



HAL
open science

Conséquences biologiques et organiques de la circulation extra-corporelle dans le cadre d'un remplacement de valve aortique chez le miniporc Yucatan

Lola Debroise

► To cite this version:

Lola Debroise. Conséquences biologiques et organiques de la circulation extra-corporelle dans le cadre d'un remplacement de valve aortique chez le miniporc Yucatan. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04735540

HAL Id: dumas-04735540

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04735540v1>

Submitted on 14 Oct 2024

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.

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2024 - Thèse n° 34

Conséquences biologiques et organiques de la circulation extracorporelle dans le cadre d'un remplacement de valve aortique chez le miniporc Yucatan

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant l'UFR de Médecine de

l'Université de Nantes

le 11 juillet 2024

par

Lola Morgane DEBROISE

Sous la direction de

Olivier GAUTHIER

Président du jury : Monsieur Bertrand ROZEC

Professeur d'anesthésie-réanimation à la faculté de médecine de Nantes

Membres du jury :

Rapporteur : Monsieur Olivier GAUTHIER

Professeur de chirurgie à l'Ecole Nationale Vétérinaires de Nantes

Assesseur : Madame Gwenola TOUZOT-JOURDE,

Maître de conférences en anesthésie-réanimation à l'Ecole Nationale Vétérinaires de Nantes

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2024 - Thèse n° 34

Conséquences biologiques et organiques de la circulation extracorporelle dans le cadre d'un remplacement de valve aortique chez le miniporc Yucatan

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant l'UFR de Médecine de

l'Université de Nantes

le 11 juillet 2024

par

Lola Morgane DEBROISE

Sous la direction de

Olivier GAUTHIER

Président du jury : Monsieur Bertrand ROZEC

Professeur d'anesthésie-réanimation à la faculté de médecine de Nantes

Membres du jury :

Rapporteur : Monsieur Olivier GAUTHIER

Professeur de chirurgie à l'Ecole Nationale Vétérinaires de Nantes

Assesseur : Madame Gwenola TOUZOT-JOURDE,

Maître de conférences en anesthésie-réanimation à l'Ecole Nationale Vétérinaires de Nantes

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Pierre CORDIER (CERC) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR)

Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (Pr)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMESTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (CERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Vanessa JURY** – Adjointe : **Cyril TOUBLANC**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (PRAG) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens.
Cont. : Enseignant Contractuel

Remerciements

Aux membres du jury

Au Professeur Bertrand Rozec, de la faculté de médecine, pour m'avoir fait l'honneur de la présidence de mon jury de thèse, mes très sincères remerciements.

Au Professeur Olivier Gauthier, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant qui a continué à éveiller mon attrait pour la chirurgie, pour m'avoir toujours reçue avec un sourire lors de mes incalculables passages à votre bureau, pour votre gentillesse et pour avoir su vous libérer pour répondre à mes nombreux doutes et questions. Mes remerciements les plus sincères.

Au Docteur Gwenola Touzot-Jourde, pour m'avoir accompagnée dans ce projet et m'avoir aidée à comprendre tous les enjeux de ce sujet avec patience et gentillesse. Mes très sincères remerciements.

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ANNEXES.....	19
LISTE DES FIGURES	20
LISTE DES TABLEUX.....	23
LISTE DE ABREVIATIONS	24
INTRODUCTION.....	27
PARTIE 1 : UTILISATION DE LA CEC CHEZ L'HOMME ET CHEZ LE PORC ET ENJEUX ASSOCIES	29
1 HISTORIQUE ET UTILISATION	29
1.1 <i>Une invention récente et révolutionnaire pour la chirurgie cardio-thoracique</i>	29
1.2 <i>Une évolution sur 70 ans et apparition des principaux enjeux</i>	31
1.2.1 La question du maintien ou non de la température corporelle.....	31
1.2.2 Le maintien du sang à l'état fluide	31
1.2.3 Une oxygénation suffisante du sang sans dégrader les éléments figurés.....	32
1.2.4 La mise en circulation optimale du sang et pompes.....	32
1.2.5 Gestion du volume de la machine : hémodilution du sang et amorçage de la machine	33
1.2.6 Monitoring optimal et utilisation des données pour l'adaptation du protocole	33
2 MODIFICATIONS BIO-HEMATOLOGIQUES SUBIES PAR LE SANG LORS DE LA CEC	34
2.1 <i>Rappels sur la constitution du sang et sur la fonction de ses principaux éléments</i>	34
2.1.1 Le plasma.....	34
2.1.2 Éléments figurés du sang.....	34
2.1.2.1 Les hématies et la lignée rouge	35
2.1.2.2 Les cellules de la lignée blanche : les leucocytes (11–13)	36
2.1.2.2.1 Les granulocytes neutrophiles ou polynucléaires neutrophiles (PNN)	36
2.1.2.2.2 Les granulocytes éosinophiles ou polynucléaires éosinophiles (PNE)	37
2.1.2.2.3 Les granulocytes basophiles ou polynucléaires basophiles (PNB) et les mastocytes.....	37
2.1.2.2.4 Les lymphocytes ou cellules lymphoïdes.....	38
2.1.2.2.5 Le système des phagocytes mononucléés.....	39
2.1.2.3 Les plaquettes (13, 15).....	39
2.1.2.4 Valeurs usuelles de numération de formule	40
2.2 <i>L'enjeu de la fluidité du sang</i>	40
2.2.1 Maintien du sang à l'état fluide en conditions physiologiques et hémostasie (12, 17, 19)	40
2.2.1.1 L'hémostase primaire	41
2.2.1.1.1 Temps vasculaire	41
2.2.1.1.2 Temps plaquettaire.....	41
2.2.1.1.2.1 Adhésion plaquettaire.....	41
2.2.1.1.2.2 Activation plaquettaire	41
2.2.1.1.2.3 Agrégation plaquettaire	41
2.2.1.2 L'hémostase secondaire	43
2.2.1.3 La fibrinolyse	45
2.2.2 L'exploration de l'hémostase	46
2.2.2.1 Tests disponibles en médecine vétérinaire (19)	46
2.2.2.1.1 Hémostase primaire	46
2.2.2.1.2 Hémostase secondaire	46
2.2.2.1.3 Fibrinolyse	47
2.2.2.2 Test de référence lors de CEC : Activated Clotting Time (ACT)	47
2.2.3 Coagulopathie lors de la CEC	48
2.2.3.1 Une activation des différentes voies de l'hémostase par la CEC.....	49
2.2.3.1.1 La voie intrinsèque	49
2.2.3.1.2 La voie extrinsèque	49
2.2.3.2 Physiopathologie de la coagulopathie.....	49
2.2.3.2.1 Hyperfibrinolyse et hypofibrinogémie	49
2.2.3.2.2 Thrombocytopénie et thrombocytopathie.....	50
2.2.3.2.3 Perte de facteurs de coagulation	50

2.2.3.2.4	Thrombine et fibrinoformation.....	51
2.2.3.3	Un état d'hypocoagulabilité post-CEC	51
2.2.3.4	Leviers thérapeutiques	51
2.2.3.4.1	Techniques non médicamenteuses.....	52
2.2.3.4.2	Molécules à disposition	52
2.2.3.4.2.1	L'héparine	52
2.2.3.4.2.2	La protamine.....	53
2.2.3.4.2.3	L'aprotinine	54
2.2.3.4.2.4	L'acide tranexamique	54
2.2.3.5	Rôle de l'ACT dans le monitoring de la coagulabilité du sang dans un contexte de CEC	55
2.2.4	Bilan des troubles de l'hémostase et monitoring possible au cours de la CEC.....	56
2.3	<i>Traumatismes mécaniques induits par la CEC.....</i>	57
2.3.1	Hémolyse.....	57
2.3.2	Traumatismes subis par les PNN.....	57
2.4	<i>Les phénomènes inflammatoires.....</i>	57
2.4.1	Physiologie et mécanismes des phases de l'inflammation (38, 40, 41).....	58
2.4.1.1	Réactions vasculaires de l'inflammation.....	58
2.4.1.1.1	Les médiateurs vasculaires de l'inflammation.....	58
2.4.1.1.1.1	Médiateurs vasoactifs plasmatiques.....	58
2.4.1.1.1.1.1	Facteur Hageman, kallitréines et système des kinines.....	58
2.4.1.1.1.1.2	Le système de coagulation plasmatique, les fibrinopeptides et les PDF.....	59
2.4.1.1.1.1.3	Le système fibrinolytique de la plasmine.....	59
2.4.1.1.1.1.4	Le système du complément et les anaphylatoxines.....	59
2.4.1.1.1.2	Les médiateurs vasoactifs tissulaires	60
2.4.1.1.1.2.1	Les amines vasoactives	60
2.4.1.1.1.2.2	Les substances lipidiques vasoactives	61
2.4.1.1.1.2.3	Autres substances vasoactives.....	61
2.4.1.1.1.3	Temporalité.....	62
2.4.1.1.2	Déroulé des réactions vasculaires de l'inflammation	62
2.4.1.1.2.1	Vasodilatation et vasoconstriction	62
2.4.1.1.2.2	Exsudation plasmatique.....	63
2.4.1.1.3	Conséquences des réactions vasculaires de l'inflammation.....	63
2.4.1.2	Réactions cellulaires de l'inflammation	63
2.4.1.2.1	Médiateurs cellulaires ou cytokines de l'inflammation	63
2.4.1.2.2	Déroulé des réactions cellulaires de l'inflammation	64
2.4.1.2.2.1	Diapédèse des leucocytes sanguins.....	64
2.4.1.2.2.2	Mobilisation et multiplication locale des cellules	65
2.4.1.2.2.3	Activation des cellules du foyer inflammatoire.....	65
2.4.1.2.2.4	Activité cellulaire sur le site inflammatoire	65
2.4.1.3	La phase de réparation.....	66
2.4.1.3.1	Médiateurs de la réparation : les cytokines fibrogéniques	66
2.4.1.3.2	Déroulé de la cicatrisation.....	66
2.4.2	CEC et réaction inflammatoire (42).....	67
2.4.2.1	Les voies activatrices de la phase aiguë de l'inflammation	68
2.4.2.1.1	Les parois artificielles de la CEC : activation du système contact et du complément.....	68
2.4.2.1.2	Lésions d'ischémie-reperfusion et altération de la microcirculation.....	69
2.4.2.1.3	Endotoxines.....	70
2.4.2.1.4	Traumatismes chirurgicaux	70
2.4.2.2	Propagation de la réaction inflammatoire et SIRS	70
2.4.2.2.1	Le rôle central du TNF α	70
2.4.2.2.2	Extension des lésions tissulaires induites par la phase aiguë de l'inflammation : altération de la microcirculation.....	72
2.4.2.2.2.1	Rôle des molécules d'adhésion et activation systémique de l'endothélium et des leucocytes	72
2.4.2.2.2.2	Rôle des plaquettes.....	73
2.4.2.2.2.3	Apoptose cellulaire	73
2.4.2.2.2.4	Conséquences locales	73
2.4.2.2.3	Syndrome de la réponse anti-inflammatoire compensatoire.....	74

2.4.2.3	Leviers prophylactiques/thérapeutiques (47) (44)	74
2.4.2.3.1	Médicamenteux	74
2.4.2.3.1.1	Glucocorticoïdes	74
2.4.2.3.1.2	Aprotinine	75
2.4.2.3.1.3	Héparine et autres glycosaminoglycanes	75
2.4.2.3.1.4	Inhibiteurs de la phosphodiesterase	75
2.4.2.3.1.5	Anti-oxydants	76
2.4.2.3.1.6	Anticorps monoclonaux et inhibition du complément	76
2.4.2.3.2	Non médicamenteux	76
2.4.2.3.2.1	Circuits héparinés	76
2.4.2.3.2.2	Contrôle du débit de la CEC	77
2.4.2.3.2.3	Filtres	77
2.4.2.3.2.4	Température	77
2.4.2.3.2.5	Modification du circuit de la CEC	77
2.4.3	Bilan des phénomènes inflammatoires et de leur monitoring possible au cours de la CEC	78
2.5	Bilan des paramètres à monitorer dans un contexte de chirurgie cardiaque sous CEC	78

PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS ORGANIQUES OBSERVEES LORS DE CEC ... 79

1	CONSEQUENCES VASCULAIRES	79
2	CONSEQUENCES CARDIAQUES	80
2.1	<i>Lésions de d'ischémie-reperfusion</i>	80
2.2	<i>Effets néfastes de la réaction inflammatoire systémique</i>	82
2.3	<i>Monitoring des effets de la chirurgie sous CEC sur la fonction cardiaque</i>	82
2.4	<i>Options thérapeutiques et prophylactiques</i>	83
2.4.1	Contrôle de la réaction inflammatoire systémique	83
2.4.2	Contrôle de la consommation myocardique en dioxygène	83
2.4.3	Conditionnement du myocarde	83
2.4.4	Rôle des agents anesthésiques	83
3	CONSEQUENCES PULMONAIRES	83
3.1	<i>Atélectasie</i>	84
3.1.1	Physiopathologie	84
3.1.2	Conséquences sur la fonction pulmonaire	84
3.1.3	Prévention	84
3.1.4	Traitement	85
3.2	<i>Syndrome respiratoire aigu</i>	85
3.2.1	Définition	85
3.2.2	Physiopathologie	85
3.2.2.1	Micro-embolies	85
3.2.2.2	Activation du complément	86
3.2.2.3	Réponse inflammatoire	86
3.2.2.4	Ischémie du parenchyme pulmonaire	87
3.2.2.5	Hémodilution	88
3.2.3	Conséquences	88
3.2.3.1	Augmentation de la pression artérielle pulmonaire	88
3.2.3.2	Œdème pulmonaire	88
3.2.3.3	Bronchospasme aigu	89
3.2.3.4	Conséquences systémiques liées à la fonction métabolique des poumons	89
3.2.4	Prévention et traitement	89
3.2.4.1	Maintien de la perfusion et ventilation pulmonaire au cours de la CEC	89
3.2.4.2	Prévention de la circulation d'embolies	90
3.2.4.3	Autres précautions	90
3.2.4.4	Traitement médical	91
3.2.4.4.1	Stéroïdes	91
3.2.4.4.2	Prostaglandines	91
3.2.4.4.3	Aprotinine	91
3.3	<i>Hypertension pulmonaire</i>	91
3.3.1	Physiopathologie	91

3.3.2	Conséquences.....	93
3.3.2.1	Insuffisance ventriculaire droite.....	93
3.3.2.2	Auto-amplification de l'hypertension pulmonaire.....	93
3.3.3	Prévention de l'hypertension artérielle pulmonaire.....	94
3.3.3.1	Pharmacologique.....	94
3.3.3.2	Non pharmacologique.....	94
3.3.4	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.....	94
3.3.4.1	Traitement pharmacologique.....	94
3.3.4.2	Traitement non pharmacologique.....	94
3.3.4.3	Traitement des conséquences sur le ventricule droit.....	95
3.4	Monitoring de la fonction pulmonaire.....	95
4	CONSEQUENCES RENALES.....	96
4.1	Facteurs prédisposants.....	96
4.2	Physiopathologie.....	96
4.2.1	Diminution du débit de perfusion rénal et ischémie (37, 44).....	96
4.2.2	Médiateurs pro-inflammatoires et néphrotoxicité.....	97
4.3	Conséquences.....	98
4.4	Monitoring de la fonction rénale.....	98
4.5	Leviers thérapeutiques et préventifs.....	98
4.5.1	Options thérapeutiques.....	98
4.5.2	Prévention.....	98
5	CONSEQUENCES SUR LE SYSTEME NERVEUX (37, 44).....	99
6	CONSEQUENCES SUR LE TUBE DIGESTIF.....	99
7	CONSEQUENCES HEPATIQUES.....	100
8	BILAN DES PARAMETRES A MONITORER DANS UN CONTEXTE DE CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CEC.....	102

PARTIE 3 : CHIRURGIE VALVULAIRE AORTIQUE103

1	RAPPELS : ANATOMIE ET FONCTION DES VALVES CARDIAQUES (94).....	103
2	ÉPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTEINTES VALVULAIRES AORTIQUES.....	104
2.1	Chez l'être humain (95).....	104
2.1.1	Sténose aortique.....	104
2.1.1.1	Étiologie.....	104
2.1.1.1.1	Congénitale (95).....	104
2.1.1.1.2	Acquise (95).....	105
2.1.1.2	Physiopathologie (97).....	106
2.1.1.3	Conséquences cliniques.....	107
2.1.2	Insuffisance aortique.....	107
2.1.2.1	Étiologie (95).....	107
2.1.2.1.1	Causes aiguës.....	107
2.1.2.1.2	Causes chroniques.....	107
2.1.2.2	Physiopathologie (95).....	108
2.1.2.3	Conséquences cliniques (95).....	108
2.2	Le miniporc Yucatán.....	108
2.3	Chez les animaux domestiques.....	109
2.3.1	Le chien.....	109
2.3.2	Autres animaux domestiques.....	110
3	THERAPEUTIQUE CHEZ L'ETRE HUMAIN.....	110
3.1	Non chirurgicale.....	110
3.2	Chirurgicale.....	110
4	TEMPS CHIRURGICAUX DE LA MISE EN PLACE D'UNE PROTHESE DE VALVE AORTIQUE SOUS CEC.....	111
4.1	Abord.....	111
4.2	Ouverture du péricarde.....	112
4.3	Mise en place de la CEC.....	112
4.4	Aortotomie.....	113
4.5	Excision des valvules.....	113

4.6	<i>Remplacement de la valve (1 chapitre 7)</i>	114
4.7	<i>Fermeture de l'aorte (1 chapitre 7)</i>	115
4.8	<i>Fin de la CEC et décanulation</i>	115
4.9	<i>Fermeture de la thoracotomie</i>	116
5	COMPARAISON DES DIFFERENTS MODELES DE PROTHESE DE VALVE AORTIQUE.....	117
6	CONCLUSION	118
PARTIE 4 : ÉTUDE EXPERIMENTALE.....		119
1	OBJECTIFS.....	119
2	CRITERES DE CHOIX DU MODELE ANIMAL.....	119
3	ÉTUDE EXPERIMENTALE	121
3.1	<i>Matériels et méthode</i>	121
3.1.1	Équipe médicale et de recherche	121
3.1.2	Animaux.....	121
3.1.3	Comité éthique	122
3.1.4	Matériel chirurgical.....	122
3.1.5	CEC et cardioplégie	123
3.1.6	I-Sep.....	124
3.1.7	Protocole	124
3.1.7.1	Induction de l'anesthésie et préparation pré-opératoire	124
3.1.7.1.1	Prémédication	124
3.1.7.1.2	Préparation pré-opératoire.....	125
3.1.7.1.3	Induction et intubation.....	125
3.1.7.1.4	Réalisation d'une échocardiographie	127
3.1.7.1.5	Transfert au bloc opératoire	127
3.1.7.1.6	Pose d'un cathéter artériel	128
3.1.7.1.7	Pose d'un cathéter veineux central	128
3.1.7.1.8	Gestion de la température.....	130
3.1.7.1.9	Protocole anesthésique et traitements per opératoire	130
3.1.7.2	Temps opératoires.....	131
3.1.7.2.1	Laparotomie et mise en place d'une sonde vésicale	131
3.1.7.2.2	Abord de l'artère carotide.....	132
3.1.7.2.3	Temps thoracique	133
3.1.7.3	Postopératoire.....	137
3.1.7.3.1	Postopératoire immédiat.....	137
3.1.7.3.2	Surveillance du réveil.....	138
3.1.7.3.3	Suivi postopératoire en soins intensifs	139
3.1.7.3.4	Suivi postopératoire clinique	140
3.1.7.4	Euthanasie.....	140
3.1.7.5	Examens complémentaires sanguins	140
3.2	<i>Résultats</i>	141
3.2.1	Durées opératoires et prélèvements sanguins jusqu'à 24h postopératoire	141
3.2.2	Monitoring per-anesthésique	146
3.2.3	Postopératoire immédiat et réveil	147
3.2.3.1	Transfusion et perfusion.....	147
3.2.3.2	Réveil.....	148
3.2.4	Suivi clinique des porcs après le transfert	149
3.2.4.1	Évaluation de l'état général.....	149
3.2.4.2	Reprise de l'alimentation et du transit	150
3.2.4.3	Paramètres cliniques.....	151
3.2.4.4	Complications per et postopératoire	152
3.2.5	Suivi des paramètres urinaires.....	153
3.2.6	Suivi des paramètres biochimiques	155
3.2.6.1	Protéines sanguines	155
3.2.6.2	Paramètres biochimiques rénaux.....	157
3.2.6.3	Paramètres biochimiques hépatiques.....	159
3.2.7	Suivi de la numération et formule sanguines	162

3.2.7.1	Lignée rouge.....	162
3.2.7.2	Lignée blanche	164
3.2.7.3	Plaquettes	167
3.2.8	Suivi des gaz du sangs et du ionogramme sanguin.....	168
3.2.8.1	Ionogramme sanguin	168
3.2.8.2	Gaz du sang.....	173
3.2.9	Bilan des résultats.....	175
3.3	<i>Discussion</i>	177
3.3.1	Protocole et modèle porcin	177
3.3.2	L'hémodilution.....	177
3.3.3	La fonction d'hémostase.....	178
3.3.4	Réaction inflammatoire et signes d'hypoperfusion	179
3.3.4.1	Apport des lignées sanguines.....	180
3.3.4.2	Apports des ions et gaz du sang.....	181
3.3.4.3	Apports du suivi clinique.....	182
3.3.5	La fonction cardio-pulmonaire.....	182
3.3.5.1	Fonction pulmonaire et hématoxose	182
3.3.5.2	Fonction cardio-vasculaire	184
3.3.5.3	La lignée rouge	185
3.3.6	Modifications des électrolytes.....	185
3.3.7	La fonction rénale	187
3.3.8	La fonction hépatique.....	188
3.3.9	Les systèmes nerveux et digestif	189
3.3.10	Bilan.....	189
CONCLUSION	191
BIBLIOGRAPHIES	193
ANNEXES	203

Liste des annexes

Annexe 1 : NFS PC1	203
Annexe 2 : NFS PC2	203
Annexe 3 : NFS PC3	204
Annexe 4 : NFS PC4	204
Annexe 5 : NFS PC5	205
Annexe 6 : NFS PC6	205
Annexe 7 : NFS PC7	206
Annexe 8 : NFS PC8	206
Annexe 9 : NFS PC9	207
Annexe 10 : Biochimie sanguine PC1	208
Annexe 11 : Biochimie sanguine PC2	208
Annexe 12 : Biochimie sanguine PC3	209
Annexe 13 : Biochimie sanguine PC4	209
Annexe 14 : Biochimie sanguine PC5	210
Annexe 15 : Biochimie sanguine PC6	210
Annexe 16 : Biochimie sanguine PC7	211
Annexe 17 : Biochimie sanguine PC8	211
Annexe 18 : Biochimie sanguine PC9	212
Annexe 19 : Gaz du sang artériel PC1	213
Annexe 20 : Gaz du sang veineux PC1	214
Annexe 21 : Gaz du sang artériel PC2	215
Annexe 22 : Gaz du sang veineux PC2	216
Annexe 23 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC3	217
Annexe 24 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC4	218
Annexe 25 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC5	219
Annexe 26 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC6	220
Annexe 27 : Gaz du sang artériel PC7	221
Annexe 28 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC8	222
Annexe 29 : Gaz du sang artériel PC9	223
Annexe 30 : Gaz du sang veineux PC9	224
Annexe 31 : Hématocrite (Ht) et protéines totales (PT) des PC	225
Annexe 32 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC1	226
Annexe 33 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC2 (spont = émission spontanée d'urines par voie naturelle)	227
Annexe 34 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC3 (P = pigmenturie)	227
Annexe 35 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC4	227
Annexe 36 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC5	228
Annexe 37 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC6	228
Annexe 38 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC7	228
Annexe 39 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC8	228
Annexe 40 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC9	229

Liste des figures

Figure 1 : Principe du fonctionnement de la CEC d'après Jentille (2014). En bleu : sang veineux non oxygéné ; en rouge : sang artériel oxygéné (4).....	30
Figure 2 : étalement (frottis) de sang chez les mammifères.....	35
Figure 3 : Les deux états de l'hémoglobine et affinité au dioxygène.....	36
Figure 4 : le temps plaquettaire de l'hémostase primaire.....	42
Figure 5 : La cascade de la coagulation (17).....	44
Figure 6 : la fibrinolyse. tPA : activateur tissulaire du plasminogène, PAI : inhibiteur du PAI, PDF : produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.....	45
Figure 7 : Voie de l'hémostase explorée en fonction du test employé.....	47
Figure 8 : Modification des paramètres sanguins au cours de la CEC en lien avec l'hémostase et mesures disponibles.....	56
Figure 9 : Schéma bilan des rôles de la kallibréine.....	59
Figure 10 : Schéma bilan des interactions entre les différents médiateurs vasoactifs plasmatiques de l'inflammation.....	60
Figure 11 : Schéma bilan des interactions entre les différents médiateurs vasoactifs tissulaires de l'inflammation.....	62
Figure 12 : Les voies d'activation du complément au cours de la CEC (37).....	69
Figure 13 : Mesures de la concentration plasmatique en TNFalpha chez des porcs soumis à une sternotomie seule ou à une sternotomie et une CEC (45).....	71
Figure 14 : Interactions entre les cellules endothéliales, les plaquettes et les leucocytes menant à la diapédèse et à l'activation des leucocytes.....	73
Figure 15 : Modification des paramètres sanguins au cours de la CEC en lien avec l'inflammation et mesures disponibles.....	78
Figure 16 : Schéma bilan des mécanismes d'ischémie-reperfusion du cœur au cours de la CEC (traduit de l'anglais (54)).....	81
Figure 17 : Mécanismes initiés par la CEC à l'origine des lésions pulmonaires (traduit de l'anglais (64, 65)).....	87
Figure 18 : relation entre le volume pulmonaire et la résistance vasculaire pulmonaire. Traduit de l'anglais (77).....	92
Figure 19 : Schéma bilan des mécanismes pouvant induire une hypertension artérielle pulmonaire au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC. Traduit de l'anglais (77).....	93
Figure 20 : Anatomie du cœur : vue d'ensemble des valves et des appareils sous-valvulaires .	103
Figure 21 : Anatomie du cœur : valve aortique.....	104
Figure 22 : exemple d'une bicuspidie aortique (97).....	105
Figure 23 : Schéma bilan de la physiopathologie de la sténose aortique (95).....	106
Figure 24 : schéma d'une canulation veineuse simple (1, p. 80).....	113
Figure 25 : technique de fermeture de l'aortotomie avec 2 surjets (1, p. 110).....	115
Figure 26 : différents cerclages réalisables pour refermer une sternotomie.....	116
Figure 27 : exemples de prothèses mécaniques.....	117
Figure 28 : exemples de bioprothèses.....	118
Figure 29 : schéma d'un cœur de porc en vue latérale gauche (57, p. 218).....	120

Figure 30 : pose du cathéter veineux périphérique sur PC8 – Crédit personnel	126
Figure 31 : intubation du porc PC8 - Crédit personnel.....	127
Figure 32 : Pose du cathéter artériel PC8 -Crédit personnel.....	128
Figure 33 : dilatation de l'orifice préalable à l'insertion du cathéter veineux central PC8 - Crédit personnel.....	129
Figure 34 : Position du cathéter veineux central PC8 - Crédit personnel.....	129
Figure 35 : Anatomie des nerfs, vaisseaux et muscles rencontrés lors de l'abord carotidien chez le porc (57, p. 258).....	132
Figure 36 : visualisation de la mise en place de la canule artérielle PC9 - Crédit personnel	133
Figure 37 : exposition du culot aortique PC9 - Crédit personnel	135
Figure 38 : mise en place des fils de suture de la prothèse PC9 - Crédit personnel	136
Figure 39 : visualisation du champ opératoire après la suture de l'aorte et préalablement au retrait des canules de la CEC - Crédit personnel	136
Figure 40 : mise en place et fixation des drains et pansements PC9 - Crédit personnel	138
Figure 41 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC1	141
Figure 42 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC2	142
Figure 43 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC3	142
Figure 44 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC4	143
Figure 45 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC5	143
Figure 46 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC6	144
Figure 47 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC7	144
Figure 48 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC8	145
Figure 49 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC9	145
Figure 50 : valeurs de la diurèse chez les miniporcs en per et postopératoire. Légende : = diurèse obtenue à la suite d'une injection de furosémide. VU = 0,21 – 1,67 mL/kg/h (57 chapitre 7).	154
Figure 51 : valeurs de la densité urinaire chez les miniporcs en per et postopératoire. VU : 1,015 – 1,045 (mammifères domestiques) (110)	155
Figure 52 : valeurs de la concentration sanguine en protéines totales chez les miniporcs en per et postopératoire VU = 61-89 g/L	156
Figure 53 : valeurs de la concentration sanguine en protéines totales chez les miniporcs en per et postopératoire VU = 39-55 g/L	156
Figure 54 : valeurs de la concentration sanguine en créatinine chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 1,2-2,0 mg/dL	157
Figure 55 : valeurs de la concentration sanguine en urée chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 9,2-29,2 mg/dL.....	158
Figure 56 : valeurs de l'activité sanguine des ASAT chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 10,4-56,0 U/L	159
Figure 57 : valeurs de l'activité sanguine des ALAT chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 20,4-46,8 U/L	160
Figure 58 : valeurs de l'activité sanguine des PAL chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 39-128 U/L	160
Figure 59 : valeurs de la concentration sanguine en GGT chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 41-86 U/L	161

Figure 60 : valeurs de la numération sanguine érythrocytaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 6,84-8,51 10 ¹² /L	162
Figure 61 : valeurs de la concentration sanguine en hémoglobine chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 13,7-16,9 g/dL	163
Figure 62 : valeurs de l'hématocrite chez les miniporcs en per et postopératoire. VU=38,1-48,8 %	163
Figure 63 : valeurs de la numération sanguine leucocytaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 7,4-18,5 10 ⁹ /L	164
Figure 64 : valeurs de la numération sanguine en PNN chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 1,26-12,58 10 ⁹ /L.....	165
Figure 65 : valeurs de la numération sanguine lymphocytaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 2,8 – 7,2 10 ⁹ /L.....	165
Figure 66 : valeurs de la numération sanguine monocytaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 2,8 – 7,2 10 ⁹ /L.....	166
Figure 67 : valeurs de la numération plaquettaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 272 – 497 10 ⁹ /L.....	167
Figure 68 : valeurs de la natrémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 138-151 mmol/L	168
Figure 69 : valeurs de la kaliémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 3,6-5,8 mmol/L	169
Figure 70 : valeurs de la chlorémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 106-121 mmol/L	170
Figure 71 : valeurs de la calcémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 1,16 -1,4 mmol/L	170
Figure 72 : valeurs de la lactatémie chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 0,5-2,9 mmol/L	171
Figure 73 : valeurs du pH sanguin artériel chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 7,34 – 7,46	172
Figure 74 : valeurs de la pression artérielle en CO ₂ chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 40 mmHg	173
Figure 75 : valeurs de la pression artérielle en O ₂ chez les miniporcs en pré et postopératoire	174
Figure 76 : valeurs de la pression artérielle en CO ₂ chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 25 mmol/L	175

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs usuelles de numération et formule sanguines chez le Porc (16).....	40
Tableau 2 : les facteurs de la coagulation (FC) (17)	43
Tableau 3 : Synthèse des différents paramètres accessibles pour monitorer les phénomènes rapportés au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC (troubles de l'hémostase, hémodilution, traumatismes mécaniques, réaction inflammatoire)	78
Tableau 4 : valeurs relevées des données cardiovasculaires chez le porc vigile (62)	95
Tableau 5 : synthèse des différents paramètres accessibles pour monitorer les différentes conséquences possibles d'une chirurgie cardiaque sous CEC	102
Tableau 6 : dimensions du cœur de porc à l'autopsie (57, p. 246)	120
Tableau 7 : description des animaux	122
Tableau 8 : Prémédication des porcs Yucatán.....	125
Tableau 9 : Induction et intubation des porcs Yucatán	127
Tableau 10 : fourchettes de valeurs de la pression artérielle systolique et moyenne relevées au cours de l'intervention chirurgicale.....	146
Tableau 11 : Valeurs de l'ACT en secondes chez les miniporcs. H : administration de l'héparine.....	147
Tableau 12 : synthèse des données concernant l'autotransfusion sanguine en post-CEC immédiat chez les miniporcs.....	147
Tableau 13 : synthèse des délais de reprise de la respiration spontanée et de transfert chez les miniporcs en postopératoire. Légende : T0 = heure de la fin de l'intervention chirurgicale	148
Tableau 14 : première station debout postopératoire observée chez les miniporc	149
Tableau 15 : évaluation de l'appétit et du transit chez les miniporc en postopératoire. Légende : Pour l'appétit : +++ mange tous ses repas ; ++/- : mange la plupart de ses repas mais en refuse au moins un ; +/- : refuse la plupart de ses repas mais mange au moins une fois ; - : ne mange pas du tout ; Selles : + : émet des selles ; - n'émet pas de selle ; NR : non répertorié.....	150
Tableau 16 : paramètres cliniques mesurés chez les miniporcs au cours de la première semaine postopératoire	151
Tableau 17 : dates de décès des miniporcs et cause. Légende PO = postopératoire.....	152

Liste de abréviations

2,3-BPG : 2,3-biphosphoglycérique
Ac : anticorps
ACT : Activating Clotting Time
ADH : Hormone anti-diurétique
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADP/ATP : adénosine diphosphate / adénosine triphosphate
AI/II : angiotensine I / angiotensine II
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ATIII : antithrombine III
ALAT : alanine aminotransférase
AMPc : adenosine monophosphate cyclique
ARNm : acide ribonucléique messenger
ASAT : aspartate aminotransférase
Ca : calcium
CEC : Circulation extra-corporelle
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CRI : Constante Rate Infusion / perfusion continue à débit constant
eCG : électrocardiogramme
EtCO₂ : End tidal CO₂ / concentration du dioxyde de carbone en fin d'expiration
EtSev : End tidal sevoflurane / concentration du sévoflurane en fin d'expiration
FC : facteur de coagulation
FGF : Fibroblast Growth factor
FiO₂ : fraction inspirée en dioxygène
FP3 : facteur plaquettaire 3
GGT : gamma-glutamyl transférase
GP : glycoprotéine
H₂O₂ : peroxyxyde d'hydrogène
HOCl : acide hypochloreux
Ht : hématocrite
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IgE : Immunoglobuline E
IFN γ : interféron gamma
IL : interleukine
IM : intramusculaire
IRA : insuffisance rénale aigue
IRM : imagerie par resonance magnétique
IV : intra-veineux
J0 = jour de l'intervention chirurgicale
Jn : n-ème jour postopératoire
K : potassium

L : lymphocyte
LB : lymphocyte B
LDh : Lactates deshydrogénase
LPS : lipopolysaccharide
LTa : lymphocyte T auxiliaire
LTc : lymphocyte T cytotoxique
Mg : magnésium
mmHg : millimètre de mercure
Na : sodium
NAC : N-actetyl-cystéine
NFS : numération et formule sanguines
NO : monoxyde d'azote
OCS : open channel system / système canaliculaire ouvert
PAI : activateur tissulaire du plasminogène
PAF-Acether : platelet activating factor acether / facteur d'activation plaquettaire
PAL : phosphatases alcalines
PAM-PAS-PAD : pression artérielle Moyenne – pression artérielle systolique – pression artérielle diastolique
PaO₂ : Pression partielle en dioxygène dans le sang artériel
P(A/a)O₂ : gradient alvéolo-artériel en dioxygène
PC : porc
PDF : produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène
PDGF : platelet derived growth factor
PKA : protéine kinase A
PNB : polynucléaire basophile
PNE : polynucléaire éosinophile
PNN : polynucléaire neutrophile
PO : postopératoire
PT : protéines totales
PVC : pression veineuse centrale
SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
T0 : Début de l'intervention chirurgicale thoracique (sauf indication contraire)
TGFB : transforming growth factor beta
TNF α : tumor necrosis factor
tPA : activateur tissulaire du plasminogène
TRC : temps de recoloration capillaire
VEGF : vascular endothelial growth factor
VU : valeurs usuelles

Introduction

De nos jours plus d'un million de chirurgies cardio-pulmonaires sont réalisées sous circulation-extracorporelle (CEC). Une des pathologies majeures faisant intervenir un traitement chirurgical avec CEC est l'insuffisance aortique causée par une dégénérescence des feuillets valvulaires. Ce traitement consiste en la mise en place d'une prothèse aortique après excision de la valve du patient. Avec le vieillissement de la population cette maladie prend de plus en plus d'importance et de nombreuses études visent à améliorer le pronostic des individus atteints. En effet, que ce soit concernant la technique chirurgicale ou encore la nature de la prothèse, il n'existe pas actuellement de solution idéale et le choix du traitement résulte d'un compromis réalisé au vu des caractéristiques du patient (âge, activité, comorbidités). Par ailleurs, en l'absence d'un traitement chirurgical, le pronostic de survie chez l'être humain est fortement réservé.

Actuellement le traitement conventionnel ayant montré la meilleure survie à long terme nécessite la mise en place d'une circulation extra-corporelle. Or la mise en jeu d'une CEC n'est pas anodine avec un impact sur l'hémostase, la réaction inflammatoire, l'intégrité des différents constituants du sang ainsi que des lésions et défaillances organiques rapportés en per opératoire et postopératoire. Le relevé de différents paramètres cliniques et biologiques au cours de la CEC apporte des renseignements précieux sur la survenue et l'intensité de ces différents phénomènes et permet de mettre en place des mesures prophylactiques ou thérapeutiques améliorant le pronostic en termes de morbidité et de mortalité.

Ces paramètres ainsi que leur variation attendue au cours de la CEC sont bien documentés chez l'être humain, cependant ce n'est pas le cas chez le miniporc, modèle expérimental de choix pour les chirurgies cardio-thoraciques. L'objectif de cette étude est donc de documenter ces paramètres dans le cadre d'une chirurgie de changement de valve aortique chez des miniporcs Yucatán adultes sains. Une analyse de ces paramètres viendra ensuite apporter une interprétation possible des résultats obtenus et des enseignements qu'ils apportent dans ce contexte de CEC.

Cette étude s'articulera en trois parties bibliographiques et une partie expérimentale. Concernant l'étude bibliographique, la première partie présentera les modifications sanguines documentés au cours de la CEC en lien avec la modification de l'hémostase, les traumatismes mécaniques et la réaction inflammatoire ; la deuxième explorera les conséquences organiques attendues ; la troisième s'attardera sur la chirurgie valvulaire aortique sous CEC en soit ainsi que sur les enjeux qui lui sont associés. L'étude expérimentale consistera en la présentation et l'interprétation des différentes données biologiques et cliniques obtenues à la suite de l'intervention chirurgicale réalisée avec une CEC sur des miniporcs Yucatán.

Partie 1 : Utilisation de la CEC chez l'Homme et chez le Porc et enjeux associés

1 Historique et utilisation

1.1 Une invention récente et révolutionnaire pour la chirurgie cardio-thoracique

La CEC est une machine permettant le shunt de l'ensemble cœur-poumon. Elle permet donc de remplacer leur fonction de mise en circulation et oxygénation du sang au cours d'une intervention chirurgicale sur ces organes. C'est une technique récente qui s'est développée au cours de ces 70 dernières années. C'est cette innovation qui a permis le développement des opérations à cœur ouvert et de la chirurgie cardio-pulmonaire. De nos jours, environ 1 million de chirurgies cardiaques sont réalisées chaque année grâce à la CEC (1). Le pionnier de la CEC est John Gibbon qui a imaginé court-circuiter à la fois le cœur et les poumons à l'aide d'une machine faite de tubes en verre, de valves, d'un cylindre rotatif et de doigtiers mettant le fluide en circulation et de pompes à air permettant l'oxygénat(1)ion du sang. Le circuit amorcé avec de la gomme d'acacia en solution saline et récupérant le flux sanguin au niveau d'une canule placée sur la veine jugulaire et le réintroduisant à l'artère fémorale a été testé sur des chats. Le sang était maintenu à l'état fluide grâce à de l'héparine, à température corporelle avec un circuit d'eau chaude contigu et était oxygéné par un cylindre rotatif oxygénateur. C'est ainsi qu'en 1939, Gibbon a réussi à maintenir en vie plusieurs chats dont la circulation sanguine était uniquement assurée par sa machine cœur-poumon jusqu'à un maximum de 20 minutes sans étude de leur survie à long terme. Après une pause imposée par la seconde guerre mondiale, et moyennant quelques modifications de la machine (remplacement des doigtiers par des pompes rotatives et l'oxygénation réalisée à l'aide de fines feuilles de film, plus efficaces et endommageant moins les éléments figurés du sang que le système précédent tourbillonnant), 21 chiens ont survécu sur le long terme après une CEC shuntant le cœur et les poumons pendant une durée allant de 20 à 96 minutes. (2)

Au cours des années 1950, deux stratégies étaient évoquées pour la réalisation de chirurgies à cœur ouvert : le shunt de la circulation cardio-pulmonaire avec la machine cœur-poumon de Gibbon et l'arrêt bref de la circulation cardiaque réalisée sur un patient en hypothermie afin préserver son organisme des effets de l'hypoxie. C'est ainsi que la première opération à cœur ouvert a été réalisée en 1952 par F. John Lewis sur un patient dont le cœur a été brièvement arrêté sous hypothermie. Cependant cette technique ne permettra pas de réaliser des opérations complexes nécessitant un arrêt de la circulation plus long. À la suite d'une première tentative de CEC échouée sur un patient humain de 15 mois, l'échec ayant été attribué à une erreur de diagnostic, le premier succès humain de CEC a eu lieu en 1953 sur Cecelia Bavolek, une femme de 18 ans atteinte de communication inter-atriale qui a survécu à une CEC de 26 minutes. Ce premier succès fut suivi de nombreux échec et la machine cœur-poumon de Gibbon avec une seule survie parmi les 16 patients opérés entre 1953 et 1954. D'autres méthodes alternatives ont été développées parmi lesquelles on compte l'arrêt cardiaque sous hypothermie déjà citée, l'utilisation de puit atrial et la circulation croisée. Cette dernière utilise un adulte comme « machine cœur-poumon » biologique et permet la mise en circulation et l'oxygénation du sang de l'enfant par le système cardiovasculaire de l'adulte (généralement un parent), reliant l'artère subclavière gauche de l'enfant à l'artère fémorale de l'adulte et les veines caves supérieure et inférieure de l'enfant à la veine fémorale de l'adulte. Bien que présentant certaines contraintes comme la nécessité d'un donneur et les risques encourus par ce dernier, le succès de la circulation croisée avec 28 survies sur 45 opérations a donné un regain d'espoir à la machine cœur poumon qui a présenté plusieurs

avancées dans les années suivantes. (3) L'utilisation de « puit atrial » est une technique qui consiste à opérer à l'aveugle le cœur en passant par à travers la paroi de l'atrium, l'effusion de sang étant évitée grâce à un entonnoir placé au niveau de l'incision de l'atrium et au sein duquel le sang était contenu, la hauteur dépendant de la pression sanguine au sein de l'atrium. Cette technique a permis d'opérer de nombreuses communications atriales mais présente parmi ses limites le fait de devoir opérer à l'aveugle uniquement guidé par le sens du toucher ainsi qu'un accès à une zone opératoire limitée. (3)

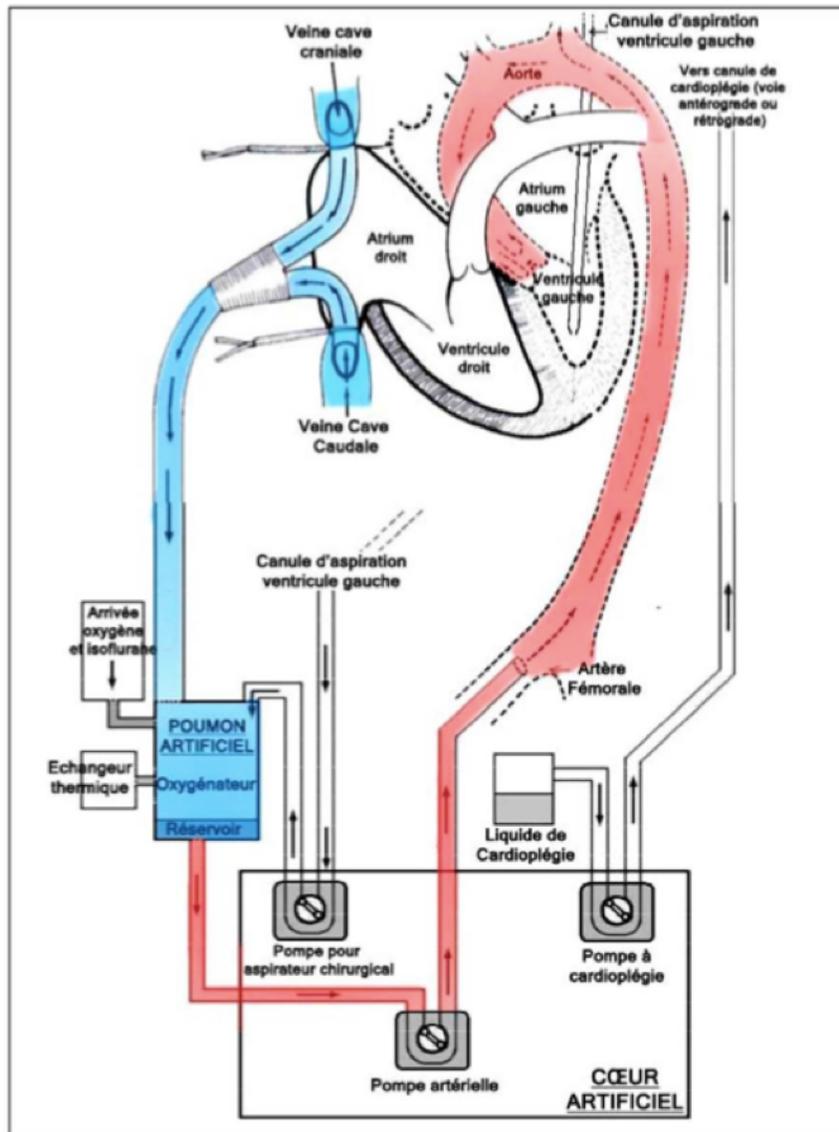


Figure 1 : Principe du fonctionnement de la CEC d'après Jentille (2014). En bleu : sang veineux non oxygéné ; en rouge : sang artériel oxygéné (4)

1.2 Une évolution sur 70 ans et apparition des principaux enjeux

Ainsi, seule la machine cœur-poumon pouvant offrir la perspective d'un délai opératoire suffisamment long pour des opérations à cœur ouvert complexes, plusieurs caractéristiques de cette dernière ont fait l'objet d'études et d'amélioration permettant d'assurer la fiabilité de son usage.

1.2.1 *La question du maintien ou non de la température corporelle*

Les premières machines cœur-poumons ayant une capacité d'oxygénation limitée il s'est avéré nécessaire de protéger l'organisme contre l'hypoxie, notamment le système nerveux qui y est très sensible. L'idée a donc été proposée dès le début des années 1950 de mettre en place la CEC dans des conditions d'hypothermie modérée (28-32°C) qui permettrait en ralentissant le métabolisme de limiter les besoins en dioxygène et donc de préserver l'organisme des dommages de l'hypoxie. Il a même été tenté avec succès par Frank Gollan d'abaisser la température corporelle de chiens jusqu'à 0°C ce qui a permis un arrêt complet du cœur pendant 60 minutes tout en préservant le système nerveux car les besoins en dioxygène sont très faibles à cette température. Les difficultés de ce procédé résident principalement dans le maintien de la circulation sanguine au cours du refroidissement et du réchauffement de l'organisme. De plus l'hypothermie induisait un cœur plus susceptible d'entrer en fibrillation ventriculaire parfois résistante à la défibrillation. Chez l'homme seule une hypothermie modérée a été mise en place le tout en monitorant le pH et la pression partielle en dioxyde de carbone car sa solubilité dans l'eau diminue avec la diminution de la température. Cette pratique comporte un risque important d'hyperthermie cérébrale et de lésion cérébrale au cours de la période de réchauffement. Avec une meilleure oxygénation du sang permise par l'oxygénateur des machines de CEC plus récentes, les CEC se réalisent depuis les années 1990 et jusqu'aujourd'hui sur des patients normothermes à une température que l'on maintient tout de même à 37°C au maximum. La température corporelle est ainsi maintenue et contrôlée grâce à un échangeur thermique souvent couplé à l'oxygénateur ou au réservoir veineux qui va réchauffer le fluide circulant dans le CEC avant qu'il ne retourne dans le système vasculaire du patient. (5)

1.2.2 *Le maintien du sang à l'état fluide*

L'endothélium régule finement l'état de coagulabilité du sang et des protéines qu'il contient qui une fois en contact avec les parois non biologiques de la machine perdent leur caractère soluble à la suite d'une cascade de réactions menant à la coagulation du sang. L'administration d'une molécule anti-coagulante, à savoir l'héparine en pratique courante, est alors inévitable afin de préserver le caractère fluide ce dernier. Il est par ailleurs nécessaire d'antagoniser l'effet de l'héparine par une autre molécule une fois la CEC terminée afin de rendre au sang ses propriétés de coagulabilité. C'est souvent la protamine qui est utilisée. Elle neutralise l'héparine en formant des complexes stables avec cette dernière. L'usage de l'héparine s'est fait au départ et jusqu'en 1975 de manière expérimentale sans réel monitoring. Cette année-là, un premier monitoring quantifiable a été proposé par Bull qui utilisait le temps d'ACT (Activated Clotting Time) à atteindre grâce à l'administration d'héparine. L'héparine agit grâce à sa forte affinité pour l'antithrombine III et permet de potentialiser son action, à savoir l'inhibition des facteurs IIa, IXa et Xa de la cascade de coagulation que nous étudierons par la suite. Ainsi l'héparine n'intervient qu'en fin de la cascade de l'hémostase et de nombreux facteurs sont activés en amont au cours de cette cascade à l'origine de certaines complications observées lors de CEC, pendant laquelle on observe entre autres la survenue de thrombocytopenie. Ceci explique l'intérêt de parois non thrombogéniques (limitant l'activation des plaquettes, des facteurs de coagulation et la libération de médiateurs de l'inflammation) qui ont été développées parmi lesquelles on peut citer les parois

recouvertes d'héparine. La compréhension du processus de coagulation du sang et de consommation des différents facteurs pro et anti-coagulants au cours de la CEC, de l'activation de plaquettes et autres éléments figurés du sang ainsi que des différentes interactions possibles avec certaines molécules fait encore l'objet de nombreuses recherches et voies d'amélioration de la CEC. Ces différentes voies d'activation complexes seront expliquées plus en détails dans une partie dédiée. (5, 6). En effet, la compréhension des mécanismes mis en jeu et des leviers thérapeutiques applicables permet d'obtenir un contrôle de l'hémostase de la manière la plus sécuritaire possible afin d'empêcher la coagulation au cours de la CEC tout en préservant les capacités du sang à coaguler en postopératoire.

