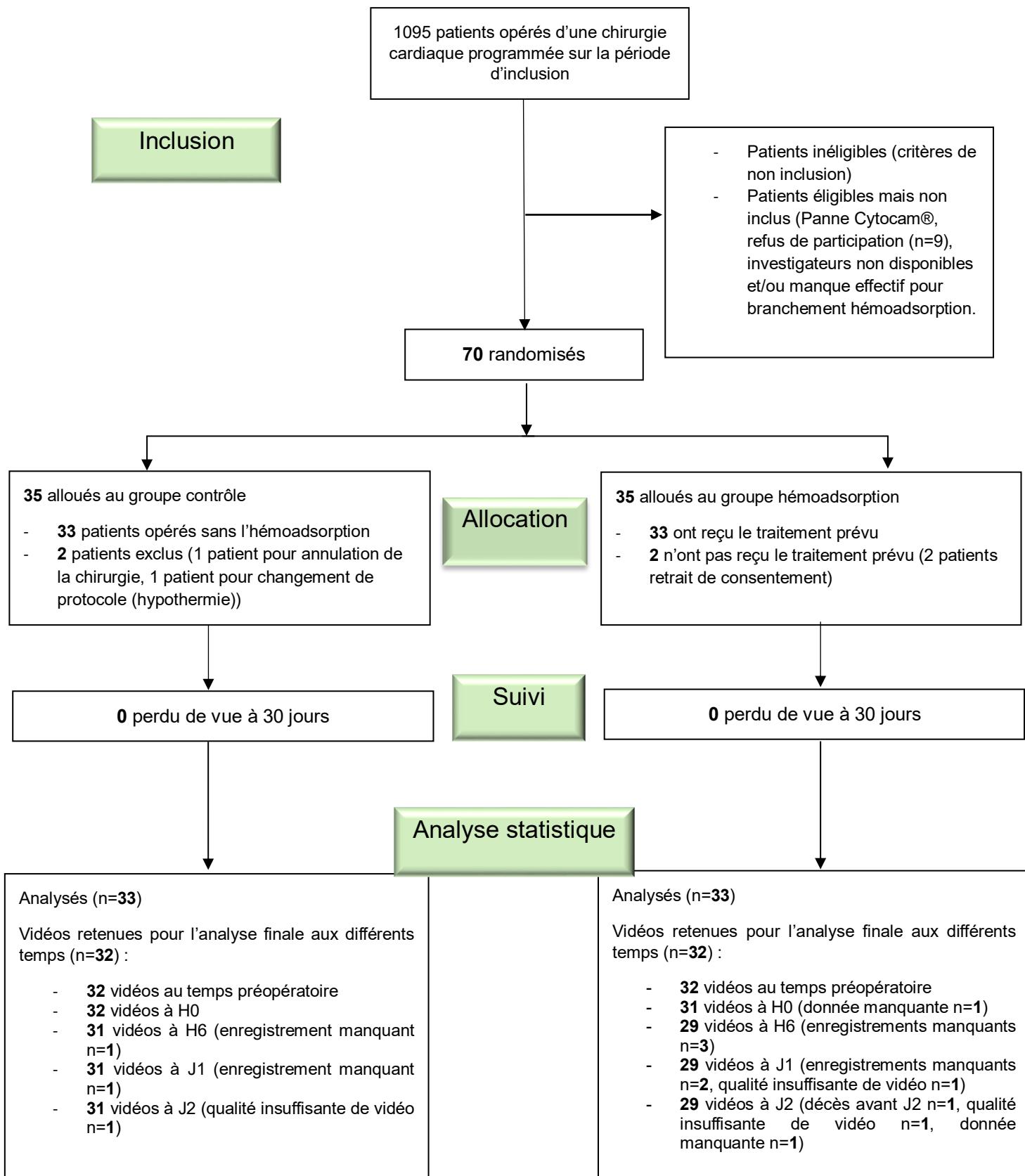


Figure 9 Diagramme de flux.

Tableau 1 Caractéristiques démographiques de la population de l'étude.

	Population globale (N=66)	Groupe hémoadsorption (n=33)	Groupe contrôle (n=33)	p
Age (années)	65.11 ± 9.69	64.79 ± 9.94	65.42 ± 9.58	0.86
Sexe masculin (n, %)	52 (78.8)	26 (78.8)	26 (78.8)	>0.99
IMC (kg.m ⁻²)	27.35 ± 4.87	27.96 ± 4.4	26.74 ± 5.29	0.31
<u>Antécédents</u>				
MRC	4 (7)	2 (6)	2(6)	>0.99
Dyslipidémie	37 (56)	20 (61)	17 (51)	0.62
Diabète	13 (20)	6 (18)	7 (21)	>0.99
HTA	46(70)	23 (70)	23 (70)	>0.99
Tabagisme	7 (11)	4 (12)	3 (9)	>0.99
AOMI	5 (8)	3 (9)	2 (6)	>0.99
AVC	5 (8)	2 (6)	3 (9)	>0.99
SAOS appareillé	3 (4)	2 (6)	1 (3)	>0.99
BPCO	9 (14)	4 (12)	5 (15)	>0.99
Coronaropathie	28 (42)	15 (45)	13 (39)	0.80
FA	12 (18)	7 (21)	5 (15)	0.75
Score ASA				0.38
2	5 (7.6)	4 (12.1)	1 (3.03%)	
3	58 (88)	27 (81.9)	31 (93.94%)	
4	3 (4)	2 (6.0)	1 (3.03%)	
<u>Traitements habituel</u>				
Bétabloquant	39 (59)	20 (61)	19 (59)	>0.99
Inhibiteur calcique	15 (23)	5 (15)	10 (30)	0.24
IEC	25 (38)	11 (33)	14 (42)	0.61
ARA II	17 (26)	10 (30)	7 (21)	0.57
Aspirine	31 (47)	13 (39)	18 (54)	0.32
Statine	35 (53)	18 (55)	17 (51)	>0.99
Diurétique de l'anse	15 (23)	8 (24)	7 (21)	>0.99

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, **ARA II** : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, **ASA** : American Society of Anesthesiologists, **AVC** : accident vasculaire cérébral, **BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive, **FA** : fibrillation atriale, **HTA** : hypertension artérielle, **IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion, **IMC** : indice de masse corporelle, **MRC** : maladie rénale chronique (clairance créatinine < 60 mL/min), **SAOS** : syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Les variables numériques sont exprimées en moyenne $\pm SD$ ou en nombre (pourcentage) selon la variable. Une différence est considérée significative lorsque $p < 0.05$.

Tableau 2 Données peropératoires.

	Population globale (N=66)	Groupe hémoadsorption (n=33)	Groupe contrôle (n=33)	p
<u>Type de chirurgie</u>				
RVA	7 (10.7)	4 (12.5)	3 (9.1)	0.56
Pontage coronarien	13 (20)	6 (18.7)	7 (21.2)	
Chirurgie mitrale	6 (9.2)	1 (3.1)	5 (15.1)	
Aorte ascendante	14 (21.5)	8 (25.0)	6 (18.2)	
Chirurgie combinée	25 (38.5)	13 (40.6)	12 (36.4)	
Transfusion	15 (23)	6 (18)	9 (28)	0.56
Noradrénaline	39 (59)	19 (58)	20 (61)	>0.99
Dobutamine	10 (15)	7 (21)	3 (9)	0.30
Temps de CEC (min)	138.0 \pm 56.41	133.79 (\pm 51.69)	142.79 (\pm 61.92)	0.71
Temps de clampage aortique (min)	99.66 \pm 44.69	96.0 (\pm 41.99)	103.83 (\pm 47.97)	0.63

CEC : circulation extra corporelle, **RVA** : remplacement valvulaire aortique. Les variables numériques sont exprimées en moyenne $\pm SD$ ou en nombre (pourcentage) selon la variable. Une différence est considérée significative lorsque $p < 0.05$.