1.2.3 Une oxygénation suffisante du sang sans dégrader les éléments figurés

Un des principaux challenges posés par la CEC est l'oxygénation suffisante du sang tout en maintenant un flux sanguin suffisant et l'intégrité des éléments figurés. L'oxygénateur à tambour rotatif imaginé par Gibbon et utilisé lors des CEC réalisées sur des chats a été abandonné au profit d'écrans oxygénateurs beaucoup plus efficaces (+ 800%) dans l'oxygénation du sang et limitant ainsi les phénomènes d'hypoxie. Cependant les écrans oxygénateurs présentaient le désavantage de ralentir de manière conséquente le débit sanguin, d'être à l'origine d'hémolyse et de bulles importantes via les turbulences générées, et de nécessiter pour leur bon fonctionnement un volume important du circuit dans la machine, c'est-à-dire un amorçage et une quantité de sang importante. De plus le nettoyage et l'entretien de la machine s'avérait particulièrement long et coûteux. C'est ainsi qu'a été imaginé par DeWall's un oxygénateur à bulles permettant l'oxygénation du sang à travers la paroi de toutes les bulles générées qui étaient par la suite filtrées afin que le sang regagnant le patient ne soit pas chargé de bulles permettant de ne plus avoir de lésions d'embolies gazeuses détectables. Par ailleurs cette technologie a permis le développement d'un oxygénateur stérile pré-emballé et prêt à l'emploi beaucoup moins cher et contraignant que l'oxygénateur à écran. Il a cependant été montré en 1961 que bien que les micro-bulles gazeuses ne généraient pas de lésion d'embolie gazeuse chez les patients, le contact de ces bulles avec les éléments du sang pouvait causer leur dégradation et des embolies composées de lipides, plaquettes, fibrine et débris cellulaires ont été retrouvées. Des filtres ont alors été mis en place ce qui a permis la limitation de ces embolies. Cependant les agrégats de moins de 40 μm de diamètres traversent ces filtres et pouvaient toujours causer des lésions une fois de retour dans la circulation du patient. Afin de limiter les bulles d'airs, des oxygénateurs à membrane ont alors été mis en place, à commencer par un oxygénateur à membrane hélicoïdal par Kolobow et Bowman en 1963, puis un oxygénateur à fibres creuses (à l'aide de matériel poreux). Une fois la CEC en marche, les pores sont rapidement recouverts par une fine couche de protéines sanguines qui empêche le contact direct entre le sang circulant et les gaz ce qui limite les traumatismes subits par les éléments figurés et plasmiques du sang. Ce dernier type d'oxygénateur à membrane, avec les différentes innovations qu'il a subi, permet maintenant de réaliser des échanges importants en gaz mais aussi de chaleur. Il génère ainsi beaucoup moins d'embolies, d'autant plus lorsqu'un filtre est placé en aval, et a remplacé les filtres à bulles au cours des années 1970. La filtration a pour but non seulement d'empêcher le passage de bulles mais aussi des leucocytes activés lors du passage dans la machine qui peuvent être à l'origine d'une réaction inflammatoire délétère pour l'organisme du patient. (5)

1.2.4 La mise en circulation optimale du sang et pompes

On distingue différentes pompes permettant la mise en circulation du fluide dans la machine à CEC : la pompe artérielle placée entre le réservoir veineux et l'oxygénateur qui va régir le débit et la pression artérielle du sang re-perfusé au patient ; la pompe de récupération permet l'aspiration du sang épanché lors de la chirurgie ; la pompe de décharge permet de vider le ventricule gauche ; la pompe de

cardioplégie permet d'injecter le liquide de cardioplégie dans la circulation coronaire et ainsi d'arrêter momentanément la pompe cardiaque.

Concernant la pompe artérielle il s'est d'abord posé la question de savoir si un flux pulsatile, plus conforme à la physiologie, pourrait être plus adapté lors de CEC, mais la faible durée de vie des pompes permettant un flux pulsatile conjointement à l'absence de bénéfice montré d'une circulation pulsée a conduit à l'adoption de pompes rotatives, simples, fiables et bon marché générant un flux sanguin continu.

Les premières pompes utilisées étaient des pompes à galet assurant la mise en circulation du sang par deux galets courant autour d'un axe. Dans les années 1970, il a cependant été mis en évidence que ces pompes pouvaient générer de l'hémolyse par écrasement des hématies, des micro-débris et par la suite des embolies, elles ont donc été remplacées par des pompes centrifuges qui propulsent le sang grâce à un effet vortex assuré par un aimant. Bien que plus onéreuses, surtout pour la pompe artérielle, ces pompes présentent l'avantage de réduire le risque d'hémolyse et d'activation plaquettaire et sont principalement utilisées pour les CEC de longue durée et les chirurgies risquées. (5)

1.2.5 Gestion du volume de la machine : hémodilution du sang et amorçage de la machine

Le circuit de la machine représentant un volume supplémentaire par rapport à la circulation sanguine, il est nécessaire d'amorcer la machine à l'aide de fluide. À l'origine le circuit était amorcé avec du sang homologue puis pour la première fois en 1961 par Zuhdi avec des fluides cristalloïdes, réservant le sang homologue au remplacement des pertes sanguines. Il était en premier redouté que l'hémodilution puisse avoir comme conséquence une baisse de l'apport en dioxygène des organes mais sur les 30 patients de Zuhdi, seuls 3 sont décédés. Malheureusement aucune mesure de l'hématocrite n'a été réalisée. Par ailleurs l'hémodilution apporte comme avantages la diminution de la viscosité du sang et donc une amélioration de la circulation sanguine, une diminution des besoins en transfusions et de l'hémolyse. Il a été montré qu'une baisse de l'hématocrite à un taux de 20% ou une augmentation à un taux de 50% ne diminue le transport de dioxygène que de 10%, une hémodilution contrôlée et limitée à un taux de 20% n'est donc pas préjudiciable à l'oxygénation des tissus du patient. Par ailleurs la baisse de l'hématocrite peut être en partie compensée par une augmentation du débit sanguin afin d'apporter suffisamment de dioxygène aux organes. De nombreuses études ont alors été menées afin de déterminer la fourchette d'hématocrite cible lors de CEC.

Par ailleurs afin de maintenir un débit artériel constant malgré de potentielles hémorragies et pertes de fluides, les machines à CEC sont équipées d'un réservoir veineux. Ce compartiment récolte non seulement le sang provenant des canules veineuses mais aussi des canules d'aspiration après filtration pour éliminer les débris divers. Les réservoirs veineux sont pour la majorité rigides (à volume constant) ce qui a pour conséquence de créer une interface importante entre le sang et l'air et peut causer une activation importante du complément, l'agrégation plaquettaire et un syndrome inflammatoire. Une autre option plus complexe et onéreuse et donc moins courante est l'utilisation de réservoirs souples dont la taille s'ajuste au volume, réduisant l'interface air/fluide. (5)

1.2.6 Monitoring optimal et utilisation des données pour l'adaptation du protocole

Lors des premières utilisations de la machine cœur-poumon, les paramètres surveillés étaient très limités : Gibbon ne mesurait chez ses chats que la pression sanguine et la respiration à l'aide d'un capnographe. Chez l'homme c'était principalement la pression au niveau de la veine cave qui était

surveillée au départ. Cependant de nouveaux paramètres sont maintenant surveillés de près tels que la saturation en dioxygène du sang, le pH sanguin, la pression sanguine via un cathéter artériel, l'utilisation d'échocardiographie per opératoire. Le tout muni d'alarmes permettant d'alerter en cas de dépassement de certains seuils qui indiqueraient une insuffisance de l'oxygénation et de la capacité du débit sanguin imposé par la machine CEC à remplir la fonction cardio-pulmonaire. L'encéphale reste un organe assez peu monitoré et il est compliqué d'évaluer directement l'état de perfusion au niveau de ce dernier ainsi qu'une potentielle hypoxie cérébrale. (6)

2 Modifications bio-hématologiques subies par le sang lors de la CEC

2.1 Rappels sur la constitution du sang et sur la fonction de ses principaux éléments

Pour rappel le sang est un tissu fluide composé du plasma sanguin et des cellules sanguines. Il a pour fonction l'apport de nutriments et de dioxygène à l'ensemble des cellules de l'organisme et la récupération des déchets issus du métabolisme de ces mêmes cellules : urée, dioxyde de carbone et autres molécules afin qu'ils soient excrétés. Il véhicule aussi les cellules de l'immunité et de nombreux médiateurs responsables de la communication intercellulaire. Son maintien à l'état fluide est nécessaire à la réalisation de sa fonction et est permis par le maintien en solution d'une molécule qu'il contient, le fibrinogène, qui se transforme localement en fibrine permettant la prise en masse solide du sang en cas de brèche vasculaire, ceci permettant de limiter les effusions de sang. (7, p. 1) (8)

2.1.1 *Le plasma*

Le plasma est une solution saline isotonique composé à 91-92% d'eau et dans lequel on trouve en solution des électrolytes, des protéines (telles que l'albumine et les globulines), des lipides et lipoprotéines, du glucose, de l'urée et de la bilirubine. (9) (10)

2.1.2 *Éléments figurés du sang*

Les éléments figurés sont retrouvés dans ce plasma : les hématies et autres cellules de la lignée rouge, les leucocytes effecteurs de l'immunité et les plaquettes à rôle dans l'hémostase et l'immunité. Tous ces éléments figurés que nous allons étudier tour à tour sont produits par la moelle osseuse sous le contrôle de facteurs de croissances.

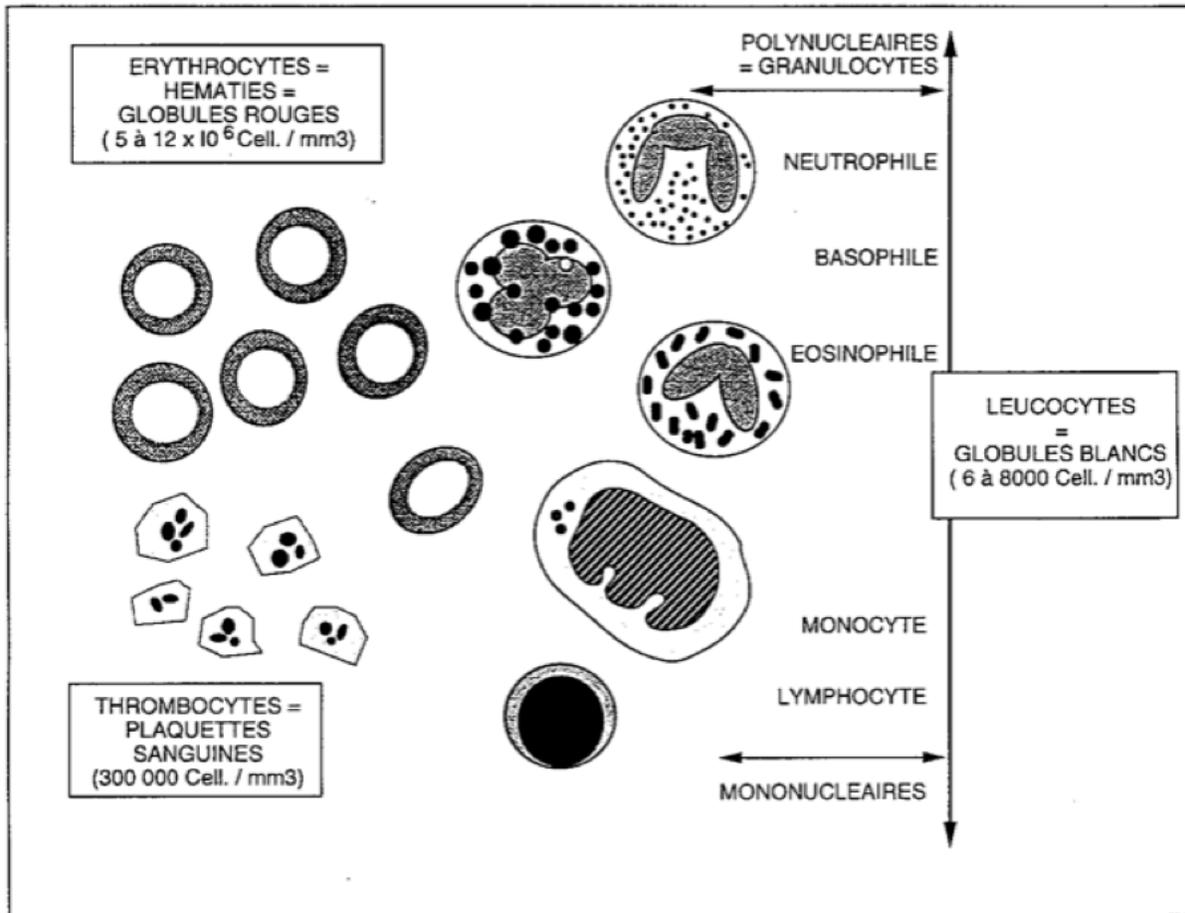


Figure 2 : étalement (frottis) de sang chez les mammifères

2.1.2.1 Les hématies et la lignée rouge

Cellules anucléées, dépourvues d'organites, acidophiles à cause de la présence d'hémoglobine, en forme de disque biconcave de 5-7 μm de diamètre chez les mammifères domestiques et l'être humain, les hématies ont pour fonction principale le transport de dioxygène ce qui est permis par leur très grande concentration cytoplasmique en hémoglobine. La lignée rouge bénéficiera d'une attention particulière au cours de la CEC au vu du rôle important des hématies dans l'oxygénation des tissus et du risque d'hypoperfusion rapporté au cours et après la CEC.

L'hémoglobine, pigment respiratoire des hématies est une hétéroprotéine formée de deux paires de chaînes protéiques alpha et bêta chacune reliée à un hème lui-même constitué d'un noyau de protoporphyrine portant un atome de fer ferreux (degré d'oxydation +II). Les deux types de chaînes ont une structure spatiale comparable avec la présence d'une poche de l'hème hydrophobe permettant de conserver l'atome de fer à l'état ferreux. C'est cet état d'oxydation qui permet la formation de liaison faible entre l'atome de fer et la molécule de dioxygène et ainsi la forte affinité de l'hémoglobine avec l'oxygène qui peut fixer jusqu'à 4 molécules de dioxygène (une par hème). L'hémoglobine peut présenter par ailleurs deux états allostériques différents : l'état relâché (R) pour l'oxyhémoglobine et l'état contraint (T) pour la désoxyhémoglobine. L'état contraint présente une moins forte affinité pour le dioxygène, mais à la suite de la fixation d'une première molécule de dioxygène, un remaniement de la structure spatiale a lieu qui permet d'amplifier l'affinité des trois autres hèmes pour le dioxygène. Par

ailleurs l'affinité de l'hémoglobine au dioxygène diminue avec l'augmentation de la concentration en protons, en dioxyde de carbone et en 2,3-DPG (2,3-disphosphoglycérte) qui stabilisent l'état tendu (désoxyhémoglobine). C'est ainsi que dans les tissus actifs produisant du dioxyde de carbone (et des protons à la suite de l'action de l'anhydres carbonique ou encore la production d'acide lactique) sont à l'origine d'un milieu plus favorable à la désoxyhémoglobine qui libère le dioxygène et fixe du 2,3-DPG qui stabilise cette forme. Dans les poumons on observe au contraire une forte pression partielle en dioxygène et une faible concentration en dioxyde de carbone, la forte quantité de dioxygène diminue l'affinité de la désoxyhémoglobine pour le dioxyde de carbone, les protons et le 2,3 DPG qui sont rejeté, et la fixation d'une première molécule de dioxygène stabilise la forme relâchée qui présente une forte affinité pour le dioxygène, permettant sa fixation sur les autres hèmes de l'hémoglobine. (7, p. 3-8) (11) (12)

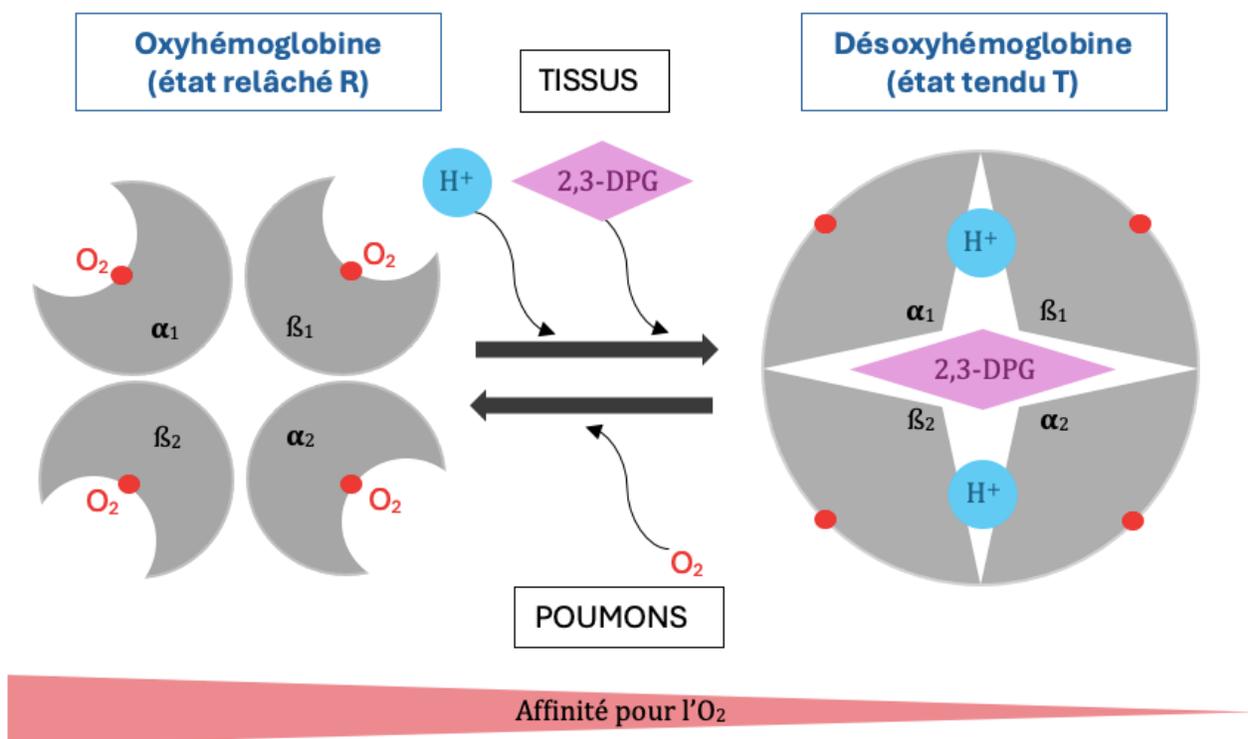


Figure 3 : Les deux états de l'hémoglobine et affinité au dioxygène

2.1.2.2 Les cellules de la lignée blanche : les leucocytes (11–13)

Ce sont des cellules dépourvues de pigment qui présentent un noyau et jouent un rôle dans l'immunité.

2.1.2.2.1 Les granulocytes neutrophiles ou polynucléaires neutrophiles (PNN)

Ces cellules, présentant la fraction de leucocyte la plus représentée dans le sang, sont de forme arrondie de 12-15 μm de diamètre. Elles ont la particularité d'avoir un noyau unique mais polylobé contenant de la chromatine condensée (cellules incapables de synthèse protéique) et dont le cytoplasme contient de nombreuses granulations peu colorées. On distingue trois catégories de

granulations dont le contenu est essentiel à la réalisation de la fonction des PNN (activité de phagocytose, bactéricide, chimiotactique).

Les PNN circulent dans le sang mais leur fonction se réalise dans les tissus conjonctifs après leur diapédèse. Cette dernière est déclenchée et dirigée par la libération locale de substances chimiques à activité chimiotactique. La fonction principale des PNN consiste en la phagocytose de particules étrangères présentes dans le milieu extracellulaire, principalement des bactéries. Les PNN sont activés dans le tissu conjonctif par le fragment Fc des anticorps ainsi que par le fragment C3b du complément ce qui conduit à la réalisation des différentes étapes de la phagocytose, à savoir la phase d'accolement à la membrane bactérienne puis la phase d'englobement, et la dégranulation caractérisée par la fusion des granules du PNN avec le phagolysosome au sein duquel a lieu l'inactivation et la destruction des bactéries phagocytées (c'est-à-dire la bactéricidie). Après une durée de vie courte dans le tissu conjonctif (2-3 jours voire moins en cas d'activité phagocytaire intense ou dans les lésions inflammatoires), la mort des PNN conduit à la libération dans le milieu extracellulaire de toutes les enzymes contenues dans leurs granulations. Lors de réaction inflammatoire intense, l'accumulation de nombreux PNN suivie de la libération et activation massive des enzymes des granulations conduit à une lyse brutale des constituants cellulaires locaux et aboutit à la formation de pus. (7, p. 11-13)

2.1.2.2 Les granulocytes éosinophiles ou polynucléaires éosinophiles (PNE)

Ce sont des cellules circulantes de forme arrondie de 12-18 μm de diamètre à noyau polylobé sans nucléole et présentant dans leur cytoplasme de nombreuses granulations éosinophiles au contenu nécessaire à la fonction des PNE.

La principale activité est PNE est antiparasitaire par libération par exocytose du contenu cytotoxique de leurs granulations notamment la protéine basique majeure, le tout ayant lieu après l'opsonisation du parasite. Par ailleurs, les PNE ont aussi une activité phagocytaire, limitée par rapport à celle des PNN, qui peut être dirigée contre des bactéries, des levures, des particules virales, des complexes antigène-anticorps et des hématies recouvertes d'anticorps. La phagocytose a lieu elle aussi en plusieurs étapes, en commençant par l'opsonisation induite par la reconnaissance du facteur C3b du complément ou du facteur Fc des anticorps. Finalement les PNE jouent aussi un rôle de modulation des réactions d'hypersensibilité immédiate par la sécrétion de cytokines inhibant la dégranulation des mastocytes et permettant l'inactivation par dégradation enzymatique de différentes substances libérées par les granulocytes basophiles (histamine, leucotriènes et le Platelet Activation Factor). (7, p. 14-15)

2.1.2.2.3 Les granulocytes basophiles ou polynucléaires basophiles (PNB) et les mastocytes

Ce sont des cellules circulantes de forme arrondie de 14-15 μm de diamètre à noyau polylobé massif, irrégulier sans nucléole et présentant dans leur cytoplasme de volumineuses granulations basophiles. On retrouve dans les granulations de l'histamine (amine vasoactive), de l'héparine (substance anti-coagulante) et des facteurs chimiotactiques (ECF-A chimiotactique pour les PNE et NCF chimiotactique pour les PNN).

La fonction des PNB a lieu dans les tissus conjonctifs après la diapédèse et est principalement sécrétoire par exocytose du contenu des granulations (qui peut être neo-synthétisé par la cellule par la suite) et par synthèse de médiateurs vasoactifs tels que les leucotriènes et PAF-acether (Platelet Activating Factor) au niveau de la membrane cellulaire. L'activation des PNB se fait suite à la

reconnaissance de certains antigènes spécifiques par les anticorps (IgE) fixés sur le PNB ou à la suite du contact avec les fractions C3a et C5a du complément ou autres substances (venins, médicaments, etc). C'est ainsi que les PNB interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate qui peuvent être modulés par les PNE (comme expliqué ci-dessus). Les mastocytes sont une autre catégorie de cellules sanguines qui présentent une fonction similaire aux PNB. (7, p. 15-16)

2.1.2.2.4 Les lymphocytes ou cellules lymphoïdes

Cellules actrices de la réaction immunitaire adaptative, elles sont responsables de l'ensemble des réactions immunitaires qui ont lieu dans l'organisme lorsqu'elles entrent en contact avec un antigène. On répertorie divers types de lymphocytes différenciables par des techniques d'immunologie permettant de révéler certains récepteurs membranaires, cependant en histologie on peut uniquement différencier les petits lymphocytes, cellules rondes de 7-8 μm de diamètre à rapport nucléocytoplasmique élevé, des grands lymphocytes (ou lymphocytes granuleux) de 10-15 μm de diamètre, à rapport nucléocytoplasmique plus faible. Ces cellules produites dans un organe lymphoïde primaire (la moelle osseuse pour les lymphocytes B et le thymus pour les lymphocytes T) gagnent la circulation sanguine sous forme de lymphocyte naïf qui pourra, s'il rencontre un antigène qu'il reconnaît dans un organe lymphoïde secondaire (ganglion lymphatique, rate, MALT - tissus et organes lymphoïdes associés aux muqueuses-), se multiplier et générer des cellules effectrices de l'immunité. Dans le cas contraire les lymphocytes naïfs à durée de vie assez courte (quelques jours) seront éliminés. On répertorie différents types de lymphocytes matures ayant chacun un rôle particulier. (14, p. 17-22)

- Lymphocytes B : À la suite d'une stimulation antigénique dans les organes lymphoïdes secondaires les cellules B vont subir une multiplication et différenciation contrôlée par les lymphocytes T auxiliaires. Les transformations subies par les cellules B aboutiront à la formation de cellules B mémoire à durée de vie longue (plusieurs mois à plusieurs années) ainsi que de cellules effectrices, les plasmocytes, qui synthétisent et excrètent les immunoglobulines, anticorps responsables de l'immunité à médiation humorale.
- Lymphocytes Ta : Les lymphocytes T auxiliaires (LTa) ou helpers sont les véritables chefs d'orchestre de la réaction immunitaire. Une fois entrés en contact avec l'antigène présenté par les Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) au sein des organes lymphoïdes secondaires, ils subissent une multiplication et transformation afin de devenir des cellules effectrices qui produisent des cytokines orientant la réaction immunitaire en stimulant la multiplication et l'activation des populations cellulaires intervenant dans les systèmes de défense. On peut les classer en deux types, les LTa1 qui via la sécrétion d'interleukine 2 (IL2) et IFN γ participent aux réactions de cytotoxicité et d'inflammation locale et activent les macrophages ; et les LTa2 qui via la sécrétion d'IL4-5-6 contribuent à la mise en place de l'immunité humorale comme expliqué dans le paragraphe précédent mais agissent aussi sur les mastocytes et les PNE. Par ailleurs chaque sous-catégorie de LTa inhibe l'autre.
- Lymphocytes Tc : Ce sont les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) qui reconnaissent les cellules exprimant à leur surface des antigènes viraux car infectées par des virus, les cellules étrangères (par exemples issues de greffe), et les cellules autologues modifiées (par exemple tumorales) et les éliminent. L'élimination se fait via la production d'une protéine appelée perforine qui se polymérise au contact de la membrane cytoplasmique de la cellules

cible formant ainsi des pores de polyperforine au sein de la membrane plasmique et causant la mort de la cellule.

- Lymphocytes killer : Ce sont des lymphocytes qui reconnaissent les cellules couvertes d'anticorps via leur récepteur au fragment Fc des immunoglobulines et conduisent à leur élimination par le même processus que les LTc.
- Lymphocytes natural killer : Ils présentent la même activité cytotoxique que les lymphocytes killer à la différence près que cette activité n'est pas spécifique de l'antigène et est indépendante du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).
- Lymphocytes T suppresseurs : Grâce à leur sécrétion de cytokines à effet inhibiteur ils modulent les réactions immunitaires cellulaire et humorale. (14, p. 21)

2.1.2.2.5 Le système des phagocytes mononucléés

Les monocytes produits par la moelle osseuse sont les précurseurs sanguins des macrophages. Les monocytes sont des cellules de grande taille (25-30 μm), à noyau volumineux et cytoplasme abondant et contenant des granulations azurophiles qui circulent pendant 2-3 jours dans le sang. Les monocytes ne sont pas encore fonctionnels, ils deviendront des macrophages en quittant la circulation sanguine. Les macrophages ont pour rôle la phagocytose (de micro-organismes, particules étrangères, régulation de nombreux métabolismes tels que le métabolisme osseux, des hématies, etc), la sécrétion de diverses cytokines médiatrices de l'inflammation et la présentation des antigènes aux lymphocytes par exocytose des produits issus de la phagocytose. Ils jouent ainsi un rôle central dans la réaction inflammatoire et la mise en place de la réaction immunitaire qu'elle soit innée ou adaptative. (14, p. 22-25).

2.1.2.3 Les plaquettes (13, 15)

Ce sont des fragments de cellules anucléés de 1-5 μm de diamètre présentant un contenu biphasique avec un hyalomère périphérique peu colorable et un granulomère central formé de granulations volumineuses azurophiles. Les plaquettes sont nécessaires à la mise en place de l'hémostase et jouent un rôle dans la réaction inflammatoire. Le rôle des plaquettes et les phénomènes mis en place seront étudiés plus en détail par la suite. On trouve deux types différents de granulations :

- Les granulations claires content différents facteurs plaquettaires intervenant au cours de l'hémostase et de l'inflammation
- Les granulations denses contenant de la sérotonine

Avant leur activation les plaquettes ont une forme ovoïde et présentent de nombreuses invaginations de leur membrane appelées OCS (Open Channel system) augmentant fortement la surface de contact avec le plasma et permettant un changement de forme de la plaquette lors de son activation par une mise en continuité des OCS avec la membrane périphérique. Cette activation se produit lorsque la plaquette entre en contact avec certains substrats tels que le collagène. Autour de la plaquette on trouve par ailleurs l'atmosphère périplaquettaire constituée de nombreux composants plasmatiques tels que les facteurs de coagulation plasmatique. (7, p. 17-18).

2.1.2.4 Valeurs usuelles de numération de formule

Au vu de leurs différentes fonctions, on déduit qu'une modification de la concentration de ces différents éléments figurés a des conséquences en termes d'hématose, de réaction inflammatoire et d'hémostase. Une comparaison de la numération et formule sanguines (NFS) avec des valeurs de référence sera donc un outil précieux lors de notre étude dans la cadre où il est décrit que l'utilisation de la CEC peut causer une hémodilution et une hypoxie, une réaction inflammatoire et une modification des phénomènes de l'hémostase. (16)

Paramètre	Unité	VU
Érythrocytes	$10^6/\mu\text{L}$	6,84 – 8,51
Hémoglobine (Hg)	g/dL	13,70 – 16,90
Hématocrite (Ht)	%	38,10 – 48,80
VGM (Volume globulaire moyen)	fl	52,90 – 61,40
TCMH (Teneur corpusculaire moyenne en Hg)	pg	18,60 – 21,40
CCMH (Concentration corpusculaire moyenne en Hg)	%	34,00 – 36,30
Plaquettes	$10^3/\mu\text{L}$	272,00 – 497,00
Réticulocytes	$10^3/\mu\text{L}$	7,00 – 102,00
Leucocytes	Cellule/ μL	7400,00 – 18500,00
PNN segmentés	Cellule/ μL	1258,00 – 12580,00
PNN immatures	Cellule/ μL	0,00 – 1890,00
Lymphocytes	Cellule/ μL	2800,00 – 7205,00
Monocytes	Cellule/ μL	0,00 – 1485,00
PNE	Cellule/ μL	0,00 – 1485,00
PNB	Cellule/ μL	0,00 – 172,00

Tableau 1 : Valeurs usuelles de numération et formule sanguines chez le Porc (16)

2.2 L'enjeu de la fluidité du sang

L'hémostase se définit comme « l'ensemble des processus physiologiques qui assurent in vivo l'arrêt des hémorragies, empêchant l'effusion de sang hors de l'appareil circulatoire lors de lésions vasculaires, et permettant la réparation de ces lésions ». (17, p. 1; 18, p. 22) Le tout en maintenant le sang à l'état fluide au sein de l'appareil circulatoire. Un premier enjeu de la CEC en lien avec l'hémostase apparaît alors : la nécessité de maintenir le sang à l'état fluide en dehors du système circulatoire, c'est-à-dire en dehors de la surface non thrombogène qu'est l'endothélium et qui empêche par ses sécrétions la formation du caillot sanguin. Nous décrivons donc dans un premier temps le déroulement de l'hémostase en conditions physiologiques puis nous reviendrons sur les mécanismes de l'hémostase déclenchés par la CEC. (12)

2.2.1 *Maintien du sang à l'état fluide en conditions physiologiques et hémostase (12, 17, 19)*

L'hémostase est généralement décrite en trois temps : l'hémostase primaire suivie l'hémostase secondaire qui permettent la formation du caillot sanguin, puis la fibrinolyse qui permet la dégradation du caillot sanguin une fois les lésions endothéliales réparées.

2.2.1.1 L'hémostase primaire

Lorsque l'endothélium est intègre le sang est uniquement en contact avec ce dernier qui secrète en permanence des substances non-thrombogènes qui sont la prostacycline (propriétés anti-agrégante), l'anti-thrombine III (inhibiteur de la coagulation) et l'activateur tissulaire du plasminogène (propriétés fibrinolytiques). Mais en cas de brèche vasculaire, les constituants du sang sont mis en contact avec le collagène constituant de la matrice extracellulaire et molécule à la fois pro-agrégante et pro-coagulante. Ceci va mener au déclenchement de l'hémostase primaire qui peut se décomposer en deux étapes : le temps vasculaire et le temps plaquettaire. (17, p. 2)

2.2.1.1.1 Temps vasculaire

À la suite de la lésion vasculaire on observe la mise en place d'une vasoconstriction réflexe et transitoire limitant l'effusion sanguine par limitation du débit sanguin. Elle est permise conjointement par un réflexe neuronal par irritation des fibres nerveuses OS et par la libération d'endothéline, neuropeptide sécrété par l'endothélium vasculaire et à effet vasoconstricteur.

2.2.1.1.2 Temps plaquettaire

On observe par la suite une série de réactions mettant en jeu les plaquettes conduisant à la formation d'un agrégat plaquettaire limitant l'effusion de sang et qui se décline en plusieurs étapes.

2.2.1.1.2.1 Adhésion plaquettaire

La mise en contact du sang avec le collagène et autres constituants de la matrice extracellulaire initie l'adhésion des plaquettes à ces derniers via une glycoprotéine de surface (GP Ib) et le facteur de von Willebrand.

2.2.1.1.2.2 Activation plaquettaire

Il s'ensuit alors l'activation des plaquettes qui via évagination de l'OCS prennent une forme étoilée. Ceci permet de rendre accessibles les composés de l'atmosphère périplaquettaire et certains composants de la membrane des OCS (facteur plaquettaire 3 = FP3 et complexe glycoprotéique IIb/IIIa). Au cours de cette étape les plaquettes libèrent aussi le contenu de leurs granules. Lors de la dégranulation des granules denses on peut citer la libération d'ADP, stimulant l'agrégation plaquettaire, la sérotonine entretenant la vasoconstriction, et le calcium dont le rôle sera étudié par la suite. Les granules clairs eux permettent la libération de facteurs de coagulation (fibrinogène et FC V), du facteur plaquettaire 4 à rôle anti-héparine, du facteur de Von Willebrand, de thrombospondine favorisant l'agrégation plaquettaire et de facteurs mitogènes pour les myocytes et fibroblastes. Le thromboxane A2 est aussi synthétisé par les plaquettes stimulant l'agrégation plaquettaire et jouant un rôle vasoconstricteur.

2.2.1.1.2.3 Agrégation plaquettaire

Elle est permise par des liaisons inter-plaquettaires formées par fibrinogène qui pontent le complexe membranaire des GPIIb/IIIa des plaquettes. Ceci conduit à la formation du clou plaquettaire

qui se rétracte ensuite par contraction des plaquettes puis devient imperméable par la fusion des membranes plasmiques de ces dernières.

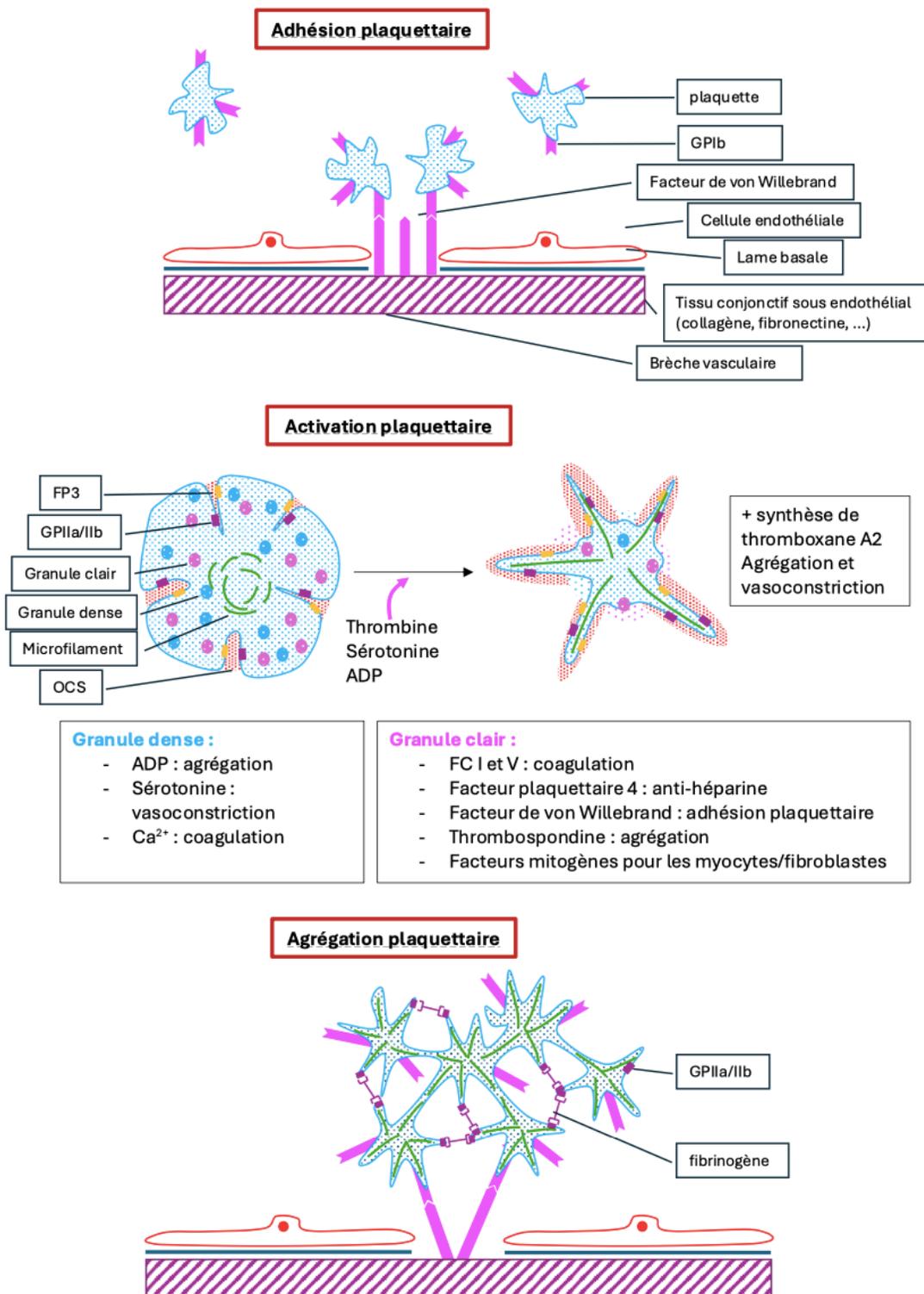


Figure 4 : le temps plaquettaire de l'hémostase primaire

2.2.1.2 L'hémostase secondaire

L'hémostase secondaire se manifeste par une cascade d'activation des facteurs de la coagulation, qui aboutit *in fine* à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine. Cela permet coagulation c'est-à-dire la prise en masse du sang qui forme alors un caillot sanguin. La coagulation est limitée dans le temps et dans l'espace notamment par la nécessité d'être en contact avec la surface des plaquettes activées contenant le facteur plaquettaire 3 pour que la cascade de réactions se réalise. Ces facteurs de la coagulation, cités dans le tableau x', sont présents dans le plasma (à l'exception du facteur tissulaire III qui est une lipoprotéine cellulaire présente dans les tissus) à l'état inactif et sont activés en chaîne suivant une cascade enzymatique. La coagulation peut théoriquement être initiée par deux voies différentes : la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène).

Nomenclature internationale	Nom usuel	Lieu de synthèse	Fonction
Facteur I	Fibrinogène	Foie	Substrat de la thrombine
Facteur II	Prothrombine	Foie	Enzyme
Facteur III	Thromboplastine tissulaire	Nombreux tissus	Enzyme
Facteur IV	Calcium		Cofacteur
Facteur V	Proaccéléline	Foie, endothélium	Cofacteur
Facteur VII	Proconvertine	Foie	Enzyme
Facteur VIIIc	Facteur anti-hémophilique A	Endothélium, macrophages	Cofacteur
Facteur IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie	Enzyme
Facteur X	Facteur Stuart	Foie	Enzyme
Facteur XI	Antécédent de la thromboplastine plasmatique	?	Enzyme
Facteur XII	Facteur Hageman	?	Enzyme
Facteur XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie, mégacaryocyte	Enzyme

Tableau 2 : les facteurs de la coagulation (FC) (17)

La voie intrinsèque ne fait intervenir que des composants présents dans le sang et débute par l'activation du facteur XII (Hageman) lorsque ce dernier entre en contact avec le collagène ou sous l'action d'enzymes protéolytiques (la kallikreine plasmatique). De manière générale le facteur Hageman peut être activé par le contact de surfaces électronégatives, c'est ce qu'il se passe lors de la coagulation *in vitro* du sang mis en contacts avec des surfaces non biologiques.

La voie extrinsèque est initiée par la mise en contact des composés plasmatiques avec le facteur tissulaire (FC III) qui est une enzyme étrangère au sang, présente initialement dans les tissus.

Les deux voies aboutissent à l'activation du facteur de Stuart (FC X) ce qui marque le début de la voie commune qui se termine par la polymérisation du fibrinogène (FC I) transformé en fibrine sous l'action de la thrombine activée (FC II).

Il faut par ailleurs noter que la séparation des voies endogènes et exogène n'est que théorique et que *in vivo* les deux voies sont généralement initiées de manière indépendante et simultanée. Ceci

est amplifié par le fait qu'un composant de la voie extrinsèque (l'association facteur tissulaire III, calcium et VIIa) active le facteur IX de la voie intrinsèque. (17, p. 4-6)

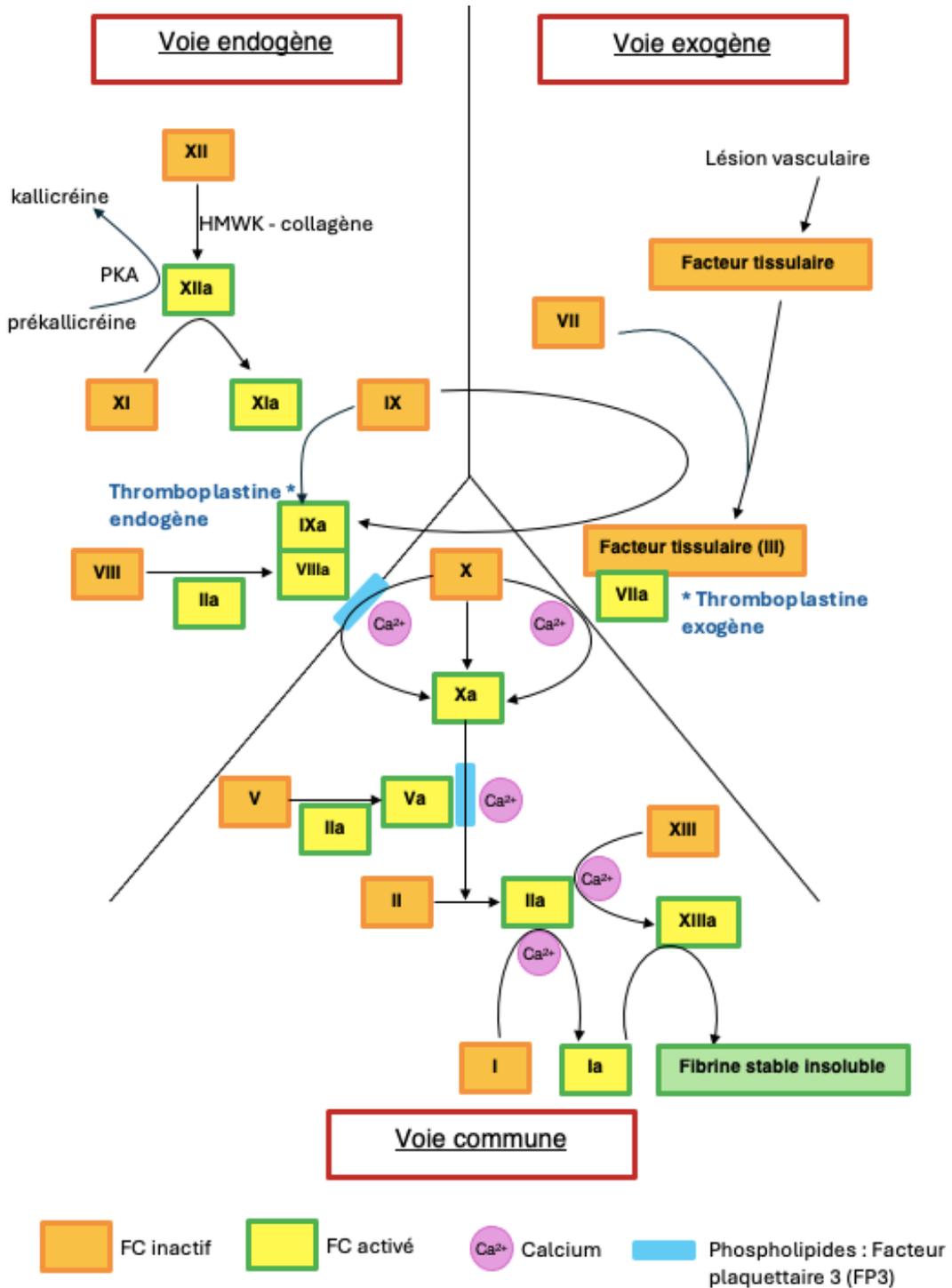


Figure 5 : La cascade de la coagulation (17)

Plusieurs facteurs sanguins permettent de limiter la formation du caillot sanguin dans le temps et l'espace afin qu'il ne soit localisé qu'en regard de la lésion vasculaire. L'antithrombine III est un inhibiteur majeur de la thrombine en formant un complexe avec cette dernière (liaison covalente fortement favorisée par l'héparine et les molécules héparine-like). Elle inhibe aussi le facteur Xa ainsi que dans une moindre mesure d'autres facteurs de la coagulation (IXa, XIa et XIIa, la kallikréine et la plasmine). La thrombomoduline produite par les cellules endothéliales empêche l'activation des facteurs de la coagulation par la thrombine. La protéine C produite à la suite de la formation du complexe thrombine-thrombomoduline inactive les cofacteurs activés Va et VIIIa. On peut aussi citer les PDF que nous développerons dans le paragraphe suivant et qui jouent un rôle important dans la limitation de la formation du caillot sanguin.

2.2.1.3 La fibrinolyse

Une fois la lésion endothéliale réparée on observe une lyse du caillot sanguin sous l'action de la plasmine, enzyme protéolytique issue du plasminogène plasmatique. Le plasminogène est lui-même activé sous l'action d'activateurs tissulaires du plasminogène libéré par les cellules endothéliales intègres. Elle dégrade le fibrinogène et la fibrine ce qui conduit à la formation des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène : les PDF. Ces derniers présentent une action anti-agrégante plaquettaire, sont inhibiteurs de la fibrinoformation, de la thrombine IIa et des cofacteurs Va et VIIIa.

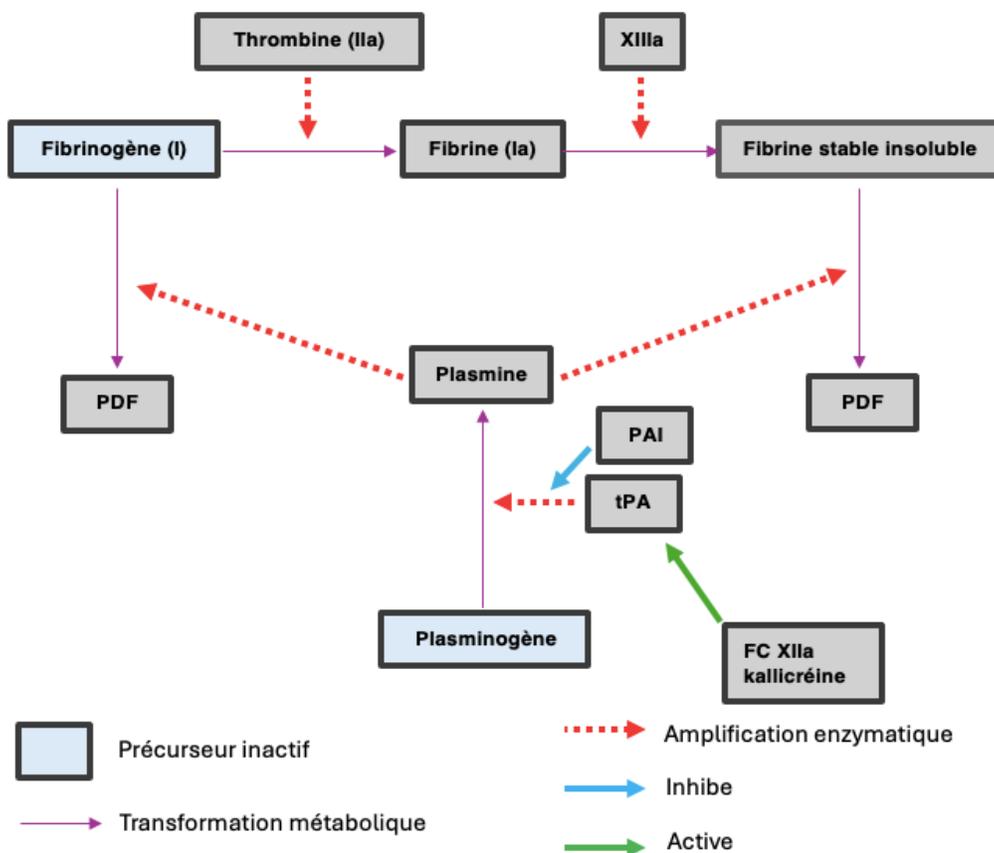


Figure 6 : la fibrinolyse. tPA : activateur tissulaire du plasminogène, PAI : inhibiteur du PAI, PDF : produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène

2.2.2 L'exploration de l'hémostase

2.2.2.1 Tests disponibles en médecine vétérinaire (19)

Il existe de nombreux tests qui permettent d'explorer l'hémostase et la fonction plaquettaire dont peu sont disponibles en médecine vétérinaire. Les voies de l'hémostase étant complexes et mettant en jeu l'activation de nombreux facteurs en chaîne, il faut retenir que la plupart des tests ne sont pas assez précis pour mettre en évidence le facteur ou l'élément déficient mais permettent seulement de montrer qu'une portion de voie de l'hémostase est déficiente. Nous expliquerons par la suite le principe des tests utilisables en pratique vétérinaire.

2.2.2.1.1 Hémostase primaire

- Temps de saignement vasculaire :

Ce test mesure le temps écoulé entre la formation d'une lésion capillaire et l'arrêt du saignement qui est permis par la mise en jeu de l'hémostase primaire uniquement si le vaisseau endommagé est de petite taille. Un allongement de ce dernier peut être dû à une thrombocytopénie, à une thrombocytopathie, à une maladie de Von Willebrand (caractérisée par un déficit en ce facteur) ou à une hypofibrinogénémie.

- Numération plaquettaire

Une numération plaquettaire en dessous des valeurs usuelles (en dehors d'une agglomération dans le tube à l'origine d'artéfact) montre une thrombocytopénie qui peut être due à un défaut de production ou à un excès de perte ou de consommation de plaquettes. Au contraire une numération plaquettaire trop élevée signe une thrombocytose qui peut être secondaire à une thrombocytopathie.

2.2.2.1.2 Hémostase secondaire

Les dosages séparés de l'activité des différents facteurs de coagulation étant peu accessible on réalise en médecine vétérinaire des tests permettant de détecter le dysfonctionnement d'une portion de voie de l'hémostase.

- Temps de Quick et taux de prothrombine :

Il s'agit de la mesure du temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence d'un excès de calcium et facteur tissulaire. Le facteur tissulaire permet d'initier la voie exogène de la coagulation, permettant ainsi de tester cette dernière ainsi que la voie commune. Ainsi les facteurs testés sont les facteurs VII, X, II, I et V. Ce test est assez peu sensible avec une diminution de l'activité d'un des facteurs d'au moins 2/3 avant de détecter une augmentation du temps de Quick.

- Temps de céphaline activé

Il s'agit de la mesure du temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence d'un excès de calcium, de céphaline (jouant le rôle du facteur plaquettaire 3) et de kaolin (activateur des facteurs XI et XII). On peut ainsi tester le bon fonctionnement de la voie endogène et de la voie commune qui impliquent les facteurs IX, X, II, VIII, V, I, XII. De même ce test est assez peu sensible.

- Temps de thrombine

Il constitue en la mesure du temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence d'un excès de calcium et de thrombine. Ce test explore donc uniquement la fibrinoformation (FC I). Une augmentation du temps de thrombine peut être due à une hypofibrinogénémie, à une dysfibrinogénémie, à la présence d'inhibiteur de la thrombine tel que l'héparine, à la circulation de PDF ou à une dysprotéinémie (hyperprotéinémie ou paraprotéinémie pouvant être anticoagulante).

2.2.2.1.3 Fibrinolyse

- Dosage des PDF

Normalement quasiment absents dans le sang et formés à la suite de l'action de la plasmine ou de la thrombine, leur concentration augmente en cas de thrombose, thromboembolie, de CIVD, de cirrhose hépatique ou de néphropathie sévère.

- Dosage des D-dimères

Ce sont des fragments de fibrine formés lors de la fibrinolyse. Ils sont donc normalement absents dans le sang et leur présence est révélatrice de de thrombose, de thromboembolie ou de CIVD.

- Dosage du fibrinogène

Une augmentation de cette protéine est un signe d'inflammation. Dans le cadre de la CEC nous contrôlons surtout la diminution de la fibrinogénémie révélatrice de la consommation du fibrinogène par le phénomène d'hémostase.

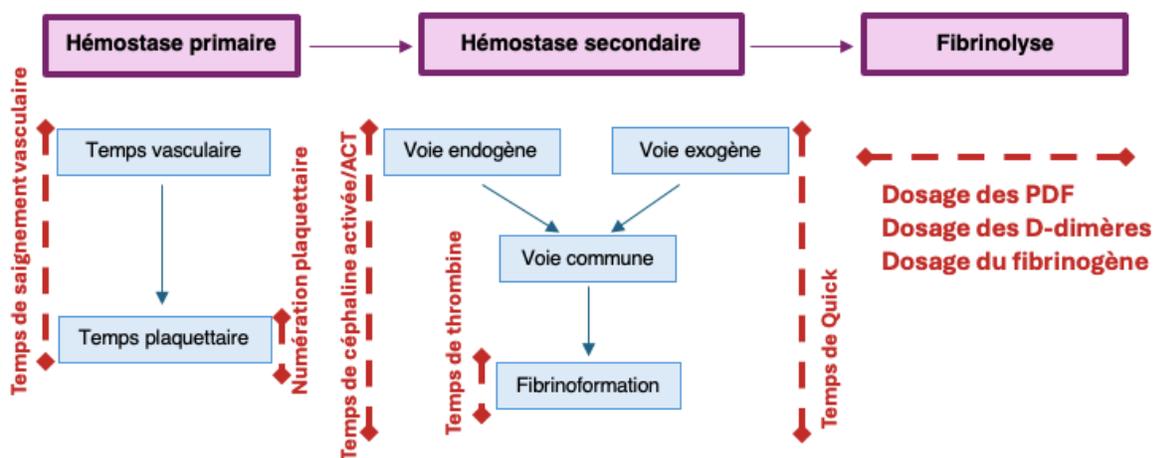


Figure 7 : Voie de l'hémostase explorée en fonction du test employé

2.2.2.2 Test de référence lors de CEC : Activated Clotting Time (ACT)

Il s'agit du paramètre utilisé pour évaluer l'hémostase au cours de la CEC. En effet, il fait partie des examens de biologie médicale délocalisée qui peuvent donc être réalisés au chevet du patient et non pas en laboratoire ce qui permet d'avoir les résultats suffisamment rapidement (en moins de 10 minutes) pour adapter la thérapie anti-coagulante au cours de la CEC. L'ACT se définit comme la durée de formation d'un caillot sanguin à la suite de son initiation par des agents activateurs de la voie

intrinsèque de la coagulation (20). Il est réalisé sur prélèvement de sang total mis dans un tube contenant du kaolin, de la célite ou des particules de verres qui activent la voie intrinsèque de la coagulation par activation du FC XII. Ce temps de coagulation offre des informations similaires au temps de céphaline activée qui teste la voie intrinsèque et la voie commune de l'hémostase. Cependant ce test est moins sensible que le temps céphaline activé. Bien qu'il puisse être réalisé à l'œil par repérage visuel de la formation d'un caillot, il est généralement mesuré à l'aide d'automates donnant des valeurs plus fiables et répétables. (21)

Les valeurs usuelles d'ACT sont de 90 à 120 secondes pour un patient sain sans thérapie anticoagulante (22), tandis les valeurs recherchées lors de thérapie anticoagulantes vont de 150 à 600 secondes (23). La valeur de l'ACT évolue par la suite linéairement avec l'héparinémie chez les patients ne présentant par ailleurs pas de trouble de coagulation. Ainsi, pour les patients sous héparine on vise un ACT de 400 à 480 sec. Cependant, chez les patients présentant un déficit sévère en facteur de coagulation non substitué, une thrombocytopenie sévère ou encore une thrombocytopathie sévère, l'ACT peut être augmenté indépendamment de l'héparinémie. Dans ce cas il est possible de mesurer l'activité anti-Xa qui reflète aussi l'héparinémie. Ce paramètre est plus difficile d'accès ce qui explique qu'il ne soit pas réalisé en routine. (24) (1)

2.2.3 Coagulopathie lors de la CEC

Les patients ayant subi une chirurgie nécessitant la mise en place d'une CEC sont plus susceptibles de présenter une hémorragie postopératoire que ceux n'ayant pas eu de CEC ce qui accroît leur morbidité et mortalité. Il a été montré que la CEC induit via différents mécanismes des troubles de l'hémostase en per opératoire et en postopératoire qui ont généralement une origine multifactorielle. Ainsi, l'hémodilution, les pertes sanguines dues à l'acte chirurgical, l'activation de la coagulation et des plaquettes lors du passage sanguin dans la machine à CEC et les résidus d'héparine persistant après l'arrêt de la CEC contribuent à la coagulopathie observée à la suite de la CEC.

En effet, le passage du sang dans la CEC conduit non seulement ce dernier à être en contact avec des parois non biologiques mais aussi à subir des turbulences lors de la mise en circulation du fluide par des pompes et dans un circuit extra-corporel. Plusieurs mécanismes conduisent alors à l'activation de la coagulation sanguine ce qui d'une part en l'absence d'une thérapie anti-coagulante peut mener à la formation de thrombus et aux complications que ces derniers peuvent générer notamment en cas d'embolie ; d'autre part génère une consommation des facteurs de coagulation et une diminution de la fonctionnalité des plaquettes suite à leur activation, à l'origine d'un état d'hypocoagulabilité et à des risques hémorragiques majorés en postopératoire.

Il faut par ailleurs garder à l'esprit que la mise sous CEC chez les patients est généralement accompagnée d'une chirurgie cardiothoracique et d'autres mesures spécifiques telles que la transfusion du sang épanché sur le champ opératoire et autres traitements. Il reste difficile de déterminer et d'évaluer individuellement l'effet des paramètres responsables de la coagulopathie observée en postopératoire. Ainsi il a été montré que lors de chirurgie impliquant la CEC, si le sang épanché dans la cavité thoracique n'était pas retransfusé au patient, cela conduisait à une augmentation beaucoup moins forte des marqueurs de la thrombine plasmatique, des PDF et de l'hémolyse. En effet, le sang épanché a été exposé à l'air et à des surfaces non endothéliales ce qui a pu activer la coagulation et des lésions des éléments figurés. Il est donc difficile d'individualiser l'effet de la CEC sur la coagulabilité du sang. Nous expliquerons tout de même les différents mécanismes mis en évidence même si la part d'implication de chaque mécanisme n'a pas forcément pu être évalué.

2.2.3.1 Une activation des différentes voies de l'hémostase par la CEC

2.2.3.1.1 La voie intrinsèque

Le contact du facteur Hageman (FC XII), de la prékallicréine et du kininogène avec les parois artificielles électronégatives du circuit initie l'activation du FC XII qui subit une auto-amplification par la kallicréine et initie la voie intrinsèque de la coagulation. En l'absence de thérapie anti-coagulante ceci aboutit via la voie commune à la formation de thrombine (FC IIa) qui transforme le fibrinogène en fibrine (FC Ia) formant ainsi des caillots sanguins au sein de la circulation sanguine. Par ailleurs, la chaîne d'auto-amplification de l'activation du FC XII par la kallicréine active aussi le plasminogène en plasmine à l'origine de la fibrinolyse. Ainsi, en plus d'activer la voie intrinsèque de l'hémostase la kallicréine active aussi le système fibrinolytique et le système du complément qui ont des conséquences sur la coagulopathie et la mise en place d'une réaction inflammatoire. Rappelons par ailleurs que physiologiquement la voie intrinsèque est plutôt activée par le FC VIIa de la voie extrinsèque comme montré par le schéma x (La cascade de coagulation).

2.2.3.1.2 La voie extrinsèque

Il a été remarqué que l'utilisation de circuits recouverts d'héparine n'offrant pas de paroi électronégative sur lesquelles le FC XII est activé ne permet pas d'empêcher le déclenchement de l'hémostase. De plus des études sur des patients humains présentant une déficience en FC XII montrent tout de même une formation de thrombine (FC IIa). Ainsi le déclenchement de l'hémostase au cours de la CEC n'est pas attribuable uniquement à l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation. Une autre voie d'activation de la coagulation au cours de la CEC est attribuée à l'activation du facteur tissulaire (FC III) et du FC VII. Ainsi les leucocytes activés au cours de la CEC produisent un facteur tissulaire augmentant la cascade de coagulation d'une part et activant le complément à l'origine de la circulation de facteurs C3a et C5a amplifiant l'activation de leucocytes d'autre part. L'activation du FC III et FC VII initie alors la voie extrinsèque de la coagulation aboutissant aussi à la formation de thrombine activée

2.2.3.2 Physiopathologie de la coagulopathie

2.2.3.2.1 Hyperfibrinolyse et hypofibrinogémie

Comme expliqué dans la figure 6, la formation de FC XIIa et de kallicréine active la formation de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ce qui aboutit à la formation de plasmine, acteur de la fibrinolyse. Ceci aboutit d'une part à la consommation du fibrinogène et donc à une hypofibrinogénémie et d'autre part à la formation de PDF. Ces derniers comme expliqué plus haut présentent une activité anti-coagulante (par leur action anti-agrégante plaquettaire, inhibiteurs de fibrinoformation, de la thrombine IIa et des cofacteurs Va et VIIIa). Par ailleurs, un phénomène d'auto-amplification est observable via le déclenchement de la formation de tPA par la plasmine. Les D-dimères, produits de dégradation de la fibrine sont des marqueurs spécifiques de l'intensité de la fibrinolyse et il a été montré que leur concentration ne cesse de croître au cours de la CEC et reste toujours supérieure à la concentration pré-opératoire 2 mois après la chirurgie.

Ainsi des études ont pu montrer une diminution de la fibrinogénémie au cours et après la CEC. Ceci a été attribué d'une part au phénomène expliqué ci-dessus mais aussi à l'hémodilution et aux traumatismes chirurgicaux à l'origine d'une réaction inflammatoire et d'une fibrinolyse. Cette dernière

conduit à une multiplication par un facteur de 10 à 20 la dégradation de la fibrine par la plasmine qui a lieu en région vasculaire et dans le circuit de CEC. Cette hypofibrinogénémie contribue ainsi à l'état d'hypocoagulabilité du sang à la suite d'une CEC et donc à la majoration du risque hémorragique chez les patients ayant subi une chirurgie sous CEC.

La limitation de la fibrinolyse a donc été identifiée comme levier thérapeutique et l'administration de composés anti-fibrinolytiques tels que l'aprotinine, l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque a permis de limiter la fibrinolyse et la réaction inflammatoire à l'origine d'une diminution des saignements postopératoires et des besoins en transfusions sanguines (25).

2.2.3.2.2 Thrombocytopénie et thrombocytopathie

Une diminution de la numération plaquettaire à la suite de la mise sous CEC a été rapportée par de nombreuses études. Les causes avancées sont une consommation des plaquettes à la suite de leur activation par le contact avec les parois du circuit, par la thrombine circulante et par les lésions vasculaires causées par la mise en place du circuit, ainsi qu'une destruction de ces dernières causée par les turbulences du flux sanguin générées par la machine à CEC. En effet, lorsqu'elles sont mises en contact avec des surfaces non-biologique de la CEC on peut observer une adhésion des plaquettes à ces surfaces via leur glycoprotéine de surface Ib et par l'intermédiaire du FC XIIa. Par ailleurs les pertes sanguines lors d'hémorragie per opératoire indépendantes de la CEC peuvent participer à cette diminution de la numération plaquettaire. Les études montrent cependant une grande variabilité dans la diminution de la numération plaquettaire post-CEC et il semblerait que le type de machine utilisée influence particulièrement la destruction ou non des plaquettes. Ainsi des pompes moins traumatiques et l'utilisation d'un oxygénateur à membrane plutôt qu'à bulle contribuent grandement à préserver les plaquettes (26).

En parallèle on observe aussi une altération de la fonction plaquettaire évaluée par la capacité d'adhésion plaquettaire. En effet ces dernières après leur activation par la fibrine perdent leur capacité d'agrégation et donc ne peuvent plus remplir leur rôle dans la phase primaire de l'hémostase. On sait par ailleurs que la plasmine et les PDF circulants peuvent interférer avec la fonction plaquettaire et jouer un rôle dans la perte de fonction plaquettaire. Finalement il a été montré que l'héparine utilisée comme anti-coagulant au cours de la mise sous CEC provoque une activation plaquettaire dès son administration et avant même la mise sous CEC.

Par ailleurs, l'hypothermie parfois induite lors des mises sous CEC présente elle aussi un effet délétère sur la fonction plaquettaire. Le temps de saignement est rallongé chez les patients hypothermes en lien avec une agrégation plaquettaire moindre que chez les patients normothermes, ceci conduisant à des saignements postopératoires majorés.

2.2.3.2.3 Perte de facteurs de coagulation

La majorité des études menées sur des patients ayant subi une CEC ont montré une diminution de la concentration sanguine en facteurs de la coagulation. Cette dernière est attribuée à une consommation par activation de la chaîne de coagulation. On peut citer notamment les facteurs II, V et VIII donc la concentration sanguine est fortement diminuée à la suite de la mise sous CEC. Il est possible que l'hémodilution et qu'une perte des facteurs de coagulation en lien avec les pertes sanguines per opératoires contribuent à la diminution de la concentration sanguine.

2.2.3.2.4 Thrombine et fibrinoformation

La cascade de coagulation aboutit à la formation de fibrine à partir du fibrinogène circulant sous l'action de la thrombine activé, permettant ainsi la formation du caillot sanguin. Par ailleurs, les parois non biologiques de la machine à CEC induisent un dépôt de fibrinogène et de fibrine sur ces dernières. Ce dépôt représente une surface sur laquelle la thrombine adhère, générant un changement de sa conformation moléculaire la rendant résistante à l'action de l'héparine que nous détaillerons par la suite. Ainsi la concentration plasmatique de thrombine augmente dans les minutes qui suivent la mise sous CEC mais continue d'augmenter une fois la CEC arrêtée au point qu'on mesure une concentration en thrombine plus élevée à 60 jours postopératoire qu'en pré-opératoire. Les marqueurs de la concentration sanguine en thrombine utilisés sont les complexes thrombine-antithrombine et certains fragments de la prothrombine (F_{1+2}). (25).

En plus de permettre la fibrinoformation, la thrombine peut activer les plaquettes comme expliqué ci-dessus mais aussi les monocytes sanguins, et les PNN ce qui contribue à la mise en place d'une réaction inflammatoire que nous traiterons dans une partie dédiée. La thrombine induit aussi la libération de substances vasoactives et de médiateurs de l'inflammation par les cellules endothéliales et le muscle lisse.

2.2.3.3 Un état d'hypocoagulabilité post-CEC

Des études ont montré que les patients tendaient à présenter un état hypocoagulable après la CEC d'autant plus qu'ils avaient été soumis à une hémodilution sévère à l'aide de cristaalloïdes. Cet état hypocoagulable a été mis en évidence grâce à une augmentation de l'ACT et à une diminution de la fermeté du caillot sanguin formé. Il est en parti dû à une diminution de la fibrinogénémie qui est hémodilution-dépendante. Ainsi les patients ayant subi une hémodilution sévère sont plus susceptibles de développer des troubles de l'hémostase en postopératoire et de nécessiter une transfusion sanguine ou de fluide concentré en plaquettes (27).

Ainsi à l'issue de la CEC la plupart des patients présentent un état d'hypocoagulabilité dû, en plus de l'effet de l'hémodilution, à une hyperfibrinolyse, à une diminution de la numération plaquettaire et une altération de la fonction de plaquettaire, une diminution de la fibrinogénémie, et une perte de facteurs de coagulation allant jusqu'à une diminution de la production de thrombine (FC II).

Dans les cas les plus extrêmes on peut observer une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) chez les patients mis sous CEC qui peut elle aussi intervenir dans la coagulopathie.

2.2.3.4 Leviers thérapeutiques

Afin de limiter la coagulopathie post-CEC l'objectif est de contrôler la coagulabilité du sang au cours de la CEC pour empêcher la consommation et la destruction des différents acteurs de l'hémostase. Différentes solutions médicamenteuses ou non se présentent qui peuvent être combinées pour préserver la fonction d'hémostase une fois la CEC terminée.

2.2.3.4.1 Techniques non médicamenteuses

Une première approche pour limiter la coagulopathie est de limiter les lésions tissulaires et vasculaires à l'origine d'une réaction inflammatoire et d'un déclenchement de l'hémostase. Le chirurgien doit donc être le plus atraumatique possible et raccourcir au maximum la durée de l'intervention et de la mise sous CEC. En effet il a été montré que la concentration en marqueurs de l'inflammation était d'autant plus augmentée que la mise sous CEC durait longtemps. Par ailleurs une limitation des pertes sanguines au cours de l'intervention permet de limiter les pertes en plaquettes et facteurs de la coagulation.

Il a aussi été montré qu'une l'hémodilution modérée en diminuant la viscosité du sang limitait les traumatismes sur les éléments figurés dus aux contraintes de cisaillement et les pertes des facteurs de coagulation et d'éléments figurés en cas d'hémorragie.

L'auto-transfusion de sang récupéré sur le champ opératoire et dans la machine à CEC à la suite de la reprise de la fonction cardiaque permet de limiter les pertes en hématies mais aussi en plaquettes grâce au dispositif I-Sep. Ce dernier permet de concentrer à la fois les hématies mais aussi les plaquettes tout en conservant leur fonction. Ainsi il a été montré chez des miniporcs Yucatán (28, p. 155-156) et chez les êtres humains (29) que la transfusion d'hématies et de plaquettes suite au traitement du sang par le dispositif I-Sep permettait de réduire significativement les pertes dues à la CEC tout en préservant la fonction plaquettaire. Ainsi chez le porc la diminution de la numération plaquettaire est limitée à 30% par le dispositif I-Sep contre 50% sans auto-transfusion. La filtration du sang par le dispositif permet d'en enlever l'héparine (à plus de 98%) mais conduit selon le fabricant à une perte de facteurs de la coagulation. Cependant tout le sang du patient n'est pas traité avec ce dispositif, seulement le sang épanché au cours de la chirurgie et le sang restant dans la machine à CEC après la reprise de la fonction cardiaque, le sang non traité contient donc à la fois des facteurs de coagulation et des résidus d'héparine.

2.2.3.4.2 Molécules à disposition

L'arsenal thérapeutique pour limiter l'activation et la consommation des différents acteurs de l'hémostase est assez limité avec l'utilisation majoritaire de l'héparine comme anti-coagulant au cours de la CEC dont l'effet est reversé par la protamine une fois que l'on revient à une circulation sanguine physiologique. L'héparine présente cependant certaines limites et l'utilisation d'une autre molécule, l'aprotinine, montre certains intérêts.

2.2.3.4.2.1 L'héparine

L'héparine est l'anti-coagulant qui a permis de rendre possible les chirurgies cardiovasculaires étant donné la puissance de son effet anti-coagulant mais aussi la possibilité de la reverser. Cette molécule est un glycosaminoglycane initialement dérivé du tissu hépatique qui agit selon deux mécanismes principaux. Le premier est via l'activation de l'antithrombine III (ATIII) qui est une protéase circulante. L'héparine forme alors un complexe avec l'ATIII induisant son changement de conformation et permettant de potentialiser son action comme inhibiteur de tous les facteurs de la coagulation mis à part le FC VIIa (avec une multiplication par un facteur 1000 de l'activité inactivatrice de l'ATIII vis-à-vis de la thrombine et du FC Xa notamment). Le second mécanisme d'action connu de l'héparine est via l'induction du relargage d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire par les cellules endothéliales qui vient donc inhiber la voie extrinsèque de l'hémostase ainsi que le FC Xa. (30)

Cependant le complexe héparine-ATIII ne parvient pas à empêcher complètement la formation de thrombine avec notamment le complexe thrombine-fibrine qui reste inaccessible pour le complexe héparine-ATIII. De hautes doses d'héparine sont donc nécessaires pour prévenir la formation de caillots sanguins au cours de la mise sous CEC. Par ailleurs il a été remarqué une grande variabilité dans la sensibilité des individus à l'héparine et chez certains patients il n'y a pas de corrélation entre la concentration sanguine en héparine et le degré d'anticoagulation obtenu (en particulier pour ceux souffrant préalablement de troubles de l'hémostase). Ceci explique que l'état de coagulabilité du sang hépariné doit régulièrement être surveillé et la dose d'héparine administrée réajustée. Ainsi l'héparine ne permet pas de bloquer complètement l'action de la thrombine ce qui a motivé le développement de parois non thrombogéniques, à savoir couvertes d'héparine ou encore le développement d'autres molécules dont l'aprotinine dont nous parlerons par la suite.

Au début du développement des chirurgies cardiaques, l'administration d'héparine était empirique. La dose administrée correspondait à la dose minimale empêchant la formation de caillot sanguin dans la machine à CEC. Par la suite, c'est la mesure de l'ACT qui s'est imposée comme paramètre afin de monitorer la coagulabilité du sang. C'est une mesure qui a l'avantage d'être rapide et facile à réaliser mais présente certaines limites. En effet cette mesure n'est qu'un indicateur général de la coagulation sanguine qui ne donne pas d'information sur les mécanismes mêmes d'activation ou d'inactivation de la coagulation et n'est pas directement corrélée avec la concentration sanguine en héparine. Ainsi une étude a montré que si l'on se basait sur le maintien de la concentration sanguine en héparine plutôt que sur le maintien de l'ACT au-dessus d'un certain seuil cela conduisait à administrer en moyenne 32% d'héparine en plus (678 U/kg contre 479 U/kg). L'utilisation de l'ACT comme paramètre de monitoring de la coagulabilité du sang a conduit à une meilleure inhibition de l'activation de la thrombine, de la fibrinolyse, et à une meilleure conservation des facteurs de la coagulation le tout ayant eu pour conséquence de réduire les saignements postopératoire et les besoins en transfusion sanguine (25). Par ailleurs, il existe un risque à surdoser l'héparine. Dans une autre étude les patients ayant reçu une haute dose en héparine (600 U/kg) ont montré plus de saignements postopératoires que ceux ayant reçu une dose inférieure en héparine (300 U/kg). Ceci montre la nécessité de trouver un compromis avec l'atteinte un certain degré d'inhibition de la coagulation sanguine au cours de la CEC sans compromettre le retour à la normale de l'hémostase en postopératoire, d'où le besoin d'un paramètre de monitoring de l'hémostase fiable.

2.2.3.4.2.2 La protamine

Il s'agit d'un peptide obtenu pour la première fois à partir de sperme de poisson. La protamine est chargée positivement et neutralise les effets de l'héparine en formant un agrégat héparine-protamine. Cela conduit à la dissociation du complexe formé par l'héparine et l'ATIII permettant l'action de l'héparine. C'est un peptide à demi-vie très courte (5 min) qui permet la neutralisation de l'héparine non-fractionnée rapidement.

En plus de la neutralisation de l'héparine, la protamine a aussi des propriétés anti-coagulantes propres qui sont dues à une interaction avec les plaquettes et les facteurs de coagulation. Il a été montré que la protamine inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine, ainsi que les interactions entre le GPIIb et le FC XIIa. Des protocoles précis existent donc pour administrer au patient la bonne dose de protamine pour reverser l'effet de l'héparine sans la surdoser. Les recommandations actuelles sont d'administrer 1,0-1,5 mg de protamine par U d'héparine injectée. Cela ne prend cependant pas en compte les pertes d'héparine au cours de la CEC et peut conduire à des excès de protamine. Des effets

secondaires à la suite de l'injection de la protamine ont aussi été rapportés tels qu'une hypotension systémique artérielle, une hypertension pulmonaire, une diminution du débit cardiaque et une réaction anaphylactique.

Par ailleurs on peut citer comme cause de coagulopathie iatrogène post-CEC une neutralisation inadéquate de l'héparine ou un excès de protamine. Il convient de correctement monitorer l'état de coagulabilité du sang via l'ACT ou d'autres mesures afin de limiter au maximum le risque de saignements postopératoires. Cependant une augmentation de l'ACT postopératoire ne doit pas conduire à une ré-administration de protamine. En effet bien qu'une des causes possibles de cette hypocoagulabilité du sang soit l'administration insuffisante de protamine et la reprise de l'activité anti-coagulante de l'héparine (autrement appelée effet rebond de l'héparine), d'autres étiologies indépendantes de l'héparine sont possibles et l'administration de protamine dans ce cas peut augmenter à nouveau l'ACT étant donné ses propriétés anti-coagulantes propres.

2.2.3.4.2.3 L'aprotinine

Pour s'affranchir des limites de l'héparine, à savoir la variabilité de la réponse individuelle à l'héparine et l'impossibilité d'empêcher toute fibrinof ormation par cette dernière plusieurs molécules ont été étudiées parmi lesquelles l'aprotinine qui présente plusieurs avantages et permet de diminuer de 20% la dose d'héparine nécessaire à la mise sous CEC tout en obtenant de concentrations plasmatiques de marqueurs de l'activation de la coagulation plus basses.

L'aprotinine est une serine-protéase à activité anti-fibrinolytique qui agit sur la phase de contact par inhibition du FC XIIa et de la kallikréine. Cela permet de limiter l'effet d'auto-amplification de cette étape par la kallikréine et donc de ne l'observer qu'à bas bruit ce qui conduit à une réduction de la formation de thrombine. L'aprotinine agit aussi en inhibant la plasmine. Ainsi l'aprotinine limite à la fois l'activité de la plasmine et la formation de thrombine qui sont toutes les deux des acteurs majeurs de la perte de fonction plaquettaire au cours de la CEC. L'aprotinine permet donc de préserver la fonction plaquettaire et notamment la capacité d'agrégation plaquettaire. Elle permet notamment d'inhiber l'internalisation des GPIIb qui était induite par la plasmine et empêchait l'adhésion plaquettaire. Il a été montré que l'utilisation de l'aprotinine au cours de chirurgies nécessitant la CEC a permis de diminuer les saignements per et postopératoires et les besoins en transfusion sanguine. Cette molécule présente par ailleurs un avantage certain dans le traitement des patients ayant déjà reçu de l'héparine en préopératoire et ayant pu développer une résistance à l'héparine.(31) (32)

2.2.3.4.2.4 L'acide tranexamique

On peut aussi citer l'acide tranexamique qui permet l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (4) ainsi qu'une inhibition de la fibrinolyse. L'acide tranexamique se fixe sur le plasminogène empêchant sa liaison à la fibrine ce qui explique son action inhibitrice de la fibrinolyse. Il a été montré que l'emploi de cette molécule au cours des chirurgies cardiaques nécessitant une CEC conduisait à une diminution des pertes sanguines et des besoins en transfusion. (33)

2.2.3.5 Rôle de l'ACT dans le monitoring de la coagulabilité du sang dans un contexte de CEC

Le maintien du sang à l'état fluide au cours de la CEC est permis par l'administration de différentes molécules dont la plus communément utilisée est l'héparine. Il se trouve que l'héparine et les autres molécules interférant avec l'état de coagulabilité du sang ont un effet qui n'est pas prédictible dans le temps pour une dose donnée. En effet à dose d'héparine administrée égale son élimination et son effet seront variables. Ainsi la coagulabilité du sang chez un patient va varier en fonction de l'individu (variabilité individuelle de la demi-vie de l'héparine, résistance à l'héparine chez certains patients), de la durée de la CEC, de l'hématocrite, de l'hémodilution et de l'hypothermie. Par ailleurs, la mesure de la concentration plasmatique en héparine est peu accessible et ne permet pas de déduire l'état de coagulabilité du sang du fait des variations individuelles et dues à l'intervention, telles que l'hémodilution et l'hypothermie à nouveau. Un monitoring de l'état de la coagulabilité du sang avant, au cours et après la mise sous CEC est donc nécessaire pour adapter la dose d'héparine à administrer et pour la gestion de l'antagonisation de la molécule anti-coagulante pour un retour à un état de coagulabilité du sang physiologique à la suite de la CEC. (34)

Le paramètre couramment utilisé pour monitorer l'état de coagulabilité du sang est l'ACT (Activating Clotting Time). D'autres temps de coagulation tels que le temps de coagulation sur sang total ont été envisagés pour le monitoring de l'état de coagulabilité du sang mais il a été montré que l'ACT permettait de détecter des variations de l'état de coagulabilité du sang avec une bonne sensibilité notamment en cas d'administration de hautes doses de molécules anti-coagulantes. En 1975, une équipe a ainsi utilisé l'ACT pour guider l'administration d'héparine et d'aprotinine (molécule reversant l'effet de l'héparine) au cours de la CEC. Ils ont proposé un temps d'ACT minimal de 300 secondes et optimal de 400 secondes au cours de la CEC comme critère de sécurité pour maintenir le sang à l'état fluide et éviter la formation de caillots au sein de la machine. La mesure de l'ACT présente ainsi l'avantage d'être un indicateur rapide, sûr et fiable de l'état de coagulabilité du sang. Il a cependant été mis en évidence que la méthode de mesure de l'ACT pouvait donner résultats variables en fonction de l'opérateur et l'automate utilisé. Il faut donc être attentif à la valeur seuil à retenir en fonction de l'automate et la mesure doit être bien standardisée. La mesure de l'ACT est actuellement le standard en termes de monitoring de la coagulabilité du sang hépariné. (35)

Avec la diminution de l'effet thrombogénique du circuit à CEC (paroi héparinées, oxygénateur à membrane et non à bulles, etc), les recommandations en terme d'ACT cible peuvent être amenées à évoluer. Certaines études n'ont pas montré de supériorité d'un ACT cible à 400 secondes sur un ACT cible à 300 secondes. La réduction de l'ACT souhaité permettant ainsi de diminuer les quantités de molécules administrées et ainsi les effets secondaires de ces dernières. (36)

2.2.4 Bilan des troubles de l'hémostase et monitoring possible au cours de la CEC

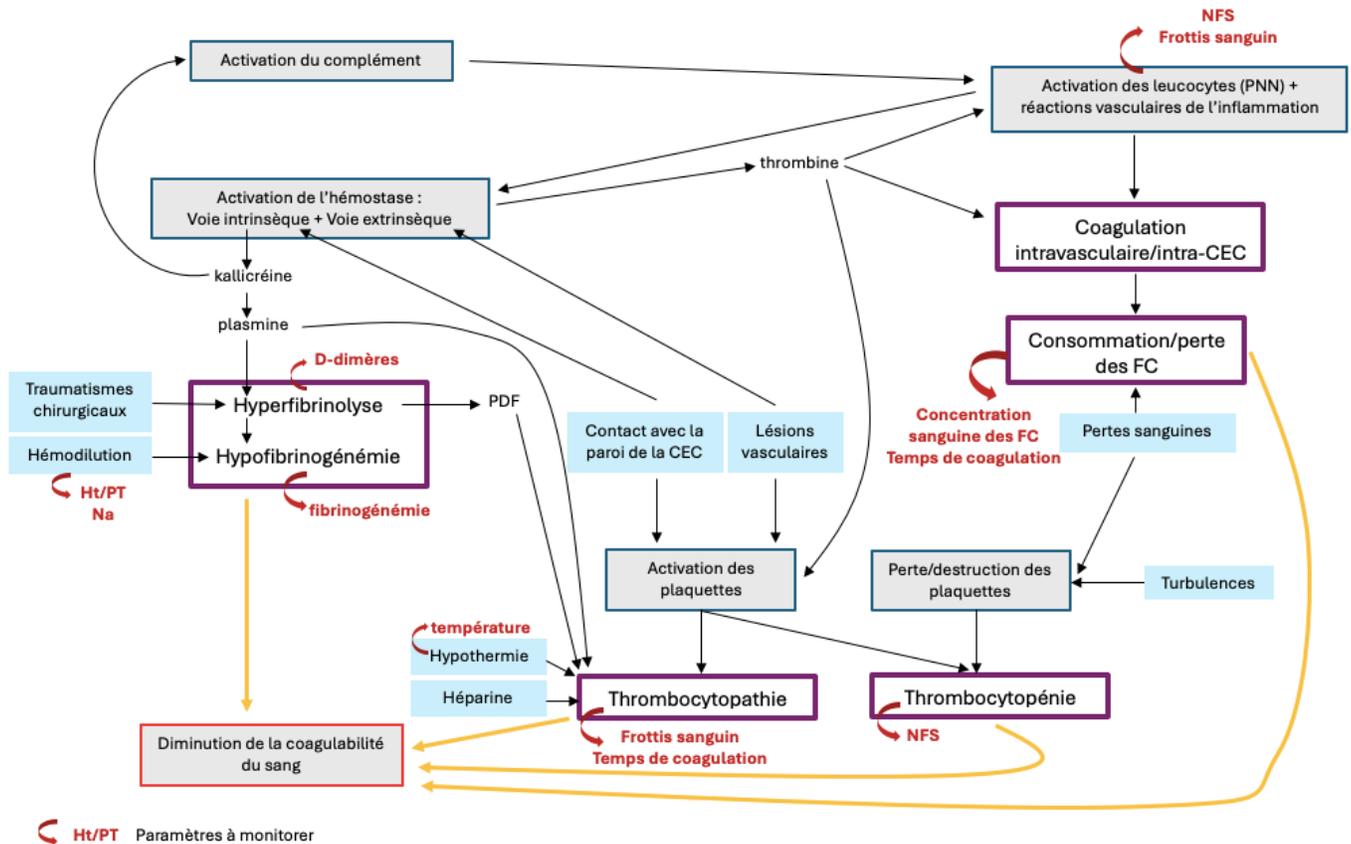


Figure 8 : Modification des paramètres sanguins au cours de la CEC en lien avec l'hémostase et mesures disponibles

Parmi tous les examens qui permettraient d'évaluer les paramètres influençant la fonction d'hémostase au cours de la CEC (hématocrite, protéines totales -PT-, fibrinogénémie, temps de coagulation, frottis sanguin, mesure des D-dimères, numération et formule sanguines, mesure des facteurs de coagulation) tous ne sont pas réalisables au chevet du patient et assez rapidement pour une adaptation du protocole. Ainsi pour les temps de coagulation c'est l'ACT qui est réalisé en routine. Les mesures des FC ainsi que des D-dimères sont peu accessibles et ne sont donc pas réalisées en routine de même que le frottis sanguin qui demande un temps de lecture conséquent. Les paramètres suivis régulièrement sont donc finalement : l'hématocrite, protéines totales, l'ACT, la fibrinogénémie et la NFS. Une mesure préalable à la mise en place de la CEC est nécessaire afin d'obtenir des valeurs de référence pour un individu donné. Puis ces paramètres sont suivis régulièrement au cours de la CEC mais aussi en postopératoire. En effet comme nous l'avons expliqué, des troubles de l'hémostase peuvent persister une fois la CEC terminée à l'origine d'états d'hyper ou d'hypocoagulabilité observés après la fin de la CEC.

2.3 Traumatismes mécaniques induits par la CEC

2.3.1 Hémolyse

La mise en circulation du sang par les pompes de la CEC et son passage dans un circuit non biologique avec la présence de zones de turbulences telles que le passage par les pompes génère des traumatismes pour les hématies. En effet, les contraintes de cisaillement et traumatismes mécaniques infligés aux hématies conduisent à une diminution de leur déformabilité et de leur demi-vie. Le mécanisme impliqué conduit à une modification du fonctionnement des pompes ioniques de surface membranaire amenant à une accumulation anormale de cations dans le milieu intracellulaire. On peut ajouter à cela le complexe d'attaque membranaire activé par le complément que nous détaillerons par la suite et qui contribue à la destruction de la membrane des hématies. Ceci conduit à une hémolyse qui sera d'autant plus importante que la durée de la CEC le sera. L'hémolyse est délétère car elle conduit à une diminution de l'hématocrite et donc à un risque accru d'hypoxie et génère des produits délétères tels que l'hémoglobine libre qui augmente la pression oncotique et la viscosité du plasma en plus d'être toxique pour les reins par lesquels elle est éliminée. Des radicaux libres sont aussi libérés à la suite de l'auto-oxydation de l'hémoglobine qui présentent des caractéristiques cytotoxiques. Finalement de l'ADP est libéré qui peut activer les plaquettes ainsi que du potassium pouvant causer des arythmies. Les débris membranaires peuvent par ailleurs participer à la formation de microthrombi et oblitérer la microcirculation. Plusieurs stratégies peuvent être combinées afin de limiter l'hémolyse : limiter au maximum la durée de la CEC, l'utilisation de circuits plus conservateurs de l'intégrité des hématies avec des pompes moins puissantes, une diminution de la taille du circuit et l'utilisation de parois moins traumatiques pour les hématies telles que celles composées de PVC. Par ailleurs l'hémodilution permet de limiter les contraintes de cisaillements subies par le sang par diminution de la viscosité sanguine. (37)

2.3.2 Traumatismes subis par les PNN

Les PNN sont aussi sensibles aux contraintes de cisaillement qui conduisent à leur destruction et à la perte de leur fonction avec une diminution de leur capacité d'agrégation, de migration et de phagocytose.

2.4 Les phénomènes inflammatoires

L'inflammation correspond à « l'ensemble des réactions locales et générales, humorales et tissulaires que l'organisme met en œuvre chaque fois qu'une forme quelconque d'agression porte atteinte à son intégrité biologique ». Il s'agit d'un « phénomène de défense déclenché par la présence d'un agent phlogogène exogène (agents physiques, chimiques, micro-organismes, substances biologiques) ou endogène (complexes immuns, auto-anticorps, tissus nécrosés, substances chimiques endogènes...) » (38, p. 1). Si l'on s'intéresse maintenant au mécanisme, l'inflammation peut encore se définir comme un processus dégénératif dû à une accumulation locale de produits cataboliques de faible poids moléculaire, à l'origine d'une augmentation de la pression osmotique au sein du tissu concerné générant un appel de fluide dans ce dernier ainsi qu'une potentielle élévation de la température. (39)

Au cours d'une chirurgie sous CEC deux mécanismes peuvent être à l'origine de l'initiation d'une réaction inflammatoire : les lésions tissulaires et vasculaires causées par les traumatismes chirurgicaux d'une part et le contact du sang avec les parois de la CEC d'autre part. Ceci conduit à la libération de cytokines et autres médiateurs inflammatoires contribuant aux troubles de l'hémostases mais aussi à l'initiation d'une réaction inflammatoire. Nous développerons dans cette partie les principaux mécanismes de la réaction inflammatoire mis en jeu lors de la CEC tout en gardant à l'esprit que l'hémostase et l'inflammation restent deux phénomènes qui sont intrinsèquement liés. (38)

2.4.1 Physiologie et mécanismes des phases de l'inflammation (38, 40, 41)

2.4.1.1 Réactions vasculaires de l'inflammation

2.4.1.1.1 Les médiateurs vasculaires de l'inflammation

Les médiateurs vasoactifs de l'inflammation sont des substances chimiques d'origine tissulaire ou plasmatique libérées dans le tissu conjonctif à la suite des lésions tissulaires initiales. Ils déclenchent et entretiennent la réaction inflammatoire qui commence par les réactions vasculaires.

2.4.1.1.1.1 Médiateurs vasoactifs plasmatiques

Parmi les molécules vasoactives plasmatiques de l'inflammation on compte des enzymes telles que le facteur Hageman, le système fibrinolytique de la plasmine et les kallicroïnes du système des kinines ; et des médiateurs vasoactifs tels que le système des kinines avec la kallidine et la bradykinine, le système de coagulation plasmatique avec les fibrinopeptides et les PDF et le système du complément avec les anaphylatoxines.

2.4.1.1.1.1.1 Facteur Hageman, kallicroïnes et système des kinines

Le facteur Hageman déjà cité plus tôt comme étant le facteur XII de la coagulation plasmatique joue aussi un rôle dans l'initiation des réactions inflammatoires. Il est activé lors de contact avec des surfaces électronégatives telles que le collagène à la suite d'une lésion endothéliale ou encore par contact avec certaines surfaces non biologiques porteuses de charges électronégatives telles que les parois de la CEC. Une fois activée, cette enzyme active plus ou moins directement les autres systèmes plasmatiques ce qui conduit à la libération d'un fragment de faible poids moléculaire le PKA qui active la prékallicroïne plasmatique accumulée localement lors des lésions vasculaires initiales. Une boucle d'amplification a lieu avec la kallicroïne plasmatique ainsi formée qui en présence du kininogène va activer de façon explosive de nouvelles molécules du facteur Hageman. La kallicroïne plasmatique est aussi la principale enzyme activatrice du système des kinines. Il existe par ailleurs d'autres kallicroïnes cette fois tissulaires contenues dans les lysosomes et libérées lors de lésions tissulaires initiales activant aussi le système des kinines. Les kallicroïnes activent alors un précurseur plasmatique protéique inactif le kininogène, accumulé localement en cas de lésion vasculaire initiale, qui libère un décapeptide vasoactif : la kallidine. Cette molécule est par la suite transformée en un nonapeptide, la bradykinine, qui possède des propriétés vasoactives très puissantes à durée d'action courte car elle est très vite désactivée par des carboxypeptidases tissulaires. Ses effets biologiques sont de plus potentialisés par les prostaglandines.

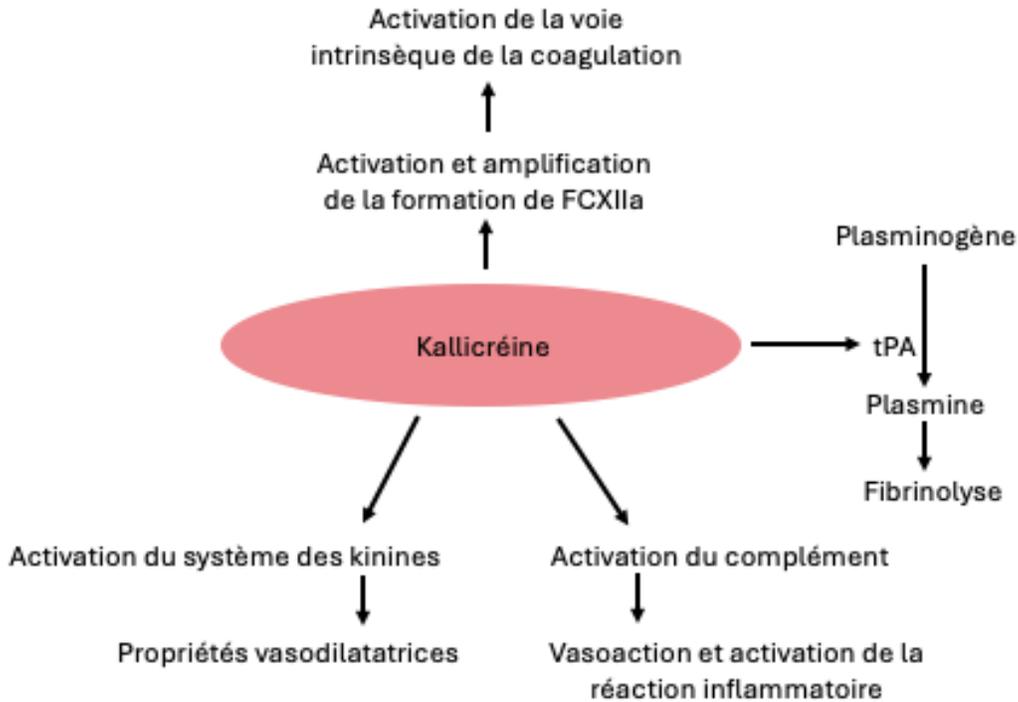


Figure 9 : Schéma bilan des rôles de la kallibréine

2.4.1.1.1.2 Le système de coagulation plasmatique, les fibrinopeptides et les PDF

Concernant le système de la coagulation plasmatique, la cascade de coagulation conduit à la libération des fibrinopeptides A et B lors de l'activation du fibrinogène en fibrine. Ces fibrinopeptides ainsi que les PDF (produits de dégradation de la fibrine) jouent un rôle de médiateurs vasoactifs sur les vaisseaux sanguins.

2.4.1.1.1.3 Le système fibrinolytique de la plasmine

À la suite de la formation de plasmine à partir du plasminogène plasmatique dans le cadre de la cascade de la coagulation (activée par certains agents phlogogènes ou par des enzymes telles que le facteur Hageman), cette dernière exerce en plus de son activité de fibrinolyse une activité protéolytique qui conduit à l'activation de nouvelles molécules de facteur Hageman et autres médiateurs vasoactifs tels que le kininogène, et le complément. Elle contribue ainsi à l'amplification du phénomène d'activation de la réaction inflammatoire.

2.4.1.1.1.4 Le système du complément et les anaphylatoxines

Les médiateurs vasoactifs peuvent activer le système du complément soit directement (via la kallibréine, la plasmine) soit indirectement (via le facteur Hageman), la cascade de réaction qui suit conduit à la production de fragments peptidiques libres à propriétés vasoactives. Parmi ceux-ci on peut citer les fragments C3a et C5a ou anaphylatoxines qui sont les plus puissant. Ils exercent leur action vasoactive à la fois directement sur la paroi des capillaires mais aussi indirectement en favorisant la libération d'histamine par les PNB et les mastocytes.

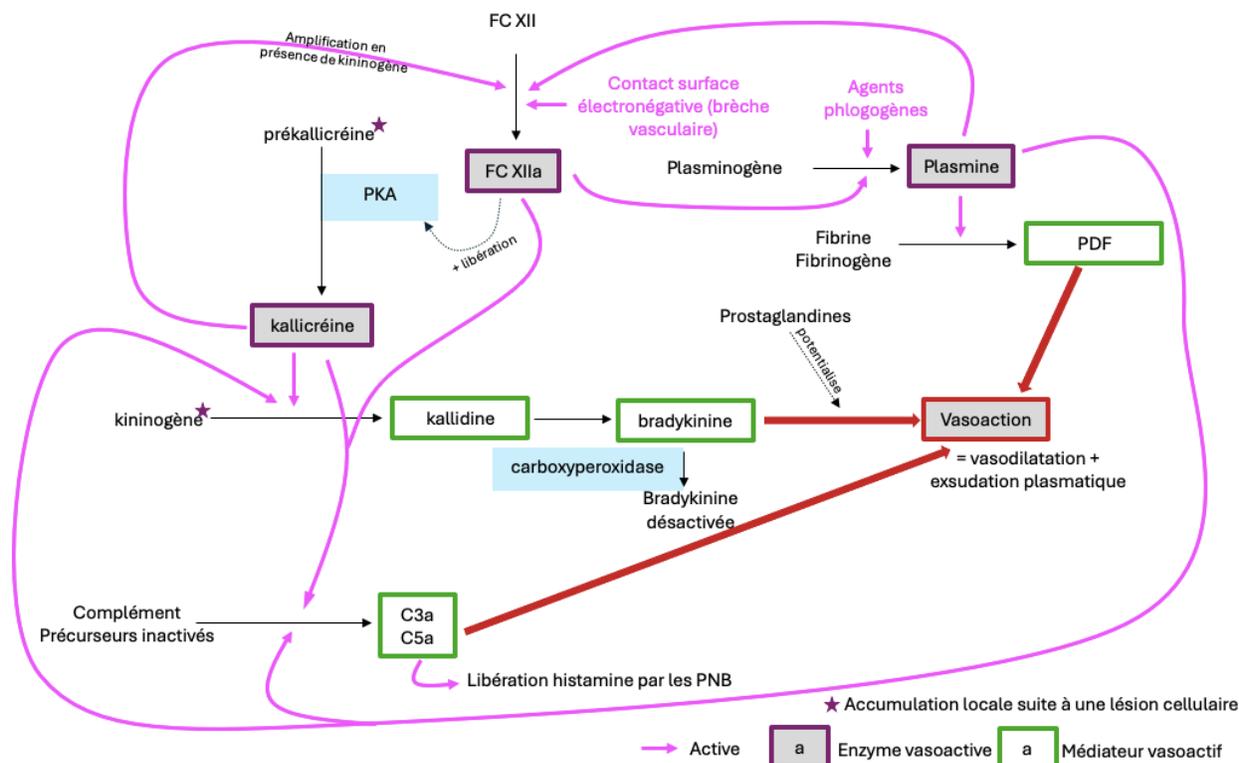


Figure 10 : Schéma bilan des interactions entre les différents médiateurs vasoactifs plasmatiques de l'inflammation

2.4.1.1.1.2 Les médiateurs vasoactifs tissulaires

Il existe aussi des médiateurs vasoactifs qui sont d'origine non pas plasmatique mais tissulaire. On compte parmi ces derniers les amines vasoactives et les substances lipidiques vasoactives dérivées des phospholipides membranaires.

2.4.1.1.1.2.1 Les amines vasoactives

Les amines vasoactives comprennent l'histamine libérée à partir des granulations des mastocytes et des PNB à la suite de l'action des complexes immuns à IgE, des anaphylatoxines (ou encore à la suite de l'action de certaines toxines bactériennes, enzymes protéolytiques, de cytokines produites par les lymphocytes T ou les PNN et de certaines prostaglandines). L'histamine peut aussi être libérée par les plaquettes à la suite de leur agrégation et rétractation initiée après un contact avec des lésions endothéliales. Cette libération par les plaquettes est favorisée par l'ADP, la thrombine néoformée et le PAF-Acether.