Tableau 3 Comparaison des paramètres de microcirculation sublinguale et des taux plasmatiques des cytokines aux différents temps de mesure entre les groupes.

	Population globale N=66	Groupe hémoadsorption n=33	Groupe contrôle n=33	p
Microcirculation				
MFI				
Préopératoire	2.73 ± 0.27	2.71 ± 0.28	2.75 ± 0.27	0.52
H0	2.31 ± 0.56	2.5 ± 0.45	2.14 ± 0.49	0.01
H6	2.05 ± 0.56	2.06 ± 0.59	2.05 ± 0.53	0.63
J1	2.02 ± 0.49	2.09 ± 0.53	1.94 ± 0.45	0.23
J2	2.34 ± 0.52	2.33 ± 0.54	2.35 ± 0.51	0.94
CVD mm.mm⁻²				
Préopératoire	19.79 ± 2.03	19.52 ± 2.31	20.07 ± 1.71	0.29
H0	20.51 ± 2.53	20.89 ± 1.86	20.16 ± 3.01	0.26
H6	19.37 ± 2.38	20.11 ± 1.81	18.67 ± 2.67	0.02
J1	19.85 ± 1.98	20.14 ± 2.06	19.56 ± 1.88	0.11
J2	18.94 ± 2.44	18.22 ± 2.53	19.68 ± 2.13	0.02
TVD mm.mm⁻²				
Préopératoire	21.35 ± 2.31	20.89 ± 2.47	21.81 ± 2.08	0.11
H0	21.69 ± 2.49	22.29 ± 2.01	21.16 ± 2.78	0.07
H6	20.68 ± 2.37	21.48 ± 1.92	19.93 ± 2.52	0.01
J1	21.55 ± 2.34	21.98 ± 2.44	21.11 ± 2.18	0.04
J2	20.44 ± 2.66	19.98 ± 2.81	20.91 ± 2.47	0.18
PVD mm.mm⁻²				
Préopératoire	17.67 ± 2.31	17.37 ± 2.69	17.97 ± 1.86	0.30
H0	14.67 ± 4.18	15.38 ± 3.56	14.03 ± 4.64	0.21
H6	12.98 ± 4.64	12.82 ± 5.01	13.14 ± 4.36	0.79
J1	12.57 ± 4.21	12.7 ± 4.3	12.44 ± 4.18	0.82
J2	13.35 ± 4.06	12.71 ± 3.98	14.03 ± 4.12	0.22
HI				
Préopératoire	6.95 ± 8.65	7.61 ± 9.11	6.28 ± 8.26	0.63
H0	25.48 ± 21.91	26.74 ± 22.10	24.33 ± 22.02	0.66
H6	24.19 ± 17.56	25.17 ± 17.98	23.28 ± 17.41	0.64
J1	31.67 ± 31.99	31.4 ± 40.84	31.94 ± 20.31	0.23
J2	24.69 ± 19.19	26.66 ± 20.99	22.78 ± 17.4	0.48
PPV %				
Préopératoire	89.20 ± 7.6	88.47 ± 7.72	89.92 ± 7.54	0.35
H0	72.01 ± 17.83	74.61 ± 16.61	69.65 ± 18.82	0.29
H6	66.83 ± 21.78	64.18 ± 23.67	69.3 ± 19.93	0.47
J1	62.82 ± 20.3	62.8 ± 20.57	62.85 ± 20.37	0.99
J2	70.22 ± 18.71	69.52 ± 18.6	70.95 ± 19.12	0.77
Cytokines				
TNF-alpha pg.mL⁻¹				
Préopératoire	9.07 ± 4.12	8.8 ± 3.23	9.33 ± 4.88	0.94
H0	16.16 ± 18.59	18.33 ± 24.71	13.86 ± 8.03	0.89
H6	14.83 ± 9.9	14.89 ± 9.59	14.76 ± 10.36	0.89
J1	11.65 ± 7.02	12.2 ± 7.90	11.09 ± 6.09	0.65
J2	10.75 ± 4.94	10.82 ± 5.06	10.68 ± 4.89	0.95
IL-1 β pg.mL⁻¹				
Préopératoire	0.38 ± 0.42	0.324 ± 0.40	0.431 ± 0.45	0.16
H0	0.76 ± 1.71	0.824 ± 2.27	0.688 ± 0.78	0.28
H6	1.21 ± 4.01	1.76 ± 5.58	0.639 ± 0.56	0.30
J1	1.31 ± 4.01	1.58 ± 5.02	1.04 ± 2.79	0.36

	J2	0.79 ± 0.90	0.82 ± 0.79	0.758 ± 1.01	0.25
IL-6 pg.mL⁻¹					
Préopératoire		0.79 ± 25.9	3.92 ± 4.14	10.18 ± 36.40	0.91
H0		882.96 ± 403.41	729.58 ± 2949.45	1046.23 ± 4984.82	0.50
H6		161.45 ± 170.23	188.87 ± 207.15	133.14 ± 117.96	0.33
J1		191.94 ± 271.04	254.44 ± 364.37	129.43 ± 91.64	0.12
J2		176.24 ± 183.62	211.54 ± 187.67	142.01 ± 175.68	0.01
IL-10 pg.mL⁻¹					
Préopératoire		2.86 ± 1.78	2.81 ± 1.44	2.91 ± 2.09	0.52
H0		151.80 ± 275.84	140.19 ± 256.21	164.16 ± 299.10	0.41
H6		40.04 ± 115.62	49.73 ± 160.66	30.03 ± 27.36	0.08
J1		28.18 ± 90.25	37.12 ± 127.09	19.24 ± 15.04	0.79
J2		10.38 ± 7.16	9.78 ± 4.38	10.96 ± 9.12	0.79

CVD mm.mm⁻² : densité de vaisseaux capillaires, **HI** : indice d'hétérogénéité, **IL** : interleukine, **MFI** : Indice de flux microcirculatoire, **PPV %** : Proportion de vaisseaux perfusés parmi les petits vaisseaux, **PVD mm.mm⁻²** : densité de vaisseaux perfusés (vaisseaux totaux), **TNF-α** : tumor necrosis factor-alpha, **TVD mm.mm⁻²** : densités des vaisseaux totaux. Les variables numériques sont exprimées en moyenne ±SD. Une différence est considérée significative lorsque $p < 0.05$.

Critères de jugement secondaires (Tableau 3, tableau 4, figure 10 et figure 11)

Paramètres de microcirculation sublinguale (Tableau 3, figure 10)

Au sein de la population globale, il existait une variation significative dans le temps (effet temps) de l'ensemble des paramètres de microcirculation (MFI, CVD, TVD, PVD, PPV et HI). Par ailleurs, après application d'un modèle linéaire mixte, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant la cinétique des paramètres de microcirculation sublinguale. Aussi, dans le groupe hémoadsorption et le groupe contrôle, le MFI à H0 était respectivement de 2.5 ± 0.45 et 2.14 ± 0.49 ($p=0.01$). Nous observions une différence entre les 2 groupes aux temps H6 et J2 postopératoires pour le CVD, ainsi qu'aux temps H6 et J1 postopératoires pour le TVD. L'ensemble de ces paramètres sont détaillés dans le tableau 3.