L'histamine joue un rôle précoce mais fugace en déclenchant les réactions vasculaires et en exerçant une activité chimiotactique sur les PNE. L'autre amine vasoactive est la sérotonine qui est véhiculée principalement par les plaquettes et est libérée par les mêmes mécanismes que l'histamine, elle renforce l'action de l'histamine.

2.4.1.1.1.2.2 Les substances lipidiques vasoactives

La plupart des cellules impliquées dans les phénomènes d'inflammation et/ou de réparation présentent dans leur membrane phospholipidique la phospholipase A2 qui après son activation à la suite d'une effraction membranaire ou par action d'un système enzymatique libère des phospholipides membranaires. Les phospholipides membranaires peuvent dériver de différents substrats, soit de l'acide arachidonique et former ainsi les eicosanoïdes, soit de la phosphorylcholine et former ainsi le PAF-Acether.

Parmi les eicosanoïdes on peut citer les prostaglandines élaborées par des cyclo-oxygénases présentes dans la plupart des cellules de l'organisme et qui sont douées de propriétés vasoactives et chimiotactiques. Elles provoquent aussi la libération des amines vasoactives en potentialisant l'action des leucotriènes et sont à l'origine de la douleur. Les leucotriènes, autre sous-catégorie des eicosanoïdes sont synthétisés principalement par les macrophages et mastocytes et constituent les médiateurs tissulaires les plus puissants de l'inflammation en provoquant à la fois les réactions vasculaires, en ayant une action chimiotactique sur les polynucléaires et les macrophages et en activant la sécrétion de cytokines macrophagiques. Ils favorisent par ailleurs la synthèse ou la libération d'autres médiateurs tissulaires (PAF-acether, eicosanoïdes, histamine).

Le PAF-acether est un médiateur dérivé de la phosphorylcholine libéré par les PNB mais aussi par d'autres catégories cellulaires qui est responsable de l'activation des plaquettes, d'une action chimiotactique sur les polynucléaires, de la libération des eicosanoïdes par les PNE et les macrophages, de la production d'IL2 par les lymphocytes.

2.4.1.1.1.2.3 Autres substances vasoactives

Il existe d'autres médiateurs vasoactifs d'origine tissulaire non classables tels que le monoxyde d'azote (NO) libéré par les cellules endothéliales (à la suite d'un traumatisme ou d'une stimulation endothéliale) ou les macrophages (sous l'action de cytokines) dans le foyer inflammatoire. Le NO a à la fois un rôle pro-inflammatoire via une vasodilatation locale marquée et une action cytotoxique locale mais aussi un rôle de régulateur et modérateur de l'inflammation par réduction de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire et du recrutement des leucocytes sanguins.

Les radicaux-libres superoxydes produits en quantité importante lors de la synthèse des eicosanoïdes ont une importante activité pro-inflammatoire via leur action toxique sur les principaux constituants cellulaires et leur contribution à la dégradation des fibres de collagène. Ils contribuent donc à favoriser l'extension des lésions tissulaires initiales et permettent l'extension des phénomènes vasculaires de l'inflammation. Leur action est neutralisée par la superoxyde dismutase dans les cellules et par la céruloplasmine dans le plasma et le milieu extracellulaire.

On peut aussi citer les enzymes des lysosomes libérées par les cellules résidentes du foyer inflammatoire qui présentent une activité à la fois pro-inflammatoire en augmentant les lésions cellulaires et inter-cellulaires et un rôle régulateur par l'activation de facteurs enzymatiques inhibiteurs. (38, p. 27-40)

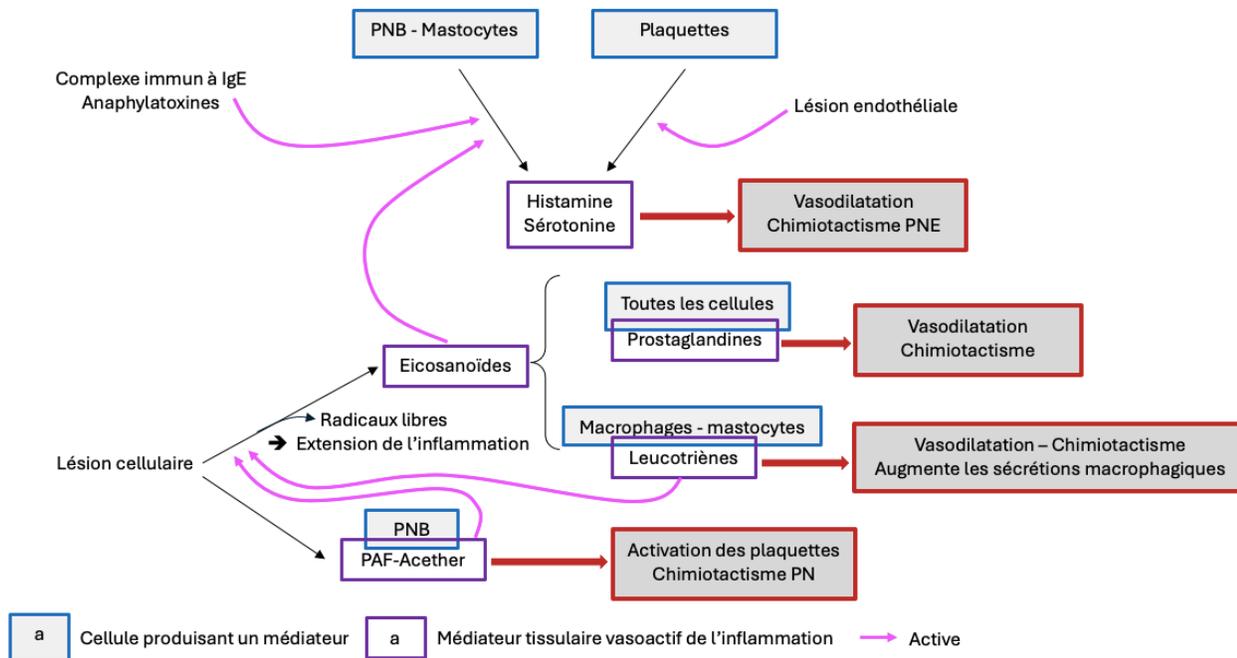


Figure 11 : Schéma bilan des interactions entre les différents médiateurs vasoactifs tissulaires de l'inflammation

2.4.1.1.3 Temporalité

En termes de temporalité, on considère que les amines vasoactives sont les premiers médiateurs libérés et activés qui présentent une action fugace rapidement relayée par les kinines elles-mêmes remplacées par les prostaglandines, les leucotriènes et le PAF-Acether. Le complément lui serait actif durant tout le déroulement de la réaction inflammatoire.

2.4.1.1.2 Déroulé des réactions vasculaires de l'inflammation

Les réactions vasculaires de l'inflammation constituent la première étape du phénomène inflammatoire et se caractérisent par une congestion locale suivie d'une stase sanguine puis d'une exsudation plasmatique. Macroscopiquement cela se caractérise par une zone gonflée, rouge et chaude. En effet les lésions initiales, vasculaires ou tissulaires, provoquées par les agents phlogogènes conduisent en quelques minutes à la libération ou à l'activation des premiers médiateurs de l'inflammation.

2.4.1.1.2.1 Vasodilatation et vasoconstriction

À la suite des premières lésions on observe rapidement une vasodilatation réflexe d'origine nerveuse au niveau des artérioles par relâchement du tonus artériel générant une congestion active. Les médiateurs vasoactifs libérés dans les minutes suivantes provoquent la contraction de la paroi musculaire des veines de petit calibre ce qui ralentit le torrent circulatoire et génère une stase sanguine.

2.4.1.1.2.2 Exsudation plasmatique

En conséquence de l'augmentation de la pression sanguine locale due à la stase commence l'exsudation plasmatique tout d'abord au niveau des veinules postcapillaires puis au niveau du réseau capillaire. L'exsudation est favorisée par la contraction des cellules endothéliales induite par les médiateurs vasoactifs augmentant la perméabilité vasculaire et par les lésions vasculaires locales. La stase sanguine augmente la margination des PNN circulants qui à leur tour via les lésions endothéliales qu'ils provoquent augmentent l'exsudation plasmatique. L'augmentation de la perméabilité vasculaire permet le passage de grosses molécules protéiques du plasma vers le milieu interstitiel responsables d'une augmentation de la pression oncotique interstitielle entretenant l'exsudation plasmatique. Parmi les molécules exsudées on retrouve le fibrinogène qui se transforme localement en fibrine. L'apparition de fibrine dans le milieu interstitiel caractérise l'exsudat inflammatoire.

2.4.1.1.3 Conséquences des réactions vasculaires de l'inflammation

Les réactions vasculaires de l'inflammation conduisent à l'extension des lésions initiales causées par les agents phlogogènes via l'hypoxie générée par la stase capillaire à l'origine d'une acidose locale favorisant la mort cellulaire et la libération d'enzymes lysosomiales par ces dernières. Elles permettent aussi l'entretien et l'extension des réactions vasculaires initiales par l'apparition dans l'espace interstitiel d'enzymes protéolytiques, de kininogène, de protéines à fort pouvoir oncotique et de fibrine. Finalement les réactions vasculaires permettent l'arrivée sur le site inflammatoire des cellules de l'inflammation responsables par la suite des réactions cellulaires de l'inflammation. (38, p. 51-52)

2.4.1.2 Réactions cellulaires de l'inflammation

2.4.1.2.1 Médiateurs cellulaires ou cytokines de l'inflammation

Les cytokines peuvent se définir comme « un groupe hétérogène de protéines solubles de faible poids moléculaire sécrétées par de nombreuses catégories cellulaires et agissant comme messenger intercellulaire »(40). Véritables messagers entre les différentes populations de cellules, elles ont entre autres un rôle très important dans la régulation et l'orientation de la réaction inflammatoire. Elles sont sécrétées localement dans le foyer inflammatoire par les cellules présentes sur ce foyer (majoritairement les macrophages mais les autres cellules de l'immunité ou du tissu conjonctif peuvent en sécréter) et sous l'action de divers stimuli. Elles sont d'abord sécrétées par les cellules résidentes présentes au cours de la lésion initiale ce qui va permettre l'initiation des phénomènes inflammatoires avec l'activation et le recrutement cellulaire puis les cellules migrantes arrivées sur le site de l'inflammation vont produire une deuxième vague de cytokines permettant l'entretien et l'amplification des phénomènes inflammatoires. Ces médiateurs peuvent agir par autocrinie (sur la même population que la cellule émettrice), paracrinie (action locale sur les cellules environnantes de population différente de l'émettrice) ou endocrinie (action à distance après un transport sanguin).

Les cytokines présentent une action locale pro-inflammatoire en favorisant la diapédèse des leucocytes sanguins, la synthèse de médiateurs vasoactifs, la synthèse d'autres cytokines, et en sensibilisant les PNN à d'autres médiateurs. Elles ont aussi une action locale immuno-régulatrice (multiplication des LT, production d'anticorps par les plasmocytes et sécrétion de cytokines par les LT) et dans la phase de réparation (multiplication des fibroblastes et synthèse de collagène).

On observe aussi une action systémique sur l'ensemble de l'organisme des cytokines par endocrinie avec un effet sur le système nerveux central à l'origine de la fièvre et du sommeil, sur la moelle osseuse générant une hyperleucocytose, sur le muscle favorisant le catabolisme protéique (à l'origine d'une perte de poids en cas de libération prolongée des médiateurs) et sur le foie par augmentation de la biosynthèse de protéines de la réaction inflammatoire (ou protéines de la phase aiguë de l'inflammation) parmi lesquelles on retrouve le fibrinogène. Le dosage de ces protéines plasmatique est donc un excellent marqueur biologique de l'évolution d'une réaction inflammatoire.

Parmi les rôles plus précis de certaines cytokines on peut citer les cytokines immunitaires produites principalement par les lymphocytes T activés qui vont activer spécifiquement une population de cellules immunitaires ce qui va permettre d'orienter la réaction immunitaire. Il existe aussi des cytokines chimiotactiques (ou chimiokines) principalement sécrétées par les macrophages (mais aussi par d'autres leucocytes, les plaquettes et les cellules endothéliales) sous le contrôle d'autres cytokines. Elles vont favoriser la diapédèse des leucocytes sanguins vers le foyer inflammatoire. Finalement les cytokines interviennent aussi dans la régulation de la réaction inflammatoire et dans la phase de réparation. Ainsi les cytokines fibrogéniques sécrétées principalement par les macrophages mais aussi par les autres cellules du tissu conjonctif stimulent la migration et la multiplication des fibroblastes ainsi que l'angiogenèse et la synthèse et la maturation des constituants de la matrice extracellulaire tels que le collagène. (38, p. 40-48)

2.4.1.2.2 Déroulé des réactions cellulaires de l'inflammation

Les réactions vasculaires permettent l'arrivée par diapédèse puis l'activation de différentes populations cellulaires. On a d'abord une arrivée précoce des PNN éventuellement accompagnés des PNE et PNB suivie d'une arrivée plus tardive des macrophages éventuellement accompagnés des lymphocytes et des plasmocytes à action plus durable.

2.4.1.2.2.1 Diapédèse des leucocytes sanguins

Il s'agit du passage des leucocytes sanguin à travers la paroi des vaisseaux suivi de leur migration au sein des espaces interstitiels afin de gagner leur milieu d'action : le foyer inflammatoire. Ce phénomène physiologique est considérablement accru lors de l'inflammation au niveau des veinules postcapillaires situées à proximité du foyer inflammatoire. Au départ c'est la diapédèse des PNN qui est prédominante avec un maximum atteint 12h après le début du phénomène inflammatoire avant de décliner tout en se faisant relayer par la diapédèse des mononucléaires présentant un maximum 24h après le début du phénomènes inflammatoires et qui persistent plus longtemps sur place.

La diapédèse peut se décliner en trois étapes, la margination des leucocytes qui quittent le flux sanguin axial et adhèrent à la paroi vasculaire, la traversée de la paroi capillaire entre les cellules endothéliales puis la migration des cellules dans les espaces interstitiels pour aller s'accumuler au niveau du foyer inflammatoire. La diapédèse est accrue lors de phénomène inflammatoire par l'histamine et la thrombine qui provoquent en une dizaine de minutes la redistribution de la sélectine P responsable de la margination des leucocytes vers la membrane cytoplasmique des cellules endothéliale et par les chimiokines qui stimulent en 5-6h la synthèse de la sélectine E à rôle semblable à la sélectine P. Les chimiokines ainsi que le PAF-acether augmentent l'expression et l'affinité des récepteurs aux intégrines leucocytaires sur les cellules endothéliales responsables de la migration des leucocytes à travers la paroi vasculaire. Par ailleurs divers facteurs chimiotactiques (constituants

bactériens, médiateurs vasoactifs et chimiokines) libérés dans le foyer inflammatoire guident la migration des leucocytes au sein du tissu interstitiel vers ce dernier.

2.4.1.2.2.2 Mobilisation et multiplication locale des cellules

Une fois sur le site inflammatoire, les cellules du système des phagocytes mononucléés local sont capables de se mobiliser et de se métamorphoser en macrophages sous l'influence des facteurs responsables de la diapédèse et du chimiotactisme.

À la suite de la stimulation par un antigène qu'ils reconnaissent, les lymphocytes mémoires présents dans les tissus conjonctifs via le phénomène de recirculation vont sécréter des cytokines responsables de la diapédèse et de la multiplication de cellules lymphoïdes non sensibilisées.

Le tout est suivi d'une multiplication locale des macrophages et des lymphocytes dans le foyer inflammatoire. Les polynucléaires sont eux dénués de capacité de multiplication.

2.4.1.2.2.3 Activation des cellules du foyer inflammatoire

Les facteurs responsables de la diapédèse et de la migration des leucocytes sont aussi responsables de leur activation qui se traduit par une augmentation de leur fonctionnalité en favorisant leurs propriétés phagocytaires, enzymatiques et sécrétrices.

2.4.1.2.2.4 Activité cellulaire sur le site inflammatoire

Les macrophages présentent une activité phagocytaire bactéricide, virulicide et antiparasitaire importante et prolongée permettant le nettoyage du foyer inflammatoire. Leur activité sécrétoire peut se décliner en deux parties : l'exocytose des produits issus de la phagocytose et leur rôle immunitaire en tant que cellule présentatrice d'antigène (CPA) aux lymphocytes compétents permettant leur intervention dans le déclenchement des réactions immunitaires d'une part ; et la synthèse et sécrétion de diverses substances parmi lesquelles des médiateurs vasoactifs, des chimiokines, des cytokines pro-inflammatoires ou régulatrices de l'inflammation permettant le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires et immunitaires ainsi que l'activation des fibroblastes et l'engagement dans la phase de réparation d'autre part. Ainsi les macrophages interviennent dans tous les phénomènes d'inflammatoires dès le début et tout le long de la réaction inflammatoire avec un rôle dans l'installation, l'amplification, l'orientation et la sédation du phénomène inflammatoire puis dans la réparation. Leur durée de vie prolongée et leur capacité de multiplication leur permet de réaliser de tels rôles.

Les PNN sont responsables d'une activité phagocytaire, bactéricide et lytique intense, précoce et de courte durée permettant un nettoyage et la détersion du foyer inflammatoire ainsi que le maintien des réactions vasculaires locales par la libération de médiateurs, l'activation de médiateurs locaux, et via les lésions tissulaires causées. La libération de chimiokines par ces derniers joue aussi un rôle chimiotactique sur les leucocytes sanguins. En cas de diapédèse massive et prolongée de PNN le phénomène inflammatoire évolue vers la suppuration.

Les mastocytes en premier lieu relayés par la suite par les PNB libèrent sous l'action des complexes immuns à IgE de l'histamine, de l'héparine, des chimiokines (agissant sur les PNE), des

leucotriènes et du PAF-Acether. Ils interviennent ainsi dans le déclenchement et l'entretien des réactions vasculaires de l'anaphylaxie.

Les PNE exercent une activité bactéricide et antiparasitaire, phagocytent et détruisent les complexes immuns et neutralisent l'histamine et les leucotriènes sous le contrôle des PNB et des mastocytes sur lesquels ils exercent un rétrocontrôle négatif.

Les lymphocytes interviennent dans l'inflammation lorsque l'agent phlogogène est antigénique avec notamment les lymphocytes T sensibilisés qui sécrètent des interleukines permettant le recrutement et la multiplication de nouvelles cellules lymphocytaires et jouant un rôle chimiotactique sur les autres populations de leucocytes sanguins. Les lymphocytes présentent aussi une activité immunitaire et de mémoire avec une recirculation. (38, p. 53-65)

2.4.1.3 La phase de réparation

2.4.1.3.1 Médiateurs de la réparation : les cytokines fibrogéniques

Sécrétées principalement par les macrophages mais aussi par les fibroblastes et myofibroblastes, les cellules endothéliales, les lymphocytes T et les plaquettes, ces cytokines régulent la production du tissu de granulation et la sclérose. On peut citer le TGF β sécrété par les macrophages qui stimule la migration et la multiplication des fibroblastes ainsi que la synthèse des constituants de la matrice extracellulaire par ces derniers (fibronectine, protéoglycanes, collagène) et l'angiogenèse. Le PDGF, le TNF α et le FGF présentent eux aussi une activité fibrogénique. Les interférons tels que l'IFN γ produits par les fibroblastes activés exercent un rétrocontrôle sur la croissance du tissu de granulation et la formation du tissu scléreux avec une activité anti-fibrogénique. Par ailleurs l'angiogenèse est aussi favorisée par les facteurs fibrogéniques parmi lesquels on peut citer le FGF, le VEGF et l'angiogénine sécrétés par les macrophages activés.

2.4.1.3.2 Déroulé de la cicatrisation

Le phénomène de réparation du tissu conjonctif est initié par les macrophages une fois que le foyer inflammatoire est débarrassé des agents phlogogènes et des débris cellulaires et tissulaires.

La première étape est la néo angiogenèse permise par l'activation et la migration des cellules endothéliales des capillaires situés à la périphérie du foyer inflammatoire formant les néo capillaires radiés. Ces capillaires sont tout de suite fonctionnels ce qui permet les échanges entre le milieu interstitiel et la circulation sanguine et sont insensibles aux médiateurs vasoactifs, ce qui évite l'entretien des réactions vasculaires de l'inflammation.

En parallèle on observe la migration de fibroblastes à partir des cellules conjonctives des tissus sains environnant, leur multiplication et leur activation dans le tissu de granulation. Les fibroblastes synthétisent alors les glycosaminoglycanes et protéoglycanes de la substance fondamentale puis le collagène avant de se transformer pour une certains d'entre eux en myofibroblastes responsable de la rétraction de la plaie.

Le tissu de granulation ainsi produit subit de nombreux remaniements pendant plusieurs mois avec notamment le remplacement du collagène de type III synthétisé en première intention en trame lâche par du collagène mature de type I dense, fibreux et très stable (peu sensible à la dégradation

enzymatique). Ceci est caractéristique du tissu cicatriciel adulte ne permettant généralement pas le retour à un tissu conjonctif identique à celui lésé.

Finalement lors de plaie cutanée, une épidermisation centripète permettant la reconstitution du tégument a lieu à la suite du comblement de la perte de substance par le tissu de granulation.

2.4.2 CEC et réaction inflammatoire (42)

Parmi les complications fréquentes des chirurgies cardio-thoraciques avec mise sous CEC on peut citer toutes celles dues à un dérèglement de la réaction inflammatoire soit exacerbée soit insuffisante en postopératoire. Dans les cas les plus graves on peut aboutir à un SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique). Il s'agit d'une réponse inflammatoire systémique de l'organisme à une agression infectieuse ou non, ayant des conséquences délétères pour l'organisme (43). Ce syndrome est bien défini chez l'être humain par la concomitance de plusieurs anomalies concernant la température, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et les numérations leucocytaires. Mais mis à part chez le chat et le chien ce syndrome n'est pas défini chez les animaux étant donné la grande variabilité physiologique de ces paramètres.

En fonction des études on relève des manifestations cliniques du SIRS à hauteur de 11 à 27,5% avec une mortalité élevée des patients exprimant cet état (environ 40%). Ces chiffres restent à nuancer car ils dépendent du seuil clinique et biologique choisi pour définir le SIRS qui peut être variable. Il est communément admis que l'inflammation systémique ne se limite pas aux patients montrant des signes cliniques car elle est très souvent subclinique et que les systèmes de compensation de l'organisme peuvent parvenir à la contenir ne permettant pas un diagnostic clinique.

Différentes causes du déclenchement d'une réaction inflammatoire importante et généralisée ont été identifiées au cours des chirurgies impliquant une CEC. Ces causes ne se limitent pas à la CEC *sensu stricto* et doivent être analysées dans leur ensemble et en ayant conscience de la sommation de leurs effets. On peut citer comme éléments déclencheurs de la réaction inflammatoire le contact avec les surfaces artificielles de la machine, les lésions d'ischémie/reperfusion, l'endotoxémie, les traumatismes chirurgicaux, les pertes de sang et la transfusion sanguine ainsi que les changements de température.

Les éléments déclencheurs précédemment cités conduisent à l'activation des leucocytes, des cellules endothéliales et des plaquettes. Ces cellules, par leur activité et les médiateurs qu'elles produisent et activent, conduisent à l'induction d'une phase aiguë de l'inflammation impliquée dans de nombreuses complications postopératoires. En effet la CEC active non seulement les voies de l'immunité innée à l'origine d'une réponse immune innée exacerbée qui se manifeste par une réponse inflammatoire systémique de tout l'organisme ; mais aussi les voies de l'immunité adaptative conduisant à des modifications qualitatives et quantitatives des constituants cellulaires et humoraux de cette dernière ayant pour conséquence une immunodéficience temporaire (37). La compréhension de la physiopathologie de la réaction inflammatoire induite par la mise en place d'une CEC est donc nécessaire pour limiter l'ampleur de la réaction inflammatoire en proposant différentes actions de prophylactiques ou thérapeutiques permettant de limiter la morbidité et la mortalité associées.

La réaction inflammatoire déclenchée conduit à des conséquences principalement délétères dans un contexte d'intervention chirurgicale sous CEC. On peut citer des conséquences non spécifiques telles que la fièvre, la vasodilatation locale, une augmentation de la perméabilité microvasculaire, la

formation d'un œdème interstitiel, des saignements et l'augmentation significative de la consommation en dioxygène par l'organisme. Certaines complications sont plus spécifiques en lien avec la physiologie de l'organe affecté, on peut alors citer une insuffisance myocardique, respiratoire, rénale, un dysfonctionnement neurologique, une insuffisance hépatique et finalement une défaillance multi-organique. On peut ainsi saisir dans quelle mesure le contrôle de la réaction inflammatoire est un réel enjeu qui a des conséquences cliniques et pronostiques en termes de morbidité et de mortalité.

2.4.2.1 Les voies activatrices de la phase aiguë de l'inflammation

2.4.2.1.1 Les parois artificielles de la CEC : activation du système contact et du complément

Comme évoqué plus haut le contact du sang avec une surface non biologique conduit à l'activation du système contact composé du facteur Hageman, du kininogène à haut poids moléculaire de la kallikréine. Cette dernière déclenche non seulement la voie intrinsèque de la coagulation à l'origine de la formation de thrombine mais aussi l'activation du complément, et est un puissant médiateur de l'inflammation comme expliqué plus haut. Au simple contact avec les parois non biologiques du circuit on peut rajouter l'effet de cisaillement imposé par les différentes pompes, cavités et canules du circuit qui contribuent à l'activation des éléments du sang. Le contact avec le système d'oxygénation reconnu comme non biologique par les éléments du sang contribue aussi à l'activation des éléments qu'il contient. Dans ce cas le passage d'un oxygénateur à bulles à un oxygénateur à membrane moins traumatique permet de limiter l'activation des éléments sanguins sans toutefois l'empêcher complètement (37).

Un des mécanismes immunologiques les plus puissants impliqué dans le phénomène inflammatoire est le système du complément qui joue un rôle dans l'inflammation systémique observée au cours de la CEC. Il s'agit de plus de 30 protéines qui subissent une activation en chaîne à la suite de la reconnaissance du non-soi. On reconnaît deux voies principales d'activation : la voie classique et la voie alterne. La voie classique est initiée par la formation de liaison anticorps-antigène reconnue par le facteur C1 et joue un rôle très minime dans le contexte de la CEC. La voie alterne est initiée et amplifiée par un rétrocontrôle positif du fragment C3b qui peut être produit initialement par la voie classique ou encore de manière spontanée à bas bruit. Une inhibition physiologique permanente de la voie alterne par les cellules endothéliales empêche l'emballement de cette dernière. Cependant cette inhibition n'a pas lieu dans le circuit de la CEC ce qui conduit à une activation massive du complément. Les voies classique et alterne aboutissent toutes les deux à une voie terminale ou lytique débutant par le clivage du composé C3 en fragments C3a et C3b et aboutissant à la formation du complexe C5b6789n polymérisé (MAC) capable de former des pores dans les membranes cellulaires pour tuer les cellules cibles par déstabilisation de leur équilibre osmotique. Au cours de la réaction en chaîne on peut aussi remarquer la formation des anaphylatoxines C3a, C4a et C5a qui jouent un rôle de médiateurs pro-inflammatoires en se fixant sur des récepteurs des mastocytes et des PNB et en les activant. Les anaphylatoxines induisent aussi une augmentation de la perméabilité vasculaire par action sur les cellules endothéliales et les cellules lisses. Finalement le fragment C5a a une action chimiotactique et activatrice des PNN. Une augmentation de la concentration plasmatique en fragments C3a, C5a et MAC a été identifiée au cours de la mise sous CEC. Par ailleurs il est possible que les fragments C4 et C2 du complément soient spécifiquement activés par le complexe héparine-protamine.

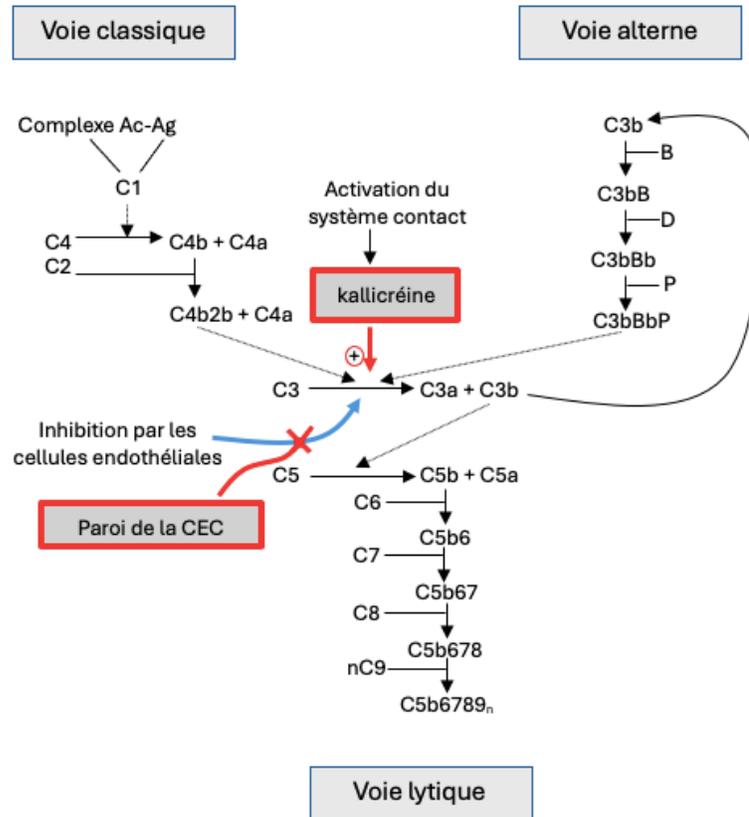


Figure 12 : Les voies d'activation du complément au cours de la CEC (37)

Les facteurs du complément ainsi que leurs produits de dégradation induisent la libération de cytokines pro-inflammatoire parmi lesquelles on peut citer le $TNF\alpha$, IL6, IL8 et anti-inflammatoires telles que l'IL10. Une augmentation de la concentration sanguine de ces cytokines est corrélée avec une morbidité et une mortalité plus élevées dans un contexte de CEC. En effet, une libération massive de $TNF\alpha$ et d'IL1 conduit à une activation des cellules endothéliales contribuant aux lésions d'ischémie/reperfusion. (37)

2.4.2.1.2 Lésions d'ischémie-reperfusion et altération de la microcirculation

Par définition lors de la mise sous CEC le cœur et les poumons sont shuntés. La diminution de leur perfusion conduit à l'ischémie des tissus et se met en place un métabolisme anaérobie qui génère des déchets toxiques (tels que des acides lactiques, des radicaux libres, etc), des médiateurs de l'inflammation et contribue aux lésions endothéliales. Lors de la reperfusion de ces organes tous ces médiateurs sont libérés dans la circulation et l'apport de dioxygène à l'organe ischémié conduit à une explosion oxydative avec une production de radicaux libres en grande quantité à l'origine d'une amplification et propagation de ces lésions. Par ailleurs les lésions d'ischémie-reperfusion ne sont pas uniquement cantonnées aux organes shuntés car la généralisation de la réaction inflammatoire conduit à des lésions endothéliales diminuant la perfusion des différents organes et ce type de lésion est amené à se généraliser au reste de l'organisme comme nous l'expliquerons par la suite. Une diminution de l'hématocrite, de l'hématose, de pression et du débit sanguins au cours de la CEC peut aussi participer à ces lésions d'ischémie.

2.4.2.1.3 Endotoxines

Une augmentation des endotoxines circulantes a été rapportée en postopératoire chez les patients ayant été mis sous CEC. Ceci a été attribué à une augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau du tube digestif et à une translocation bactérienne. Or ces cytotoxines ou LPS (lipopolysaccharides) forment des complexes avec les protéines circulantes qui stimulent la production de $TNF\alpha$ par les macrophages et d'IL6 par les cellules endothéliales. Ces cytokines jouent un rôle pro-inflammatoire et contribuent au SIRS parfois observé.

2.4.2.1.4 Traumatismes chirurgicaux

En parallèle, les lésions vasculaires et tissulaires dues aux traumatismes chirurgicaux conduisent à la mise en contact du facteur tissulaire avec le plasma ce qui active la voie extrinsèque de la coagulation. Puis on observe que les sous-produits de la cascade de la coagulation et du système fibrinolytique activent ensuite la voie classique du complément.

Par ailleurs, à la suite de la lésion vasculaire les sous-produits des protéases plasmatiques activent à la fois les cellules endothéliales, parenchymateuses et immunitaires produisant à leur tour des médiateurs inflammatoires tels que des métabolites de l'acide arachidonique, des facteurs activateurs des plaquettes et des enzymes lysosomiales. (44)

2.4.2.2 Propagation de la réaction inflammatoire et SIRS

Ainsi on peut observer une réponse inflammatoire qui deviendra systémique. Les médiateurs inflammatoires libérés par cette réaction inflammatoire primaire vont secondairement activer les autres acteurs de l'inflammation, à savoir les leucocytes, les plaquettes, les cellules endothéliales à l'origine de leur action dans le phénomène inflammatoire généralisé. (44)

2.4.2.2.1 Le rôle central du $TNF\alpha$

Parmi les cytokines majoritaires produites par le système phagocytes mononucléés (à savoir les monocytes et les macrophages) on retrouve le $TNF\alpha$ et l'IL-1. Ces cytokines jouent un rôle prépondérant dans la réaction inflammatoire en permettant le recrutement des leucocytes et leur activation sur le site inflammatoire. Nous développerons dans cette partie le rôle du $TNF\alpha$ et les mécanismes d'action déclenchés au cours de la CEC avec notamment les conséquences en termes de margination des PNN et d'œdème cérébral qui ont été étudiés chez des porcs (45). Il a en effet été montré que le taux plasmatique de $TNF\alpha$ augmentait significativement au cours de la mise sous CEC pendant 180 minutes par rapport à une sternotomie seule ce qui a des conséquences sur les différentes fonctions organiques par la suite.

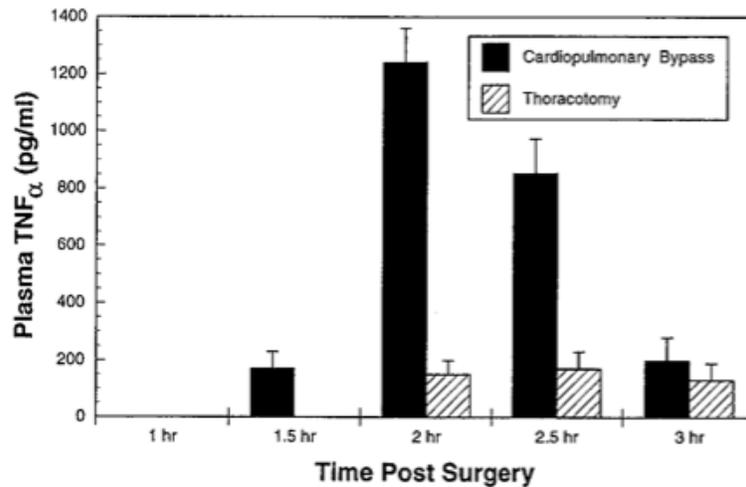


Figure 13 : Mesures de la concentration plasmatique en TNF α chez des porcs soumis à une sternotomie seule ou à une sternotomie et une CEC (45)

Le TNF α est initialement une protéine transmembranaire qui va être libérée de la membrane plasmique des monocytes et autres cellules le synthétisant par le clivage de cette cytokine. Au cours de l'étude, le taux de TNF α dans le sang a été dosé grâce à une technique d'immunofluorescence sur un anticorps monoclonal du TNF α . Parmi les différents rôles endocrines connus du TNF α on peut citer l'effet pyrogène par action sur les cellules de l'hypothalamus, qui induisent la fièvre via une augmentation de la synthèse des prostaglandines. Une augmentation plasmatique du taux de TNF α est aussi accompagnée d'une élévation de la concentration en protéines de la phase aiguë, une inhibition de l'activité de la moelle osseuse, une augmentation des activités pro coagulantes des monocytes et cellules endothéliales, une réduction de la pression sanguine par une production de NO et de prostaglandines (molécules à action vasodilatatrice) par les cellules endothéliales et du muscle lisse. Localement le TNF α permet une augmentation du chimiotactisme et de la synthèse de protéines d'adhésion, l'inhibition de la prolifération de la matrice extracellulaire et augmentation de la protéolyse. Par ailleurs la fixation du TNF α sur son récepteur des PNN active ces derniers.

L'augmentation transitoire du taux plasmatique de TNF α au cours de la CEC est corrélée à une neutropénie par chimiotactique et margination des PNN à partir du pool circulant vers les organes. Les analyses IRM et histopathologiques de l'encéphale ont montré qu'une partie des PNN avait effectué leur diapédèse dans le parenchyme de cet organe participant probablement à l'œdème cérébral observé à la suite de la mise sous CEC. En plus des conséquences au niveau de l'encéphale, le TNF α a une activité pro coagulante par activation de l'expression du facteur tissulaire et inhibition de la formation de la plasmine, favorise les dommages tissulaires par libération de molécules à fort pouvoir oxydant (notamment par les PNN activés), une vasodilatation et extravasation locale par une augmentation de production de NO et une activation des métalloprotéases. Les prostaglandines sécrétées sous l'action du TNF α contribuent aussi à la mise en place de la réaction inflammatoire dans les organes et tissus après la CEC et leur rôle conjoint à celui du NO peut induire des hypotensions sévères ainsi avec un état de choc. L'action conjointe du TNF α et des endotoxines joue donc un rôle prépondérant dans la défaillance organique multi-viscérale en induisant la libération de NO qui conduit à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire, induisant œdème et hypoxie tissulaire.

Le rôle majeur du TNF α dans les lésions cérébrales et des autres organes permet d'envisager de nouvelles thérapeutiques ciblées à partir d'anticorps monoclonaux dirigés contre cette cytokine qui pourrait avoir moins d'effets généraux et secondaires que les traitements anti-inflammatoires à base de corticoïdes ou d'inhibiteurs des cyclooxygénases (AINS). Des études expérimentales chez des lapins sous CEC ont ainsi montré que l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF α avait des effets bénéfiques sur la fonction pulmonaire avec une réduction de l'inflammation. En effet, ils ont observé un œdème et des lésions histopathologiques du parenchyme pulmonaire moindres, une amélioration de l'index d'oxygénation, et une réduction significative des paramètres indicateurs de l'inflammation et de l'apoptose des cellules du parenchyme pulmonaire (46).

2.4.2.2.2 Extension des lésions tissulaires induites par la phase aiguë de l'inflammation : altération de la microcirculation

2.4.2.2.2.1 *Rôle des molécules d'adhésion et activation systémique de l'endothélium et des leucocytes*

Les médiateurs inflammatoires, à savoir le complément activé, la kallibréine et le système des kinines, les cytokines pro-inflammatoires, les radicaux libres et le LPS ainsi que l'hypoxie conduisent à une activation de l'endothélium qui va à la fois sécréter des cytokines mais aussi exprimer des protéines de surfaces permettant le recrutement des cellules circulantes à l'origine de la réaction inflammatoire et de la libération du facteur tissulaire. En conditions physiologiques, l'activation de l'endothélium est localisée avec une limitation dans le temps et l'espace. Mais lors d'une mise sous CEC, les médiateurs pro-inflammatoires activés massivement dans le circuit sont disséminés dans tout le système vasculaire à l'origine d'une réponse systémique. (37)

L'expression de sélectines au niveau des cellules endothéliales (sélectine E), des plaquettes (sélectine P) et des leucocytes (sélectine L) ne permet qu'une faible affinité entre ces cellules. Cependant une fois les PNN activés par des médiateurs pro-inflammatoires (PAF-acether, IL8, etc), on observe une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion sur les différentes populations cellulaires. On peut citer les intégrines sur les PNN, les ICAM et les VCAM et les PECAM sur les cellules endothéliales. Ces nouvelles molécules d'adhésion sont à l'origine de liaisons beaucoup plus fortes avec les intégrines permettant la translocation des PNN à travers la paroi endothéliale.

Une fois dans le tissu conjonctif les PNN activés libèrent leur contenu lysosomal (enzymes protéolytiques, leucotriènes, et radicaux libres oxydés) à l'origine d'une peroxydation membranaire des cellules endothéliales et myocytes ce qui conduit à une altération de la perméabilité de la membrane plasmique puis à un œdème intracellulaire et finalement à la mort cellulaire. Parmi les molécules libérées lors de la dégranulation on peut aussi citer des enzymes activatrices du complément C5 et des agents chimiotactiques pour les macrophages. (37)

En parallèle on observe la formation de micro-agrégats de plaquettes et de leucocytes permise par l'adhésion entre les intégrines et la P-sélectine. Si on ajoute à cela l'effet des radicaux libres qui inhibent la production de NO (à action vasodilatatrice) par les cellules endothéliales on arrive à une obstruction microvasculaire. L'activation des PNN est ainsi largement responsable des lésions d'ischémie-reperfusion. D'autres populations leucocytaires sont aussi recrutées et activées dans le tissu conjonctif à l'origine de la libération non seulement d'enzymes protéolytiques mais aussi de cytokines. Ceci conduit à l'explosion oxydative induisant la coagulation et la nécrose du tissu. La défaillance organique

multiples observable après la CEC est en partie attribuée à l'augmentation de la circulation des molécules solubles de l'adhésion.

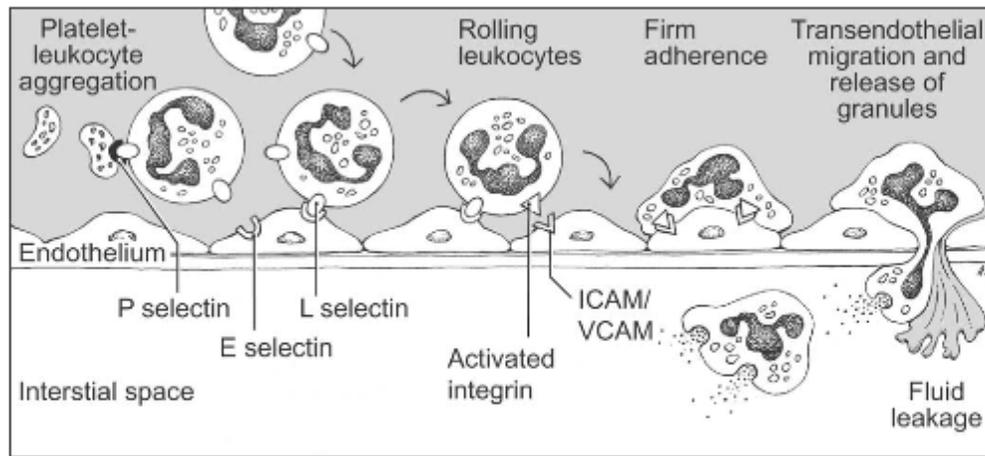


Figure 14 : Interactions entre les cellules endothéliales, les plaquettes et les leucocytes menant à la diapédèse et à l'activation des leucocytes

2.4.2.2.2 Rôle des plaquettes

Nous ne reviendrons pas sur les mécanismes de l'activation des plaquettes qui est principalement attribuée au contact avec les parois du circuit, à l'héparine et à l'hypothermie. Cependant l'activation des plaquettes conjointe à l'activation des leucocytes leur permet de jouer un rôle dans la réaction inflammatoire observée lors de la CEC et dans les lésions de reperfusion observées via la formation d'agrégats et la libération de médiateurs de l'inflammation.

2.4.2.2.3 Apoptose cellulaire

Il a été montré que le mécanisme de reperfusion peut conduire à la mort cellulaire par apoptose. En effet des cytokines telles que le $TNF\alpha$ ainsi que d'autres molécules plasmatiques non encore identifiées peuvent induire l'apoptose de cellules endothéliales au cours de la reperfusion.

2.4.2.2.4 Conséquences locales

L'activation des endothéliums et des PNN par le système des kinines et du complément conduit à la séquestration des PNN ainsi qu'à un ralentissement du flux caractérisé par des micro-occlusions vasculaires, une perte du tonus vasculaire, une fuite de fluide vers le milieu extravasculaire générées conduisant à une ischémie locale. Or, après une période d'ischémie au niveau d'un tissu, le retour à l'oxygénation de ce dernier active la libération de médiateurs pro-inflammatoires supplémentaires, à savoir des cytokines et des radicaux libres, que ce soit par les cellules endothéliales, parenchymateuses ou encore immunitaires (37). En plus des lésions locales et des défaillances organiques induites, ces médiateurs sont libérés dans la circulation sanguine générale et pourront avoir des effets à distance en augmentant notamment la quantité de cytokines circulantes. On peut cependant noter une extrême

variabilité individuelle dans l'expression de ces phénomènes et dans l'intensité de la réaction inflammatoire induite. (44)

2.4.2.2.3 Syndrome de la réponse anti-inflammatoire compensatoire

La réaction inflammatoire active aussi des voies de régulation qui permettent de la limiter dans le temps et dans l'espace. Ces voies sont médiées par l'augmentation de la production de cytokines à rôle anti-inflammatoire telles que l'IL-10 par les leucocytes et la diminution de de la production de cytokines à rôle pro-inflammatoire tels que le TNF α . Des valeurs basses du TNF α ont d'ailleurs une valeur pronostic en faveur du développement d'un sepsis postopératoire.

Ce syndrome qui limite l'ampleur de la réaction inflammatoire est entre autres responsable de la réduction des capacités de présentation de l'antigène. Il réduit aussi la réponse des cellules du système immunitaire inné à la stimulation par les LPS. Ceci conduit à terme à une augmentation du risque d'infection secondaire à la suite d'une perte de compétence du système immunitaire et une morbidité et mortalité accrues.

2.4.2.3 Leviers prophylactiques/thérapeutiques (47) (44)

Une bonne compréhension des mécanismes de l'inflammation mis en place est nécessaire à la proposition de traitements pour limiter cette dernière. Plusieurs options thérapeutiques ont été proposées et étudiées pour limiter la phase aiguë de l'inflammation qui peut survenir chez les patients mis sous CEC. Cependant au vu de la multitude de voies et médiateurs de l'inflammation produits ainsi que de la grande variabilité individuelle, une unique voie de prévention ou de traitement ne peut être envisagée et c'est la combinaison de plusieurs des options présentées ci-dessous qui permettra de juguler la réaction inflammatoire observée.

2.4.2.3.1 Médicamenteux

2.4.2.3.1.1 Glucocorticoïdes

Ces stéroïdes agissent en modifiant les voies de transcription de nombreuses protéines jouant un rôle dans l'inflammation. Ils permettent d'inhiber l'expression de certaines protéines pro-inflammatoires telles que le TNF α par les monocytes ainsi que de cytokines induisant l'expression de la NO synthétase. Ils permettent aussi de limiter la libération d'endotoxines et l'expression d'intégrines par les leucocytes. Par ailleurs une augmentation de la concentration de cytokines à rôle anti-inflammatoire telles que l'IL10 a aussi été montré à la suite de l'administration de glucocorticoïdes. Une diminution significative des médiateurs pro-inflammatoires a été montrées chez les patients ayant reçu une administration de glucocorticoïdes. Ainsi il a été montré que l'administration pré-opératoire de glucocorticoïdes permettait de limiter les phénomènes inflammatoires précoces tels que l'augmentation de la perméabilité capillaire, l'œdème, la migration leucocytaire mais aussi plus tardifs tels que la prolifération capillaire et les dépôts de collagène observés dans la phase de cicatrisation (44). Cependant malgré les preuves biologiques citées ci-dessus, les conséquences cliniques en postopératoire sont difficiles à démontrer.

Certaines études ont montré que les enfants ayant subi une chirurgie à qui on a administré des glucocorticoïdes en postopératoire présentaient significativement moins de fièvre, un meilleur équilibre

hydrique, une meilleure préservation de leur fonction rénale, moins de lésions myocardiques, moins de troubles de l'oxygénation et qu'ils étaient dépendants de la ventilation assistée pendant moins de temps. Cependant d'autres études n'ont pas montré de différence significative clinique sur les patients ayant reçu des glucocorticoïdes par rapport aux patients témoins (44). Par ailleurs l'effet hyperglycémiant associé à une immunodépression des glucocorticoïdes ainsi que la crainte de saignements gastro-intestinaux favorisés par les corticoïdes a réduit l'intérêt pour cette famille de molécule. (48)

Ainsi les études réalisées jusqu'à ce jour n'ont pas permis de trancher quant au bénéfice de l'utilisation prophylactique de corticoïdes avant la mise sous CEC avec comme effets secondaires possibles une augmentation des risques d'infarctus du myocarde et une augmentation du temps de sevrage de la ventilation mécanique. Cependant l'effet des corticoïdes étant dose-dépendants, des études plus précises de la dose bénéfique à employer au cours de la CEC pourraient amener à affiner les recommandations en terme d'utilisation de corticoïdes.(49)

2.4.2.3.1.2 Aprotinine

En plus de son rôle comme anti-coagulant, un rôle anti-inflammatoire de l'aprotinine a été montré. Une faible dose d'aprotinine permet en effet de diminuer l'expression de $TNF\alpha$, d'intégrines sur les PNN et de NO par les cellules épithéliales pulmonaires. À cela on peut ajouter une inhibition de la diapédèse leucocytaire et de la concentration en IL8 et en PNN dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Ceci peut permettre de limiter les lésions pulmonaires causées par l'élastase des PNN et par les radicaux libres libérés par ces derniers. Il a aussi été montré que l'aprotinine permettait de prévenir la formation d'amas plaquettaires et de lésions du muscle squelettique après une épisode d'ischémie-reperfusion chez des porcs. Enfin, l'administration d'aprotinine avant la survenue d'une ischémie myocardique aiguë a permis chez des chiens de préserver la fonction myocardique et la contractilité du muscle cardiaque au cours de la reperfusion. (50)

2.4.2.3.1.3 Héparine et autres glycosaminoglycanes

Le rôle de l'héparine ne se limite pas à son effet anti-coagulant car des effets anti-inflammatoires ont aussi été montrés par différentes études. Cependant son utilisation obligatoire comme anti-coagulant lors de la mise sous CEC n'a pas permis d'étudier son effet anti-inflammatoire spécifique au cours de la CEC par manque de témoin négatif. Les effets cités par la suite ont donc été étudiés dans un contexte hors CEC. Les glycosaminoglycanes d'héparine sulfate (Heparin sulphate glycosaminoglycans) en se fixant à la surface des endothéliums peuvent interférer avec les interactions cellulaires en bloquant les sélectines L et P. L'héparine peut aussi se fixer sur certaines intégrines monocytaires empêchant leur interaction avec les ligands des cellules endothéliales. Par ailleurs on a observé une diminution de l'expression des gènes de l'IL1, l'IL6 et du $TNF\alpha$ à la suite de l'administration d'héparine par des monocytes après leur stimulation par l'IFN γ et le LPS. De plus une administration d'héparine préalable à une ischémie puis reperfusion a permis chez des chiens de préserver la contractilité du myocarde (44) (50).

2.4.2.3.1.4 Inhibiteurs de la phosphodiesterase

Tout d'abord il faut noter que l'AMPc est un messager intracellulaire qui dans les myocytes induit une augmentation de l'inotropisme et une diminution de la résistance vasculaire périphérique via une vasodilatation.