Taux plasmatiques des cytokines (Tableau 3, figure 11)

A J2 postopératoire, le taux d'IL-6 dans le groupe hémoadsorption et le groupe contrôle était respectivement de 211.54 ± 187.67 pg.mL $^{-1}$ et 142.01 ± 175.68 pg.mL $^{-1}$ ($p=0.01$). Après application d'un modèle linéaire mixte, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant la cinétique des taux plasmatiques de cytokines (IL-10, 1L-1 β , 1L-6, TNF-alpha).

Données postopératoires (Tableau 4)

Il n'existait pas de différence sur les données biologiques et cliniques postopératoires entre les 2 groupes. Un patient est décédé à J30 dans le groupe hémoadsorption.

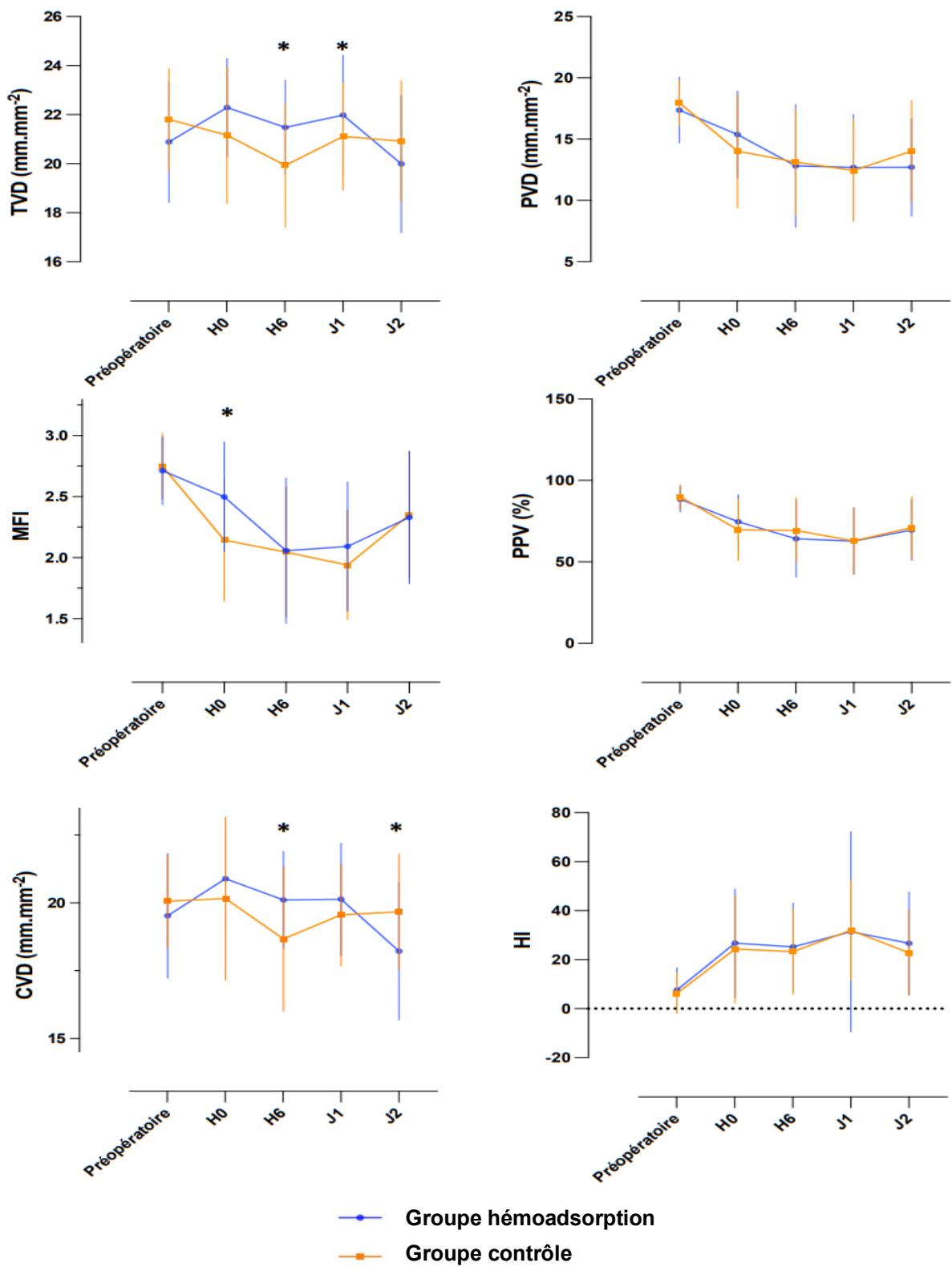


Figure 10 Comparaison des cinétiques des paramètres de microcirculation sublinguale aux différents temps (préopératoire, H0, H6, J1, J2), dans le groupe de contrôle et le groupe hémoadsorption.

CVD (mm.mm⁻²) : densité de vaisseaux capillaires, **HI** : indice d'hétérogénéité, **MFI** : indice de flux microcirculatoire, **PPV (%)** : proportion de vaisseaux perfusés parmi les petits vaisseaux, **PVD** (mm.mm⁻²) : densité de vaisseaux perfusés (vaisseaux totaux), **TVD** (mm.mm⁻²) : densité de vaisseaux totaux. * P value <0.05 entre 2 groupes à un temps de mesure spécifique