Ainsi les inhibiteurs de la phosphodiesterase empêchent la dégradation de l'AMPc par cette dernière ce qui aide à préserver la fonction cardiaque. Des effets anti-inflammatoires ont en plus été démontrés en réduisant la production de IL1 β , TNF α et NO induite par les LPS ainsi qu'en améliorant la fonction systolique chez des lapins suite l'administration de vesnarinome et d'amrinone, des inhibiteurs de phosphodiesterases. L'efficacité per opératoire lors de CEC reste cependant encore à démontrer. (50)

2.4.2.3.1.5 *Anti-oxydants*

Les neutrophiles activés produisent des radicaux libres à action oxydative responsables de nombreuses lésions cellulaires notamment sur les cellules endothéliales au cours d'épisodes d'ischémie-reperfusion. On observe *in vivo* une production d'anti-oxydants tels que l' α -tocophérol (vitamine E) et l'acide ascorbique (vitamine C) et on pourrait se demander si l'administration d'anti-oxydants exogènes pourrait aider à contrôler l'effet délétère de la décharge de radicaux libres observée.

Ainsi il a été montré que l'administration de certaines molécules capable de neutraliser les radicaux libres au cours de la CEC en perfusion intra-veineuse ou dans le fluide de cardioplégie permettaient de limiter la production de radicaux libres. On peut citer le propofol, la L-arginine et le N-acetyl-cystéine (NAC). Le propofol permet au cours de la CEC de réduire la production de lactates, et autres déchets produits à la suite de l'ischémie et on observe une diminution de la production de troponine I lors de la reperfusion, témoin des dommages du myocarde. L'administration de L-arginine dans la cardioplégie, qui est en plus un précurseur du NO, a permis de réduire la production de marqueurs biochimiques de lésions myocardiques et du stress oxydatif et a conduit à une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (qui neutralise les radicaux libres). L'administration intraveineuse de NAC au cours de la CEC a permis de réduire significativement la production de molécules à fort pouvoir oxydatif tels que le H₂O₂ et le HOCl \cdot . Cependant il manque encore des études permettant d'établir des protocoles d'administration de ces molécules montrant un réel bénéfice clinique avec un impact positif sur le pronostic en termes de morbidité et mortalité à la suite de la CEC. (51)

2.4.2.3.1.6 *Anticorps monoclonaux et inhibition du complément*

L'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre certains facteurs du complément tels que le facteur C5 a permis diminuer la concentration sanguine en C5a ce qui a mené à une réduction des complications postopératoires dues à la phase aiguë de la réaction inflammatoire et aux lésions d'ischémie-reperfusion. (50)

2.4.2.3.2 *Non médicamenteux*

2.4.2.3.2.1 *Circuits héparinés*

Comme évoqué plus tôt, les circuits héparinés déclenchent moins la phase d'activation par contact responsable non seulement de l'activation de l'hémostase mais aussi de la phase aiguë de l'inflammation. Ainsi, les circuits héparinés permettent de limiter l'activation du complément, la production de cytokines, de kallikréine, l'activation des leucocytes. Il a été montré que les patients à haut risque mis sous CEC avec un circuit hépariné présentaient moins de défaillances pulmonaires et

rénales que les patients témoins. La dose d'héparine à administrer au patient lorsque le circuit est lui-même hépariné reste actuellement toujours soumise à des débats.

2.4.2.3.2.2 Contrôle du débit de la CEC

La mise en circulation physiologique du sang est pulsatile alors que la plupart des machines à CEC imposent un flux sanguin continu. En effet, historiquement les contraintes techniques ont poussé à utiliser une mise en circulation continue. Actuellement les pompes permettant une mise en circulation pulsatile sont plus faciles d'accès mais étant donné qu'il n'a pas été montré que les débits continus étaient un facteur déclenchant l'activation de la réaction inflammatoire ces derniers restent largement utilisés. Le débat concernant une potentielle supériorité des pompes permettant une circulation pulsatile plus physiologique n'a cependant pas été clos.

2.4.2.3.2.3 Filtres

L'ultrafiltration est largement utilisée chez les enfants. Cela permet en filtrant le sang sur une membrane d'éliminer le filtrat composé d'un excédent de liquide et de molécules en solutions. Elle permet d'enlever les médiateurs inflammatoires et de réduire la charge volumique du fluide après la CEC (48). Il a ainsi été montré que l'ultrafiltration du fluide regagnant l'organisme permettait chez les enfants de réduire l'activation du complément, la libération de cytokines pro-inflammatoires ainsi que les conséquences délétères sur la fonction pulmonaire, hémostatique et hémodynamique. De tels résultats n'ont pas été retrouvés chez des adultes.

2.4.2.3.2.4 Température

Une hypothermie modérée (26-28°C) permet de réduire l'expression des médiateurs de l'inflammation ainsi que la production de NO. Cependant si l'on se concentre sur les taux de morbidité et de mortalité, l'induction d'une hypothermie modérée ne permet pas d'améliorer le pronostic. En effet il semblerait entre autres que les effets délétères du réchauffement de l'organisme pour revenir à une situation normotherme contrebalance les avantages de l'hypothermie.

2.4.2.3.2.5 Modification du circuit de la CEC

La mise en place de circuits miniatures à CEC permettrait de limiter le contact du sang avec les parois du circuit en faveur d'une réduction de la réaction inflammatoire. De tels circuits existent déjà cependant on manque actuellement de preuve de la supériorité clinique de la machine à CEC miniature sur la machine à CEC traditionnelle. (48)

On peut citer par ailleurs la machine à CEC bi-ventriculaire : il s'agit de la technique de Drew-Anderson qui consiste à ne shunter que le cœur mais pas la circulation pulmonaire en mettant des canules à la fois dans l'aorte et l'artère pulmonaire et dans les deux oreillettes. Cela permet de préserver la fonction pulmonaire et de limiter l'activation de plaquettes et de leucocytes dans les poumons. Il a par ailleurs été montré chez ces patients une production moindre en cytokines pro-inflammatoires et plus importante en cytokines anti-inflammatoires ainsi que des complications et des pertes sanguines moins importantes. Ce meilleur pronostic est attribué à la perfusion continue des poumons ce qui permettrait d'éviter les lésions d'ischémie-reperfusion pulmonaires, ainsi qu'à une limitation des traumatismes sanguins induits par le contact avec l'oxygénateur. (50)

2.4.3 Bilan des phénomènes inflammatoires et de leur monitoring possible au cours de la CEC

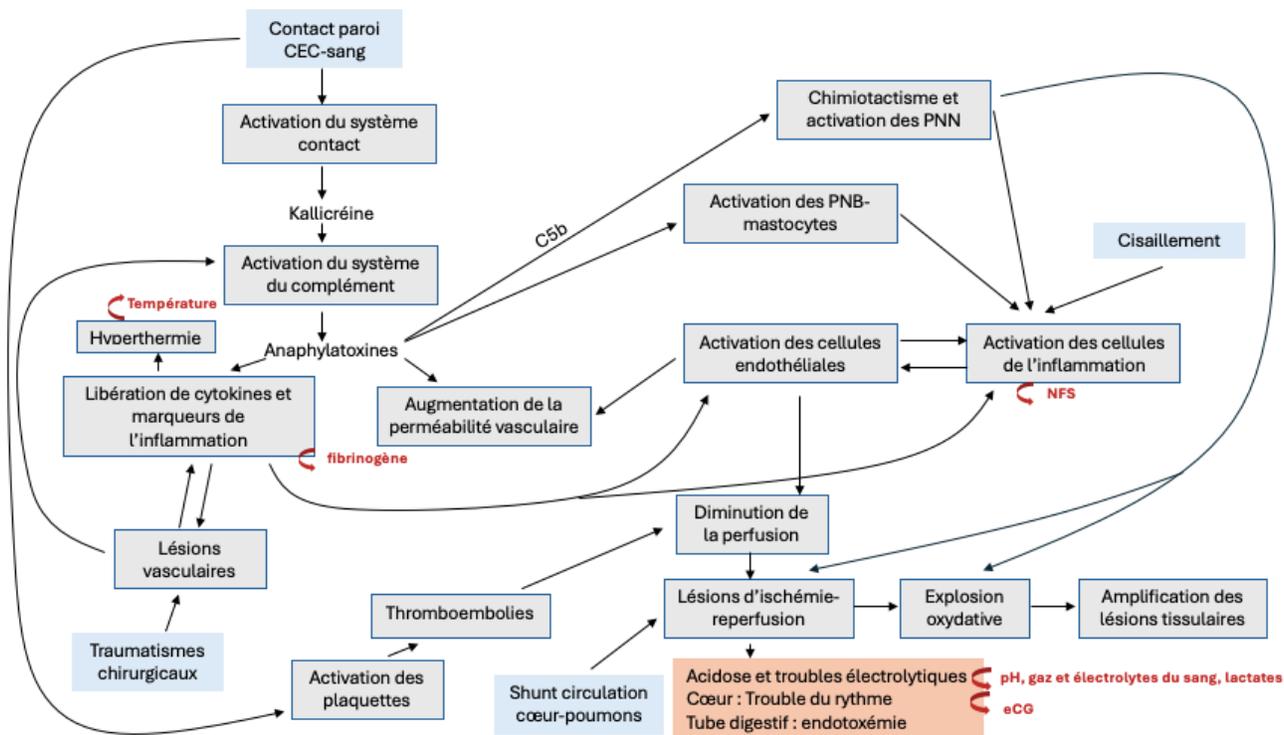


Figure 15 : Modification des paramètres sanguins au cours de la CEC en lien avec l'inflammation et mesures disponibles

Ainsi afin de monitorer la réaction inflammatoire causée par la CEC et la chirurgie cardiothoracique les paramètres suivants sont à surveiller régulièrement : pH sanguin, gaz du sang, NFS, fibrinogène sanguin, lactatémie et température rectale.

2.5 Bilan des paramètres à monitorer dans un contexte de chirurgie cardiaque sous CEC

Phénomène	Examen complémentaire et monitoring
Hémostase	ACT ; fibrinogénémie ; NFS (plaquettes)
Hémodilution	Ht/PT, Na
Traumatisme mécaniques	NFS (numération globulaire, plaquettaire, hémoglobine) ; aspect macroscopique des urines
Inflammatoire	NFS (leucocytes, plaquettes) ; lactatémie ; pH sanguin ; gaz du sang ; rapport alb/PT ; fibrinogénémie ; température rectale

Tableau 3 : Synthèse des différents paramètres accessibles pour monitorer les phénomènes rapportés au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC (troubles de l'hémostase, hémodilution, traumatismes mécaniques, réaction inflammatoire)

Partie 2 : Physiopathologie des complications organiques observées lors de CEC

On fonction des caractéristiques propres de chaque organe on observe des conséquences et lésions variables sur ces derniers au cours et après la CEC. Nous étudierons dans cette partie les complications spécifiques que nous pouvons observer au cours de la CEC sur les différents organes avec leurs conséquences locales et générales et les leviers prophylactiques et thérapeutiques qui peuvent être mis en place afin d'améliorer le pronostic du patient.

1 Conséquences vasculaires

Nous allons dans un premier temps développer la réponse vasculaire que l'on observe au cours de la CEC car cette dernière génère de nombreux impacts organiques différents. En effet, la libération de médiateurs pro-inflammatoires telles que l'histamine et les bradykinines vont conduire à une vasodilatation veineuse et à une diminution de résistance artérielle systémique ce qui va induire une hypotension artérielle systémique et une insuffisance du retour veineux.

Parmi les cytokines libérées lors de la réponse inflammatoire systémique au cours de la CEC on peut citer l'IL6 qui est un puissant inhibiteur de la contraction vasculaire ce qui promeut la vasodilatation. Les cytokines pro-inflammatoires stimulent aussi la production de NO à action vasodilatatrice. En plus de l'IL6, l'IL1 β et le TNF α conduisent à une réduction de l'expression vasculaire des récepteurs α 1-adrenergique (dont l'activation conduit à une vasoconstriction). Par ailleurs on observe une désensibilisation de ces mêmes récepteurs causée par la libération excessive de catécholamines en réponse au barorécepteur. (52)

De plus, les cytokines pro-inflammatoires et la stimulation continue des barorécepteurs sont responsables d'une surréaction du système sympathique central et de l'axe hypothalamo-pituitaire qui libère de grandes quantités d'adrénaline, noradrénaline, cortisol et vasopressine (ADH) allant jusqu'à l'épuisement. On observe ainsi finalement une dépression au niveau de la glande pituitaire de l'hypothalamus, conduisant à une diminution de la production de cortisol et à une insuffisance adrénergique. (44)

Un mécanisme d'adaptation face à l'hypotension est le système rénine-angiotensine-aldostérone. En cas d'hypotension la rénine produite au niveau des reins clive l'angiotensinogène produit par le foie en angiotensine I (AI) elle-même transformé en angiotensine II (AII) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, présente au niveau de l'endothélium pulmonaire. L'AII est une molécule puissamment vasoconstrictrice via son action sur les récepteurs vasculaires ATI. Cependant le shunt pulmonaire ne permet pas la formation d'AII et l'AI est converti en Ang1-7 par l'enzyme de conversion de l'angiotensine II qui est une molécule vasodilatatrice. Ce phénomène est par ailleurs auto-amplifié par la production excessive de rénine en réponse à la faible concentration en AII et la faible pression sanguine. (52)

Ceci explique le syndrome vasoplégique qui est une complication fréquente des chirurgies cardiothoraciques nécessitant une CEC avec une incidence allant de 5 à 44% en fonction des études. Cette vasoplégie généralisée contribue grandement à l'ischémie que l'on retrouve dans de nombreux organes et aux lésions organiques que l'on va retrouver par la suite. Sa gestion est principalement permise par la prévention de l'exacerbation de la réaction inflammatoire systémique, la fluidothérapie, et l'utilisation de molécules vasoconstrictrices.

Ainsi les pressions artérielle et veineuse sont à monitorer au cours de la CEC afin de contrôler son impact sur le système vasculaire.

2 Conséquences cardiaques

Au cours de la CEC, le cœur est à la fois arrêté et court-circuité, c'est-à-dire que non seulement sa fonction est arrêtée mais en plus la circulation coronaire n'est pas maintenue, le myocarde n'est donc plus perfusé. Ainsi le cœur est soumis à une ischémie puis là un phénomène d'ischémie-reperfusion lors du retour à la circulation physiologique. De plus les chirurgies impliquant une CEC font souvent suite à des maladies cardiaques qui ont généralement des conséquences sur la fonction et l'intégrité du myocarde et la chirurgie en elle-même peut générer des lésions au niveau du cœur. Ainsi plusieurs facteurs contribuent à détériorer la fonction cardiaque et en particulier myocardique. Nous nous attacherons dans cette partie à décrire les mécanismes identifiés menant à des lésions et à un dysfonctionnement cardiaque à la suite de la mise sous CEC.

2.1 Lésions de d'ischémie-reperfusion

Les lésions d'ischémie-reperfusion myocardiques font partie des complications les plus communes faisant suite à une opération à cœur-ouvert avec une incidence allant de 8 à 15%. L'ischémie-reperfusion est le principal mécanisme identifié comme responsable des lésions et du dysfonctionnement cardiaque. Le shunt du cœur se fait en clampant l'aorte en aval du départ des artères coronaires. Ces dernières ne sont donc pas perfusées lors de la mise sous CEC. Il a été montré par Egan et son équipe (53) que chez les animaux ayant subi une CEC avec un clamage aortique on observait une augmentation significative de l'expression d'ARNm codant pour les aquaporines dans le myocarde. Ces protéines forment des canaux permettant le passage d'eau par mouvement osmotique à travers la membrane plasmique des cardiomyocytes. Ceci conduit à un œdème myocardique et à une augmentation des marqueurs de l'apoptose cellulaire (protéine caspase 3). Plusieurs études ont tenté d'élucider la physiopathologie de ces lésions d'ischémie-reperfusion dont nous allons expliquer les mécanismes.

L'ischémie consécutive à la perte de perfusion myocardique conduit à une diminution des stocks d'ATP et un dérèglement de l'homéostasie du calcium. C'est ce dernier qui lors de son entrée cyclique dans la cellule permet la contraction du myocyte avant d'être éjecté via des pompes en dehors de la cellule ou dans le réticulum sarcoplasmique, son lieu de stockage. Les pompes ATPases permettant l'expulsion du calcium vers ces compartiments sont moins efficaces en cas d'ischémie limitant la régénération de l'ATP ce qui conduit à une accumulation intracellulaire de calcium. Lors de la reperfusion on observe une réoxygénation du myocarde et un apport soudain en énergie qui combiné à la concentration cellulaire élevée en calcium conduit à une hyper-contraction du myocarde pouvant entraîner un dysfonctionnement des myocytes et une rupture de leur membrane plasmique.

Un autre mécanisme mis en évidence concerne les mitochondries. Ces dernières présentent un Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale (PTPM) qui est fermé en conditions physiologiques. Ces pores restent fermés au cours de l'hypoxie mais lors de la réoxygénation, la libération massive de molécules oxydatives conduit à une ouverture de ces pores ce qui induit une perturbation du gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane mitochondriale qui est nécessaire à la fonction de cet organite. Il a été montré que si l'ouverture se limitait à 10% de pores de la membrane mitochondriale, la cellule tendait à retrouver sa fonction sans séquelle tandis que quand on dépasse 50% de la

membrane mitochondriale cela aboutissait à la nécrose ou à l'apoptose de la cellule concernée à l'origine de lésions irréversibles du myocarde. (54)

A ces deux mécanismes observés en particulier au niveau des cardiomyocytes on peut ajouter les mécanismes connus des lésions d'ischémie-reperfusion avec l'activation de la voie anaérobie, la production de lactates et autres métabolites qui s'accumulent en milieu intracellulaire à l'origine d'une acidose et d'une hyperosmolarité générant un œdème cellulaire, ainsi que la production intense de radicaux libres cytotoxiques lors de la reperfusion.

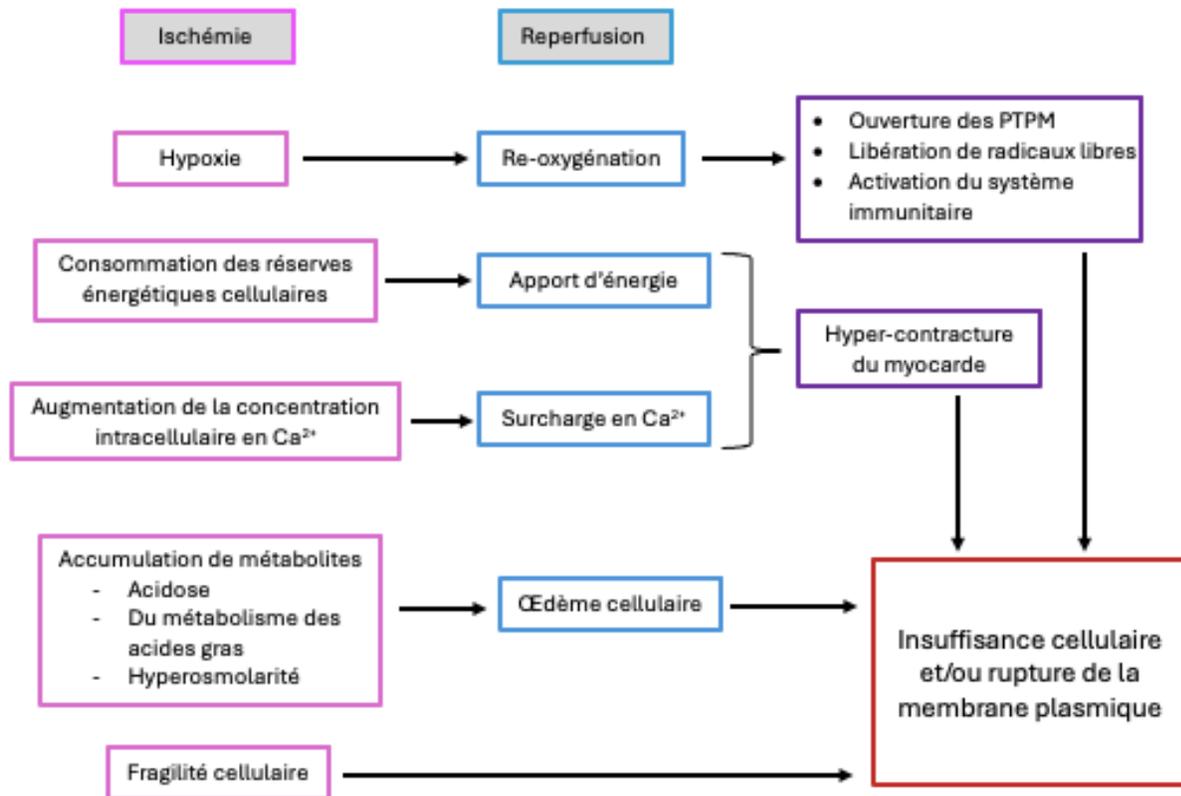


Figure 16 : Schéma bilan des mécanismes d'ischémie-reperfusion du cœur au cours de la CEC (traduit de l'anglais (54))

Il a été montré que les lésions myocardiques d'ischémie-reperfusion ont pour conséquences une douleur intermittente et peut être suivie d'un choc et d'une insuffisance cardiaque sévère ce qui contribue à la morbidité et à la mortalité observée chez les patients en postopératoire. (55)

Par ailleurs, la contraction cardiaque est aussi un facteur à prendre en compte dans la perfusion de cet organe : c'est lors de la diastole qu'il peut être perfusé alors que lors de la systole le sang contenu dans les vaisseaux tend à être éjecté. En cas de fibrillation ventriculaire par exemple, le cœur ne passe pas un laps de temps suffisant en diastole pour permettre une perfusion correcte alors que la consommation en dioxygène est augmentée, ceci favorise l'hypoxie ce qui rend encore plus difficile le retour à une fonction cardiaque normale avec un rythme sinusal. Sans aller jusqu'à parler de fibrillation ventriculaire, la tachycardie observée fréquemment à la suite d'une chirurgie cardiaque avec CEC concourt à une diminution de l'apport du myocarde en dioxygène par la circulation coronaire ce qui

favorise le maintien d'une hypoxie myocardique même après la reprise de la fonction cardiaque et concourt à la morbidité observée. (56)

2.2 Effets néfastes de la réaction inflammatoire systémique

Comme expliqué plus haut, on observe une réaction inflammatoire systémique au cours de laquelle a lieu une activation des plaquettes et des leucocytes. Ces cellules viennent former des micro-occlusions vasculaires au niveau du myocarde et si on rajoute à cela une diminution de la vasodilatation vasculaire consécutive à la baisse de production de NO (par effet cytotoxique des radicaux libérés par le phénomène d'ischémie-reperfusion locale) cela conduit à une diminution la perfusion myocardique après avoir retiré le clamp aortique. La déficience à NO contribue par ailleurs à la genèse d'un milieu pro-thrombotique et pro-inflammatoire ce qui amplifie le phénomène de non-reperfusion.

Par ailleurs, les médiateurs inflammatoires ont un effet inhibiteur direct sur la contraction des cardiomyocytes et contribuent à la formation d'un œdème qui conduit à une diminution de la compli-ance ventriculaire et donc à une perte partielle de la fonction systolique. En effet le complément, les cytokines pro-inflammatoires, les endotoxines et la thrombine libérées conduisent à une activation des cellules endothéliales et des leucocytes à l'origine d'un œdème par fuite de fluide des vaisseaux vers le milieu extravasculaire. (44)

La réaction inflammatoire systémique contribue donc à l'hypoxie du myocarde mais aussi aux lésions vasculaires et à la formation d'un œdème myocardique qui diminue sa capacité de contraction.

2.3 Monitoring des effets de la chirurgie sous CEC sur la fonction cardiaque

Afin de surveiller l'effet de la CEC et de la chirurgie sur la fonction cardiaque que ce soit en per opératoire ou en postopératoire, les paramètres suivants sont à monitorer : eCG, paramètres cliniques (fréquence et rythme cardiaque, présence de bruits surajoutés, temps de recoloration capillaire et aspect des muqueuses) et paramètres cardiaques et sanguins fonctionnels (hématocrite, pression artérielle et veineuse, pH du sang, électrolytiques sanguins, gaz du sang). La réalisation d'échocardiographie permet par ailleurs d'évaluer les modifications morphologiques et dynamiques du cœur.

De plus, étant donné que la CEC prend en charge la fonction cardio-pulmonaire lorsqu'elle est mise en route, d'autres paramètres sont à surveiller afin de s'assurer qu'elle remplit bien sa fonction d'oxygénation et de mise en circulation du sang et que les paramètres sanguins sont stables. Ainsi des mesures fréquentes des gaz du sang artériels, du pH, des électrolytes sanguins, de l'hématocrite, des pressions sanguines artérielle et veineuse centrale sont à réaliser. Les paramètres de la CEC tels que le débit sont à ajuster en fonction des paramètres sanguins. Ainsi le débit de la CEC compris en général entre 60 et 100 mL/kg/min (75 mL/kg/min en moyenne) est à ajuster afin de maintenir PaO₂ supérieure à 100 mmHg, une PaCO₂ inférieure à 40 mmHg, un pH sanguin entre 7,38 et 7,42, un potassium entre 4,5 et 5,5 mmol/L, une saturation veineuse en O₂ de 65 à 75%, et une PAM de 50 à 60 mmHg. Par ailleurs un hématocrite supérieur à 25% ainsi qu'un ACT supérieur à 400 sec sont à atteindre afin d'assurer une bonne oxygénation des tissus et une fluidité du sang nécessaire à sa mise en circulation par la CEC. (57, p. 84)

2.4 Options thérapeutiques et prophylactiques

2.4.1 *Contrôle de la réaction inflammatoire systémique*

Les moyens préventifs et thérapeutiques déjà évoqués pour réduire l'ampleur de la réaction systémique inflammatoire peuvent aider à limiter son effet néfaste sur le myocarde et la fonction cardiaque. Parmi ceux-ci on peut citer toutes les innovations concernant la machine à CEC en elle-même (parois moins thrombogènes, oxygénateur à membrane, filtres à leucocytes) et l'emploi de certaines molécules limitant la réaction inflammatoire. Notons tout de même que l'emploi des corticoïdes n'a pas montré de réduction significative dans la réduction de la morbidité et mortalité en lien avec la fonction myocardique post-CEC. (54)

2.4.2 *Contrôle de la consommation myocardique en dioxygène*

L'hypoxie résulte d'un déséquilibre entre consommation et apport en dioxygène. Ainsi, un contrôle des trois principaux paramètres déterminant la consommation myocardique en dioxygène permet de limiter les lésions d'ischémie. Il s'agit de la fréquence cardiaque, de la contractilité cardiaque et de la tension développée au sein du myocarde. Ainsi, la vidange et l'arrêt du cœur permettent de réduire la consommation myocardique en dioxygène et ont un effet cardioprotecteur. Une diminution de la température du cœur à 22°C via l'administration de soluté de cardioplégie à basse température permet aussi de réduire la consommation myocardique en dioxygène. (54)

2.4.3 *Conditionnement du myocarde*

Il a été montré expérimentalement sur un modèle canin qu'un conditionnement du myocarde à l'hypoxie-reperfusion par l'application avant ou après la CEC de courtes séquences d'arrêt de la perfusion, suivies d'une reperfusion permettait de réduire les lésions d'ischémie-reperfusion. Cependant cette technique est très peu appliquée en pratique car les cliniciens sont réticents au fait de soumettre un myocarde présentant généralement des lésions préexistantes sur un patient souffrant déjà d'insuffisance cardiaque à des épisodes supplémentaires d'ischémie. (54)

2.4.4 *Rôle des agents anesthésiques*

Il semblerait que l'emploi de certains agents anesthésiques tels que le propofol, le sévoflurane ou la morphine, administrés avant, pendant ou après la CEC permette de réduire les effets délétères des lésions myocardiques d'ischémie-reperfusion avec une diminution de la production en troponine T, marqueur de souffrance myocardique. Cependant nous manquons actuellement d'étude inéquivoque et reproductible qui permette d'affirmer que ces agents anesthésiques permettent significativement d'améliorer le pronostic des patients avec une diminution de la morbidité et de la mortalité dues aux lésions myocardiques d'ischémie-reperfusion. (54)

3 Conséquences pulmonaires

De même que pour le cœur, lors du déclampage aortique et du sevrage de la CEC, les poumons jusque-là shuntés reçoivent soudainement un apport sanguin contenant de nombreuses cellules et médiateurs de l'inflammation activés (37). Ainsi, une insuffisance pulmonaire consécutive à chirurgie cardiaque associée une CEC est une complication postopératoire fréquente qui a pour conséquence

de prolonger la durée de la ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation et d'augmenter la morbidité. Différentes lésions pulmonaires peuvent être observées en lien avec des mécanismes physiopathologiques qui peuvent se cumuler et que nous allons détailler par la suite. (58)

3.1 Atélectasie

3.1.1 Physiopathologie

Il s'agit de la complication la plus communément retrouvée à la suite d'une mise sous CEC avec 70% des patients présentant une atélectasie après une CEC, bien qu'elle ne soit pas toujours clinique. En effet, les poumons n'étant plus perfusés ni ventilés durant la mise sous CEC, ils s'affaissent et lors de la reprise de la ventilation il subsiste un degré variable d'atélectasie allant de la micro-atélectasie sans conséquence clinique et observable uniquement à la radiographie au collapsus complet d'un lobe pulmonaire.

Des facteurs ont été identifiés comme prédisposant à l'atélectasie pulmonaire post-CEC chez l'homme, parmi ceux-ci on peut citer le tabagisme, l'obésité, une congestion pulmonaire (consécutives à une insuffisance cardiaque ou à un œdème pulmonaire). Cependant il faut aussi noter que d'autres paramètres interviennent au cours des interventions chirurgicales nécessitant une mise sous CEC qui peuvent favoriser cette atélectasie. Parmi ceux-ci on peut citer la thoracotomie, l'ouverture de la cavité pleurale avec perte du vide pleural et donc de la pression négative, l'épanchement pleural et le pneumothorax qui peuvent suivre la chirurgie cardio-thoracique. Il est impossible actuellement de dissocier l'effet propre de la CEC sur l'atélectasie de l'effet de ces actes chirurgicaux.

3.1.2 Conséquences sur la fonction pulmonaire

L'atélectasie affecte négativement la fonction pulmonaire en conduisant à une diminution du volume courant, de la compliance pulmonaire, du gradient de pression entre le milieu aérien et sanguin ce qui diminue la capacité d'oxygénation du sang par les poumons. Les conséquences cliniques qui peuvent être observées chez les patients humains sont les suivantes : diminution de la saturation artérielle en dioxygène en-dessous de 98%, augmentation des bruits respiratoires à l'auscultation (craquements et bruits surajoutés), polypnée. Cependant la radiographie reste l'examen complémentaire de choix pour évaluer l'étendue des lésions d'atélectasie pas toujours identifiable via les conséquences cliniques.

Par ailleurs l'atélectasie altère les capacités d'évacuation des sécrétions pulmonaires ce qui prédispose les patients à des surinfections et à des pneumonies. On observe aussi que les portions de parenchyme atélectasiées présentent plus de lésions microvasculaires au niveau de l'endothélium le tout associé à une augmentation des fuites protéiques et de la perméabilité vasculaire. Ainsi l'atélectasie diminue non seulement les échanges gazeux mais favorise aussi l'inflammation du parenchyme pulmonaire, ce qui peut influencer dans le syndrome respiratoire aigu que nous allons étudier par la suite. (59)

3.1.3 Prévention

Il existe à ce jour peu de moyens de prévention de l'atélectasie pulmonaire lors de chirurgie nécessitant une CEC. En effet, différentes études mises en place pour étudier l'effet du maintien d'une respiration mécanique ont montré des résultats décevants avec pour la plupart une absence de réduction

de l'atélectasie pulmonaire. Par ailleurs, lors de thoracotomie, éviter l'ouverture de la cavité pleurale permet d'éviter un certain nombre de complications en lien avec l'atélectasie dont le pneumothorax, cependant en fonction de la nature de l'intervention chirurgicale il n'est pas toujours possible d'éviter l'incision de la plèvre.

3.1.4 *Traitement*

Il a été montré sur des modèles porcins par Magnusson et son équipe (60) que la reprise d'une respiration artificielle en fin de CEC permet de limiter l'atélectasie pulmonaire post-CEC ce qui permet d'augmenter la compliance pulmonaire. L'application de pression pulmonaire positive à la fin de l'expiration, d'un large volume tidal (12-15 ml/kg) et d'une pression expiratoire positive modérée (5-8 cm de H₂O) durant une durée adéquate (4-8 heures) permettaient d'améliorer l'oxygénation pulmonaire, la compliance pulmonaire et le gradient alvéolo-artériel dans les poumons. (59)

3.2 *Syndrome respiratoire aigu*

Lors de chirurgie cardiaque mettant en œuvre une CEC, on observe fréquemment des poumons présentant une congestion diffuse, avec un œdème interstitiel et intra-alvéolaire et une atélectasie hémorragique ; le tout associé à la présence importante de PNN dans la lumière des vaisseaux pulmonaires et à un œdème intracellulaire des cellules endothéliales. Ceci est très évocateur du syndrome respiratoire aigu.

3.2.1 *Définition*

Il s'agit d'une lésion pulmonaire qui se définit par la concomitance de plusieurs critères cliniques : l'apparition aiguë d'une infiltration pulmonaire bilatérale ayant pour conséquence une ischémie sans mise en évidence d'une cause hydrostatique ayant généré un œdème pulmonaire. Cette lésion prend une part importante dans la mortalité et la morbidité observées chez les patients humains hospitalisés en soins intensifs à la suite d'une mise sous CEC (61). En effet le syndrome respiratoire aigu, bien que rare (1-2 % des patients) conduit à une mortalité élevée avec 92% des patients atteints de ce syndrome qui en décèdent à la suite d'une défaillance multi-organique. (62)

3.2.2 *Physiopathologie*

Plusieurs mécanismes sont responsables de l'altération de la fonction pulmonaire observée à la suite de la mise sous CEC, on peut citer les lésions dues à la réponse inflammatoire systémique et surtout les lésions de reperfusion pulmonaire qui y contribuent en grande partie. En effet il a été montré que le maintien d'une perfusion artérielle pulmonaire au cours de la CEC permettait de réduire les lésions pulmonaires. Nous expliquerons donc pas la suite en détails les différents mécanismes liés à la réactions systémique inflammatoire et à la reperfusion pulmonaire qui conduisent aux lésions de poumon aigu. (44)

3.2.2.1 *Micro-embolies*

Plusieurs mécanismes sont considérés dans la lésion de poumon aigu à la suite d'une CEC. Le premier facteur identifié comme impliqué dans cette lésion est la formation de micro-embolies due à l'agrégation de débris cellulaires (leucocytes, plaquettes et hématies) et protéiques dénaturés par le passage dans la CEC. En effet, l'arrêt de l'utilisation d'oxygénateurs à bulles dénaturant les protéines

et l'introduction d'un filtre dans la machine à CEC limitant la réintroduction dans la circulation de ces particules formant des embolies a permis de réduire drastiquement les micro-embolies pulmonaires sans toutefois les faire disparaître. Ceci est dû au fait que certaines micro-embolies (de taille inférieure à 40 μm) franchissent ces filtres et que certains embolies se forment dans la circulation du patient et non pas dans le circuit de la CEC. Les micro-embolies qui viennent s'arrêter au niveau du réseau capillaire pulmonaire contribuent à ralentir le flux sanguin et à l'ischémie du parenchyme pulmonaire. (59)

3.2.2.2 Activation du complément

Comme détaillé plus haut, on observe une activation du complément via une cascade de réactions qui s'amplifie et s'autoentretient à la suite du contact du sang avec les parois non biologiques du circuit de la CEC. Cette activation du complément se fait non seulement via les voies alterne et classique du complément mais aussi à la suite de l'administration de protamine en fin de CEC. L'anaphylatoxine C5a ainsi formée a une activité chimiotactique et activatrice importante sur les PNN. On observe alors dans les poumons une margination importante des PNN qui sont présents en grand nombre dans les artérioles pulmonaires et adhèrent aux parois capillaires, séquestrés dans la vascularisation pulmonaire.

Ainsi Chenoweth et al ont démontré via une étude sur 15 patients humains qu'il existait une corrélation entre la durée de la mise sous CEC, l'augmentation de la concentration sanguine en anaphylatoxine C3a et les défaillances organiques post-CEC. Ils n'ont cependant pas pu démontrer d'augmentation significative de la concentration sanguine en anaphylatoxine C5a au cours de la CEC (63). Ceci ne signifie pas qu'il n'y a pas d'augmentation de la concentration de l'anaphylatoxine C5a qui est très difficile à détecter car elle se lie fortement aux PNN chez l'homme.

3.2.2.3 Réponse inflammatoire

Dans un contexte d'hypoxie, d'hémorragie, de lésion d'hypoxie-reperfusion, de circulation sanguine d'endotoxines on observe une activation des PNN préférentiellement dans le parenchyme pulmonaire qui libèrent par la suite des radicaux libres et des protéases à l'origine de lésions du parenchyme pulmonaire. (62)

En effet, les poumons présentent un réseau capillaire particulier qui joue un rôle dans la séquestration des leucocytes. Les macrophages alvéolaires facilement activés libèrent de nombreux médiateurs inflammatoires tels que le $\text{TNF}\alpha$, l'IL6 et l'IL8 ce qui cause des lésions au niveau des endothélia vasculaires et alvéolaires et favorise l'activation et l'accumulation de leucocytes d'origine sanguine dans le parenchyme pulmonaire. Ainsi, le $\text{TNF}\alpha$ et la NO synthétase induisent une augmentation de la perméabilité vasculaire et un dysfonctionnement de la barrière pulmonaire (62). L'IL6 induit aussi des lésions pulmonaires en augmentant la perméabilité vasculaire dans les poumons. Finalement le $\text{TNF}\alpha$ joue un rôle majeur dans l'adhésion et l'activation des PNN quittant le système sanguin pour gagner le parenchyme pulmonaire à l'origine d'une décharge oxydative.

Il a ainsi été observé que les PNN séquestrés dans les poumons après le déclampage aortique ont une activité oxydative bactéricide importante via la libération de radicaux libres, on peut ajouter à cela la libération de métabolites de l'acide arachidonique comme le leucotriène B4 qui augmentent la perméabilité vasculaire. Il a été montré par Tonz et son équipe qu'il y avait une corrélation positive entre la séquestration des PNN dans les capillaires pulmonaire, leur activité (mesurée par la production

d'élastase) et la détérioration de la fonction pulmonaire (mesurée par l'index respiratoire et le shunt pulmonaire). (64, 65)

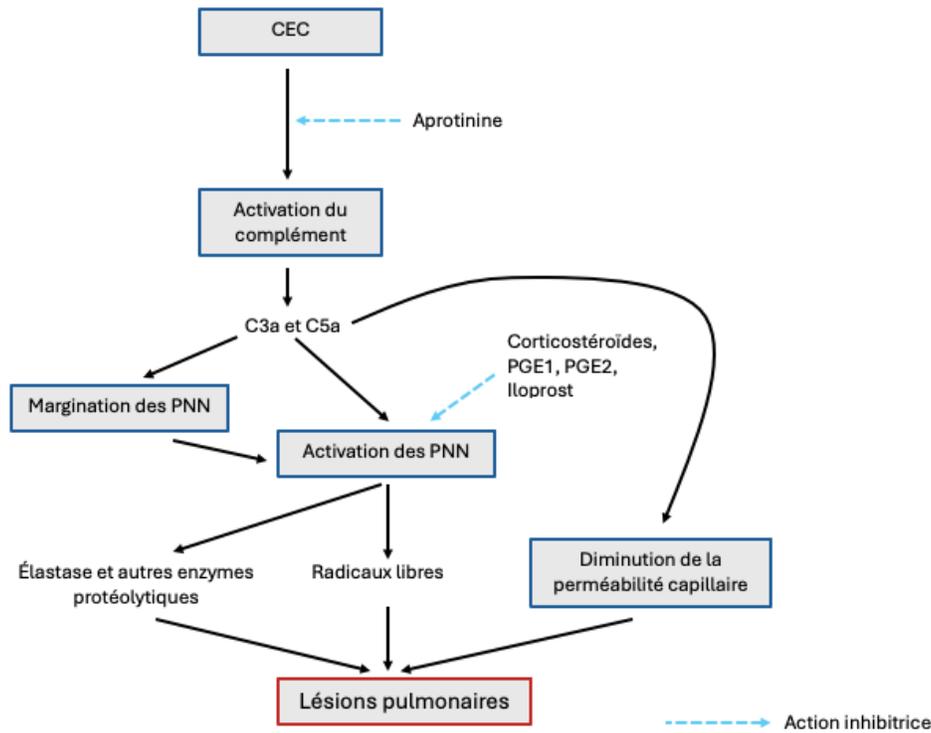


Figure 17 : Mécanismes initiés par la CEC à l'origine des lésions pulmonaires (traduit de l'anglais (64, 65))

Par ailleurs, les plaquettes activées dans le circuit de la CEC libèrent du thromboxane dont la concentration systémique augmente au cours de la CEC. Ceci conduit à une vasoconstriction à l'agrégation plaquettaire. Il a été montré que la production de thromboxane avait lieu notamment dans les poumons et que ce dernier était impliqué dans l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire et les lésions pulmonaires observée à la suite de la CEC (66).

À cela on peut rajouter l'effet de la transfusion de sang allogénique qui dans un contexte de CEC contribue à la réaction inflammatoire systémique, à l'activation des cellules endothéliales et finalement à l'insuffisance pulmonaire observée à 24h postopératoires. Ainsi Nishith et son équipe ont montré que la transfusion de sang allogénique chez un modèle porcin conduisait à une réduction de l'élasticité pulmonaire, à une augmentation du taux de protéines dans le fluide de lavage broncho-alvéolaire, à des lésions histologiques montrant une inflammation du parenchyme pulmonaire avec une infiltration macrophagique, à une activation plaquettaire, et une déplétion des lymphocytes T ainsi qu'à une activation de l'endothélium (67).

3.2.2.4 Ischémie du parenchyme pulmonaire

Durant la CEC, la circulation artérielle pulmonaire et la ventilation sont stoppées, à l'origine d'une hypoxie pulmonaire qui peut participer aux lésions d'ischémie-reperfusion des poumons. Assez peu d'études ont été menées afin d'établir le lien entre l'arrêt de la perfusion et de la ventilation pulmonaire au cours de la CEC et les lésions pulmonaires observées en postopératoire. Cependant l'hypoxie

pulmonaire qui résulte de l'arrêt de la circulation pulmonaire semble jouer un rôle dans le syndrome d'inflammation aigue car lorsque les poumons sont perfusés au cours de la CEC (via le rajout d'une canule dans l'artère pulmonaire) on observe un meilleur gradient alvéolo-artériel en dioxygène, un meilleur rapport PaO_2/FiO_2 en postopératoire (24-48h). En parallèle on observe une diminution des neutrophiles et des cytokines pro-inflammatoires ainsi que des lésions histologiques moins importantes (altération de la paroi alvéolaire moindre et diminution de l'œdème interstitiel). Cependant, en 2018 une méta-analyse des différentes études publiées sur le sujet n'a pas montré de preuve significative de la supériorité de la perfusion pulmonaire au cours de la CEC en termes de survie et de pronostic. Ce manque de preuve peut être attribué au peu d'études et de sujets inclus dans les études et d'autres études pourraient être menées pour étudier les conséquences de l'hypoperfusion pulmonaire au cours de la CEC en termes de morbidité et de mortalité. (68, 69)

3.2.2.5 Hémodilution

L'hémodilution induite par le priming du sang avec des colloïdes isotoniques conduit à une diminution de la pression oncotique qui peut participer à la formation d'œdème notamment pulmonaire. Il a cependant été montré qu'il fallait une diminution d'au moins 50% de la pression oncotique pour observer une fuite capillaire pulmonaire significative ce qui n'est pas le cas au cours de la mise sous CEC.

3.2.3 Conséquences

3.2.3.1 Augmentation de la pression artérielle pulmonaire

Le syndrome respiratoire aigue contribue à une augmentation de la pression artérielle pulmonaire avec une stase et un ralentissement du débit sanguin dans les poumons. Nous détaillerons les facteurs qui peuvent mener à une hypertension artérielle pulmonaire qui est une complication connue lors de mise sous CEC par la suite dans une partie dédiée.

3.2.3.2 Œdème pulmonaire

La perte de perméabilité capillaire et la stase conduisent à une fuite vasculaire et donc à un œdème pulmonaire non cardiogénique plus ou moins sévère. On observe en conséquence une augmentation des fluides intra-alvéolaires, de la résistance vasculaire pulmonaire, du shunt intra-pulmonaire et de l'hypoxie. Une pression ventriculaire gauche normale permet d'exclure la cause cardiogénique de cet œdème pulmonaire. Le principal mécanisme identifié comme responsable de cet œdème pulmonaire étant l'activation du complément (via le circuit mais aussi via une réaction d'hypersensibilité de type I pouvant être induite par la protamine). De plus, une réaction à la suite d'une transfusion peut concourir à l'activation du complément avec la formation d'anticorps, nous ne détaillerons pas ce type de réaction car au cours de notre étude les porcs ne recevront que du sang autologue.

Par ailleurs l'augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire et l'œdème en résultant conduisent à une inactivation et à une diminution du surfactant produit par lésion des pneumocytes de type II. Ceci diminue l'élasticité du parenchyme pulmonaire ayant pour conséquence une diminution de la fonction pulmonaire et qui peut contribuer à une hypoxie (44).

Afin de surmonter l'insuffisance pulmonaire qui est due à l'œdème pulmonaire, l'application d'une pression positive de ventilation peut être recommandée. Un soutien du système cardiovasculaire via une transfusion et des inotropes positifs est aussi favorable au maintien de l'oxygénation sanguine. En dernier recours, il est possible chez l'humain de mettre en place une oxygénation extracorporelle via une membrane d'oxygénation.

3.2.3.3 Bronchospasme aigu

Des bronchospasmes sévères et aigus lors de l'arrêt de la CEC ont été rapportés chez des patients humains qui seraient causés par l'anaphylatoxine C5a. Une réaction allergique aux antibiotiques ou à la protamine peut aussi être impliquée et des molécules augmentant la libération d'histamine telles que la morphine peuvent exacerber ce phénomène.

Lors de bronchospasme, il faut maximiser l'oxygénation pulmonaire en augmentant la pression partielle en dioxygène à 100% avec une ventilation manuelle générant une inspiration rapide et une expiration lente limitant le piégeage de l'air dans les poumons. Il est parfois nécessaire de remettre le patient sous CEC afin de maintenir une oxygénation sanguine suffisante. Une fois l'obstruction mécanique et le pneumothorax exclus, le traitement spécifique du bronchospasme consiste en l'administration de β 2-agonistes (albutérol, métaprotérérol) via la sonde trachéale. En cas d'absence de réponse, des bolus d'adrénaline peuvent être administrés. En dernier recours des stéroïdes peuvent être administrés bien que moins efficaces. La kétamine par son action bronchodilatatrice peut présenter un avantage en potentialisant l'activité de l'adrénaline sur les voies respiratoires. L'action préventive d'antihistaminique peut limiter le bronchospasme par réaction d'hypersensibilité mais n'a pas montré d'efficacité en traitement curatif.

3.2.3.4 Conséquences systémiques liées à la fonction métabolique des poumons

Les poumons sont un carrefour métabolique en activant et inactivant des prostaglandines, en activant l'angiotensine I, en inactivant d'autres molécules telles que la sérotonine et des bradykinines et en éliminant certaines molécules telles que noradrénaline. Une étude suggère ainsi que l'hypertension systémique qui peut être observée en post-CEC peut être en partie due à la diminution de la clairance pulmonaire de la noradrénaline (70).

Par ailleurs, le pH sanguin est lié avec à la fonction pulmonaire. L'hypoxie aigue générée par l'insuffisance pulmonaire sévère peut conduire à une dérégulation de l'homéostasie conduisant à une défaillance multi-organique causant en général la mort du patient. En effet l'insuffisance respiratoire peut causer dans les premiers stades du syndrome respiratoire aigu une acidose respiratoire qui peut être amplifiée par la suite par une acidose métabolique survenant à la suite de l'hypoxie et à la défaillance multi organique venant assombrir considérablement le pronostic vital.

3.2.4 Prévention et traitement

3.2.4.1 Maintien de la perfusion et ventilation pulmonaire au cours de la CEC

Après avoir constaté que l'inflammation pulmonaire était aggravée par l'ischémie pulmonaire générée par le shunt de la circulation pulmonaire, Regina et all ont étudié l'effet de la perfusion et de la ventilation pulmonaire au cours de la CEC sur les lésions du parenchyme pulmonaire visibles en postopératoire immédiat. En effet, lors de mise sous CEC les poumons perdent leur perfusion principale

permise par l'artère pulmonaire et la perfusion pulmonaire n'est assurée que par les artères bronchiques dont le débit est de plus diminué passant de 4,8% à 1% du débit sanguin total. Il est de plus décrit que les lésions de reperfusion pulmonaire sont une dominante pathologique dans les complications postopératoires à la suite d'une CEC. Dans cette optique l'équipe de Regina a mis en place une CEC classique ou une CEC bi ventriculaire permettant de shunter uniquement le cœur mais pas les poumons sur des porcs. Un groupe témoins subissant uniquement une sternotomie sans avoir recours à la CEC est aussi inclus dans l'étude. Ils ont ainsi pu montrer que le maintien de la perfusion sanguine et d'une ventilation pulmonaire mécanique au cours de la CEC permettait d'atténuer les signes histologiques précoces d'inflammation pulmonaire. Ils ont obtenu chez le groupe soumis à une perfusion et ventilation une diminution du rapport PO_2/FiO_2 indice d'une réduction de l'hypoxie et des lésions histologiques moins sévères (moins d'extrusion du surfactant dans l'espace alvéolaire, moins d'amincissement du septum alvéolaire, moins d'infiltration de PNN dans le parenchyme pulmonaire). Le maintien de la ventilation mécanique permettrait en plus du maintien de l'oxygénation et de la fonction pulmonaire de limiter l'atélectasie et les lésions qu'elle génère. Cependant le suivi ne s'est réalisé qu'en postopératoire immédiat (dernières analyses 3h après l'arrêt de la CEC) et n'a pas pu évaluer l'effet du maintien de la fonction pulmonaire à plus long terme. De plus, l'absence d'arrêt de la pompe cardiaque ne permet pas de prendre en compte ce paramètre qui augmente fortement la production de médiateurs inflammatoire impliqués dans le syndrome respiratoire aigu et l'inflammation pulmonaire (58).

Il faut cependant relever que des études ont montré que l'utilisation prolongée de la ventilation mécanique a aussi des effets néfastes avec des pneumonies, une réaction inflammatoire systémique et un défaillance multi-organique qui pouvaient lui être associée.
(62)

3.2.4.2 Prévention de la circulation d'embolies

Les filtres placés en fin de circuit de la CEC permettent d'éviter la mise en circulation d'agrégats formés par le contact avec les parois thrombogéniques de la CEC qui peuvent d'une part former des micro-embolies dans les poumons et d'autre part participer à l'activation de réponse inflammatoire aiguë.

Les oxygénateurs à membrane sont moins traumatiques que les oxygénateurs à bulles qui induisent des dommages protéiques et cellulaires aux composés du sang à l'origine de la formation d'agrégats et d'embolies. Il a ainsi été montré que les oxygénateurs à membrane induisent significativement moins de risque de micro-embolisation, d'occlusion capillaire, de thrombocytopenie, d'hémolyse, d'activation leucocytaire et du complément et de séquestration leucocytaire dans le parenchyme pulmonaire. (71, 72)

3.2.4.3 Autres précautions

L'hémodilution modérée permet de préserver le surfactant tandis que le fait de renoncer au recours au sang homologue pour le priming et la transfusion permet de ne pas exacerber la réaction inflammatoire. Ces deux pratiques contribuant ainsi à la préservation de la fonction pulmonaire.