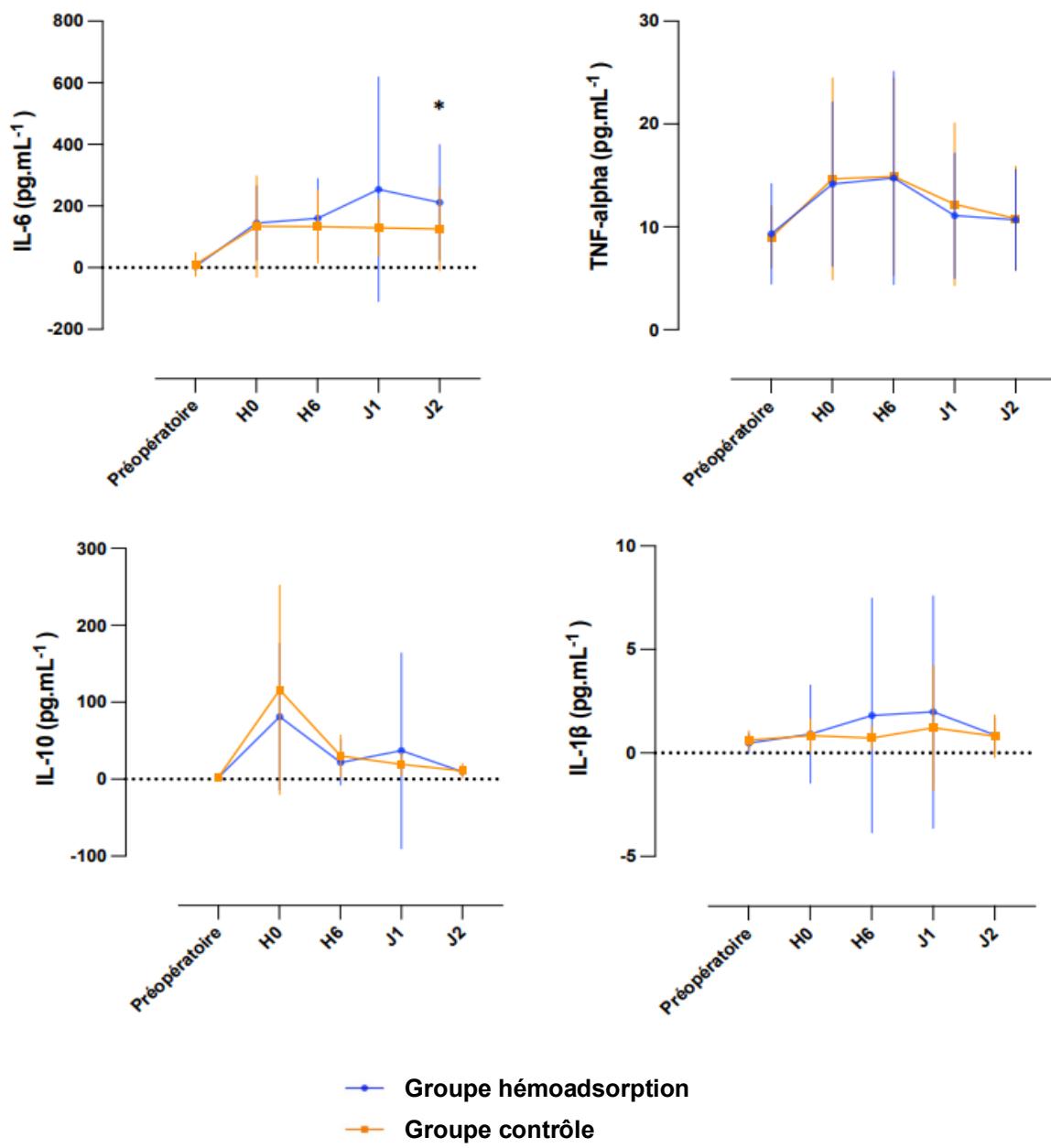


Figure 11 Comparaison des taux plasmatiques des cytokines aux différents temps de mesure (préopératoire, H0, H6, J1, J2), dans le groupe contrôle et le groupe hémoadsorption.

TNF-alpha: tumor necrosis factor-alpha, **IL**: interleukin. * P value <0.05 entre 2 groupes à un temps de mesure spécifique.

Tableau 4 Données postopératoires.

	Population globale (N=66)	Groupe hémoadsorption (n=33)	Groupe contrôle (n=33)	p
SOFA admission	3.14 ± 2.37	3.36 (± 2.3)	2.91 (± 2.44)	0.23
Lactate admission (mmol/L)	2.14 ± 1.75	2.22 (± 2.2)	2.05 (± 1.17)	0.75
IRA	26 (39)	14 (42)	12 (36)	0.80
KDIGO si IRA				0.29
1	6 (24)	3 (25)	3 (25)	
2	12 (48)	8 (61)	4 (33)	
3	7 (28)	2 (15)	5 (42)	
DS en réanimation (jours)	4.7 ± 4.9	3.85 (± 2.68)	5.58 (± 6.28)	0.54
DS hospitalisation (jours)	16.6 ± 12.9	14.24 (± 8.87)	18.91 (± 15.82)	0.14
Décès à J30	1 (1)	1 (3)	0 (0)	>0.99

DS : durée de séjour (en jours), **IRA** : insuffisance rénale aiguë, **KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcomes, **SOFA** : Sepsis-related Organ Failure Assessment Score. Les variables numériques sont exprimées en moyenne ±SD ou en nombre (pourcentage) selon la variable. Une différence est considérée significative lorsque $p < 0.05$.

Discussion

Cette étude pilote randomisée et contrôlée menée chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC avec une durée prévue de plus de 90 minutes n'a pas montré d'amélioration significative du MFI à J1 postopératoire dans le groupe traité par la membrane d'adsorption oXiris® bien que ce même paramètre différait significativement entre les deux groupes d'étude en postopératoire immédiat (H0 postopératoire, soit à l'arrivée en réanimation). Les paramètres de densité microcirculatoire que sont la TVD et la CVD fluctuaient de façon momentanée entre les deux groupes alors que nous n'avons pas retrouvé de différence concernant les paramètres de perfusion. De façon surprenante, le traitement n'a pas permis une réduction des concentrations cytokiniques dans les 48 heures qui suivaient l'intervention. Au contraire, il a été retrouvé des taux plasmatiques plus élevés d'IL-6 dans le groupe interventionnel. Ce dernier résultat semble en contradiction avec le rôle attendu de la membrane oXiris®.

De nombreuses voies de signalisation inflammatoires similaires à celles observées dans le sepsis peuvent être activées en chirurgie cardiaque sous CEC même si l'élément déclencheur n'est pas infectieux et ce d'autant plus que la CEC est prolongée (24,45–47). Il en résulte une activation des leucocytes avec la production de nombreux médiateurs dont la libération de cytokines pro- et anti-inflammatoires, telles que le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-10. La libération massive de ces cytokines dans la circulation sanguine est appelée « orage cytokinique » contribuant à des lésions cellulaires pouvant aller jusqu'à une dysfonction de plusieurs organes (48). Les atteintes d'organes s'expliquent, entre autres, par les conséquences microcirculatoires de cette hyperinflammation ; chaque élément de la microcirculation jouant un rôle central dans la régulation de la perfusion tissulaire et organique (49).

Au cours des dernières décennies, différents médicaments ont été proposés pour atténuer ce syndrome inflammatoire, mais sans avantages probants. Le manque de résultats peut s'expliquer par le fait que dans ces syndromes inflammatoires systémiques, des dizaines de médiateurs pro- et anti-inflammatoires sont libérés, de sorte que la neutralisation d'un seul d'entre eux ne soit pas en mesure d'améliorer l'état du patient. Idéalement, ils devraient tous être éliminés par une seule technique. Les essais expérimentaux et cliniques de ces dernières années montrent que l'hémoabsorption est proche de cet objectif. Différents filtres capables d'adsorption et d'élimination de cytokines et/ou d'endotoxines ont été développés. Le dispositif

médical oXiris® constitue l'une des options thérapeutiques. C'est pratiquement la seule membrane à ce jour qui cible à la fois la cause (endotoxines) et les conséquences (cytokines et autres médiateurs pro- et anti-inflammatoires) du SIS (39). En comparaison au filtre Cytosorb®, il existe relativement peu d'études avec l'hémofiltre oXiris® (39).

Ce présent travail constitue la première étude randomisée contrôlée évaluant l'impact de la membrane oXiris® sur les paramètres microcirculatoires chez une population de patients opérés d'une chirurgie cardiaque. Pour ce faire, nous avons utilisé le dispositif d'imagerie incidente à fond noir Cytocam-IDF® qui est un microscope portable de troisième génération. Il est capable de détecter plus de capillaires, en matière de densité, et de fournir une image de meilleure qualité comparativement aux vidéomicroscopes d'imagerie spectrale polarisée orthogonale (OPS) et à champ sombre (SDF) qui sont respectivement les appareils de première et de deuxième génération pour étudier la microcirculation. Ces deux appareils sont néanmoins encore très utilisés à l'heure actuelle (50–52). Le site sublingual a été choisi pour l'observation du réseau microcirculatoire pour sa facilité d'accès. De plus, la plupart des organes sont affectés de la même manière, de sorte que les altérations dans cette région sont un bon reflet des altérations dans d'autres organes tels que l'intestin ou les reins (45). Au total, 307 sets de vidéos ont été retenus pour l'analyse finale. Pour déterminer l'hétérogénéité de la perfusion entre différents sites sublinguaux, Trzeciack et al. ont défini l'indice d'hétérogénéité du débit microcirculatoire (HI) (53). Nous avons pu relever une augmentation de la cinétique de cet indice au cours des 24 heures qui suivent la CEC avec ou sans le traitement. Ceci est en accord avec l'étude de Greenwood et al. qui ont également pu montrer que les diminutions précoce de la PVD et les augmentations de l'HI étaient associées à l'intensité et à la durée de l'acidose lactique chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque sous CEC (54). Dans notre étude, le critère de jugement principal était représenté par le MFI à J1 postopératoire. À l'heure actuelle, les données sur la pertinence clinique des altérations microvasculaires sont principalement exprimées en MFI dont l'anormalité au premier jour en soins intensifs a été associée à une augmentation de la mortalité dans l'étude MicroDAIMON (55). Bien qu'un MFI soit considéré comme normal au-delà d'une valeur seuil de 2.9, c'est à partir d'une valeur inférieure à 2.6 que l'on considère les altérations comme cliniquement pertinentes (44). Fait intéressant, une valeur de MFI inférieure à 2.6 à l'admission dans une unité de soins intensifs combinée à une tachycardie s'est avérée être un bon prédicteur de la mortalité (24,56). Dans notre cohorte, le MFI moyen était de 2.02 au premier jour postopératoire confirmant la dysfonction microcirculatoire post-CEC selon les seuils approuvés dans la littérature. Selon nos

résultats, l'effet de la membrane semble transitoire sur les paramètres MFI, TVD et CVD et non attribué à l'élimination des cytokines. Néanmoins, les temps de mesure et de dosage ont été choisis de façon arbitraire. Nous aurions possiblement pu obtenir des résultats différents à d'autres temps. Aussi, un lien direct entre mouvements cytokiniques et anomalies microcirculatoires n'est pas clairement établi à l'heure actuelle et doit être recherché au cours d'études ultérieures.

Dans le cadre du choc septique, chez des patients sévèrement atteints, Schwindenhammer et al. ont observé, au cours d'une étude rétrospective, une amélioration de la survie avec l'hémofiltre oXiris®, prédictive par le score de sévérité simplified acute physiology score (SAPS II) ou score simplifié de physiologie aiguë en français (57). Au plan microcirculatoire, dans un essai pilote incluant neuf patients en choc septique sous thérapie d'épuration extrarénale, l'ajout au système du dispositif CytoSorb® a été associé à une amélioration de la proportion et de la densité de vaisseaux perfusés ainsi qu'à une diminution de certaines cytokines pro-inflammatoires (58). Cette discordance avec nos résultats peut s'expliquer en partie par une durée beaucoup plus courte du traitement, exclusivement appliquée au cours de la CEC dont le temps moyen était de 133.79 min dans notre étude. Hors contexte septique, un essai a suggéré que l'hémoadsorption pendant 12 à 24 heures pourrait réduire les taux plasmatiques de cytokines chez les patients après un arrêt cardiaque, ce qui soutiendrait cette hypothèse, bien que l'on ne sache pas si cela pourrait améliorer le pronostic (59). Une autre explication possible pourrait être le fait que cette étude n'était pas spécifiquement axée sur des patients avec des niveaux très élevés de cytokines contrairement à la littérature. Dans le groupe contrôle, le taux de cytokines moyen à H0 n'était que de 13,86 pg/mL. Or dans l'essai MONARCS, l'application d'anti-TNF- α n'a amélioré les résultats que dans le groupe de patients présentant des taux d'IL-6 supérieurs à 1 000 pg/mL (60). Pour rappel, l'hémoabsorption est une technique de purification sanguine pour laquelle la clairance cytokinique est concentration-dépendante. Selon ces dernières données, la situation clinique dans notre étude ne semble pas propice à fournir des données en faveur de l'utilisation de l'hémoabsorption.

Par ailleurs, des résultats positifs sont décrits dans d'autres situations cliniques. L'adsorption de cytokines a été un sujet d'intérêt au cours de la pandémie COVID-19. Comme les patients atteints de COVID-19 sévère développaient fréquemment une IRA potentiellement mortelle et une hyperinflammation, la membrane oXiris® a été autorisée par la Food and Drug

Administration (FDA) dès avril 2020 pour une utilisation d'urgence chez les adultes avec COVID-19 confirmé. Une revue narrative publiée en 2023 a montré que la plupart des séries de cas de petite taille ont constaté collectivement que l'épuration extrarénale continue avec la membrane oXiris® réduisait de manière significative les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et améliorait l'hémodynamique et la fonction des organes chez les patients gravement atteints d'un COVID-19 (61). Ces résultats ont été globalement confirmés par une étude prospective réalisée sur une cohorte de 44 patients. L'efficacité d'utilisation de la membrane oXiris® au sein d'une technique d'épuration extrarénale continue y était démontrée dans la réduction de la Protéine C-réactive (CRP), du taux d'IL-6, ainsi que des taux moyens de mortalité (61,62). En revanche, une étude monocentrique de petite taille a rapporté des résultats négatifs pour atténuer l'orage cytokinique chez les patients non-insuffisants rénaux atteints de COVID-19 sévère. On pourrait attribuer ce résultat à la sélection de patients avec une clairance normale et à un niveau d'IL-6 là encore relativement plus faible (dizaines de pg/mL) chez les patients COVID-19 que chez les patients en choc septique (63). Pris ensemble, ces résultats suggèrent que l'utilisation clinique en routine de la membrane oXiris® chez les patients COVID-19 non atteints d'insuffisance rénale doit être considérée avec prudence. Peut-être, aurions-nous eu des résultats différents si nous avions sélectionné une population plus ciblée, à savoir des patients insuffisants rénaux chroniques devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque.

Dans notre étude, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes dans les critères de jugement secondaires cliniquement pertinents tels que la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, la durée de séjour en réanimation, la durée d'hospitalisation ainsi que la mortalité à 30 jours. Ces résultats sont néanmoins comparables à ceux de l'étude REMOVE. En effet, dans cet essai randomisé portant sur des patients ayant subi une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle en raison d'une endocardite infectieuse, l'hémoadsorption a permis de réduire les taux de proendothéline-1 C-terminale, d'IL-18 et d'IL-1 β sans toutefois améliorer le score SOFA postopératoire ou les fonctions d'organes (64). Ces données remettent en question le lien entre la réduction des taux plasmatiques de cytokines et la prévention des dysfonctions d'organes. Aussi, la certitude des preuves d'une relation causale entre l'activation du système immunitaire inné et les lésions organiques après une chirurgie cardiaque demeure controversée (65). Des travaux après chirurgie cardiaque mettent en évidence des atteintes d'organes en l'absence d'augmentation aiguë des cytokines inflammatoires chez les personnes âgées de plus de 75 ans ou souffrant de certaines maladies chroniques. La variation des réponses

individuelles des patients à la chirurgie pourrait avoir contribué à l'hétérogénéité des réponses observées dans les études. (66)

Limites

Bien qu'il s'agît d'une étude monocentrique, le nombre de patients inclus était non négligeable. De plus, nous disposions de paramètres biologiques et microcirculatoires basaux puisque les premières mesures étaient réalisées avant la CEC contrairement à la plupart des études antérieures où les mesures n'étaient effectuées qu'une fois le patient admis en réanimation ou dans une unité de soins intensifs.