Limiter la distension ventriculaire gauche et la distension vasculaire pulmonaire permet de limiter la pression sanguine pulmonaire et ainsi les hémorragies et œdèmes pulmonaires.

Par ailleurs limiter la durée de la CEC et du clamage aortique ainsi les traumatismes chirurgicaux produisant des médiateurs inflammatoires permet de réduire les lésions pulmonaires à la suite de la CEC.

3.2.4.4 Traitement médical

3.2.4.4.1 Stéroïdes

Il n'a pas été montré que l'administration de corticostéroïdes permette de réduire significativement les lésions pulmonaires à la suite d'une CEC.

3.2.4.4.2 Prostaglandines

Les prostaglandines ont une action inhibitrice de l'activation des plaquettes. Il a été montré sur des chiens que la prostaglandine PGI_2 permettent de limiter la formation de fibrine, l'activation des leucocytes et la formation de micro-agrégats plaquettaires dans les artérioles pulmonaires sans générer d'hypotension significative. (73)

3.2.4.4.3 Aprotinine

L'aprotinine comme décrit plus haut inhibe la réaction inflammatoire aigue en limitant la formation du kininogène et des bradykinines, elle permet en plus de limiter l'agrégation plaquettaire et d'inhiber la fibrinolyse. Une étude menée en 2005 a ainsi montré que l'administration pulmonaire d'aprotinine au cours de chirurgie nécessitant une CEC avait un effet protecteur vis-à-vis des lésions pulmonaires observées à la suite de la CEC avec une diminution significative de marqueurs de l'inflammation pulmonaire (numération leucocytaire et molécule du complément C4) (74) (59). De même une autre étude a montré chez l'être humain une diminution significative de marqueurs de l'inflammation et du nombre de PNN retrouvés dans le parenchyme pulmonaire pour le groupe traité avec de l'aprotinine par rapport au groupe témoin (75). L'aprotinine a donc un effet protecteur vis-à-vis des lésions pulmonaires d'ischémie-reperfusion observées à la suite d'une CEC. (59)

3.3 Hypertension pulmonaire

Une complication observée lors des chirurgies thoraciques et particulièrement celles impliquant une mise sous CEC est l'hypertension pulmonaire qui a de nombreuses conséquences en termes de traitement et survie postopératoire. Afin de l'objectiver on utilise la pression artérielle pulmonaire. Ce paramètre est mesuré indirectement via l'équation de Bernoulli qui permet de le calculer à partir de la vitesse du reflux de la régurgitation tricuspidiennne mesurable à l'échocardiographie transthoracique. La pression artérielle pulmonaire est mesurée chez les patients humains avant l'induction de l'anesthésie car il a été montré que l'anesthésie générale est suivie d'une diminution de la pression artérielle systémique et pulmonaire pouvant conduire à une sous-estimation de leur mesure (76).

3.3.1 Physiopathologie

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à l'hypertension pulmonaire au cours d'une chirurgie impliquant une mise sous CEC que nous détailleront chacun spécifiquement. Par ailleurs ils peuvent apparaître avant la CEC, et être liés à la pathologie du patient, au cours de la CEC avec la mise en

place d'une taille de valve inadéquate, et après la CEC en lien avec le syndrome de reperfusion pulmonaire et aux contraintes mécaniques thoraciques appliquées.

- Les insuffisances cardiaques gauches (ventriculaires ou valvulaires) sont les premières causes d'hypertension artérielle pulmonaire par augmentation de la pression postcapillaire. Elles peuvent être dues à une cardiopathie du patient préalable à la chirurgie thoracique ou bien à une mauvaise adéquation de la prothèse mitrale ou aortique au patient.
- Comme expliqué plus haut, la réponse inflammatoire systémique et le syndrome de reperfusion pulmonaire conduisent à la production de radicaux libres, d'endothéline et de prostaglandines tout en inhibant localement la production de NO. Ce déséquilibre induit entre les agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs conduit à une hypertension artérielle pulmonaire d'origine capillaire (avec une stase et un ralentissement du débit sanguin dans les poumons se répercutant par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire en amont).
- La protamine peut induire par réaction d'hypersensibilité une vasoconstriction pulmonaire en lien elle aussi avec un déséquilibre entre les agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs menant à une diminution de la production de NO.
- Au cours de la CEC, une hypoxie, une hypercapnie et une embolie pulmonaire peuvent induire une hypertension pulmonaire en induisant une vasoconstriction. L'hypoxie et l'hypercapnie peuvent par ailleurs survenir lors du syndrome respiratoire aigu.
- Le volume pulmonaire influe aussi sur la résistance vasculaire pulmonaire qui est minimale en cas de volume pulmonaire fonctionnel mais va augmenter lors de diminution ou augmentation du volume pulmonaire que l'on peut retrouver respectivement en cas d'atélectasie ou d'hyperinflation avec application de pression positive en fin d'expiration. (77)

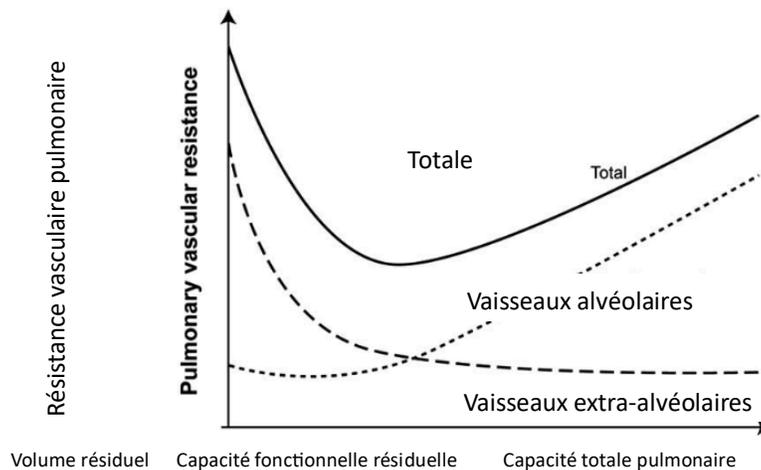


Figure 18 : relation entre le volume pulmonaire et la résistance vasculaire pulmonaire. Traduit de l'anglais (77)

- Finalement des considérations mécaniques sont à prendre en compte avec une augmentation de la pression mécanique intrathoracique qui peut se répercuter sur la pression artérielle pulmonaire en cas d'hémothorax ou de pneumothorax. (77)

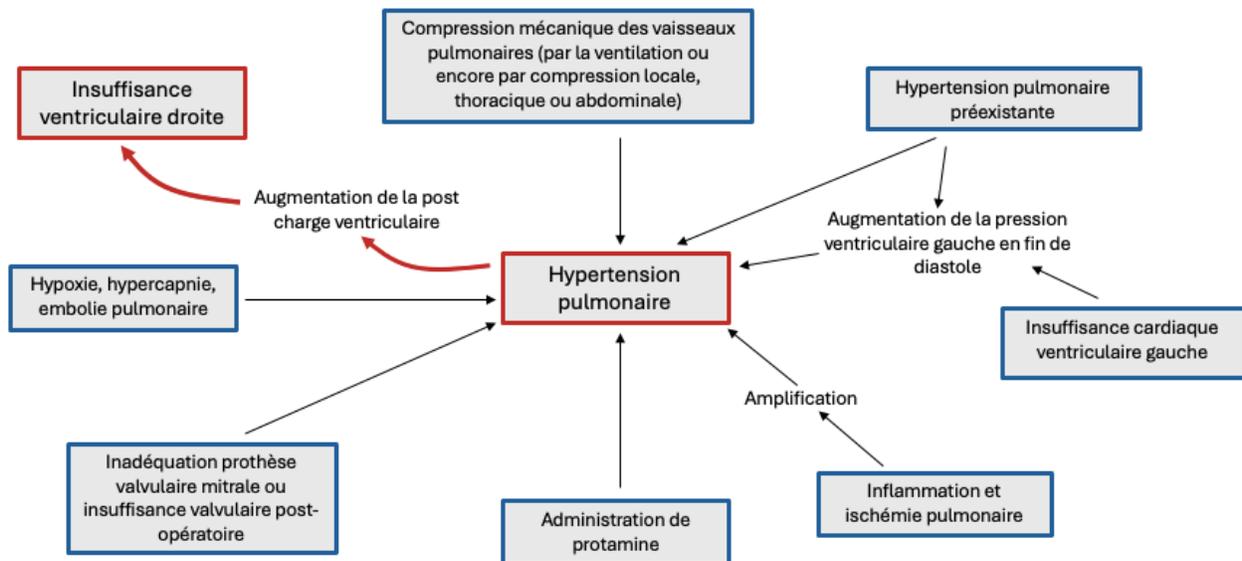


Figure 19 : Schéma bilan des mécanismes pouvant induire une hypertension artérielle pulmonaire au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC. Traduit de l'anglais (77)

3.3.2 Conséquences

3.3.2.1 Insuffisance ventriculaire droite

La principale conséquence de l'hypertension pulmonaire est l'insuffisance ventriculaire droite avec un volume d'éjection systolique diminué lié à une augmentation de la mortalité chez ces patients. On observe chez les patients souffrant déjà d'une insuffisance ventriculaire droite pré-opératoire et chez ceux en développant une en per opératoire une utilisation majorée de supports inotropiques et une morbidité et mortalité per opératoire et postopératoire augmentées.

Ainsi, il a été montré que les patients ayant une hypertension pulmonaire sévère en pré/per ou postopératoire présentent un besoin plus important en support vasoactif et une morbidité et une mortalité majorée. Il semblerait que ce soit principalement via son impact sur la fonction ventriculaire droite.

3.3.2.2 Auto-amplification de l'hypertension pulmonaire

L'insuffisance ventriculaire droite conduite par ailleurs à une augmentation de pression dans l'oreillette droite ce qui peut induire l'ouverture du foramen ovale qui persiste chez 20 à 30% des patients humains. En conséquence on observe un passage du flux sanguin directement du compartiment droit au compartiment gauche en shuntant les poumons. Ceci aggrave l'hypoxie et l'hypercapnie ce qui exacerbe l'hypertension pulmonaire.

3.3.3 *Prévention de l'hypertension artérielle pulmonaire*

3.3.3.1 Pharmacologique

Elle passe principalement par la prévention des causes de l'hypertension artérielle pulmonaire, à savoir du syndrome de reperfusion pulmonaire et de la réaction inflammatoire systémique que nous avons déjà développé plus haut. Par ailleurs il a été montré que l'administration préventive de PGI₂ (78) et de milrinone (79) par inhalation pouvait prévenir la vasoconstriction pulmonaire ayant lieu au cours de la CEC ce qui avait pour conséquence de réduire le pourcentage de remise en marche de la CEC et de réduire la pression artérielle pulmonaire postopératoire.

3.3.3.2 Non pharmacologique

Une prothèse valvulaire inadéquate pouvant favoriser l'hypertension pulmonaire, la sélection du bon type et de la bonne taille de la prothèse aortique est un paramètre permettant de limiter l'hypertension pulmonaire (59, 77).

3.3.4 *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire*

3.3.4.1 Traitement pharmacologique

Deux voies d'administration sont possibles pour les molécules vasodilatatrices, on peut citer les inhalations pour les prostaglandines dont la PGI₂, le NO et la milrinone et l'administration intraveineuse possible pour le PGE₁, la nitroglycérine, le nitroprusside, la milrinone, l'énoximone et la dobutamine. Les molécules inhalées permettent non seulement de réduire significativement l'hypertension pulmonaire mais aussi d'augmenter le débit cardiaque droit et le volume d'éjection systolique droit si on les compare aux molécules administrées par voie intra-veineuse. En effet le PGI₂ permet une réduction de la résistance vasculaire pulmonaire et une augmentation du volume d'éjection systolique à droite tandis que le NO permet une diminution de la résistance vasculaire pulmonaire. On observe en plus chez les patients à qui ont administré du NO et PGI₂, un sevrage plus rapide de la CEC, une quantité moindre de molécules vasoactives administrée et une durée d'hospitalisation plus courte. (80)

On peut rajouter que l'hypertension pulmonaire pouvant suivre l'administration de protamine peut être traitée via l'administration de PGI₂ inhalé ainsi que d'autres agents vasodilatateurs par voie intraveineuse.

3.3.4.2 Traitement non pharmacologique

Il s'agit ici de traiter directement la cause de l'hypertension pulmonaire. En cas de prothèse valvulaire inadaptée un recours à la chirurgie sous CEC est à envisager pour changer cette dernière. Il faut aussi traiter l'hypoxie, l'hypercapnie et réaliser une thromboembolctomie en cas de thromboembolie pulmonaire. Lors de problème mécanique induit par une pression inadéquate due à un pneumothorax ou hémithorax, la pose d'un drain thoracique permettant d'évacuer les fluides peut permettre de rétablir la pression pulmonaire.

3.3.4.3 Traitement des conséquences sur le ventricule droit

On peut aussi traiter la principale conséquence de l'HTAP qui est celle impactant le plus la mortalité et la morbidité chez les patients humains, à savoir le dysfonctionnement ventriculaire droit qui est évalué visuellement. Si on suspecte une ischémie du ventricule droit des traitements médicaux et chirurgicaux permettant une bonne perfusion de ce dernier sont à privilégier. Dans le cas contraire, il faudra axer les traitements sur une augmentation de la contractilité du myocarde avec l'utilisation d'inotropes positifs et sur une réduction de la postcharge ventriculaire avec l'administration de vasodilatateurs (NO et PGI₂ inhalés, ce qui rejoint la gestion de l'HTAP).

3.4 Monitoring de la fonction pulmonaire

Au cours de la CEC, les poumons ne fonctionnent pas mais il est important de vérifier que la machine remplit bien la fonction pulmonaire et vérifiant que l'hématose est correcte (gaz du sang).

Une fois les poumons à nouveau fonctionnels, on utilise principalement les paramètres suivants pour évaluer la fonction pulmonaire :

- Pression partielle en dioxygène artérielle (PaO₂) : reflet de l'oxygénation sanguine
- PaO₂/FiO₂ (Pression partielle en dioxygène artérielle / Fraction inspiré en O₂) : pouvant traduire une anomalie des échanges gazeux en général secondaire à une lésion pulmonaire. VU = 430-560 mm de mercure,
- P(A/a)O₂ : ratio de la pression alvéolo-artérielle en O₂ : reflète les échanges gazeux

De plus, étant donné les conséquences systémiques d'une insuffisance pulmonaire, les gaz du sang auxquels on peut rajouter d'autres paramètres sanguins tels que le pH, et certains ions (HCO₃⁻) sont des examens complémentaires qui permettent d'évaluer la fonction pulmonaire.

Les paramètres cliniques sont aussi à surveiller notamment en postopératoire avec une mesure de la fréquence respiratoire, une évaluation de la courbe respiratoire. Une échocardiographie permet aussi de mesurer la pression artérielle pulmonaire et peut nous alerter en cas d'hypertension artérielle pulmonaire. Par ailleurs une radiographie pulmonaire permet de détecter l'œdème pulmonaire mais s'avère être un moyen d'évaluation plus tardif de la dégradation de fonction pulmonaire. (62)

Fréquence cardiaque (battements par minute)	101 ± 2
Pression atriale droite (mmHg)	0,8 ± 0,7
Pression aortique moyenne (mmHg)	96 ± 2
Pression pulmonaire moyenne (mmHg)	13,8 ± 0,7
Débit cardiaque (mL/min/kg)	210 ± 6
Résistance vasculaire systémique (mmHg.kg.min/L)	464 ± 21
Résistance vasculaire pulmonaire (mmHg.kg.min/L)	40,4 ± 2,6
pH artériel	7,458 ± 0,003
pCO ₂ artérielle (mmHg)	44,5 ± 0,7
pO ₂ artérielle (mmHg)	96,2 ± 2,2

Tableau 4 : valeurs relevées des données cardiovasculaires chez le porc vigile (62)

4 Conséquences rénales

Une insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquemment observée à la suite de la mise en œuvre d'une CEC sur des patients humains et ce d'autant plus qu'il s'agit de patients présentant des comorbidités. En effet, en fonction du seuil de détection utilisé on considère que 18 à 30% des patients humains subissant une chirurgie impliquant la CEC présentent par la suite une insuffisance rénale aiguë ce qui est un facteur important de morbidité et mortalité (81). Par ailleurs, l'incidence de l'IRA est d'autant plus importante que les patients présentent un débit de filtration glomérulaire plus faible en pré-opératoire, signe d'une altération préalable de la fonction rénale. Parallèlement ces patients présentaient des pertes sanguines et une durée d'hospitalisation en soins intensifs plus élevées ainsi qu'une production d'urine plus faible. Ainsi, une insuffisance rénale impliquant différents processus physiopathologiques peut être observée en postopératoire immédiat et ce d'autant plus que la fonction rénale est altérée en pré-opératoire ce qui a des conséquences sur les traitements appliqués et le pronostic.

Dans notre contexte, l'IRA se manifeste par une détérioration rapide de la fonction rénale dans les 48h après le début de la CEC. Nous développerons donc pas la suite les différents mécanismes qui peuvent conduire à une altération de la fonction rénale au cours d'une chirurgie impliquant la mise sous CEC (82).

4.1 Facteurs prédisposants

Chez les patients humains il a été montré que l'âge était un facteurs prédisposant au développement d'IRA avec les individus âgés de plus de 70 ans qui présentent significativement plus d'IRA post CEC. Les femmes sont plus susceptibles de développer une IRA post CEC que les hommes et le tabagisme est lui aussi un facteur prédisposant identifié. Par ailleurs certains facteurs génétiques ont été identifiés comme prédisposant à une IRA post-CEC et un génotypage peut permettre d'affiner l'évaluation du risque d'IRA post-CEC.

Comme cité précédemment, la présence pré-opératoire d'une insuffisance rénale révélée par des concentrations sérologiques en créatinine supérieures à 1,2 mg/dL est aussi corrélée à une augmentation de l'incidence d'IRA post CEC. On peut noter qu'une insuffisance rénale chronique peut être en lien avec un diabète, cette maladie favorisant indirectement la survenue d'IRA post-CEC. Ainsi, il a été montré que le facteur prédictif le plus pertinent concernant le développement d'une IRA post CEC était la concentration sérologique en créatinine avec un risque important si ce facteur était élevé. (81)

4.2 Physiopathologie

4.2.1 *Diminution du débit de perfusion rénal et ischémie (37, 44)*

Le parenchyme rénal et surtout la médulla sont particulièrement sensibles à l'ischémie. En effet la médulla est déjà physiologiquement à la limite de l'hypoxie avec une consommation importante en dioxygène due à aux transports tubulaires dont la réabsorption de sodium qui sont très énergivores et bénéficie d'une irrigation sanguine limitée via une perfusion faible de cette zone du parenchyme rénal. Or, différents mécanismes vont concourir à la baisse d'apport en dioxygène au niveau du rein qui y est particulièrement sensible. (83)

Tout d'abord l'hémolyse et l'hémodilution conduisent à une diminution de l'hématocrite ce qui contribue à l'hypoxie du parenchyme qui peut être observé au cours de la CEC. Le contrôle de ces facteurs avec une restriction de l'hémodilution via l'utilisation d'une machine à volume réduit et le priming à partir de sang autologue ainsi la gestion de la fluidothérapie ont permis ces dernières années de réduire l'incidence des IRA liées à la baisse de l'hématocrite.

Par ailleurs, même lors de maintien de la PAM (Pression Artérielle Moyenne), on observe une redistribution du flux sanguin vers d'autres organes que les reins. La stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone qui a lieu sous CEC conduit à une augmentation de résistance vasculaire rénale par une vasoconstriction et à une tendance à la rétention d'eau par réabsorption de sodium. Si on rajoute à cela l'effet vasoconstrictif de l'hypothermie on observe une diminution du débit rénal. Ainsi, il a été montré que l'on pouvait observer une réduction de 20% de la quantité de dioxygène délivré au parenchyme rénal au cours de la CEC conduisant à une ischémie notamment de la médulla qui s'accompagne d'une augmentation de la concentration en marqueurs de lésions tubulaires. (83)

Il a été montré que les effets de la CEC sur la vasoconstriction systémique et rénale étaient aussi liés au type de mise en circulation : pulsatile ou continue. Ainsi chez des patients ayant été mis sous une CEC à débit pulsatile on observe une activation de la vasoconstriction systémique et rénale moindre. Ceci a pour conséquence un meilleur soutien de la fonction rénale évaluée ici par la clairance de la créatinine. On observe de plus une libération moins importante de marqueurs de lésion rénale (N-acetyl-β-D-glucosaminidase urinaire) lors de la mise en place d'un débit pulsatile (84). Cette observation a aussi été faite sur une étude chez des chiens avec une résistance vasculaire plus faible lors de débit pulsatile et une meilleure conservation du débit sanguin rénal le tout associé à une plus faible production lactate, marqueur d'hypoxie (85).

Il a été montré que l'ischémie au niveau des tubules rénaux conduisait à une dépolarisation des cellules tubulaires et à une perte de continuité des tubules avec une rupture des jonctions serrées. Ainsi le sodium réabsorbé peut fuir vers l'urine primitive ce qui diminue l'efficacité de la réabsorption et augmente encore plus les besoins en dioxygène.

L'apport insuffisant de dioxygène par rapport aux besoins rénaux conduit à l'augmentation de la voie anaérobie avec une production accrue de lactates par le parenchyme rénal. Le retour à un débit de perfusion et à une oxygénation suffisante du rein conduit à des lésions de ischémie/reperfusion avec production de radicaux libres et lésions du parenchyme rénal ce qui peut générer une insuffisance rénale aigüe.

Bien que les machines à CEC soient maintenant équipées de filtres, les embolies de petite taille (< 40µm de diamètre) traversent ces filtres et peuvent se loger dans les capillaires rénaux. Le rein ayant de plus une circulation de type terminal, ces embolies peuvent générer des infarcti contribuant localement à l'ischémie ainsi qu'à la réaction inflammatoire par libération de pigments et molécules néphrotoxiques.

4.2.2 *Médiateurs pro-inflammatoires et néphrotoxicité*

L'hémolyse que l'on observe lors de la CEC conduit à la libération dans le sang d'hémoglobine libre et de métabolites du fer qui présentent une néphrotoxicité. Si on rajoute à cela l'effet des médiateurs pro-inflammatoires et les lésions d'ischémie-reperfusion on observe une libération importante d'agents oxydatifs. Ce stress oxydatif auquel est soumis le rein conduit à une peroxydation des lipides membranaires et à des lésions du parenchyme rénal. De plus, il a été montré que le TNFα

circulant induisait un dépôt de fibrine au niveau des glomérules associée à une infiltration cellulaire et une vasoconstriction (81).

4.3 Conséquences

Les patients présentant une IRA à la suite d'une CEC ont significativement une hospitalisation en soins intensifs plus longue, présentent une morbidité et une mortalité augmentées avec notamment une augmentation des risques d'accident vasculaire cérébral, d'infection postopératoire, de mise sous dialyse et de nécessité de transplantation rénale.

4.4 Monitoring de la fonction rénale

Ainsi plusieurs paramètres doivent être monitorés de près pour prévenir et/ou détecter de potentielles complications rénales : la pression artérielle, la concentration sanguine en hémoglobine et l'hématocrite, la pression partielle artérielle en dioxygène, la diurèse et la densité urinaire ainsi que les paramètres biochimiques rénaux et les paramètres urinaires. Par ailleurs, une échographie urinaire peut permettre de détecter certaines lésions rénales. (37, 44)

4.5 Leviers thérapeutiques et préventifs

4.5.1 Options thérapeutiques

L'utilisation agressive de molécules diurétiques est fréquente à la suite d'une CEC pour réduire la sévérité de l'IRA. Cela permet de prévenir l'obstruction rénale des tubules en augmentant le débit urinaire et de réduire la consommation en dioxygène par réduction de la réabsorption de l'urine primitive qui est très énergivore.

Il peut s'avérer nécessaire de mettre en place une dialyse à plus ou moins long terme chez des patients humains souffrant d'IRA à la suite de la CEC. En effet en fonction de la complexité de la chirurgie nécessitant la CEC on observe que 2 à 5% des patients humains nécessitent une dialyse postopératoire à long terme (83).

4.5.2 Prévention

Le principal levier consiste au maintien d'une perfusion rénale suffisante via un monitoring et un maintien de la pression artérielle moyenne et du débit de la CEC. Un compromis doit être trouvé concernant l'hémodilution qui contribue à la fois de maintenir la perfusion en diminuant la viscosité du sang mais qui ne doit pas être trop importante pour ne pas trop impacter l'hématocrite. Ainsi l'hématocrite doit rester supérieur à 21% au cours de la CEC si on veut limiter les lésions rénales. (86)

Les méthodes limitant l'hémolyse et la réaction inflammatoire systémique au cours de la CEC peuvent permettre de réduire l'IRA, on ne les détaillera pas à nouveau dans cette partie mais on peut citer l'ultrafiltration, l'utilisation de parois moins thrombogéniques, les oxygénateurs à membranes plutôt qu'à bulles, des circuits de plus petite taille et générant une réaction inflammatoire moindre. De plus, il a été montré que la durée de la CEC était corrélée à une augmentation de l'incidence des IRA, la réduction de sa durée est un facteur permettant de limiter entre autres les complications rénales.

Dans les années 90, l'avantage de l'utilisation de pompes à débit pulsatile a été étudié pour réduire les conséquences rénales de la CEC. Ces études ont permis de dégager la diminution de l'incidence et de la sévérité de l'IRA chez les patients soumis à une CEC pulsatile par rapport à un débit continu (non-pulsatile) (86).

L'étude de la physiopathologie permet d'envisager certaines méthodes de prévention dont l'efficacité n'a pas encore été prouvée telles que l'oxygénothérapie et l'administration d'anti-oxydants et de l'agoniste du récepteur A1 de l'endothéline.

5 Conséquences sur le système nerveux (37, 44)

On observe une dysfonction cognitive chez jusque 80% des patients ayant subi une chirurgie cardiaque nécessitant une CEC. Ce déficit cognitif se traduit par un déclin de la mémoire, de la capacité de concentration et de l'analyse d'informations et a des conséquences dans la vie quotidienne et professionnelle des patients qui le subissent (87). Nous allons donc expliquer par la suite les mécanismes qui peuvent conduire à des lésions responsables de la baisse de facultés cognitives des patients (88).

Le système nerveux central ayant lui aussi une circulation de type terminal, il est particulièrement sensible aux amas protéiques/cellulaires générés dans la CEC qui peuvent former des thromboembolie vasculaires. Ainsi il a été reporté une haute incidence de micro-embolies cérébrales et rétiniennes composées de débris de cellules sanguines au cours de chirurgies nécessitant une CEC. Par ailleurs, les embolies au niveau de l'encéphale sont rapportées comme étant la première cause de complication nerveuse lors de chirurgie nécessitant une CEC et sont souvent responsables de pertes de mémoire. Cependant la majorité des patients ont retrouvé toutes leurs facultés cognitives dans les 2 mois postopératoires (89).

Il est aussi possible d'observer un œdème cérébral à la suite de la CEC. Ceci serait dû à la circulation dans le sang de médiateurs pro-inflammatoires qui peuvent se fixer sur des récepteurs vasculaires au niveau de l'encéphale conduisant à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Cependant il semble que la réponse inflammatoire systémique cause peu de dysfonction neurocognitive à long terme.

Par ailleurs, l'encéphale peut aussi subir le syndrome d'ischémie-reperfusion avec la production locale de médiateurs pro-inflammatoires par les leucocytes et par les cellules du tissu nerveux conduisant à l'activation locale des PNN. Ceci conduit à des lésions vasculaires cérébrales et à une augmentation de la perméabilité vasculaire associée à une vasodilatation. Cependant on observe une auto-régulation de la pression cérébrale assez rapide et très peu de conséquences neurocognitives chez les patients et les sujets expérimentaux animaux (37, 44).

L'évaluation des conséquences neurologique de la CEC se fait principalement cliniquement en cas d'apparition de troubles neurologiques.

6 Conséquences sur le tube digestif

Chez les patients humains il a été montré que la réponse inflammatoire systémique induite par la CEC conduit aussi à une ischémie mésentérique via des lésions endothéliales mésentériques et un défaut local de production de NO. Ceci conduit à une augmentation de la résistance vasculaire

mésentérique par vasoconstriction et donc à une diminution du débit de perfusion au niveau des intestins. En conséquence on a une augmentation de la perméabilité de la vascularisation intestinale ce qui conduit à une translocation bactérienne et à une endotoxémie. La circulation de LPS d'origine intestinale peut ainsi participer à la réaction inflammatoire systémique observée à la suite d'une CEC (44).

Il a été identifié que le flux non pulsatile contribuait à cette atteinte digestive en induisant une production élevée d'angiotensine II qui conduit à une vasoconstriction des viscères abdominaux. Par ailleurs, l'hypothermie systémique, les micro-embolies et une athérosclérose préexistante des vaisseaux mésentériques favorisent l'hypoxie intestinales. On observe cependant très peu de conséquences cliniques digestives de cette ischémie intestinale si le débit cardiaque est bien rétabli à la suite de la CEC (37).

Par ailleurs il a été montré que la CEC avait un impact sur le microbiome digestif. Ce dernier se définit comme « un consortium diversifié de bactéries, d'archées, de champignons, de protozoaires et de virus qui habitent l'intestin des mammifères » (90). Il se trouve que le microbiome joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme et peut influencer les mécanismes physiopathologiques de certaines maladies, dont les maladies cardiaques. Certains micro-organismes produisent notamment des acides gras à chaîne courte qui contribuent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et sont entre autres cardioprotecteurs. Une réduction de la quantité circulante de ces métabolites a été associée à de l'inflammation, des déficiences cardiaques et une ischémie myocardique. En parallèle d'autres bactéries produisent des eicosanoïdes à rôle pro-inflammatoire et augmentant la perméabilité intestinale. Or le dysfonctionnement de la barrière épithéliale intestinale avec une augmentation de la perméabilité intestinale induit une dysbiose intestinale qui peut conduire à une augmentation des bactéries productrices d'eicosanoïde à la défaveur de celle produits de acides gras à chaîne courte ce qui peut exacerber la réaction inflammatoire. Ainsi il a été montré par l'équipe de Salomon que chez des porcs mis sous CEC on observait une augmentation de la production intestinale de d'eicosanoïdes et de cytokines avec une diminution de la production d'acides gras à chaîne courte corrélée à une modification du microbiome (91).

L'administration de inotropiques positifs et d'agents vasoactifs est une voie préventive envisagée pour maintenir une perfusion digestive et limiter les effets secondaires de l'ischémie. Cependant on dispose encore de très peu de donnée sur les effets de telles molécules sur le microbiome lors de CEC. De plus nous manquait encore d'étude pour établir un lien causal entre les modifications de production de métabolites microbiens et la réaction inflammatoire systémique observée à la suite de la CEC bien qu'il ait été montré chez des patients humains aussi que la dysbiose intestinale était exacerbée par la perte de fonctionnalité de la barrière intestinale attribué à la CEC et non à l'acte chirurgical en soit. L'observation du lien entre la réaction inflammatoire systémique et le microbiote intestinal offre de plus des perspectives préventives via l'intervention sur le microbiome que ce soit avec des probiotiques, une transplantation fécale ou une décontamination (92).

Les paramètres qui permettent d'évaluer l'effet de la CEC sur le tube digestif sont principalement une surveillance clinique de la prise alimentaire et du transit, de plus une variation des paramètres évaluant l'inflammation peut aussi être due à une atteinte digestive consécutive à la CEC.

7 Conséquences hépatiques

On peut observer deux types de lésions hépatiques à la suite d'une chirurgie cardiaque impliquant la CEC. Nous ne développerons pas la première qui consiste en une hépatopathie de congestion et qui

est généralement consécutive à une insuffisance cardiaque droite. La deuxième lésion observable est une hépatite ischémique consécutive à une hypotension et une instabilité hémodynamique. L'hypoxie qui en découle peut conduire à une nécrose des hépatocytes en commençant par les hépatocytes centro-lobulaires et progressant de manière centrifuge. En effet, à la suite de l'inflammation systémique et de la production d'embolie, on peut observer au niveau du parenchyme hépatique des micro-embolies vasculaires, une génération de radicaux libres, le tout concourant à une insuffisance de la perfusion hépatique. Ceci conduit à une élévation des ASAT et ALAT plasmatiques, de LDH (lactates déshydrogénase) et à une diminution de la production de facteurs de coagulation. Un retour à la normal de ces marqueurs est généralement observé à 5-10 jours postopératoires (93).

Par ailleurs l'hémolyse intravasculaire ayant lieu au cours de la CEC peut conduire à un ictère pré-hépatique. On peut donc observer au cours des chirurgies cardiaques mettant en jeu une CEC une hyperbilirubinémie chez la majorité des patients. Cependant, les conséquences à long terme sont très peu fréquentes et la majorité des patients ne voient pas leur fonction hépatique impactée, un risque majeur existant malgré tout en cas de maladie hépatique pré-opératoire (93).

Les leviers thérapeutiques et prophylactiques utilisables afin de limiter les lésions hépatiques sont ceux limitant la réaction inflammatoire systémique et les désordres hémodynamiques avec un bon contrôle de la pression et du débit sanguin via les molécules et la fluidothérapie sur lesquels nous ne reviendrons pas. Par ailleurs, les molécules anesthésiques étant pour la plupart métabolisées par le foie, en cas de maladie hépatique pré-opératoire le protocole anesthésique doit être adapté afin de limiter les lésions hépatiques et d'éviter de surcharger le foie.

En termes d'examens complémentaires, les paramètres biochimiques hépatiques, ainsi que la protéinémie, l'albuminémie, la fibrinogénémie et la bilirubinémie permettent d'évaluer la fonction hépatique. Le foie étant le producteur de la plupart des FC, l'évaluation de l'hémostase est aussi impactée par la fonction hépatique.

8 Bilan des paramètres à monitorer dans un contexte de chirurgie cardiaque avec CEC

Fonction	Examen complémentaire et monitoring
Substitution de la fonction cardio-pulmonaire au cours de la CEC	Gaz du sang ; pH ; électrolytes sanguins ; hémocrite ; pression artérielle et veineuse centrale ; débit CEC
Cardio-vasculaire	eCG ; échocardiographie ; clinique (FC, rythme cardiaque, pouls, bruits surajoutés, signes de perfusion périphérique) ; gaz et électrolytes sanguins ; pH ; pression artérielle et veineuse centrale ; NFS (lignée rouge) ; Pression artérielle et veineuse centrale
Pulmonaire	Clinique : FR, courbe respiratoire ; gaz du sang, électrolytes sanguins, pression artérielle pulmonaire (à l'échocardiographie), radiographie thoracique
Rénale	Urée ; créatinine ; PA ; diurèse ; paramètres urinaires ; échographie urinaire
Hépatique	ALAT ; ASAT ; PAL ; GGT ; PT ; fibrinogène ; hémostase ; bilirubine
Nerveuse	Clinique : apparition de trouble neurologique
Digestive	Signes inflammation ; clinique : prise alimentaire et transit

Tableau 5 : synthèse des différents paramètres accessibles pour monitorer les différentes conséquences possibles d'une chirurgie cardiaque sous CEC

Partie 3 : Chirurgie valvulaire aortique

1 Rappels : anatomie et fonction des valves cardiaques (94)

On compte quatre valves cardiaques : deux artérielles et deux atrio-ventriculaires. Sous l'effet des variations de la pression sanguine elles s'ouvrent et se ferment permettant le passage unidirectionnel du flux sanguin. Ainsi les valves mitrale (atrio-ventriculaire gauche) et tricuspide (atrio-ventriculaire droite) s'ouvrent lors de la diastole ventriculaire et de la systole auriculaire permettant le remplissage des ventricules par passage du flux sanguin à partir des oreillettes et se ferment lors de la systole ventriculaire empêchant le reflux atrial. Les valves pulmonaire et aortique s'ouvrent quant à elles au cours de la systole ventriculaire permettant l'éjection du sang des ventricules vers les circulations pulmonaire et systémique. L'intégrité des valves cardiaques est donc nécessaire à la circulation unidirectionnelle du flux sanguin mis en mouvement par la pompe cardiaque.

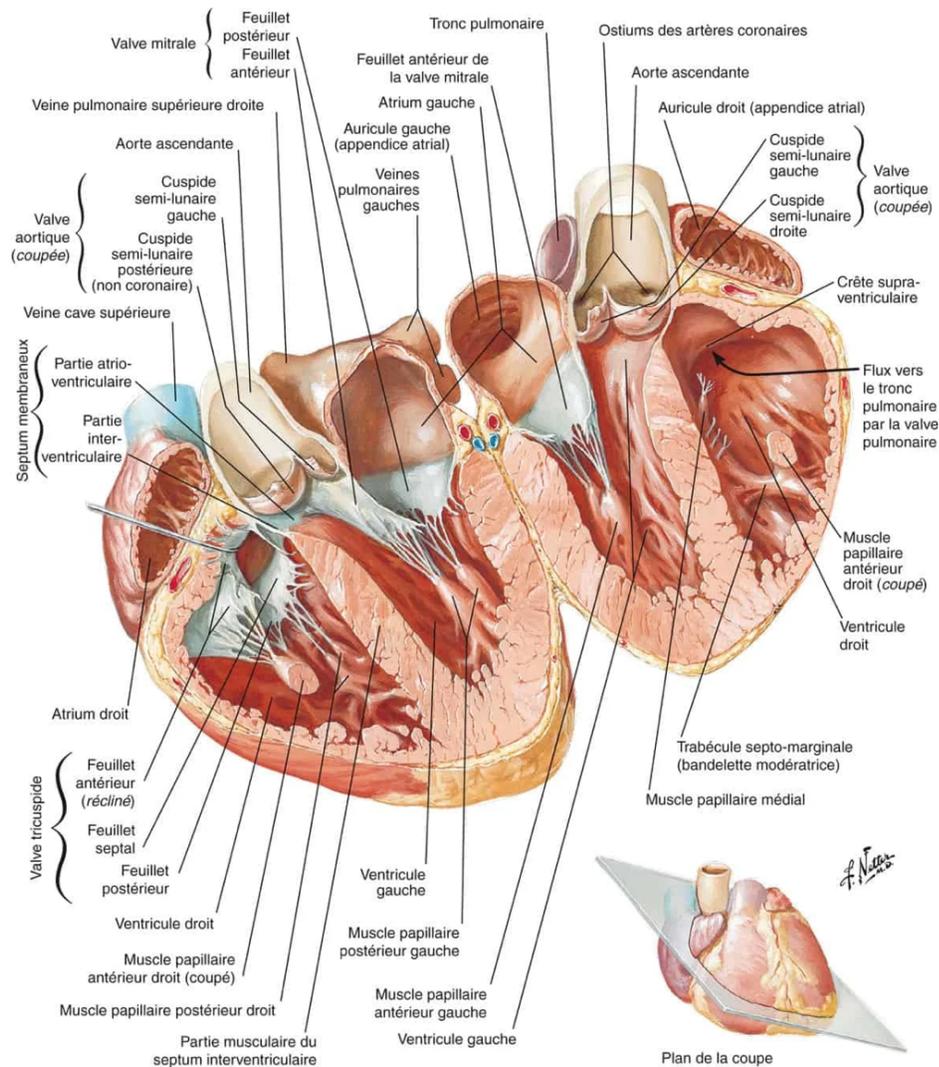


Figure 20 : Anatomie du cœur : vue d'ensemble des valves et des appareils sous-valvulaires

Par ailleurs la valve aortique est composée de trois valvules ou cuspides : la cuspidé antéro-droite (ou coronaire droite en regard de l'ostium coronaire droit), la cuspidé antéro-gauche (ou coronaire gauche en regard de l'ostium coronaire gauche) et la cuspidé postérieure (ou non coronaire). Les valvules sont formées d'endocarde et les cuspides aortiques ont toutes les trois la même taille et la même forme : celle d'une cupule d'où leur nom de valvules semi-lunaires ou sigmoïdes.

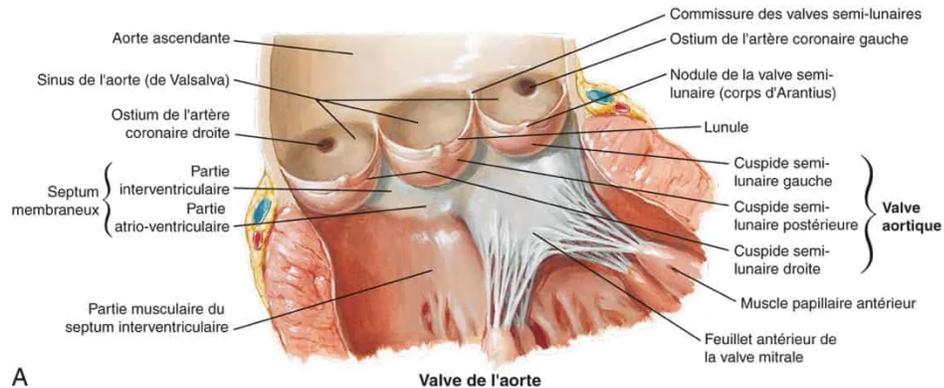


Figure 21 : Anatomie du cœur : valve aortique

2 Épidémiologie et physiopathologie des atteintes valvulaires aortiques

2.1 Chez l'être humain (95)

Au sein des pathologies cardiaques nous nous intéresserons uniquement aux valvulopathies qui concernent environ 2% de la population adulte avec une incidence qui augmente avec l'âge. En effet, on retrouve une incidence des valvulopathies allant de 10 à 15% chez les patients âgés de plus de 75 ans. On peut décliner les valvulopathies en plusieurs catégories, les atteintes congénitales d'une part et les atteintes acquises d'autre part. On peut aussi les classer selon leur impact sur la fonction valvulaire : on parle d'insuffisance valvulaire avec régurgitation lorsque les feuillets de la valve ne se referment plus correctement et de sténose lors de rétrécissement de la surface d'ouverture de la valve ce qui limite le débit sanguin. Chez l'homme les valves les plus régulièrement atteintes sont la valve aortique en premier suivie de la valve mitrale. Nous traiterons par la suite uniquement de la valve aortique (96).

2.1.1 Sténose aortique

2.1.1.1 Étiologie

Contrairement à la survenue de l'insuffisance aortique qui peut être aiguë ou chronique, les causes de sténose ont toujours un développement chronique.

2.1.1.1.1 Congénitale (95)

La pathologie congénitale cardiaque la plus fréquente est la bicuspidie qui affecte 0,5 à 2% de la population. Elle se manifeste par une valve constituée de deux feuillets (un antérieur et un postérieur) au lieu des trois précédemment cités. Cette anomalie congénitale peut être responsable d'un

dysfonctionnement valvulaire (plus souvent une sténose qu'une insuffisance aortique). Chez les patients de moins de 70 ans elle représente 50% des causes de rétrécissement aortique allant jusqu'à 80 à 95% des cas de rétrécissement aortique chez les enfants. Les patients plus âgés atteints de sténose aortique ont plus généralement développé une maladie acquise et la bicuspidie ne représente chez les patients de plus de 75 ans que 30% des causes de rétrécissement aortique.



Figure 22 : exemple d'une bicuspidie aortique (97)

2.1.1.1.2 Acquise (95)

La première cause de sténose aortique après 70 ans est un rétrécissement aortique dégénératif aussi appelé maladie de Mönckeberg. On observe progressivement un épaissement et une rigidification des feuillets valvulaires et de l'anneau fibreux par calcification qui peuvent se recouvrir dans un second temps de dépôts fibrineux et thrombotiques. Certains facteurs de risques ont été démontrés parmi ceux-ci on peut citer ceux impliqués dans l'athérosclérose (hypertension artérielle, tabagisme, diabète, syndrome métabolique), l'insuffisance rénale chronique ou la présence de lésions valvulaires préexistantes (valve rhumatismale ou bicuspide). Une étude épidémiologique mondiale basée sur les 30 dernières années a montré une augmentation de l'incidence et de la prévalence globale de la calcification valvulaire aortique ainsi que de la morbidité et mortalité associées. Cette maladie représente environ 50% des cas de valvulopathie en Europe avec une prévalence estimée à 2% chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Par ailleurs l'incidence et la prévalence sont aussi dépendantes du sexe et de l'âge avec les hommes qui sont plus touchés que les femmes et une augmentation de la prévalence avec l'âge avec un maximum entre 90 et 94 ans (98).

Les valvulopathies rhumatismales représentent une autre cause fréquente de sténose aortique acquise. Le mécanisme n'est pas tout à fait élucidé mais il semblerait qu'après une infection à streptocoques A (causant une angine ou érysipèle), le système immunitaire développerait des anticorps dirigés contre un antigène de la toxine streptococcique à caractéristiques similaires avec un antigène présent dans les valves cardiaques. On observe alors par la suite une réaction auto-immune dirigée contre l'endocarde. Ceci conduit macroscopiquement à des valves déformés, rétractés et épaissies dont à la fois la fermeture (insuffisance) et l'ouverture (sténose) peuvent être altérées. Par la suite il peut y avoir une calcification semblable à celle observée dans la maladie de Mönckeberg. Les valvulopathies rhumatismales sont retrouvées principalement chez des sujets jeunes vivant dans un

pays en voie de développement et présentant des facteurs de risque (voyage en zone d'endémie, infections multiples à streptocoques, facteurs socio-économiques défavorables).

2.1.1.2 Physiopathologie (97)

Le rétrécissement aortique peut être dû à une sténose valvulaire (le plus fréquent), mais aussi à une sténose sous aortique ou supra valvulaire. Cette réduction du diamètre de l'aorte gêne l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte d'autant plus qu'il est important. Cette obstruction partielle crée un gradient croissant de pression systolique entre le ventricule gauche et l'aorte, on a donc une augmentation la pression dans le ventricule gauche, cette surcharge en pression est responsable d'une augmentation de la post-charge. Afin de maintenir un débit de perfusion malgré cette surcharge de pression le ventricule gauche doit générer une pression systolique plus élevée, développant alors une hypertrophie concentrique compensatrice. Ceci conduit d'une part à une consommation accrue en dioxygène et d'autre part est à l'origine d'une insuffisance diastolique par réduction de la compliançe du ventricule gauche et de la capacité de remplissage passif. En plus de l'insuffisance diastolique on observe une augmentation du temps d'éjection consécutif à la sténose aortique avec une diminution du temps de la diastole et en parallèle on a une diminution de la pression aortique. Ces paramètres conduisent à une diminution de la perfusion du myocarde qui se fait au cours de la diastole à partir de l'aorte et via les artères coronaires et nécessite une durée de diastole, un relâchement diastolique du myocarde et une pression sanguine dans l'aorte suffisants. On observe alors un cercle vicieux avec l'insuffisance cardiaque due à l'insuffisance diastolique du ventricule gauche et l'ischémie myocardique qui tendent chacune à aggraver l'autre.

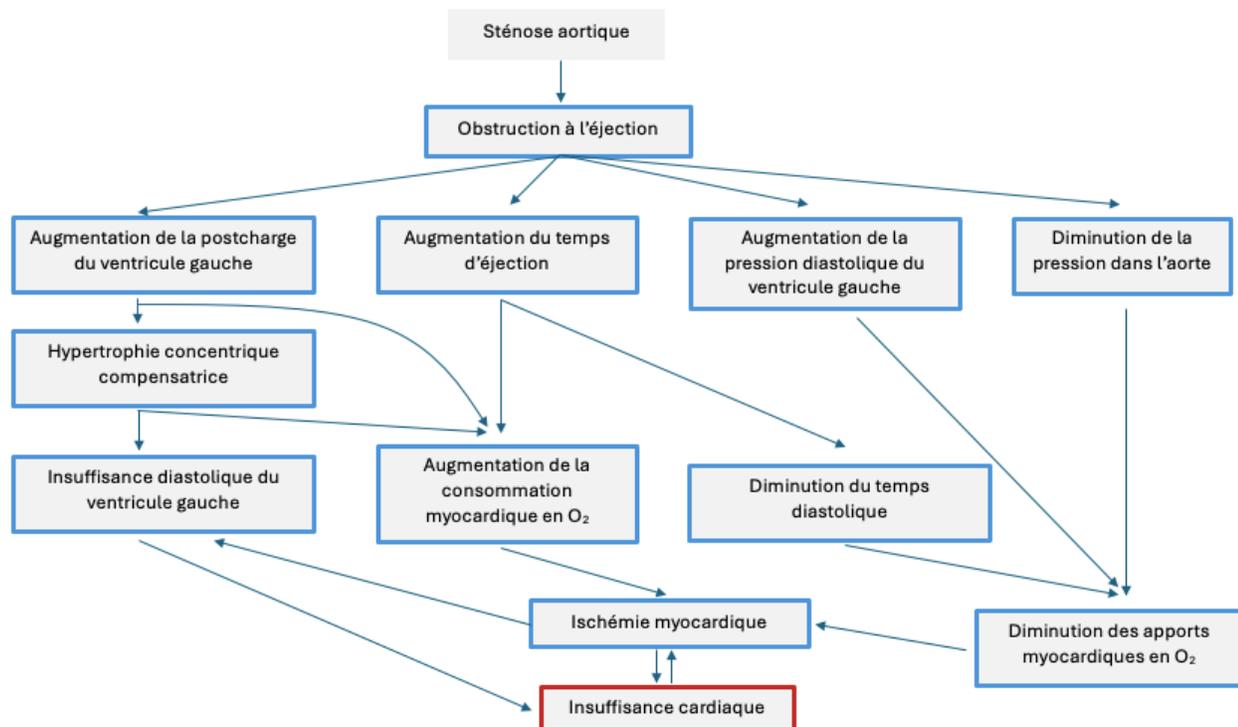


Figure 23 : Schéma bilan de la physiopathologie de la sténose aortique (95)

2.1.1.3 Conséquences cliniques

Les patients atteints de sténose aortique sont le plus souvent asymptomatiques, les signes fonctionnels ne survenant en général qu'après une phase latente prolongée lorsque le diamètre du rétrécissement aortique devient inférieur à 1cm². La conséquence clinique la plus fréquente est la dyspnée liée à une élévation de la pression dans les capillaires pulmonaires (due à l'insuffisance diastolique et donc congestive gauche) (99). Dans les cas plus sévères on peut aussi avoir un angor ou douleur thoracique rétrosternale, d'une syncope (souvent à l'effort) et le risque de décès soudain par crise cardiaque augmente avec la sévérité de la sténose. On peut entendre un souffle mésosystolique sur la zone d'auscultation de l'aorte (95). En l'absence de traitement le pronostic des patients symptomatiques atteints de sténose aortique sévère (aire de la valve inférieure à 1 cm²) est réservé avec une médiane de survie à 1 an (99).

2.1.2 Insuffisance aortique

2.1.2.1 Étiologie (95)

Dans cette partie nous ne traiterons que des insuffisances aortiques d'origine valvulaire. Nous rappelons cependant que certaines atteintes de la racine aortique ou de l'aorte ascendante peuvent causer une insuffisance aortique. De plus une dysfonction de prothèse valvulaire aortique, telles qu'une valvuloplastie aortique au ballon trop importante, une fuite péri-valvulaire ou encore une déhiscence de prothèse valvulaire peuvent aussi être à l'origine d'une insuffisance aortique.

Mise à part la bicuspidie aortique dont nous avons déjà parlé qui est une maladie congénitale et qui peut non seulement induire une sténose mais aussi une insuffisance aortique par une fermeture partielle de la valve aortique lors de la diastole, toutes les autres causes de d'insuffisance aortique sont acquises. Nous allons les classer par la suite en fonction de leur évolution : aigue ou chronique.

2.1.2.1.1 Causes aiguës

Les endocardites infectieuses peuvent conduire à un remodelage des valvules empêchant la valve aortique de se refermer correctement et à l'origine d'une insuffisance aortique.

Un traumatisme fermé du thorax peut causer de nombreuses lésions cardiaques (contusion du myocarde, rupture ventriculaire, ...) dont des lésions valvulaires à l'origine d'une insuffisance valvulaire aigue.

2.1.2.1.2 Causes chroniques

Les valvulopathies rhumatismales déjà évoqué comme cause de sténose peuvent aussi générer une insuffisance aortique. La déformation des valvules peut gêner la bonne fermeture de la valve à l'origine d'un reflux.

La maladie aortique annulo-ectasiante ou maladie aortique dégénérative dystrophique est caractérisée par un processus dégénératif entraînant une dilatation de l'anneau aortique causant une insuffisance aortique. On l'observe le plus souvent dans le cadre de la maladie de Marfan. Cette

dernière est observée en cas de mutation d'un gène codant pour la fibrilline de type 1, une protéine impliquée dans l'élasticité de l'aorte (100).

La dégénérescence myxoïde est un phénomène idiopathique au cours duquel on observe une dégénérescence de la valve avec un amincissement de la couche de collagène et l'accumulation de matériel mucoïde. Les feuillets de la valvule s'épaississent et deviennent caoutchouteux à l'origine d'une déformation valvulaire et d'un reflux. Cette affection s'observe plus souvent sur la valve mitrale peut aussi se retrouver au niveau de la valve aortique.

D'autres valvulopathies peuvent engendrer une déformation et/ou une modification de la plasticité des valvules à l'origine d'un reflux. On peut ainsi citer les valvulopathies auto-immunes et systémique (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, artérite de Takayasu, maladie de Whipple, maladie de Crohn) ainsi que les valvulopathies médicamenteuses.

2.1.2.2 Physiopathologie (95)

Lors d'insuffisance de la fermeture de la valve aortique il y a un reflux d'une partie du volume sanguin éjecté dans l'aorte vers le ventricule gauche lors de chaque diastole. Ainsi on observe en télédiastole une surcharge en volume dans le ventricule gauche dû au volume du reflux sanguin qui s'additionne au volume sanguin provenant de l'oreillette gauche. Ceci conduit à une augmentation de la précharge mais aussi une augmentation fonctionnelle de la post-charge car une tension plus importante est nécessaire à l'éjection de ce volume ventriculaire augmenté par un orifice dont l'aire n'est pas augmentée. En réponse à l'augmentation de précharge du ventricule gauche il y a une dilatation du ventricule gauche permettant un volume d'éjection plus important, préservant la perfusion périphérique. On a donc une hypertrophie excentrique compensatrice du ventricule gauche. Ces modifications permettent dans un premier temps de compenser l'insuffisance valvulaire mais s'accompagnent aussi d'une fibrose interstitielle qui tend à réduire la compliance du ventricule gauche qui limite la phase de compensation dans le temps. À terme, la surcharge volumique conduit à une insuffisance de la vidange du ventricule gauche ce qui amplifie l'augmentation du volume et de la pression télédiastolique à gauche. Ce cercle vicieux favorise la dilatation du ventricule gauche et conduit tardivement à une diminution de la fraction d'éjection systolique et du débit cardiaque.

2.1.2.3 Conséquences cliniques (95)

La phase de compensation est généralement asymptomatique, les signes cliniques apparaissant lors de la décompensation. Dans ce cas on observe alors une fatigabilité, une dyspnée à l'effort, une orthopnée et une dyspnée paroxystique nocturne. L'angor est possible mais rare et survient en lien avec la diminution de la pression de perfusion coronaire diastolique, la tachycardie, l'augmentation de la pression artérielle diastolique et l'hypertrophie ventriculaire gauche qui génèrent une ischémie myocardique sous endocardique à gauche. De plus on peut entendre un souffle d'insuffisance aortique audible en protodiastole sur l'aire de projection de la base de l'aorte.

2.2 Le miniporc Yucatán

On retrouve chez le porc conventionnel assez peu d'anomalies congénitales cardiaques, parmi lesquelles on peut citer par fréquence décroissante la dysplasie de la valve tricuspide, la communication interatriale, la sténose aortique, la communication interventriculaire et la persistance du canal artériel.

Par ailleurs que ce soit pour les maladies congénitales ou acquises, on retrouve très peu de maladies cardiaques connues ce qui doit aussi être replacé dans un contexte où ces maladies ne sont pas explorées et où les porcs ont une espérance de vie limitée en élevage ce qui limite le développement de maladies dégénératives (101). Une étude des lésions observées en abattoir a cependant permis de montrer l'existence de lésions d'artériosclérose chez environ 3% des porcs d'élevage de la population autopsiée (âgée de 4 mois à 3 ans) avec une fréquence d'autant plus élevée que le porc était âgé (102).

Cependant chez les miniporcs de laboratoires on a pu induire certaines lésions cardiaques servant de modèle pour leur étude avec des applications en médecine humaine. Les porcs peuvent ainsi dans un contexte d'hypercholestérolémie induite développer de l'athérosclérose et la maladie de la calcification valvulaire aortique avec une sclérose valvulaire précédemment évoquée chez l'homme. Cette espèce constitue dans ce cas un bon modèle d'étude des mécanismes entraînant cette maladie qui sont encore mal connus (103).

Ainsi l'athérosclérose peut être induite chez le miniporc qui est alors utilisé comme modèle pour des chirurgies cardiaques avec un changement de valve aortique. Dans ce cadre, le changement de valve cardiaque a pu être effectué sur des porcs selon la technique conventionnelle avec une thoracotomie et une mise sous CEC ou une technique mini-invasive par voie percutanée (que nous développerons par la suite). Une étude expérimentale de 2002 a permis de mettre en place des valves bioprothétiques de 15 à 23 mm de diamètre sur des miniporcs de 64 à 76 kg par voie percutanée (57, p. 272). Il est aussi possible de mettre en place des valves d'origine porcine (à partir de valves aortiques collectées en abattoir) qui offrent chez le porc l'avantage de générer moins de thrombose et d'embolies ce qui permet de limiter les besoins en thérapie anti-coagulante. Les valves d'origine non porcine (synthétiques ou mécaniques) requièrent quant à elles la mise en place d'un traitement anti-coagulant à vie (57, p. 272).

2.3 Chez les animaux domestiques

2.3.1 Le chien

Chez le chien on relève des atteintes valvulaires aortiques congénitales ou acquises. Les anomalies cardiaques congénitales très rares (potentiellement sous-diagnostiquées) sont par ordre de fréquence la persistance du canal artériel, la sténose pulmonaire et la sténose aortique/sous-aortique. De plus, nous ne disposons pas de chiffre précis mais des cas de bicuspidie avec sténose aortique (104) ainsi que des cas de quadricuspidie à l'origine d'une insuffisance aortique ont été rapportés chez des chiens (105).

Le chien peut être sujet à des minéralisations sous-endocardiques à la suite d'insuffisance rénale chronique et/ou de déséquilibres phosphocalciques. L'état d'urémie associée à cette atteinte rénale conduit à des minéralisations sous endocardiques qui peuvent s'étendre jusqu'à l'intima de l'aorte. On observe alors un défaut d'élasticité de l'aorte et de la valve aortique à l'origine d'une insuffisance aortique.

La maladie valvulaire la plus fréquente chez le chien est la maladie valvulaire dégénérative (MVD). On observe une dégénérescence valvulaire myxoïde (accumulation de glycoaminoglycanes et dépôt de calcium associé) des valvules qualifiée d'endocardiose et causant une insuffisance valvulaire. Bien qu'affectant plus généralement les valves atrio-ventriculaire et principalement la valve mitrale, la

valve aortique peut aussi être affectée par ce phénomène dégénératif dans de rares cas à l'origine d'une insuffisance aortique (106).

2.3.2 *Autres animaux domestiques*

Chez les bovins la paratuberculose peut avoir des conséquences cardiaques. En effet cette maladie conduit à la production de molécules parathormone-like favorisant la calcification des vaisseaux, souvent à la base de l'aorte. De manière générale, chez les herbivores, on peut observer un dépôt calcique dans l'endocarde pathologique d'origine nutritionnelle par excès d'apport en vitamine D (plantes calcinogènes telles que l'avoine dorée et le jasmin de jour). Les conséquences sur la fonction cardiaque sont les mêmes que chez le chien à l'origine d'une insuffisance aortique.

Des endocardites sont fréquentes chez les animaux de rentes qui peuvent toucher la valve aortique bien que la valve atteinte le plus souvent soit la valve mitrale (ou la valve tricuspide chez les bovins). Ces affections valvulaires sont la conséquence de foyers infectieux d'origine bactérienne le plus souvent générant une endocardite fibrineuse à fibrino-suppurée causant une insuffisance valvulaire mais pouvant aussi causer une sténose valvulaire si le dépôt de matériel est plus ou moins oblitérant. Chez les carnivores domestiques, ce phénomène est très rare et les bactéries le plus souvent incriminées sont des Streptocoques, des Staphylocoques et de E. coli (106).

3 Thérapeutique chez l'être humain

3.1 Non chirurgicale

Face à l'absence d'efficacité des traitements médicamenteux de la sténose aortique, seules des mesures hygiéniques peuvent être préconisées en cas de balance bénéfique/risque en défaveur de l'intervention chirurgicale (présence de comorbidité ou état général pouvant rendre le bénéfice improbable). Il est donc recommandé chez ces patients d'éviter les efforts violents et les sports à risques, de corriger les facteurs de risques cardiovasculaires associés (tabagisme, traitement du diabète, etc) et d'avoir un régime pauvre en sel lors des poussées d'insuffisance cardiaque congestive. Une surveillance clinique et échographique est préconisée. Le pronostic à court-moyen reste cependant réservé à sombre en l'absence de prise en charge chirurgicale. (95)

3.2 Chirurgicale

Le remplacement standard de la valve aortique avec une sternotomie et une aortotomie sous CEC est le traitement de choix pour les différentes sténoses aortiques acquises. En cas de bicuspidie qui peut conduire à une sténose aortique (dans 80% des cas) et/ou à une insuffisance aortique, le traitement chirurgical peut consister en une plastie valvulaire ou à un remplacement valvulaire à la suite d'une discussion pluridisciplinaire et d'une sélection des candidats en fonction de l'étude des facteurs de risque que nous détaillerons par la suite. En cas d'insuffisance aortique d'origine valvulaire, le remplacement chirurgical de la valve aortique déformée est aussi le traitement de préconisé.

La technique conventionnelle consiste en une opération à cœur ouvert nécessitant une mise sous CEC afin de pouvoir réaliser une aortotomie. Cette technique chirurgicale s'apparentant à celle utilisée lors de notre partie expérimentale nous en détaillerons les temps opératoires par la suite. Nous avons vu que la chirurgie cardiaque avec mise sous CEC n'est pas sans conséquence pour l'organisme

avec des modifications hémodynamiques et des insuffisances organiques sévères qui peuvent en résulter. Certains patients peuvent être considérés comme inaptes à subir cette intervention lourde. Une alternative a été proposée afin d'éviter l'aortotomie et la mise sous CEC : le remplacement valvulaire aortique percutané ou TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) (1).

Le TAVI peut ainsi être recommandé à la place de la chirurgie conventionnelle chez les patients âgés de plus de 80 ans, ceux présentant certaines comorbidités telles qu'une insuffisance cardiaque sévère, une maladie coronaire ou une fibrillation atriale pré-opératoire. Certains patients présentent aussi des obstacles techniques à la chirurgie conventionnelle telles qu'une fibrose médiastinale ou des adhésions consécutives à une radiothérapie ou à une chirurgie antérieure. (99)

La technique consiste à positionner la prothèse aortique à l'aide d'un cathéter inséré par l'artère fémorale le plus souvent. En cas de contre-indication à l'abord fémoral (athérome fémoral important) il est possible d'envisager un abord via l'artère subclavière ou encore un abord transapical (par l'apex du cœur). Les valves insérées sont des valves constituées de péricarde bovin déployées par inflation à l'aide d'un ballon ou de péricarde porcine montée sur une cage auto-expansible récupérable et repositionnable. La valve initiale n'est donc pas excisée mais « écrasée » lors de la mise en place du stent. Lors de l'intervention le cathétérisme artériel rétrograde (par l'artère fémorale) permet de placer un ballonnet en regard de la valve aortique sténosée. L'inflation du ballonnet permet une dilatation progressive de la sténose. La prothèse est ensuite déployée au niveau de la valve aortique. Cette technique permet ainsi de s'affranchir à la fois de la CEC, de l'aortotomie et de l'anesthésie générale. C'est en 2002 qu'un premier patient est traité à l'aide de cette technique par le Pr Cribier, cette technique se développe ainsi depuis 20 ans. Des essais contrôlés randomisés ont montré que la mortalité per opératoire de cette technique était plutôt faible et équivalente que le chirurgie soit réalisée par un abord mini-invasif ou via une sternotomie (avec respectivement une mortalité de <1% ; 2-4% et 3-7% pour les patients à risque faible, intermédiaire ou élevé) (97).

Cependant face au manque de recul concernant la durabilité de la valve implantée via cette technique, le TAVI n'a pas supplanté la chirurgie conventionnelle qui reste le traitement standard pour les patients dont le risque opératoire est évalué comme faible. En effet l'espérance de vie de la valve à la suite d'une implantation conventionnelle est supérieure à 10 ans et des études sur l'espérance de vie à long terme de la valve implantée par voie mini-invasive sont nécessaires afin d'en déterminer la durabilité (107).

4 Temps chirurgicaux de la mise en place d'une prothèse de valve aortique sous CEC

Dans cette partie nous ne développerons que les différents temps opératoires, cependant nous garderons à l'esprit que la chirurgie est précédée de différents examens complémentaires afin de déterminer l'aptitude du patient à supporter l'opération chirurgicale et le type de chirurgie indiquée ainsi que d'une préparation du patient (administration de traitements pré-opératoire, mise à jeun de 12h, préparation chirurgicale, mise en place d'un protocole anesthésique) (1 chapitre 7).

4.1 Abord

Afin de pratiquer la sternotomie, une incision médiane est réalisée à la lame froide suivie d'une dilacération des tissus sous cutanés. L'appendice xiphoïde est sectionné ce qui permet de passer un

index à travers l'ouverture ainsi créée et de vérifier que le cœur est bien sous le plan de coupe de la sternotomie (1 chapitre 5) La sternotomie est ensuite réalisée à l'aide d'une scie avec différentes variantes : certains recommandent de préserver l'intégrité du manubrium sternal afin de faciliter la cicatrisation et de d'améliorer la récupération postopératoire, tandis qu'autres préfèrent scier le sternum son intégralité (1 chapitre 7). L'hémostase peut être réalisée avec un bistouri électrique et une fine couche de cire à os peut être appliquée. Les deux bords du sternum sont alors enveloppés dans des champs en tissus afin de les protéger et un écarteur thoracique est mis en place pour maintenir l'ouverture de la sternotomie (1 chapitre 5).

4.2 Ouverture du péricarde

À la suite de l'ouverture du thorax, le péricarde est directement accessible moyennant la réclinaison des graisses qui peuvent être présentes en partie déclive. Le péricarde est ensuite incisé sur la ligne médiane jusqu'à la base du cœur en s'arrêtant avant d'atteindre l'aorte pour ne pas la fragiliser. Puis le péricarde est fixé au niveau des bords de la sternotomie ce qui permet de mettre en suspension le cœur. Des précautions sont à prendre et l'anesthésiste doit être prévenu de cette manœuvre car elle peut conduire à une torsion des veines caves inférieure et supérieure à l'origine d'une chute transitoire de la pression sanguine (1 chapitre 4).

4.3 Mise en place de la CEC

Une dissection de l'aorte est réalisée en prenant soin de ne pas la léser ainsi que le tronc pulmonaire afin de séparer les deux vaisseaux et de pouvoir manipuler l'aorte pour la mise en place de la canule. Une suture en bourse est réalisée sur la zone d'introduction de la canule en prenant soin de l'ancrer sur la media sans aller jusque dans la lumière du vaisseau. De l'héparine est administrée puis l'aorte est incisée à la lame de 11, la zone d'incision étant immédiatement recouverte par l'index de l'un des chirurgiens le temps d'y introduire la canule artérielle ce qui permet d'éviter les pertes sanguines. Par ailleurs, la longueur de l'incision doit être légèrement inférieure au diamètre de la canule aortique afin que cette dernière puisse être insérée facilement et sans qu'il y ait de fuite par la suite. Il est de plus important de s'assurer que la pression sanguine systolique est inférieure à 100 mmHg au cours de cette étape afin d'éviter une dissection aortique (1 chapitre 4). La canule artérielle est ainsi insérée dans l'aorte ascendante le plus distalement possible (au moins au niveau voire au-dessus de la zone de réflexion du sac péricardique) afin de laisser suffisamment d'espace pour le clamage aortique et la mise en place de la valve aortique (1 chapitre 7). Une fois la canule introduite, la suture en bourse est serrée et la canule fixée avant de la connecter au circuit artériel de la CEC et de s'assurer du retrait de l'air du circuit. Les principales complications possibles lors de cette étape sont un placement intramural de la canule, une persistance du saignement autour de la canule, une position trop proximale de l'extrémité de la canule (jusqu'à la valve aortique), une malposition de l'extrémité de la canule contre la paroi du vaisseau, une dissection aortique ainsi que la formation d'un hématome.

Vient ensuite la mise en place de la canule veineuse dans l'oreillette droite, qui est précédée par la réalisation d'une suture en bourse dans la paroi de cette dernière, dont la position dépend de la technique utilisée. S'il s'agit d'une canule veineuse simple la suture en bourse sera réalisée au niveau de l'appendice de l'oreillette droite. Il existe d'autres techniques avec une double canule implantée directement dans les veines caves inférieure et supérieure. À la suite de la mise en place de la suture en bourse, une incision de 2 cm de la paroi auriculaire à la lame de 11 est effectuée qui est par la suite dilatée avec des ciseaux jusqu'à atteindre la taille requise pour l'insertion de la canule. La canule est insérée, la suture en bourse est serrée puis la canule est fixée (1 chapitre 4).

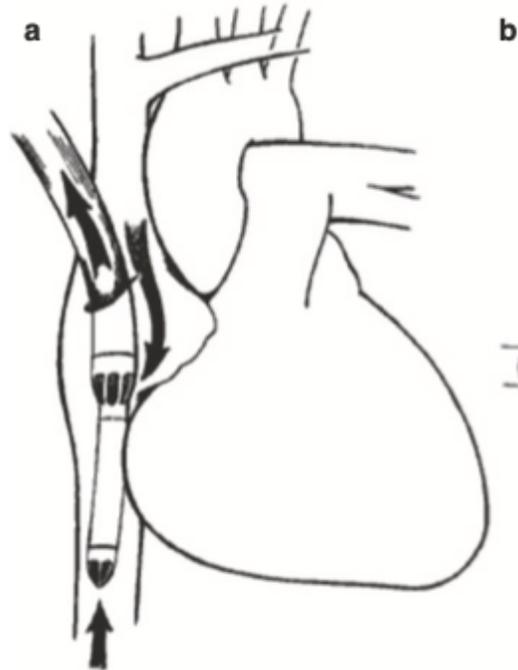


Figure 24 : schéma d'une canulation veineuse simple (1, p. 80)

À la suite de la mise en place des canules, un clamp aortique est placé afin de d'occlure la lumière aortique le plus proche possible de la canulation aortique. Puis un soluté de cardioplégie est administré dans les coronaires par voie antérograde ou rétrograde afin d'arrêter les battements cardiaques (1 chapitre 7).

4.4 Aortotomie

L'incision de l'aorte se fait à la lame froide par une coupe transverse ou oblique située à 15-20mm au-dessus de l'origine de l'artère coronaire droite. Il faut veiller à s'assurer que l'incision est au plus proche à 10mm de l'anneau aortique afin de pouvoir refermer l'aortotomie sans trop de difficulté par la suite. Si cela n'a pas été fait plus tôt, il est possible d'administrer la cardioplégie directement dans l'ostium des artère coronaires visualisables après avoir réalisé l'aortotomie. Il est possible de mettre en place des fils d'exposition sur l'about proximal de l'aorte afin de mieux visualiser la valve aortique (1 chapitre 7).

4.5 Excision des valvules

Les valvules sont ensuite retirées ainsi que les calcifications qui y sont attachées (dans un contexte de maladie calcifiante valvulaire aortique). Si des calcifications restantes sont présentes au niveau de l'aorte, il faut les retirer avec un rongeur, des ciseaux voire une lame de 11 de bistouri en prenant soin de ne pas léser la paroi aortique. L'ensemble des calcifications est retiré afin qu'elles ne gênent pas la bonne apposition de la prothèse dans la lumière de l'aorte par la suite. Une aspiration importante est utilisée au cours de la décalcification afin d'aspirer les débris de calcium et de s'assurer qu'ils ne pénètrent pas dans les ostia des coronaires ou dans le ventricule gauche pouvant générer des embolies. Plusieurs structures sont à préserver au cours de l'excision des valvules. Tout d'abord pour protéger l'anneau aortique il est possible de laisser 1mm de tissu valvulaire afin de s'assurer une marge

de sécurité. Une attention particulière doit aussi être prêtée aux ostia des artères coronaires et au feuillet antérieur de la valve mitrale accessible depuis l'aortotomie. Finalement, il faut prendre soin de ne pas abimer la paroi de l'aorte ou pire de la perforer. Un rinçage est ensuite réalisé avec une solution isotonique froide et une seringue de 50 mL afin de s'assurer du retrait de tous les dépôts de calcium, notamment dans le ventricule gauche (1 chapitre 7).

4.6 Remplacement de la valve (1 chapitre 7)

Une fois la valve lésée excisée, le diamètre de l'anneau aortique est mesuré afin de sélectionner une prothèse de taille adéquate. En effet une valve trop petite conduirait à des fuites et donc à une insuffisance valvulaire iatrogène tandis qu'une valve de taille trop importante conduirait à de grandes difficultés à être positionnée correctement avec des risques de rupture de l'anneau aortique. Si l'anneau aortique est trop petit par rapport au gabarit du patient compromettant le débit sanguin nécessaire à une bonne perfusion systémique, il existe des techniques afin d'agrandir le diamètre de ce dernier.

Une fois la taille de prothèse choisie, des sutures sont mises en place à travers l'anneau aortique et l'anneau de la prothèse en commençant par la commissure entre la valvule non coronaire et la valvule coronaire gauche, en suturant d'abord en regard de la valvule coronaire gauche puis de la droite et finalement de la valvule non coronaire. Il est possible de faire des surjets avec du prolène (monofil) ou bien des points simples à l'ethibond (tressé). Les sutures semi-continues sont plus rapides à réaliser mais leur tenue peut être moins sûre que les points. Il est possible de mettre des carrés de feutrine comme support des sutures afin de limiter les risques de section des tissus par les fils. Cette pratique présente l'avantage de diminuer les risques de déhiscence ainsi que les risques de fuites mais ne permet pas toujours de placer une prothèse de taille aussi grande que celle qui aurait pu être posée en l'absence feutrine. Ainsi, il est recommandé de réaliser des sutures en points horizontaux avec du fil tressé non résorbable de taille 2/0 chez les patients atteints de maladie calcifiante aortique dégénérative. Les sutures semi-continues peuvent être utilisées chez un patient atteint d'une maladie autre que la maladie calcifiante aortique dégénérative. Il est important d'ancrer la suture suffisamment profondément dans l'anneau (et non pas seulement dans les valvules restantes) afin de la sécuriser tout en évitant de léser les structures sous-jacentes qui pourraient être touchées si l'ancrage était trop profond. La valve est jusque-là manipulée via un support qui permet de la tenir.

La prothèse est ensuite descendue dans la lumière aortique en pièce de monnaie, c'est-à-dire avec une angulation afin de faciliter son passage avant d'être redressée transversalement à la lumière de l'aorte au niveau de l'anneau valvulaire. Les sutures sont alors serrées afin de sécuriser l'emplacement de la prothèse dans la lumière aortique avant d'enlever le support de la valve. Finalement les sutures sont liées avec une apposition des nœuds parallèle à l'anneau, en commençant par la commissure entre la valve non coronaire et la valve coronaire gauche et en progressant dans le sens des aiguilles d'une montre. Il est important de vérifier que les ostia des coronaires ne sont pas obstrués par la prothèse.

Par ailleurs si le diamètre de l'anneau aortique est trop faible par rapport à la taille du patient, il est possible d'élargir la racine de l'aorte préalablement ou au cours de la mise en place de la prothèse afin de permettre d'augmenter la taille de l'anneau aortique et ainsi le débit sanguin via différentes techniques (procédure de Nick, de Manouguian ou de Konno/Rastan). Nous ne développerons pas cette partie de la chirurgie fréquemment réalisée chez l'homme car au cours de notre partie expérimentale nous ne la réalisons pas. En effet, la chirurgie cardiaque est réalisée chez des porcs dont le cœur est sain sans rétrécissement de l'anneau aortique.

4.7 Fermeture de l'aorte (1 chapitre 7)

Kyriazis et al recommandent une fermeture de l'aorte en deux passages. Tout d'abord un point simple éversant en U est apposé à une extrémité de l'aortotomie et un des chefs est utilisé pour réaliser un surjet en U éversant jusqu'à mi-chemin de l'incision. La procédure est ensuite répétée à l'identique à partir de l'autre extrémité de la plaie et les deux chefs se rejoignant au milieu de l'incision sont noués. Les deux chefs restants aux extrémités de l'incision sont utilisés pour réaliser un surjet simple vers le centre de l'incision qui seront par la suite noués. Ce deuxième temps permet d'assurer une meilleure résistance et imperméabilité à la suture.

Une fois l'aorte refermée et juste avant le nouage de la deuxième suture, le patient est incliné la tête vers le bas, les poumons sont soumis à une insufflation et sont maintenus en inflation, le cœur est rempli par le pompiste et le clamp aortique est enlevé. Des forceps sont mis en place dans l'espace entre les deux sutures pour permettre l'expulsion de l'air emprisonné dans l'aorte puis les deux chefs restants sont noués.

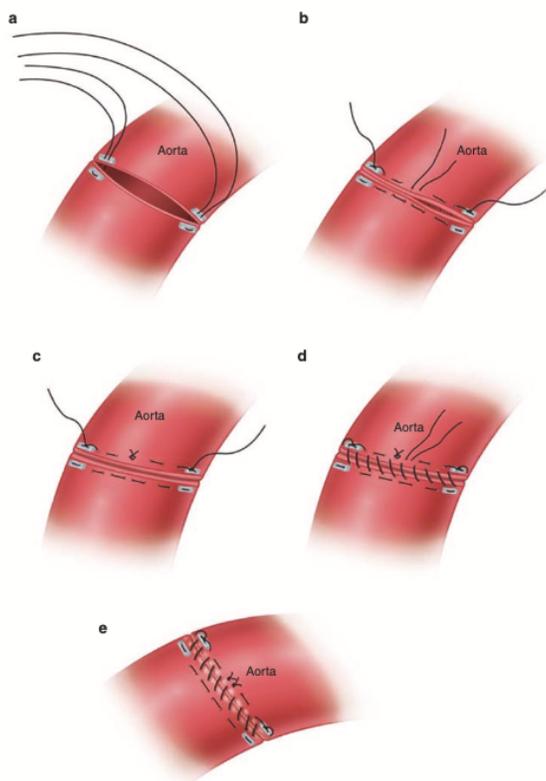


Figure 25 : technique de fermeture de l'aortotomie avec 2 surjets (1, p. 110)

4.8 Fin de la CEC et décanulation

Alors que le clamp aortique est toujours en place, le patient est incliné de 30° la tête vers le bas et le pompiste remplit le cœur droit tandis que l'anesthésiste gonfle les poumons. Un massage cardiaque non agressif est alors initié, et l'air est aspiré dans la racine aortique. Une fois qu'il n'y a plus d'air, le patient peut à nouveau être placé à l'horizontale, le débit de la CEC est réduit puis le clamp aortique

est enlevé tout en maintenant l'aspiration dans la racine aortique. En parallèle, des fils de stimulation cardiaques peuvent être mis en place pour stimuler la reprise des battements cardiaques. Le débit de perfusion de la CEC est diminué progressivement jusqu'à ce que la pression dans les oreillettes droite et gauche soit adéquate puis la CEC est arrêtée. La canule veineuse est alors retirée et de la protamine peut être administrée lentement pour reverser l'action de l'héparine avant de refermer la paroi auriculaire en serrant la suture en bourse (une fois que l'on s'est assuré de l'absence de réaction à la protamine). Une deuxième suture est mise en place sur l'oreillette afin de sécuriser la suture en bourse. Il est possible de remettre en marche la CEC si le patient présente des difficultés à se sevrer. Il est conseillé par certains auteurs de décanuler l'aorte après l'administration de protamine car cette dernière peut causer une hypotension qui peut être gérée par l'administration de fluide via la canule aortique. Il faut s'assurer que la pression artérielle est inférieure à 120 mmHg afin de limiter les risques de dissection aortique. La canule aortique est alors clampée, les sutures de fixation sont coupées et la canule est retirée tout en serrant précautionneusement la suture en bourse. De même une suture supplémentaire est réalisée pour sécuriser la fermeture (1 chapitre 4).

4.9 Fermeture de la thoracotomie

Une fois la fonction cardiaque rétablie, le site opératoire peut être refermée. Tout d'abord une fenêtre péricardique est conservée à gauche afin d'éviter les risques de tamponnade cardiaque postopératoire. Et des drains sont mis en place dans les cavités pleurales et le médiastin afin d'évacuer de potentielles effusions pleurales et de réaliser le vide pleural. Des cerclages avec des fils d'acier sont réalisés afin de refermer le sternum. Les cerclages peuvent être passés autour (technique recommandée) ou bien à travers le sternum (seule possibilité au niveau du manubrium sternal) comme montré dans la figure ci-dessous. Tous les cerclages sont mis en place de part et d'autre de la sternotomie (au moins 6, par intervalle d'un espace intercostal) avant de les serrer un à un en les enroulant sur eux-mêmes afin de refermer la cavité thoracique. Finalement, ils sont écrasés contre le périoste afin réduire leur potentiel traumatique. Les tissus mous sont ensuite reconstruits plan par plan à l'aide d'un surjet sous-cutané simple puis d'un sujet cutané simple. (1 chapitre 4).

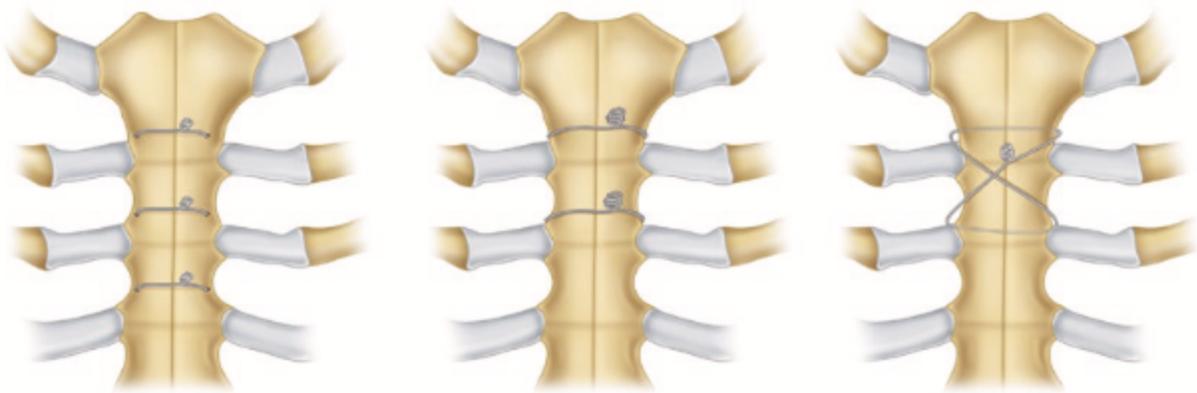


Figure 26 : différents cerclages réalisables pour refermer une sternotomie

5 Comparaison des différents modèles de prothèse de valve aortique

Développées depuis les années 60, différentes catégories de prothèses valvulaires ont vu le jour et ont évolué avec pour objectif de trouver le meilleur compromis entre les caractéristiques suivantes : des performances hémodynamiques équivalentes à la valve native, une durée de vie supérieure à celle du patient, l'absence de nécessité d'utilisation d'un traitement anti-coagulant et une mise en place aisée et possible pour toutes les tailles. Nous verrons cependant qu'il n'est actuellement pas possible de réunir toutes ces caractéristiques en une seule valve, le choix de la valve sera donc un compromis guidé par l'âge du patient, la possibilité de la mise en place et du suivi d'un traitement anti-coagulant, l'activité du patient, ses comorbidités et son statut physiologique. Le choix sera réalisé parmi les deux principaux types de valves existants : les prothèses mécaniques et les bioprothèses.

Les prothèses mécaniques sont les premières à avoir été développées dans les années 60 et plusieurs générations ont vu le jour. La première génération correspondait à un système à bille (présentant des performances hémodynamique médiocres avec une obstruction partielle du flux sanguin) tandis que les générations actuelles plus semblables à l'anatomie initiale d'une valve présentent deux ailettes et sont utilisées depuis la fin des années 70. Elles sont constituées de carbone pyrolytique et de titane et ont de très bonnes caractéristiques hémodynamiques ainsi qu'une durée de vie supérieure à celle du patient. Cependant, elles présentent le défaut de nécessiter un traitement anti-coagulant à vie faute de quoi elles peuvent générer des thrombi puis des thromboembolie. Par ailleurs le traitement anti-coagulant nécessite un suivi régulier car en cas de manque d'efficacité du traitement le risque de formation de thrombus n'est pas endigué tandis qu'en cas d'excès de l'effet anti-coagulant un risque important d'hémorragie existe.



Figure 27 : exemples de prothèses mécaniques

On a pu observer plus récemment le développement de prothèses biologiques appelées bioprothèses d'origine porcine ou bovine qui peuvent être montées sur un anneau voire sur un stent. Les prothèses porcines sont constituées de trois valvules aortiques (qui peuvent même être toujours en place sur la racine aortique du donneur qui est alors directement greffée) tandis que les prothèses d'origine bovines sont constituées de trois feuillets issus de péricarde. Ces valves présentent l'avantage de ne pas nécessiter de traitement anticoagulant (ou alors moins lourd que les valves mécanique). Cependant leur durée de vie est beaucoup plus limitée que les valves mécaniques avec une espérance de 15 à 25 ans qui est variable en fonction de leur emplacement (plus durable en position aortique que mitrale car supportant moins de pression) et du métabolisme. En effet, une hypercalcémie peut entraîner des dépôts calciques entraînant une dégénérescence de la prothèse selon un mécanisme similaire à celui évoqué pour les valves natives. Cependant les générations de valves les plus récentes sont soumises à un processus anti-minéralisation qui réduit la dégradation de la prothèse et les calcifications. Par ailleurs, chez l'enfant elles durent très peu de temps (3 à 5 ans) ce qui a conduit à leur abandon chez les jeunes patients. De plus, les performances hémodynamiques sont meilleures pour les valves

sans stent mais leur implantation est techniquement plus complexe et il existe actuellement peu d'étude étudiant la durée de vie à long terme des valves sans stent.



Figure 28 : exemples de bioprothèses

Il existe par ailleurs des alternatives de remplacement la valve aortique autres que les prothèses : il est possible de réaliser des homogreffes ou encore des autogreffes à partir de la racine pulmonaire. Ces deux techniques présentent cependant une longévité moindre que les prothèses. (97)

6 Conclusion

Les maladies valvulaires aortiques correspondent à une dominante pathologique cardiaque chez l'homme dont le seul traitement actuel est chirurgical avec plusieurs variantes existant et de nombreuses opérations chirurgicales de changement de valve aortique sous CEC réalisées dans le monde. Dans le monde occidental, l'étiologie la plus souvent mise en cause lors d'insuffisance aortique nécessitant le remplacement de la valve est la maladie valvulaire dégénérative associée à des calcifications aortiques. De plus, étant donné qu'aucune prothèse ne rassemble toutes les caractéristiques idéales, un compromis est nécessaire lors du choix de cette dernière. De nombreuses investigations sont en cours afin d'améliorer les performances des prothèses sur le marché. C'est dans le cadre d'une étude portant sur une prothèse d'origine bovine que la partie expérimentale s'ancrera, avec par ailleurs un intérêt particulier du modèle porcin dont la physiologie est adaptée à la reproduction du modèle de dégénérescence valvulaire aortique consécutif à un état d'hypercholestérolémie.

Partie 4 : Étude expérimentale

1 Objectifs

Pour des raisons que nous évoquerons par la suite, le miniporc Yucatán fait partie des modèles de choix pour les études expérimentales s'intéressant à la chirurgie cardio-thoracique. Malgré l'existence de nombreuses études menées sur cette race de porc, dont certaines utilisant la CEC, nous ne disposons pas dans la littérature de données concernant les variations des différents paramètres biologiques et cliniques observables lors d'intervention sous CEC. Or le modèle porcin utilisé représente tout de même un modèle fragile avec de nombreuses complications observées lorsqu'ils sont soumis à une CEC.

L'objectif de cette étude est donc de répertorier et de décrire les données cliniques et biologiques recueillies tout au long de l'expérimentation, afin de constituer une base de données qui sera analysée à la lumière des différentes complications qui auront pu être observées. L'intervention chirurgicale consistant en la mise en place d'une prothèse aortique sous CEC, les données recueillies sont à confronter à ce contexte. Ceci permettra dans d'une part de dégager les tendances observables chez les miniporcs ne présentant pas de complication. D'autre part, chez les miniporcs présentant des complications mises en évidence par un faisceaux de preuves cliniques et biologiques, une attention particulière sera portée à la description des modifications observées, dans le but de confronter les données cliniques et biologiques et afin de contribuer à donner des voies d'interprétation aux données biologiques recueillies.

2 Critères de choix du modèle animal

Plusieurs paramètres font du porc un modèle adapté aux études cardio-thoraciques. Concernant l'aspect médical et chirurgical, le cœur de porc présente non seulement une taille et une morphologie similaire au cœur humain, mais il a aussi des caractéristiques physiologiques communes. Ainsi la circulation coronaire est semblable chez le porc et chez l'être humain avec la présence de quelques anastomoses collatérales subépicardiales. On retrouve aussi chez ces deux espèces la présence d'un réel vaso vasorum au niveau de l'aorte ce qui a des conséquences au moment de la fermeture de l'aortotomie. Le porc est aussi un excellent modèle pour l'athérosclérose et les occlusions coronaires qui peuvent se développer selon les mêmes mécanismes que chez l'être humain.

Une différence importante entre le cœur de porc et celui des êtres humains est la tendance à la fibrillation ventriculaire beaucoup plus importante chez les porcs qui peut être expliquée par la pauvre vascularisation collatérale du cœur, ce qui diminue ses capacités d'adaptation en cas d'ischémie que nous retrouvons notamment au cours de la mise sous CEC (57, p. 278). Les miniporcs sont cependant plus résistants au développement des arythmies que les porcs conventionnels. Concernant l'anatomie, on peut citer comme spécificité du cœur du porc sa position plus crâniale et plus inclinée sur le sternum, sa forme plus globuleuse. De plus, l'abouchement des veines caves se fait perpendiculairement chez le porc alors qu'il est parallèle chez l'être humain. Finalement le porc ne présente que deux veines pulmonaires abouchant dans l'oreillette gauche contre quatre chez l'être humain et la veine azygos gauche, drainant le système intercostal ainsi que le sillon coronaire, est présente en plus chez le porc.

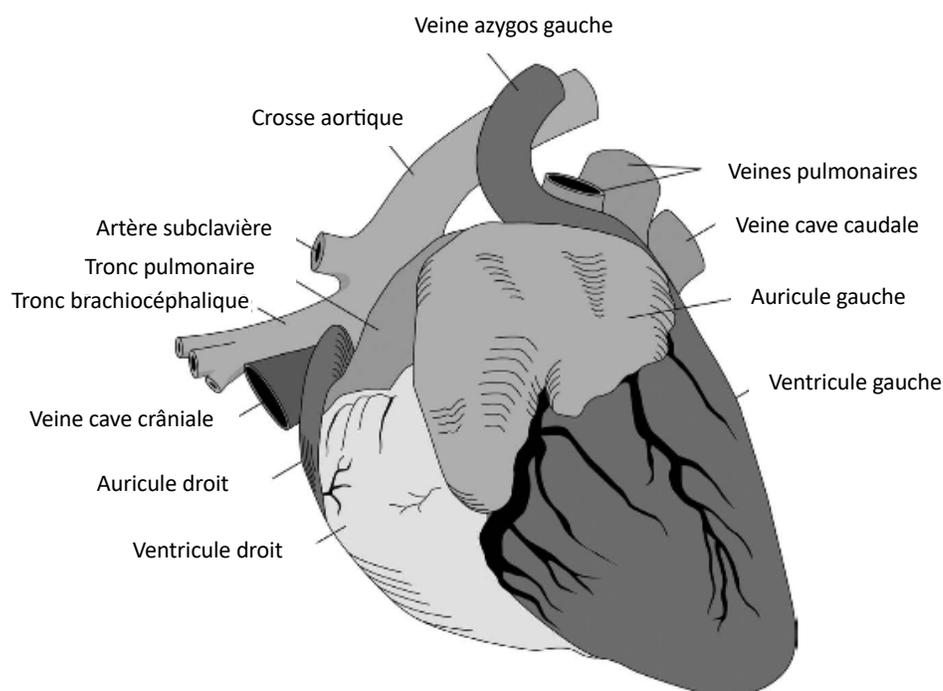


Figure 29 : schéma d'un cœur de porc en vue latérale gauche (57, p. 218)

Breed	Body Weight (kg)	Heart Length (mm)	Heart Circumference (mm)	Left-Ventricular Chamber Length (mm)	Right-Ventricular Chamber Length (mm)	Mitral Valve Diameter (mm)	Tricuspid Valve Diameter (mm)	Aortic Valve Diameter (mm)	Pulmonary Valve Diameter (mm)	Left-Ventricular Free Wall (mm)	Right-Ventricular Free Wall (mm)	Intraventricular Septum (mm)
Yucatan	47.6	95	230	48	75	63	65	11	11	16	7	15
Farm	47.5	120	190			25	27	22	22	20	6	16
Farm	25	82				20	23	21	21	12	7	7

Tableau 6 : dimensions du cœur de porc à l'autopsie (57, p. 246)

Le miniporc Yucatán est une race de porc dont la taille est réduite à maturité sexuelle par rapport aux races de porcs domestiques classiques utilisés dans un contexte d'élevage, ainsi à maturité le miniporc Yucatán pèse environ 60kg alors qu'il n'est pas rare d'avoir des porcs classiques de 200kg. Cette taille réduite permet de limiter les coûts de production et faciliter la manipulation des animaux tout en assurant la sécurité des manipulateurs. Par ailleurs, le cœur des cochons est plus friable que celui des êtres humains mais cette friabilité tend à diminuer avec l'âge, à taille de cœur égale les miniporcs sont plus âgés que les porcs conventionnels ce qui peut apporter l'avantage d'avoir des tissus moins friables à manipuler par les chirurgiens (57, p. 242).

De plus, bien que cet aspect ne soit pas traité dans cette étude, le projet de recherche s'inscrit dans une étude visant à modéliser des porcs hypercholestérolémiques développant une athérosclérose. Dans ce cadre la race Yucatán chez laquelle il a été développé des souches mutantes avec un gène codant pour l'hypercholestérolémie est particulièrement indiquée. Les porcs choisis sont par ailleurs de sexe masculin en lien avec cette maladie qui se développe principalement chez les êtres humains de sexe eux aussi masculin. De plus, cela permet d'avoir accès à des individus de grande taille pour des

miniporcs (70kg alors qu'il n'est pas rare d'avoir des sujets de 30-40 kg en laboratoire) ce qui facilite la chirurgie aortique.

Finalement les miniporcs Yucatán constituent un modèle déjà utilisé préalablement par les équipes de recherche du CRIP, ce qui permet d'avoir d'ores et déjà une certaine standardisation et maîtrise des manipulations et de certains protocoles parmi lesquels on peut citer l'anesthésie, les soins postopératoires et les manipulation et soins prodigués par les animaliers.

3 Étude expérimentale

3.1 Matériels et méthode

3.1.1 Équipe médicale et de recherche

L'anesthésie est assurée par le Dr Gwenola Touzot-Jourde, diplômée des collèges Américain et Européen en anesthésie et analgésie vétérinaire qui assure en plus de cela les soins intensifs et le suivi clinique des animaux. Elle est aidée par le Dr David El Hajj, ancien assistant hospitalier au service d'anesthésie-réanimation au CHUV de ONIRIS et vétérinaire anesthésiste au CRIP, par Audrey Lafragette, ingénieure de recherche au CRIP ainsi que par Lola Debroise en ce qui concerne le suivi clinique. La gestion de la CEC est réalisée par un perfusionniste, technicien en circulation extra-corporelle au CHU de Nantes.

La préparation chirurgicale avec la mise en place de la sonde urinaire et l'abord du thorax et des carotides est réalisé par le Pr Olivier Gauthier, Professeur en chirurgie et dentisterie Vétérinaire, assisté d'une aide-chirurgicale, Lola Debroise. La chirurgie cardiotoracique en elle-même est réalisée par les Dr Charles-Henri David et Guillaume Guimbretière, chirurgiens thoraciques et cardio-vasculaires. Ils sont aidés d'un IBODE (Infirmier de Bloc Opératoire Diplômé d'État).

Patrice Roy et Pierre Monmousseau, techniciens animalier du CRIP, sont en charge des soins des animaux avant l'intervention et au cours des semaines suivants cette dernière. Ils aident aussi à la préparation des animaux et du matériel avant l'intervention ainsi qu'à son bon déroulement.

3.1.2 Animaux

Les animaux choisis sont donc 9 miniporcs Yucatán (*Sus scrofa domesticus*) mâles âgés de 17 à 26 mois et pesant de 61 à 77 kg le jour de la chirurgie cardiaque. Ils sont issus d'un élevage de l'INRA de Rennes où ils sont correctement vermifugés et vaccinés préalablement à leur arrivée au CRIP.

Une fois arrivés au CRIP ils sont logés dans des cases individuelles pendant au moins une semaine avant la chirurgie afin de s'acclimater aux locaux et aux animaliers. Un examen clinique est réalisé à l'arrivée pour s'assurer de leur bon état de santé compatible avec la réalisation de l'intervention chirurgicale. Par ailleurs les porcs étant des animaux sociaux et pour des raisons de bien-être, ils sont livrés généralement par deux et sont opérés à quelques jours/semaines d'intervalle.

À la suite d'un décès causé par une insuffisance rénale aigüe (PC3), une mesure des paramètres biochimiques est réalisée préalablement à la livraison des porcs par l'INRA afin d'exclure les individus présentant des indices biologiques d'une potentielle insuffisance organique.

	IDENTIFICATION	AGE (MOIS)	POIDS LE JOUR DE LA CHIRURGIE (KG)	DATE DE LA CHIRURGIE
PC1	050323	19	64,5	04/07/2022
PC2	150177	18	61,8	28/02/2023
PC3	150152	18	64,8	12/04/2023
PC4	150125	22	68,1	09/05/2023
PC5	150137	22	73,7	30/05/2023
PC6	150158	26	74,5	14/11/2023
PC7	150183	26	77,0	28/11/2023
PC8	250100	23	75,8	12/03/2024
PC9	250088	23	77,3	19/03/2024

Tableau 7 : description des animaux

3.1.3 Comité éthique

Cette étude a été soumise et approuvée par le Comité d'Éthique en Expérimentation Animale des Pays de la Loire et autorisé par le ministère de l'enseignement et de la recherche (Apafis#36021).

3.1.4 Matériel chirurgical

Nous détaillerons uniquement le matériel utilisé pour la laparotomie et la thoracotomie qui est listé ci-dessous.

Laparotomie :

- Lame froide n°24, n°11
- Bistouri électrique monopolaire
- Pince de Debackey
- Pince d'Adson
- Pince de Semkin
- Pince de Babcock
- Pinces hémostatiques
- Ciseaux de Metzenbaum
- Ciseaux de Mayo
- Écarteurs digités de Senn
- Écarteurs à digités de Faraboeuf
- Porte aiguille de Mayo
- Sonde de Folley de 14 french
- Canule d'aspiration
- Pinces à champ de Backaus
- Compresses stériles
- Champs collants en papier
- Fils de suture (détaillés lors des temps opératoires)

Thoracotomie et CEC :

- Lame froide n°24, n°11
- Bistouri électrique monopolaire

- Pince de Debackey
- Pince d'Adson
- Pince de Semkin
- Pinces hémostatiques
- Pince coupe-fil
- Crochet
- Dissecteur
- Ciseaux de Metzenbaum
- Ciseaux de Mayo
- Écarteurs digités de Senn
- Écarteurs digités de Faraboeuf
- Écarteurs autostatiques de gelpi
- Porte aiguille de Mayo
- Porte aiguille de castroviejo
- Lac en tissu
- Lac en silicone
- Scie oscillante
- Écarteurs autostatiques de Dubost
- Champs en tissu
- Crochet
- Clamp de Fogarty gainé
- Canule de Cooley
- Tige de support de la valve
- Valve biologique bovine
- Canule aortique de 14 french (ou 12 french)
- Canule veineuse bicave de 28 à 36 French
- Pledgets
- Bourse-tirette
- Clips de ligature
- Canule d'aspiration
- Pinces à champ de Backaus
- Palettes internes associées à un défibrillateur
- Compresses stériles (conventionnelles et abdominales)
- Champs collant en papier
- Drain de Redon de 24 French
- Cathéter de plaie multi-perforé associé à une pompe élastomérique
- Agrafeuse chirurgicale
- Fils de suture (détaillés lors des temps opératoires)

3.1.5 CEC et cardioplégie

La machine à CEC utilisée est constituée de pompes centrifuges et d'un oxygénateur à membrane. De plus, le priming est réalisé à l'aide de 1000 à 1200 mL de Ringer lactate auxquels sont ajoutés 5000 UI d'héparine, 0,5g d'acide tranexamique et 1g d'amoxicilline. Le débit de la CEC est calculé de la manière suivante :

$$\text{Débit CEC} = (\text{SC} \times 2,4) + 1$$

$$\text{Avec Surface Corporelle : SC} = (70 \times \text{poids}^{0,75})/1000$$

Finalement la solution de cardioplégie utilisée agit via sa concentration importante en ions potassium et est administrée de façon antérograde, sélective (un ostium puis l'autre) toutes les 15 minutes.

3.1.6 I-Sep

La machine d'autotransfusion développée par I-Sep permet de retransfuser une partie du sang épanché dans le champ opératoire ainsi que le sang résiduel dans la machine à CEC à l'arrêt de celle-ci à la suite d'une filtration de ce dernier permettant de ne conserver que certains éléments. De nombreuses technologies permettent de récupérer et de transfuser les hématies et l'innovation apportée par I-Sep consiste en la possibilité de récolter puis transfuser non seulement les hématies mais aussi les plaquettes et certains facteurs de coagulation tout en éliminant certaines molécules telles que l'héparine. Ceci est permis par une technologie de filtration tangentielle du sang récolté. Ce dispositif permet donc une meilleure récupération postopératoire (meilleure cicatrisation, diminution des saignements, ...).