Cependant, cette étude souffre d'un certain nombre de limites. La première se porte sur l'enregistrement des vidéos qui dépendait de nombreux facteurs pouvant impacter leur qualité et par conséquent les résultats finaux. Des images artéfactuelles pouvaient être enregistrées, même par un opérateur entraîné, et non identifiées comme telles lors de l'analyse hors-ligne. La deuxième limite est représentée par l'absence de mise en aveugle. Ce biais est toutefois à pondérer, car le critère de jugement principal, à savoir le MFI, a été analysé et déterminé secondairement par un opérateur indépendant qui ne connaissait pas le groupe auquel était alloué chaque patient. Troisièmement, les conditions de mesure n'étaient pas strictement identiques entre les sujets dans les 48 heures qui ont suivi l'intervention, conséquence du délai de la levée des sédatifs en postopératoire, tributaire de l'évolution clinique du patient. Or, il a été montré que les agents anesthésiques pouvaient avoir un impact sur les données de microcirculation comme l'ont prouvé Liu et al. au cours d'une étude comparant les sédatifs par Dexmedetomidine et Propofol sur la microcirculation sublinguale en postopératoire de chirurgie cardiaque (67). Enfin, nous n'avons pas exploré les concentrations d'endotoxines dont la capacité d'adsorption par la membrane oXiris® constitue la singularité de ce dispositif. On pourrait se demander si la connaissance de ce dernier élément aurait pu nous permettre de comprendre le bénéfice potentiel du traitement sur le MFI à H0 au sein de cette population. ECMORIX est une étude actuellement en cours, visant à comparer les taux de lipopolysaccharides (LPS), autre nom donné aux endotoxines, avec ou sans la membrane oXiris® chez une population de patients en choc cardiogénique sous ECMO. Elle pourra probablement nous apporter des informations non seulement sur l'efficacité de clairance des LPS mais aussi conforter l'hypothèse du bénéfice ou non de l'utilisation de la membrane sur une plus longue durée hors contexte septique (68).

Conclusion

Dans notre étude, l'hémoadsorption par la membrane oXiris® au cours d'une chirurgie cardiaque programmée sous CEC n'a pas permis une amélioration du MFI à J1 postopératoire comparativement à un groupe contrôle.

Bibliographie

1. Kara A, Akin S, Ince C. The response of the microcirculation to cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* févr 2016;29(1):85-93.
2. Vranken NPA, Ganushchak YM, Willigers HM, Maessen JG, Weerwind PW. Vascular Occlusion Test to Dynamically Assess Microcirculation During Normothermic Pulsatile Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1 août 2016;30(4):979-84.
3. Bernet C, Desebbe O, Bordon S, Lacroix C, Rosamel P, Farhat F, et al. The impact of induction of general anesthesia and a vascular occlusion test on tissue oxygen saturation derived parameters in high-risk surgical patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 1 août 2011;25(4):237-44.
4. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery: Effects of Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1 nov 2009;88(5):1396-403.
5. Koning NJ, Atasever B, Vonk ABA, Boer C. Changes in Microcirculatory Perfusion and Oxygenation During Cardiac Surgery With or Without Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1 oct 2014;28(5):1331-40.
6. Prestes I, Riva J, Bouchacourt JP, Kohn E, López A, Hurtado FJ. Microcirculatory changes during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition).* 1 nov 2016;63(9):513-8.
7. Murthy R, Karamlou T, Ungerleider RM. Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients and Related Strategies for Prevention. In: da Cruz EM, Ivy D, Hraska V, Jaggers J, éditeurs. *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care [Internet].* London: Springer London; 2020. p. 1-12. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4999-6_77-2
8. Warltier DC, Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology.* 1 juill 2002;97(1):215-52.
9. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 26 sept 2015;386(10000):1243-53.
10. De Backer D, Verdant C, Chierego M. Anomalies de la microcirculation dans le choc septique. *Réanimation.* 1 mars 2004;13(2):120-5.
11. Nam K, Jeon Y. Microcirculation during surgery. *Anesthesia and Pain Medicine.* 31 janv 2022;17:24-34.
12. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care.* 25 août 2005;9(4):S13.
13. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2002;166(1):98-104.
14. Massey MJ, Hou PC, Filbin M, Wang H, Ngo L, Huang DT, et al. Microcirculatory perfusion disturbances in septic shock: results from the ProCESS trial. *Critical Care.* 20 nov 2018;22(1):308.

15. Bauer A, Kofler S, Thiel M, Eifert S, Christ F. Monitoring of the Sublingual Microcirculation in Cardiac Surgery Using Orthogonal Polarization Spectral Imaging: Preliminary Results. *Anesthesiology*. 1 déc 2007;107(6):939-45.
16. Abou-Arab O, Beyls C, Khalipha A, Guilbart M, Huette P, Malaquin S, et al. Microvascular flow alterations in critically ill COVID-19 patients: A prospective study. *PLOS ONE*. 8 févr 2021;16(2):e0246636.
17. Mahjoub Y, Rodenstein DO, Jounieaux V. Severe Covid-19 disease: rather AVDS than ARDS? *Critical Care*. 11 juin 2020;24(1):327.
18. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 1 janv 2014;5(1):73-9.
19. Büchele GL, Ospina-Tascon GA, De Backer D. How microcirculation data have changed my clinical practice. *Curr Opin Crit Care*. juin 2007;13(3):324-31.
20. CHASSOT, PG. Machines et circuits de CEC. *Précis d'Anesthésie Cardiaque*. Chapitre 7. In 2018.
21. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 1 juin 2015;29(2):113-23.
22. Sethi BS, Kapoor PM, Chauhan S, Chowdhury UK, Kiran U, Choudhury M. Perioperative Levels of Tumor Necrosis Factor- α Correlate With Outcomes in Children and Adults With Tetralogy of Fallot Undergoing Corrective Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 1 janv 2014;5(1):38-46.
23. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in Mediating Renal Insufficiency Following Cardiac Surgery: Evidence of a Postbypass Cardiorenal Syndrome. *Journal of Surgical Research*. 1 août 1999;85(2):185-99.
24. den Os MM, van den Brom CE, van Leeuwen ALI, Dekker NAM. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Critical Care*. 13 mai 2020;24(1):218.
25. O'Neil MP, Alie R, Guo LR, Myers ML, Murkin JM, Ellis CG. Microvascular Responsiveness to Pulsatile and Nonpulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1 juin 2018;105(6):1745-53.
26. Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International Journal of Surgery*. 1 janv 2005;3(2):129-40.
27. Murphy G, Angelini G. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg*. 2004;19(6):481-8.
28. Henry D, Carless P, Moxey A, O'Connell D, Stokes B, Fergusson D, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2011;(3). Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001886.pub4>
29. Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM, et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 1 avr 2018;120(4):657-67.
30. Remote Ischemic Preconditioning and Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 4 févr 2016;374(5):489-92.

31. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):997-1008.
32. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 5 mai 2016;374(18):1744-53.
33. Berlot G, Tomasini A, Zanchi S, Moro E. The Techniques of Blood Purification in the Treatment of Sepsis and Other Hyperinflammatory Conditions. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(5).
34. Naruka V, Salmasi MY, Arjomandi Rad A, Marcin N, Lazopoulos G, Moscarelli M, et al. Use of Cytokine Filters During Cardiopulmonary Bypass: Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation.* 1 sept 2022;31.
35. Berlot G, Samola V, Barbaresco I, Tomasini A, di Maso V, Bianco F, et al. Effects of the timing and intensity of treatment on septic shock patients treated with CytoSorb®: Clinical experience. *Int J Artif Organs.* 1 mars 2022;45(3):249-53.
36. Hayanga JWA, Song T, Durham L, Garrison L, Smith D, Molnar Z, et al. Extracorporeal hemoadsorption in critically ill COVID-19 patients on VV ECMO: the CytoSorb therapy in COVID-19 (CTC) registry. *Critical Care.* 19 juin 2023;27(1):243.
37. Wendel Garcia PD, Hilty MP, Held U, Kleinert EM, Maggiorini M. Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock. *Intensive Care Med.* nov 2021;47(11):1334-6.
38. Turani F, Barchetta R, Falco M, Busatti S, Weltert L. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. *Blood Purification.* suppl 2019;54-8.
39. Kovacs J. Hemoabsorption in Critical Care – It Is a Useful or a Harmful Technique? *The Journal of Critical Care Medicine.* 1 nov 2020;6:207-9.
40. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Medicine Experimental.* 4 mai 2018;6(1):12.
41. Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, et al. Effect of hemoabsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Critical Care.* 9 avr 2016;20(1):96.
42. Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, A Roberts J, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med.* déc 2018;37(6):607-14.
43. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Critical Care.* 10 sept 2007;11(5):R101.
44. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine.* 1 mars 2018;44(3):281-99.
45. De Backer Daniel, Bao Jingling. Novelties in the evaluation of microcirculation in septic shock☆. *Journal of Intensive Medicine.* 25 avr 2023;03(02):124-30.
46. Axtell AL, Fiedler AG, Melnitchouk S, D'Alessandro DA, Villavicencio MA, Jassar AS, et al. Correlation of cardiopulmonary bypass duration with acute renal failure after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1 janv 2020;159(1):170-178.e2.

47. Taniguchil F, SOUZAI A, MartinsIII A. Cardiopulmonary bypass time as a risk factor for acute renal failure. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007;22:201-5.
48. Li Y, Sun P, Chang K, Yang M, Deng N, Chen S, et al. Effect of Continuous Renal Replacement Therapy with the oXiris Hemofilter on Critically Ill Patients: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(22).
49. Kant S, Banerjee D, Sabe SA, Sellke F, Feng J. Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction. *Frontiers in Medicine [Internet].* 2023;10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1110532>
50. Sherman H, Klausner S, Cook WA. Incident Dark-Field Illumination: a New Method for Microcirculatory Study. *Angiology.* 1 mai 1971;22(5):295-303.
51. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Medicine Experimental.* 31 janv 2015;3(1):4.
52. Gilbert-Kawai E, Coppel J, Bountziouka V, Ince C, Martin D, for the Caudwell Xtreme Everest and Xtreme Everest 2 Research Groups. A comparison of the quality of image acquisition between the incident dark field and sidestream dark field video-microscopes. *BMC Medical Imaging.* 21 janv 2016;16(1):10.
53. Trzeciak S, dellinger R, Parrillo J, Guglielmi M, Bajaj J, Abate N, et al. Early Microcirculatory Perfusion Derangements in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: Relationship to Hemodynamics, Oxygen Transport, and Survival. *Annals of emergency medicine.* 1 févr 2007;49:88-98, 98.e1.
54. Greenwood JC, Jang DH, Hallisey SD, Gutsche JT, Horak J, Acker MA, et al. Severe Impairment of Microcirculatory Perfused Vessel Density Is Associated With Postoperative Lactate and Acute Organ Injury After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1 janv 2021;35(1):106-15.
55. Scorcella C, Damiani E, Domizi R, Pierantozzi S, Tondi S, Carsetti A, et al. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAILY MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Annals of Intensive Care.* 1 déc 2018;8.
56. Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, et al. International Study on Microcirculatory Shock Occurrence in Acutely Ill Patients*. *Critical Care Medicine [Internet].* 2015;43(1). Disponible sur: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2015/01000/International_Study_on_Microcirculatory_Shock.7.aspx
57. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Huriaux L, et al. oXiris® Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres. *Blood Purification.* 2019;47:29-35.
58. Zuccari S, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, D'Arezzo M, Carsetti A, et al. Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. *Blood Purification.* 2019;49:107-13.
59. Monard C, Bianchi N, Poli E, Altarelli M, Debonneville A, Oddo M, et al. Cytokine hemoadsorption with CytoSorb® in post-cardiac arrest syndrome, a pilot randomized controlled trial. *Critical Care.* 23 janv 2023;27(1):36.

60. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')2 fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels*. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2004;32(11). Disponible sur: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2004/11000/efficacy_and_safety_of_the_monoclonal_anti_tumor.1.aspx
61. Chang K, Li Y, Qin Z, Zhang Z, Wang L, Yang Q, et al. Effect of extracorporeal hemoabsorption in critically ill patients with COVID-19: A narrative review. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2023;14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1074465>
62. Rosalia R, Ugurov P, Neziri D, Despotovska S, Kostoska E, Veljanovska L, et al. Extracorporeal Blood Purification in moderate and severe COVID-19 patients: a prospective cohort study. 2020.
63. Kang K, Luo Y, Gao Y, Zhang J, Wang C, Fei D, et al. Continuous Renal Replacement Therapy With oXiris Filter May Not be an Effective Resolution to Alleviate Cytokine Release Syndrome in Non-AKI Patients With Severe and Critical COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022;13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.817793>
64. Diab M, Faerber G, Doenst T. Response by Diab et al to Letter Regarding Article, "Cytokine Hemoabsorption During Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial". *Circulation*. 6 sept 2022;146(10):e140-e140.
65. Abbasciano RG, Lai FY, Roman MA, Rizzello A, Pathak S, Ramzi J, et al. Activation of the innate immune response and organ injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials and analysis of individual patient data from randomised and non-randomised studies. *British Journal of Anaesthesia*. 1 sept 2021;127(3):365-75.
66. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients*. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2006;34(5). Disponible sur: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2006/05000/acute_physiology_and_chronic_health_evaluation.1.aspx
67. Liu X, Zhang K, Wang W, Xie G, Cheng B, Wang Y, et al. Dexmedetomidine Versus Propofol Sedation Improves Sublingual Microcirculation After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1 déc 2016;30(6):1509-15.
68. Andrei S, Nguyen M, Berthoud V, Morgant MC, Bouhemad B, Guinot PG, et al. Evaluation of the Oxiris Membrane in Cardiogenic Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: Study Protocol for a Single Center, Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2021;8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.738496>

Résumé

Objectif : La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) est associée à une altération de la microcirculation en partie due à une réponse inflammatoire systémique impliquant notamment des cytokines pro-inflammatoires. Nous avons émis l'hypothèse que l'hémoadsorption cytokinique par la membrane oXiris® améliore la microcirculation après une chirurgie cardiaque sous CEC.

Méthodes : Nous avons mené une étude prospective, randomisée, ouverte, contrôlée, monocentrique au CHU Amiens Picardie chez des adultes devant subir une chirurgie cardiaque programmée sous CEC avec une durée de CEC prévue de plus de 90 minutes. Les patients ont été randomisés pour être traités ou non par hémoadsorption pendant la CEC. Le critère de jugement principal était l'indice de flux microcirculatoire (MFI) au premier jour postopératoire (J1). Les critères secondaires étaient les autres paramètres de microcirculation, les taux de cytokines ainsi que les données postopératoires.

Résultats : Entre octobre 2019 et novembre 2022, 70 patients ont été randomisés (35 dans chaque groupe), 33 patients ont été analysés dans chacun des groupes. L'indice de flux microcirculatoire (MFI) à J1 postopératoire était de 2.09 ± 0.53 dans le groupe hémoadsorption et de 1.94 ± 0.45 dans le groupe contrôle, $p=0.23$. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes, concernant la cinétique des paramètres de microcirculation sublinguale. Au deuxième jour postopératoire (J2), le taux d'IL-6 dans le groupe hémoadsorption et le groupe contrôle était respectivement de 211.54 ± 187.67 pg.mL $^{-1}$ et 142.01 ± 175.68 pg.mL $^{-1}$ ($p=0.01$). Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant la cinétique des taux plasmatiques des cytokines (IL-10, 1L-1 β , 1L-6, TNF-alpha).

Conclusion : L'hémoadsorption par la membrane oXiris®, en chirurgie cardiaque programmée sous CEC, n'a pas permis une amélioration du MFI à J1 postopératoire comparativement au groupe contrôle.

Mots clefs : chirurgie cardiaque, membrane d'hémoadsorption oXiris®, cytokines, microcirculation, inflammation.

Abstract

Objective: Cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with impaired microcirculation in part due to a systemic inflammatory response involving in particular pro-inflammatory cytokines. We hypothesized that cytokine hemoabsorption by the oXiris® membrane improves microcirculation after cardiac surgery under CPB.

Methods: We conducted a prospective, randomized, open, controlled, monocentric study at the CHU Amiens Picardie in adults undergoing cardiac surgery under CPB with an expected CPB time of over 90 min. Patients were randomly assigned to be treated or not by hemoabsorption during CPB. The primary endpoint was microcirculatory flow index (MFI) on the first postoperative day (D1). Secondary endpoints were other microcirculation parameters, cytokine levels and postoperative data.

Results: Between October 2019 and November 2022, 70 patients were randomized (35 in each group), 33 patients were analyzed in each group. The MFI on D1 postoperative was 2.09 ± 0.53 in the hemoabsorption group and 1.94 ± 0.45 in the control group, $p=0.23$. There was no difference between the 2 groups regarding the kinetics of the sublingual microcirculation parameters. On the second postoperative day (D2), the IL-6 level in the hemoabsorption group and the control group was $211.54 \pm 187.67 \text{ pg.mL}^{-1}$ and $142.01 \pm 175.68 \text{ pg.mL}^{-1}$, respectively ($p=0.01$). There was no difference between the 2 groups in the kinetics of plasma cytokine levels (IL-10, 1L-1 β , 1L-6, TNF-alpha).

Conclusion: Hemoabsorption with oXiris® membrane in scheduled cardiac surgery under CPB failed to improve MFI on D1 postoperative compared to the control group.

Keywords: cardiac surgery, oXiris® hemoabsorption membrane, cytokines, microcirculation, inflammation.

Résumé

Objectif : La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) est associée à une altération de la microcirculation en partie due à une réponse inflammatoire systémique impliquant notamment des cytokines pro-inflammatoires. Nous avons émis l'hypothèse que l'hémoadsorption cytokinique par la membrane oXiris® améliore la microcirculation après une chirurgie cardiaque sous CEC.

Méthodes : Nous avons mené une étude prospective, randomisée, ouverte, contrôlée, monocentrique au CHU Amiens Picardie chez des adultes devant subir une chirurgie cardiaque programmée sous CEC avec une durée de CEC prévue de plus de 90 minutes. Les patients ont été randomisés pour être traités ou non par hémoadsorption pendant la CEC. Le critère de jugement principal était l'indice de flux microcirculatoire (MFI) au premier jour postopératoire (J1). Les critères secondaires étaient les autres paramètres de microcirculation, les taux de cytokine ainsi que les données postopératoires.

Résultats : Entre octobre 2019 et novembre 2022, 70 patients ont été randomisés (35 dans chaque groupe), 33 patients ont été analysés dans chacun des groupes. L'indice de flux microcirculatoire (MFI) à J1 postopératoire était de 2.09 ± 0.53 dans le groupe hémoadsorption et de 1.94 ± 0.45 dans le groupe contrôle, $p=0.23$. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes, concernant la cinétique des paramètres de microcirculation sublinguale. Au deuxième jour postopératoire (J2), le taux d'IL-6 dans le groupe hémoadsorption et le groupe contrôle était respectivement de $211.54 \pm 187.67 \text{ pg.mL}^{-1}$ et $142.01 \pm 175.68 \text{ pg.mL}^{-1}$ ($p=0.01$). Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant la cinétique des taux plasmatiques des cytokines (IL-10, 1L-1 β , 1L-6, TNF-alpha).

Conclusion : L'hémoadsorption par la membrane oXiris®, en chirurgie cardiaque programmée sous CEC, n'a pas permis une amélioration du MFI à J1 postopératoire comparativement au groupe contrôle.

Mots clefs : chirurgie cardiaque, membrane d'hémoadsorption oXiris®, cytokines, microcirculation, inflammation.

Abstract

Objective: Cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with impaired microcirculation in part due to a systemic inflammatory response involving in particular pro-inflammatory cytokines. We hypothesized that cytokine hemoadsorption by the oXiris® membrane improves microcirculation after cardiac surgery under CPB.

Methods: We conducted a prospective, randomized, open, controlled, monocentric study at the CHU Amiens Picardie in adults undergoing cardiac surgery under CPB with an expected CPB time of over 90 min. Patients were randomly assigned to be treated or not by hemoadsorption during CPB. The primary endpoint was microcirculatory flow index (MFI) on the first postoperative day (D1). Secondary endpoints were other microcirculation parameters, cytokine levels and postoperative data.

Results: Between October 2019 and November 2022, 70 patients were randomized (35 in each group), 33 patients were analyzed in each group. The MFI on D1 postoperative was 2.09 ± 0.53 in the hemoadsorption group and 1.94 ± 0.45 in the control group, $p=0.23$. There was no difference between the 2 groups regarding the kinetics of the sublingual microcirculation parameters. On the second postoperative day (D2), the IL-6 level in the hemoadsorption group and the control group was $211.54 \pm 187.67 \text{ pg.mL}^{-1}$ and $142.01 \pm 175.68 \text{ pg.mL}^{-1}$, respectively ($p=0.01$). There was no difference between the 2 groups in the kinetics of plasma cytokine levels (IL-10, 1L-1 β , 1L-6, TNF-alpha).

Conclusion: Hemoadsorption with oXiris® membrane in scheduled cardiac surgery under CPB failed to improve MFI on D1 postoperative compared to the control group.

Keywords: cardiac surgery, oXiris® hemoadsorption membrane, cytokines, microcirculation, inflammation.