Ainsi le sang récupéré dans le site opératoire et dans la CEC à l'arrêt de celle-ci est stocké dans un bocal avant de subir deux filtrations successives puis d'être incorporé dans une poche de transfusion permettant sa réinjection à l'animal. La transfusion des poches obtenues est initiée une fois la CEC arrêtée sous le contrôle du monitoring mis en place dans le cadre du protocole anesthésique.

3.1.7 Protocole

3.1.7.1 Induction de l'anesthésie et préparation pré-opératoire

Une mise à jeun sans aliment solide de 6-8h étant nécessaire à la vacuité de l'estomac, l'alimentation solide est retirée la veille de l'intervention au plus tard à 18h (57 chapitre 2).

Par ailleurs le traitement suivant est administré en pré-opératoire comme support de la fonction cardiaque :

- CORDARONE NDH (amiodarone chlorydrate) : 800 mg *per os* le matin les deux jours précédant la chirurgie
- KARDEGIC NDH (aspirine) : 300 mg *per os* le matin les deux jours précédant la chirurgie

De plus afin de limiter le risque d'ulcère gastrique favorisé par le stress ainsi que la mise à jeun des animaux le traitement suivant est administré :

- KEAL NDH (sucralfate) : 2g *per os* à midi la veille de la chirurgie

3.1.7.1.1 Prémédication

Afin de limiter au maximum le stress des animaux, la prémédication est réalisée dans le couloir devant les box par un opérateur les ayant déjà côtoyés dans les jours précédents. Dans le but de réduire les manipulations du porc vigile, l'injection des molécules de prémédication est faite par voie intramusculaire à l'aide d'un epijet relié à une seringue.

L'animal est ensuite laissé au calme et dans l'obscurité dans son box le temps que la prémédication induise une sédation, ceci ayant lieu en une dizaine de minutes généralement. La pesée

étant réalisée après la prémédication afin de limiter les manipulations vigile, une estimation du poids des animaux est réalisée avant afin de déterminer les doses des molécules à administrer, l'objectif étant de se rapprocher des doses suivantes : 0,5 mg/kg de midazolam ; 0,5 mg/kg de méthadone ; 10 mg/kg de kétamine. En effet il été montré que chez le porc de telles doses de kétamine, un agent dissociatif, permettaient d'obtenir un état de narcose de 20-30 minutes d'autant plus si cette molécule est associée à du midazolam, une benzodiazépine, permettant d'apporter une myorelaxation. L'association kétamine-midazolam présente par ailleurs des effets cardiovasculaires minimes, cependant elle peut présenter un effet hypothermisant important. Par ailleurs la méthadone, un opioïde, permet en plus de son action sédative d'apporter une analgésie viscérale non fournie par l'association kétamine-midazolam (57, p. 73). Seul PC9 disposant déjà d'un cathéter veineux central avant la prémédication a reçu cette dernière par voie intraveineuse, avec des doses plus faibles et une sédation induite immédiatement.

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9
MIDAZOLAM (MG)	35	30	30+15	30	30+15	35	25	30	15
METHADONE (MG)	35	30	30	30	30	30	30	30	20
KETAMINE (MG)	700	600	600+250	600	600+200	800	700	600	250
QUALITE	bonne	Excellente	légère	excellente	moyenne	excellente	bonne	bonne	Excellente - IV

Tableau 8 : Prémédication des porcs Yucatán

3.1.7.1.2 Préparation pré-opératoire

Une fois anesthésié, l'animal est pesé puis transféré en salle de préparation où il est mis sous dioxygène à l'aide d'un masque (à un débit de 4 L/min) et préparé pour l'intervention. En parallèle de l'instrumentation anesthésique, le porc est tondu au niveau des zones suivantes (qui confluent) :

- Zone de la pose du cathéter veineux central et de l'abord carotidien : débutant au niveau du cou en regard des yeux et allant jusqu'à l'entrée du thorax, sur 25cm de large environ
- Thoracotomie : zone allant de l'entrée du thorax jusque caudalement aux dernières côtes, de 30 cm de large environ
- Laparotomie : zone allant l'appendice xiphoïde jusqu'au pubis, de 30 cm de large environ

Ainsi toutes zones confondues, la tonte et la désinfection s'étendent sur toute la face ventrale de l'animal. Des outils de monitoring non invasifs (électrocardiogramme via trois électrodes, capnographie) sont mis en place. Les yeux sont protégés par l'administration d'un gel ophtalmique sur la cornée.

3.1.7.1.3 Induction et intubation

En parallèle de la préparation chirurgicale, le miniporc est instrumenté (cathétérisme intraveineux et intubation endotrachéale). Tout d'abord, de la lidocaïne est appliquée par voie cutanée sur le pavillon auriculaire afin de provoquer la vasodilatation des vaisseaux et de faciliter la pose d'un cathéter veineux périphérique. Par ailleurs, la mise en place de chaque voie sanguine est précédée de la réalisation d'une tonte et d'une préparation aseptique de la zone. Un fois posé, fixé et sécurisé, le

cathéter intraveineux périphérique permet le titrage au besoin de propofol pour approfondir l'anesthésie et permettre l'intubation endotrachéale.



Figure 30 : pose du cathéter veineux périphérique sur PC8 – Crédit personnel

À la suite de l'administration topique d'un spray de lidocaïne pour prévenir un laryngospasme, l'intubation est réalisée avec ou sans propofol selon la profondeur d'anesthésie obtenue avec le protocole intra-musculaire à l'aide de la sonde du diamètre maximal possible (sonde en PVC avec ballonnet d'étanchéité de diamètre intérieur 8,5, 9 ou 9,5 mm) et le porc positionné en décubitus latéral gauche. La sonde d'intubation est ensuite connectée au circuit respiratoire réinhalatoire circulaire avec un débit de dioxygène de 2 L/min. En cas d'apnée causée par l'administration de propofol, une ventilation assistée à l'aide d'un ballon-réservoir est mise en place.



Figure 31 : intubation du porc PC8 - Crédit personnel

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9
PROPOFOL (MG)	70	0	0	0	0	0	30	20	60
SONDE (MM)	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	9,5	9,0	9,0	9,0
QUALITE DE L'INTUBATION	Facile								

Tableau 9 : Induction et intubation des porcs Yucatán

3.1.7.1.4 Réalisation d'une échocardiographie

Une fois la trachée du miniporc intubée, une échocardiographie sous eCG est réalisée afin contrôler la fonction cardiaque et de prendre les principales mesures pré-opératoires nécessaires au suivi échographique de la fonction cardiaque du porc. L'animal est ensuite transféré au bloc opératoire. Par la suite nous ne traiterons pas les données échocardiographiques sauf lorsqu'elles se révéleront pertinentes pour l'explication de certains résultats.

3.1.7.1.5 Transfert au bloc opératoire

Le miniporc est ensuite transféré au bloc opératoire où il est positionné en décubitus dorsal le cou étendu, les membres thoraciques sont étendus crânialement tandis que les membres pelviens sont étendus caudalement. Le monitoring cité précédemment est rebranché et complété par une mesure de

la température pharyngienne ainsi que par un capteur de la saturation en dioxygène au niveau de la langue. Il sera complété par la suite par une pression artérielle invasive et une pression veineuse centrale.

Pour les premiers individus (jusqu'à PC5 inclus), un relais anesthésique volatil au sévoflurane titré à effet et administré dans un mélange Air/O₂ (fraction inspirée de dioxygène 30-40 %) est mis en place à la suite du transfert au bloc. En effet, il a été montré chez le porc que le sévoflurane présente significativement moins de complications d'arythmies et de mortalité que l'isoflurane et est donc la vapeur halogénée à privilégier lors des interventions chirurgicales cardiaques à risque. Il a de plus été montré qu'il était plus protecteur de l'endothélium dans des études s'intéressant aux phénomènes d'ischémie-reperfusion par rapport au propofol ce qui peut présenter un intérêt dans le cadre d'une intervention sous CEC pouvant provoquer de tels phénomènes (57, p. 93). À partir de PC6 et dans l'objectif de se rapprocher au maximum des protocoles mis en place chez l'être humain, les miniporcs sont directement mis sous une CRI de propofol, lidocaïne et kétamine (sans midazolam) une fois le cathéter veineux central en place, sans relais anesthésique volatil à la suite de l'induction.

Le miniporc est ensuite placé sous ventilation contrôlée à une fréquence de 15 mouvements par minute avec un volume total de 400-450 mL dans le but d'obtenir une EtCO₂ comprise entre 35 et 45 mmHg. Lors de la sternotomie, le vide pleural pouvant être perdu, une pression expiratoire positive de 4 à 6 mmHg environ sera appliquée à chaque cycle respiratoire afin d'éviter le collapsus alvéolaire et de maintenir la perfusion alvéolaire. Une désinfection des zones opératoires à base d'une solution de chlorhexidine savon est réalisée en parallèle.

3.1.7.1.6 Pose d'un cathéter artériel

Après l'application préalable d'un topique à base de lidocaïne et de prilocaïne entourée de compresses chaudes, une pose de cathéter artériel de 22 gauge sur l'artère caudale est réalisée afin de permettre de monitorer les gaz du sang ainsi que la pression artérielle invasive. En cas d'échec de la pose du cathéter artériel sur l'artère caudale, ce dernier est posé sur l'artère pédieuse.



Figure 32 : Pose du cathéter artériel PC8 -Crédit personnel

3.1.7.1.7 Pose d'un cathéter veineux central

Une voie veineuse centrale est ensuite mise en place de préférence sur la veine jugulaire droite afin de libérer au maximum l'accès à l'artère carotide gauche qui sera utilisée pour la mise en place de la canule artérielle de la CEC. La pose de cathéter central est réalisée de manière échoguidée et stérile

selon la méthode de Seldinger (telle qu'elle est décrite par Axelle Castelli dans sa thèse (108)), avec un set de cathétérisme veineux central triple lumen. Une fois mis en place, la perméabilité du cathéter veineux central est vérifiée par injection de 10 mL de NaCl 0,9%. Chez le porc numéro 5, la veine jugulaire droite n'étant pas repérable à l'échographie (probablement lésée lors de prises de sang préalables), la voie veineuse centrale a été posée sur la veine jugulaire gauche. C'est cette voie veineuse centrale qui permet par la suite l'administration de fluides, de molécules anesthésiques en CRI ou encore d'autres traitements par voie IV. Le cathéter veineux central permet en plus de réaliser les différents prélèvements veineux au cours de l'anesthésie ainsi que la transfusion.



Figure 33 : dilatation de l'orifice préalable à l'insertion du cathéter veineux central PC8 - Crédit personnel



Figure 34 : Position du cathéter veineux central PC8 - Crédit personnel

3.1.7.1.8 Gestion de la température

En plus de l'effet hypothermisant des molécules anesthésiques, le porc a une peau pauvre en poils et est soumis à l'administration cutanée d'alcool et autres liquides au cours des différentes préparations aseptique ce qui favorise une baisse de la température corporelle. Cette dernière est monitorée et maintenue avec pour objectif une température supérieure à 36°C via des tapis chauffants ainsi que grâce à l'échangeur de chaleur de la machine à CEC permettant le réchauffement du flux sanguin.

3.1.7.1.9 Protocole anesthésique et traitements per opératoire

Une fois transféré au bloc opératoire, nous pouvons diviser la frise chronologique en 4 grandes périodes pour l'anesthésie dépendantes des temps opératoires et qui nécessitent une communication et une coopération particulièrement minutieuse entre l'équipe d'anesthésie, celle de chirurgie et le pompiste. Ces périodes sont les suivantes : le temps opératoire avant la mise en place de la CEC, le temps de la CEC, le temps opératoire après la CEC et finalement le temps postopératoire avant la phase de réveil. Les périodes de transition entre ces différentes périodes sont particulièrement délicates.

Comme nous l'avons expliqué dans les parties précédentes, avant la première incision le miniporc est installé dans le bloc chirurgical en décubitus dorsal, il a été immobilisé chimiquement par voie IM, puis instrumenté et il lui est administré en continu du sévoflurane entre 2 et 3 % de l'air inspiré pour les premiers sujets (jusqu'à PC5 inclus) ou bien une CRI de propofol (1 mg/kg/h environ), de lidocaïne (3 mg/kg/h) et de kétamine (0,5 mg/kg/h) à partir de PC6.

De manière concomitante au début de l'intervention chirurgicale est mise en place une perfusion de ringer lactate de 4 à 5 ml/kg/h (régulé en fonction de l'hémodilution/hématocrite et de la pression sanguine) environ. Pour les individus PC1 à PC5, une CRI d'analgésie et de sédation contenant de la lidocaïne à 3 mg/kg/h, de la kétamine à 0,5 mg/kg/h et du midazolam à 0,25 mg/kg/h est alors mise en place. Au moment de la sternotomie, de la méthadone à 0,5 mg/kg est injectée par voie IV (réitérable en cas de signe de douleur) et une CRI de dobutamine à 1-2 µg/kg/h est mise en place pour prévenir les hypotensions, associée à une CRI de noradrénaline (de 0,1-0,2 µg/kg/h environ). En cas d'hypotension importante ne répondant ni à la fluidothérapie (avec la possibilité d'administrer des bolus de 10 mL/kg), ni à la CRI de dobutamine, un bolus de noradrénaline à la dose 0,01 µg/kg est réalisé. Une antibioprophylaxie avec de l'amoxicilline à 20 mg/kg administrée toutes les 90 min tout au long de l'intervention chirurgicale (toutes périodes confondues).

Juste après la mise en place des canules de la CEC, et avant le clampage aortique, de l'héparine est administrée à hauteur de 300 UI/kg dans l'objectif d'atteindre un ACT supérieur à 300 secondes. La CEC est lancée et la ventilation mécanique et par conséquent l'administration de sévoflurane (pour les individus concernés) sont arrêtés.

Au cours de la CEC pour PC1 à PC5, en plus de la CRI d'analgésie précédemment citée (lidocaïne, kétamine, midazolam), une CRI de propofol à 0,1-0,2 mg/kg/min est mise en place afin de prendre le relais du sévoflurane et de maintenir la narcose. Les miniporcs à partir de PC6, étant déjà sous propofol, ne nécessitent pas une telle adaptation à cette étape.

Lors de l'arrêt de la CEC, la ventilation mécanique est remise en marche mais sans administration de sévoflurane, la CRI de propofol est donc continuée. De la protamine est administrée à la suite de la décanulation (20 mg par voie IV très lente).

Une fois l'intervention chirurgicale terminée, l'administration de propofol est arrêtée tandis que la CRI d'analgésie est continuée en diminuant les doses (en général divisées par deux). Ainsi au cours de la phase postopératoire avant le réveil, le miniporc est toujours sous fluidothérapie (dont le débit est généralement progressivement diminué de 5 à 2 mL/kg), sous CRI de lidocaïne, kétamine, midazolam et dobutamine. En cas de diurèse jugée insuffisante, des injections de furosémide à la dose allant de 0,5 à 1 mg/kg environ (en dernier recours jusque 4 mg/kg lors d'anurie réfractaire aux doses précédentes chez PC3) peuvent être réalisées par voie IV. En cas de tremblements, de la dexmédétomidine peut être administrée à la dose de 20 µg/kg. En cas de phases d'arythmie, un bolus de 2 mg/kg de lidocaïne sur 15 min peut être administré.

Finalement, on peut citer l'administration d'acide tranexamique par bolus et en CRI (6,5 mg/kg/h) tout long de l'intervention pour ses propriétés anti-fibrinolytiques, cette molécule ayant montré un bénéfice en termes de diminution des pertes sanguines post-CEC.

Par ailleurs, en plus du monitoring classique déjà décrit, des prélèvements sanguins sont réalisés régulièrement pour mesurer non seulement l'ACT (à l'aide de l'appareil medtronic ACT II coagulation timer) mais aussi d'autres paramètres sanguins que nous détaillerons par la suite.

3.1.7.2 Temps opératoires

Chaque temps chirurgical est précédé d'une préparation des chirurgiens selon des règles d'asepsie rigoureuses (nettoyage et désinfection des mains, port de casaque et de gants stériles, port d'un masque et d'une charlotte). En plus de la préparation de la zone opératoire citée plus haut, la mise en place de champs chirurgicaux autocollants assure une intervention dans les règles de l'asepsie.

3.1.7.2.1 Laparotomie et mise en place d'une sonde vésicale

Une laparotomie caudale est réalisée à la lame froide n°24 avec une incision médiane de d'à peu près 8 cm de long partant environ 15 cm caudalement à l'extrémité du pénis. L'incision ainsi que l'hémostase des tissus sous-cutanée sont réalisées au bistouri électrique monopolaire. Une dissection des tissus sous cutanés est réalisée avec des ciseaux de Metzenbaum. Le pénis est récliné à droite du plan médian à l'aide d'écarteurs de Farabeuf permettant la visualisation de la ligne blanche. Une ponction de la ligne blanche et du péritoine est réalisée à l'aide de ciseaux de Metzenbaum, puis l'incision est agrandie avec ces mêmes ciseaux. La vessie en position ventrale est directement visualisable à la suite de cette incision.

Une préhension crâniale et une extériorisation de la vessie hors de la cavité abdominale est réalisée à l'aide d'une pince de Babcock. Une suture en bourse est réalisée au niveau de l'apex vésical à l'aide d'un fil monofilament résorbable Maxon 3-0 . La vésicotomie est réalisée à l'aide d'une lame n°11 au niveau de la suture en bourse et la sonde vésicale (sonde de folley de 14 french) est immédiatement introduite dans l'orifice avant de gonfler le ballonnet à l'aide d'une seringue de 10 mL d'eau stérile puis de serrer et nouer la suture en bourse.

Une reconstruction de la paroi abdominale est réalisée plan par plan à l'aide d'un surjet simple pour chaque plan avec les fils suivant : fil monofilament résorbable Monotime 1-0 pour les plans musculaire (incluant un point de passage dans la paroi vésicale en regard de la sonde afin de fixer la vessie à la paroi abdominale) et sous-cutané, fil monofilament résorbable Monosyn 3-0 pour le plan intradermique et fil irrésorbable en nylon Monosof 3-0 pour le plan cutané. La sonde ressort par la plaie, crânialement ou caudalement en fonction de sa position par rapport à cette dernière.

3.1.7.2.2 Abord de l'artère carotide

Une incision cutanée ventrale médiane de 15-20 cm est réalisée au niveau du cou crânialement à l'entrée du thorax à la lame froide n°24. S'ensuit la dissection et l'hémostase des tissus sous-cutanés en zone para-trachéale à gauche réalisée à l'aide de ciseaux de Metzenbaum et d'un bistouri électrique monopolaire sur plusieurs centimètres de profondeur. Les muscles sterno-hyoïdien (médialement) et sterno-céphalique (latéralement) sont visualisés et servent de repère pour chercher l'artère carotide commune gauche, la veine jugulaire interne gauche et le nerf vague gauche sous le bord ventro-médial du muscle sterno-céphalique.

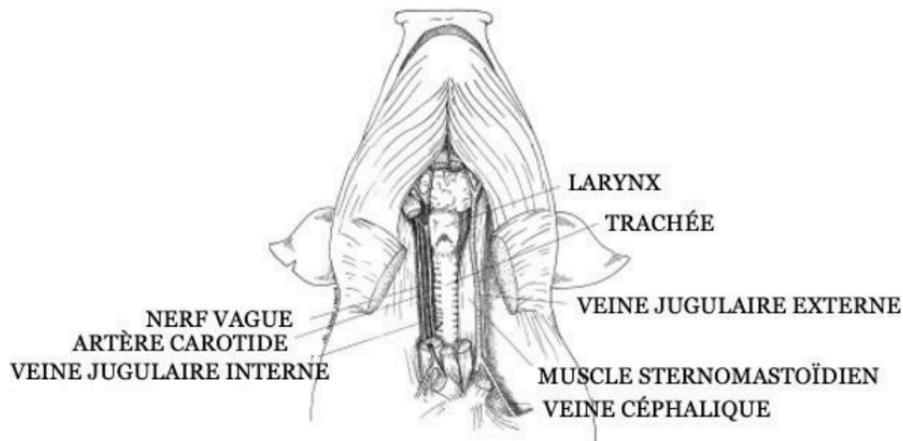


Figure 35 : Anatomie des nerfs, vaisseaux et muscles rencontrés lors de l'abord carotidien chez le porc (57, p. 258)

Une fois visible, une dissection minutieuse de l'artère carotide gauche est réalisée, l'adventice est débridée délicatement. L'administration d'héparine à hauteur de 300 UI/kg est réalisée suivie qu'une mesure de l'ACT avec pour objectif un temps supérieur à 300 secondes avant la mise en place des canules de la CEC. Une administration locale de papavérine (une ampoule de 40 mg) est réalisée par imprégnation d'une compresse au contact de l'artère carotide afin de limiter le vasospasme de l'artère très fréquent chez le porc à la suite des manipulations (une des raisons pour lesquelles elles doivent être délicates). Une ligature est réalisée distalement avec un lac en tissu, tandis qu'un fil de silicone est positionné proximale pour manipuler la carotide. La carotide est incisée transversalement sur la moitié de la lumière avec des ciseaux de Metzenbaum puis une incision longitudinale est réalisée à partir de l'incision transversale en direction proximale sur 5-7mm environ. Une canule de 14 French (ou de 12 french si la lumière du vaisseau est trop étroite) est introduite dans l'about proximal de la carotide avant d'être fixée et sécurisée. Elle a préalablement été positionnée assez profondément pour pouvoir atteindre l'aorte descendante. Après une purge de l'air et s'être assuré qu'il n'en reste plus au niveau de l'artère carotide, la canule artérielle est connectée à la machine à CEC.

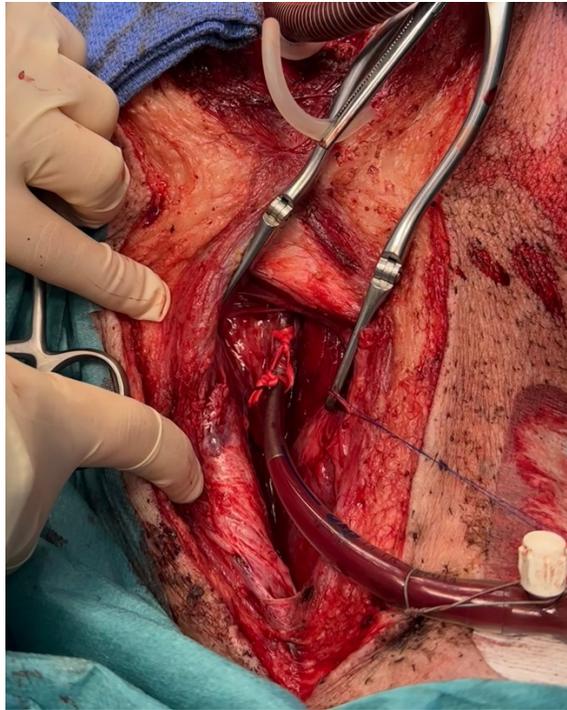


Figure 36 : visualisation de la mise en place de la canule artérielle PC9 - Crédit personnel

Pour des raisons de simplification, l'abord carotidien a été traité séparément de l'abord thoracique, cependant la thoracotomie et l'exposition du cœur interviennent en général après l'administration de papavérine, et avant la canulation artérielle à proprement parler. Par ailleurs, la plaie de l'abord carotidien sera refermée en même temps que la plaie de sternotomie et via les mêmes modalités, qui seront exposées par la suite. À la suite de l'échec de la canulation de carotide gauche sur le PC8, la canulation a été réalisée au niveau du tronc brachio-céphalique.

3.1.7.2.3 Temps thoracique

Une incision cutanée médiane en regard du sternum de 50 cm environ est réalisée en continuité de l'incision pour l'abord de l'artère carotide depuis le manubrium sternal jusqu'à l'appendice xiphoïde. L'hémostase cutanée est réalisée avec un bistouri électrique monopolaire. L'incision et l'hémostase des tissus sous cutanées sont réalisées au bistouri électrique boule monopolaire. Une fois le sternum visible, une sternotomie est réalisée à la scie oscillante sur l'entièreté du manubrium sternal. Le cœur étant en contact avec le sternum crânial, des précautions doivent être prises afin de ne pas léser ce dernier. Des champs chirurgicaux en tissu sont mis en place de part et d'autre du sternum incisé, puis sont utilisés comme support pour la mise en place un écarteur autostatique de Dubost afin de maintenir le sternum ouvert de façon atraumatique.

Le cœur est visible dans son péricarde sous le sternum après son ouverture, une boutonnière est réalisée dans le péricarde à l'aide de ciseaux de Metzenbaum en prenant soin de ne pas léser le nerf phrénique puis le péricarde est ouvert dans la longueur jusqu'à la base du cœur. Des points simples de fixation, deux à droite et un à gauche, sont mis en place au fil tressé irrésorbable PremiCron 1 entre les marges de l'ouverture péricardique et les champs en tissu protégeant l'ouverture sternale afin de mettre en suspension le cœur.

Des fils d'expositions feutrés (avec des pledgets) sont mis en place, un sur la paroi du tronc pulmonaire, un sur la paroi de l'aorte au-dessus de l'artère coronaire droite ainsi qu'un dernier pour tracter le tronc brachiocéphalique. Ces fils d'exposition permettent d'exposer l'aorte et de pouvoir la manipuler délicatement. Cette dernière est délicatement disséquée à l'aide de ciseaux de Metzenbaum.

Une suture en bourse avec un fil de prolène 4-0/17 et une bourse-tirette est mise en place sur la paroi de l'oreillette droite au niveau du futur emplacement de la canule veineuse. Une incision de l'auricule est réalisée au centre de la suture en bourse avec une lame n°11 ou aux ciseaux de Metzenbaum en prenant garde de ne pas inciser dans le nœud sino-atrial ainsi que dans le reste du tissu de conduction. La manipulation des tissus doit être délicate étant donné la friabilité importante de l'atrium chez les porcs. Immédiatement après l'incision, la canule veineuse bicave de 28 à 36 French est introduite dans l'auricule (taille dépendant de la disponibilité et du gabarit de l'animal). La suture en bourse est serrée et maintenue dans cet état en clampant la bourse-tirette et en la nouant à la canule veineuse. Ceci permet d'assurer la fixation de la canule veineuse et l'imperméabilité du système. Une fois la canule veineuse fixée et sécurisée, elle est connectée au circuit de la CEC. La CEC est démarrée.

Le débit de la CEC est diminué (quart de débit) un instant le temps de positionner un clamp de Fogarty gainé sur l'aorte (environ 2-3 cm au-dessus de l'anneau aortique). La solution de cardioplégie est instillée via une aiguille de Cooley introduite dans la lumière de l'aorte par voie antérograde non sélective (dans le culot aortique). Au bout de 3 minutes maximum, l'arrêt des battements cardiaques est observé. La ventilation assistée est elle aussi arrêtée.

L'aortotomie est ensuite réalisée avec des ciseaux de Metzenbaum via une incision transverse et complète de la paroi de l'aorte 2 cm distalement à l'anneau aortique environ. L'administration du soluté de cardioplégie est ensuite réalisée directement par voie antérograde sélective dans les ostia coronaires à gauche puis à droite, cette opération sera répétée toutes les 15 minutes environ jusqu'au début du sevrage de la CEC. Le culot aortique est exposé via la mise en place de 3 points commissuraux réalisés au cardioxyl 2-0/18 et sécurisés par des pinces hémostatiques. L'aortotomie et les fils d'expositions permettent la visualisation de l'anneau aortique et des valvules aortiques qui sont retirées délicatement à l'aide des ciseaux de Metzenbaum. Il n'y a pas de calcification à retirer étant donné l'absence de pathologie chez ces modèles porcins sains. Ne disposant que d'une taille unique de prothèse, une mesure de la taille de l'anneau aortique n'est pas nécessaire. Il s'agit d'une prothèse biologique fabriquée à partir de péricarde de veau monté sur un anneau de 19 mm (AVALUS 19). Elle est préalablement préparée par deux rinçages successifs de 30 secondes dans du sérum physiologique.

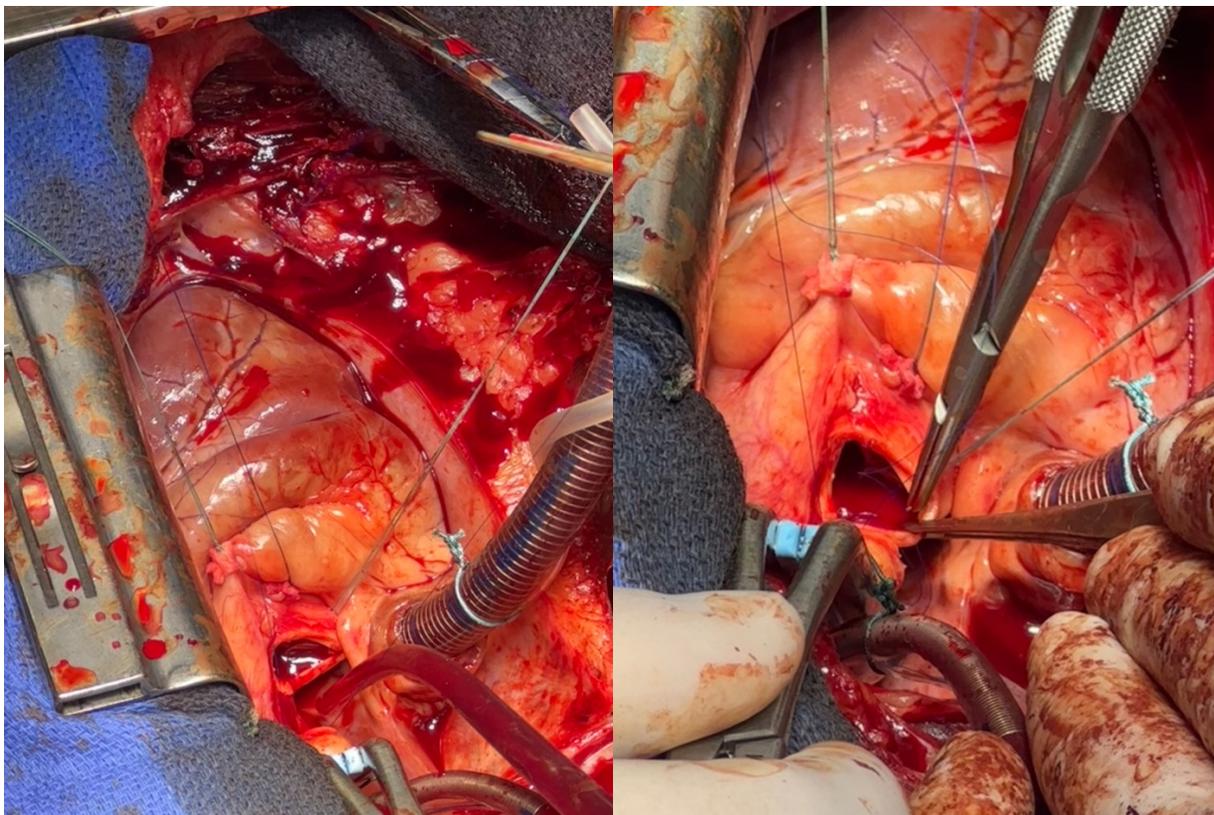


Figure 37 : exposition du culot aortique PC9 - Crédit personnel

La mise en place de la prothèse débute par la réalisation de trois surjets continus lâches (dans un premier temps) avec du prolène 2-0/18 entre l'anneau de la prothèse et l'anneau fibreux aortique. Les surjets sont réalisés dans l'ordre suivant : valvule coronaire droite, valvule coronaire gauche puis valvule non coronaire. Chaque surjet est constitué de 4 passages environ. La prothèse est jusque-là en dehors de la lumière aortique et manipulée via son support, elle est régulièrement humidifiée avec du sérum physiologique stérile afin d'empêcher sa déshydratation. Le support est ensuite retiré et la prothèse est descendue dans la lumière de l'aorte en la faisant coulisser en pièce de monnaie pour la placer finalement en regard de l'anneau fibreux aortique. Les sutures sont serrées tour à tour afin de fixer solidement la prothèse en place en suivant le même ordre que celui de la réalisation des surjets et en s'assurant que les fils ne sont pas coincés dans la commissure entre les valves ce qui abîmerait la prothèse. Les sutures sont ensuite nouées. La bonne position de la valve ainsi que le non-obstruction des ostia coronaires est vérifiée.

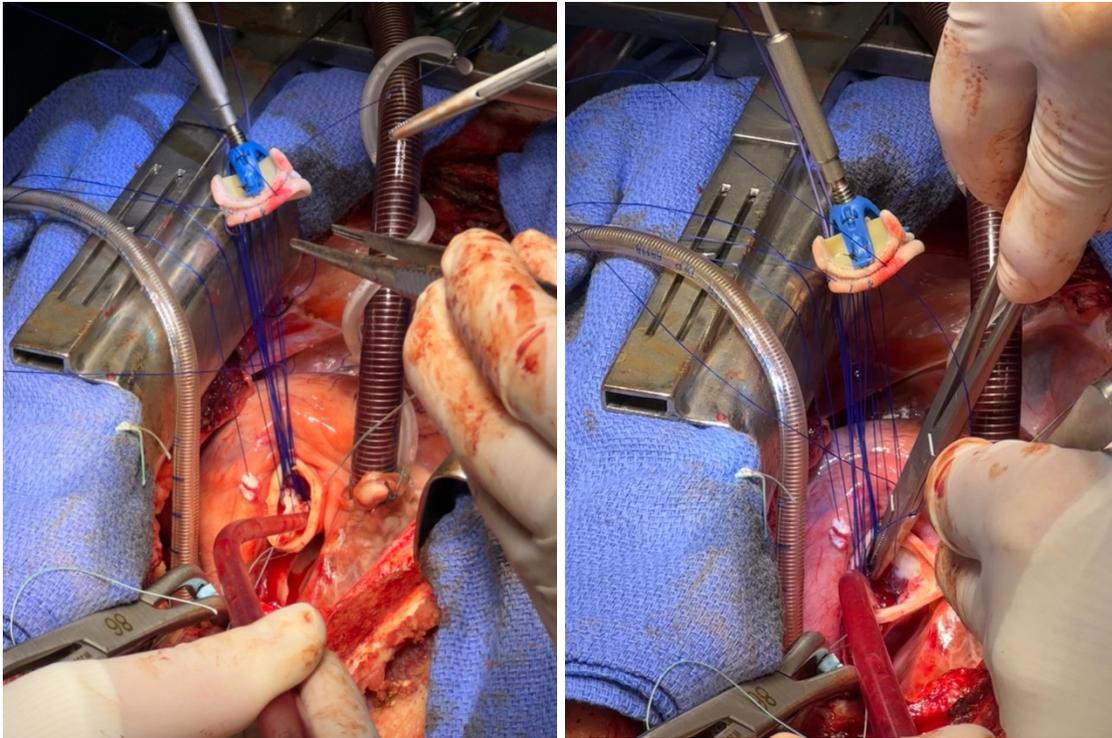


Figure 38 : mise en place des fils de suture de la prothèse PC9 - Crédit personnel

La suture de l'aorte est réalisée via un surjet simple à l'aide d'un fil prolène 5-0/13 avant de retirer les fils d'exposition. Avant que l'aorte soit fermée de façon hermétique, le miniporc est incliné tête en bas et une purge est réalisée afin de s'assurer de l'absence d'air dans l'aorte. Le clamp aortique est retiré et le sevrage de la CEC est initié.

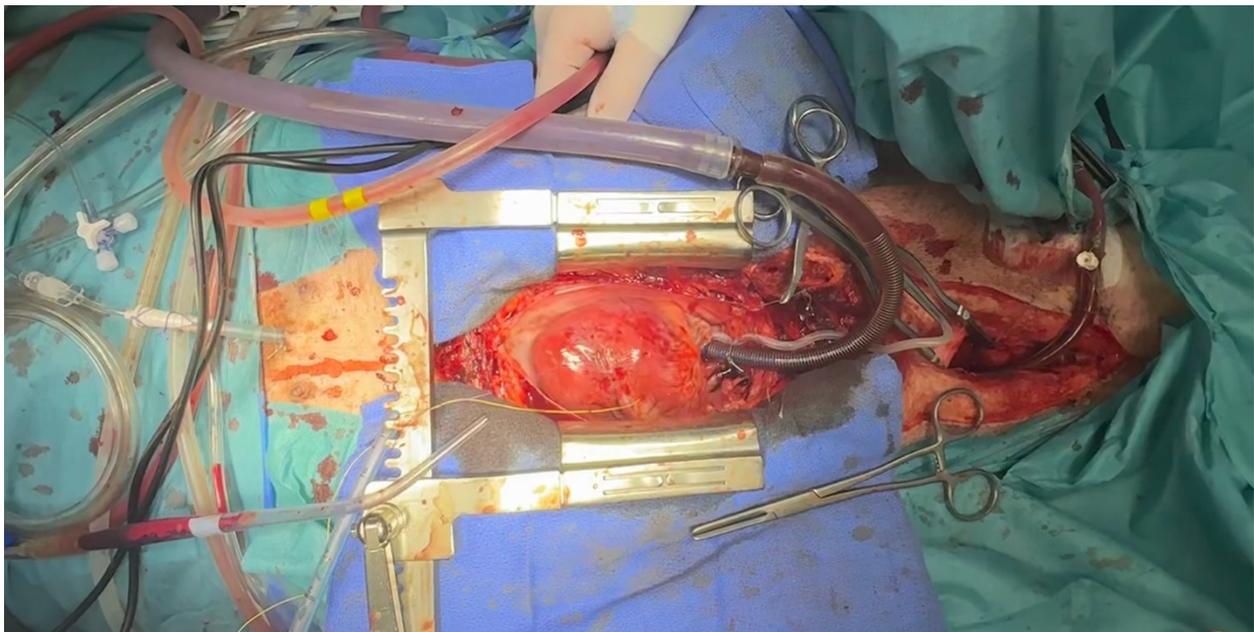


Figure 39 : visualisation du champ opératoire après la suture de l'aorte et préalablement au retrait des canules de la CEC - Crédit personnel

Lors du sevrage de la CEC, il faut prendre garde aux deux principales complications rapportées chez le porc au cours du sevrage : la fibrillation ventriculaire irréversible et l'hypertension pulmonaire associée à une insuffisance cardiaque droite aigüe (57, p. 85). L'arrêt de l'administration de soluté de cardioplégie associé à des massages cardiaques empêchant un remplissage cardiaque excessif ne sont pas toujours suffisants pour relancer la pompe cardiaque. Il s'est parfois avéré nécessaire d'utiliser un défibrillateur muni de palettes internes afin de traiter des fibrillations ventriculaires ou auriculaires (jusqu'à 20 V). Une fois que l'on a retrouvé un rythme sinusal stable et une pression artérielle et veineuse satisfaisante, le débit de la CEC est progressivement diminué jusqu'à un arrêt complet permettant la décanulation. Une ligature est réalisée sur l'artère carotide au niveau de la canule qui est ensuite retirée avant de serrer la ligature condamnant l'artère. Pour le retrait de la canule veineuse, une deuxième suture en bourse au fil prolène 5-0/17 est réalisée autour de la canule veineuse qui est retirée puis les deux sutures en bourse sont serrées afin d'assurer l'étanchéité de l'oreillette droite. Une fois les canules retirées, de la protamine est administrée (40 mg) afin de reverser l'activité anti-coagulante de l'héparine.

Le temps cardiaque est alors terminé, les points de pexie du péricarde sont retirés et son ouverture est suturée tout en laissant persister une fenêtre péricardique. En effet cela permet d'éviter le risque de tamponnade cardiaque. Les champs en tissu ainsi que l'écarteur de Dubost sont retirés. Avant de refermer le thorax, un ou deux drains de Redon de 24 french péricardo-pleureux sont mis en place sur toute la longueur de l'ouverture thoracique (en fonction de l'ouverture ou non des deux plèvres). Ils sortent caudalement au thorax et après une tunnelisation sous cutanée de 5 cm environ. Ils sont fixés sur la peau à l'aide d'un point simple et d'un laçage réalisé au fil Premicron 1. Un autre point simple est pré-apposé avec ce même fil au niveau de la sortie cutanée du drain pour n'avoir qu'à tirer sur le drain puis nouer les chefs pour refermer la plaie lors du retrait des drains. Une fois la reconstruction des plans anatomique réalisée, le vide thoracique sera réalisé et les drains seront reliés à un bocal de récupération sous-vide permettant de maintenir le vide pleural ainsi qu'un recueil actif du liquide d'épanchement.

Le thorax est ensuite refermé par la mise en place de 5 à 7 cerclages avec des fils d'acier de part et d'autre du sternum. Ils sont d'abord mis en place dans un ordre crânio-caudal sans les serrer afin de pouvoir visualiser et préserver les structures thoraciques sous-jacentes puis une fois qu'ils sont tous placés ils sont serrés et verrouillés un à un en progressant du plus crânial au plus caudal. Une fois la cavité thoracique refermée et avant reconstitution du plan sous cutané, un cathéter multi-perforé est mis en place qui sera relié à une pompe élastomérique contenant de la lidocaïne afin de procéder à l'analgésie postopératoire de la plaie (dispositif Easypump R II LT).

L'incision du thorax et de la carotide (en continuité) est ensuite refermée plan par plan : un surjet simple sous cutanée et un surjet simple intradermique réalisés avec du fil tressé résorbable vicryl 1/36 et 0/30 pour les plans sous cutanés et intradermique, puis la pose d'agrafes chirurgicales pour le plan cutané.

3.1.7.3 Postopératoire

3.1.7.3.1 Postopératoire immédiat

Les drains mis en place au cours de la chirurgie sont alors reliés à un bocal d'aspiration, le cathéter de plaie à une pompe élastomérique et des pansements sont mis en place sur toutes les plaies, un bandage prenant l'ensemble du tronc est réalisé. Il permet de protéger le pansement et les bouches

d'aspiration ainsi que la pompe élastomérique contenant la lidocaïne et la poche à urine qui sont fixées dorsalement sur le bandage. Une sonde nasale permettant l'apport d'air enrichi en dioxygène est mise en place.

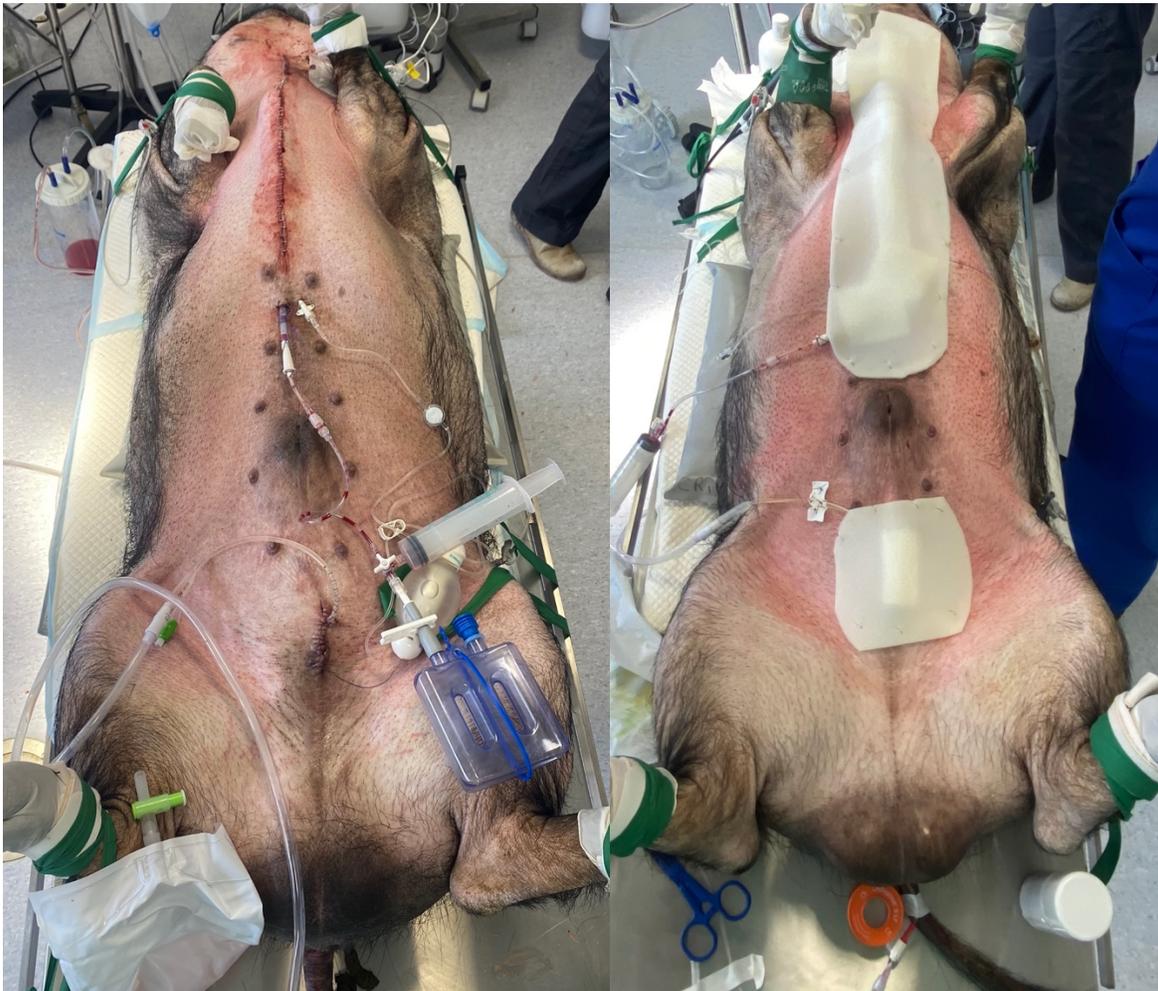


Figure 40 : mise en place et fixation des drains et pansements PC9 - Crédit personnel

Par ailleurs, dès que le porc est sevré de la CEC, les poches de sang issus de la machine I-Sep sont transfusées. De plus, une échocardiographie est réalisée à la suite de la chirurgie.

3.1.7.3.2 Surveillance du réveil

Comme expliqué dans le protocole anesthésique, le miniporc est gardé sous sédation et analgésie pendant plusieurs heures jusqu'à ce qu'il reprenne une respiration spontanée durable et qu'il puisse être extubé, tout en maintenant le monitoring mis en place en pré-opératoire. Parmi les paramètres du monitoring classique que nous avons évoqué, une attention particulière est portée à la fonction cardiaque et aux potentiels signes de douleur, ces derniers conduisant à une adaptation du protocole analgésique. De plus, un suivi des urines émises est mis en place afin de monitorer la fonction rénale avec une mesure régulière de la diurèse, une analyse macroscopique des urines (pouvant devenir rouges/marron dû à de l'hémoglobinurie conséquence de l'hémolyse) et de la densité urinaire. Du furosémide à la dose de 0,5 à 1 mg/kg peut être administré au besoin pour stimuler la diurèse. Une

fois que le miniporc respire spontanément de façon stable il est transféré dans son box de réveil puis extubé (certains sujets sont cependant extubés avant d'être transférés).

3.1.7.3.3 Suivi postopératoire en soins intensifs

Au cours des trois premiers jours postopératoires, le miniporc est suivi en soins intensifs avec du nursing, une surveillance clinique importante et d'administration de traitements analgésiques et supportant la fonction digestive et cardio-respiratoire. En effet, les porcs sont sujets aux ulcères gastriques particulièrement douloureux qui peuvent générer de l'anorexie, elle-même aggravant les ulcères. Une attention particulière est portée à la diurèse qui est objectivable grâce à la collecte des urines dans une poche via le cathéter urinaire. Par ailleurs, la production des drains thoraciques est suivie et quantifiée. De plus, des examens cliniques sont réalisés 3 à 4 fois par jours (voire plus le premier jour), une perfusion de Ringer lactate est maintenue au besoin, les traitements donnés sont les suivants :

- Amoxicilline 20 mg/kg IV deux fois par jour
- Lidocaïne 2%, 2 mL/h administré localement au niveau du cathéter de plaie
- Méthadone (0,5 mg/kg)/buprénorphine (20 µg/kg) en fonction de l'évaluation de la douleur
- Paracétamol 10 mg/kg IV trois fois par jour
- Maropitant 1 mg/kg IV une fois par jour
- Métoclopramide 0,3 mg/kg IV une fois par jour
- Pantoprazole 0,5 mg/kg IV une fois par jour
- Sucralfate : 2g une à deux fois par jour
- Aspirine : 300 mg IV ou PO une fois par jour
- Furosémide 1 mg/kg IV au besoin en fonction de la diurèse
- Des compléments ioniques (chlorure de potassium et gluconate de calcium) au besoin pour corriger les déséquilibres en électrolytes

Par ailleurs, le paracétamol est préféré aux AINS pour la gestion de la douleur modérée car ces derniers, bien que présentant une bonne gestion multimodale de la douleur, sont aussi associés à des modifications de la fonction rénale, à des ulcères gastriques ainsi qu'à une diminution numération plaquettaire. Or il s'agit de complications qui peuvent déjà survenir à la suite de l'intervention subie par les porcs et qui sont à éviter au maximum.

Une fois la diurèse considérée comme stable et satisfaisante et les drains thoraciques présentant une faible production. Les drains thoraciques, ainsi que les cathéters de plaie et urinaire peuvent être retirés sous anesthésie générale. Nous ne détaillerons pas le protocole anesthésique qui correspond à la même prémédication et induction que précédemment avec un relais au sévoflurane, une perfusion de ringer lactate et une CRI de kétamine, lidocaïne, midazolam ainsi que de dobutamine pour le maintien. Cette intervention est généralement réalisée le deuxième jour postopératoire (sauf pour les porcs n'ayant pas survécu jusque-là ou encore PC1 chez qui tout a été retiré à 3 semaine le jour de l'euthanasie et PC2 chez qui l'intervention a été réalisée au 7^{ème} jour postopératoire).

Concernant le cathéter urinaire, une laparotomie est réalisée, la vessie est retrouvée aisément grâce au point de pexie réalisé plus tôt, le ballonnet est dégonflé, la sonde est tirée par un opérateur non stérile depuis l'extérieur du champ opératoire, la paroi vésicale est suturée via un surjet simple puis une reconstruction plan par plan est réalisée selon les mêmes modalités que lors de la pose du cathéter urinaire.

Afin de retirer le drain thoracique, son attache est coupée, une traction est réalisée et les sutures en bourses apposées lors de l'intervention chirurgicale précédente sont serrées. Le cathéter de plaie est retiré de la même façon, en sectionnant son attache à la peau puis en réalisant une traction sur ce dernier.

3.1.7.3.4 Suivi postopératoire clinique

Pour les porcs ayant survécu aux trois premiers jours postopératoires, un suivi clinique allégé est mis en place avec des examens cliniques quotidiens jusqu'à une semaine postopératoire environ puis un suivi par une surveillance de l'état général par les techniciens animaliers qui vérifient de plus l'appétit ainsi que l'émission de selles et d'urines.

Les premiers jours, un support de la fonction digestive peut être réalisé avec l'administration de sucralfate et de maropitant jusqu'à ce que le porc présente un appétit stable. Une gestion de la douleur est aussi maintenue quelques jours avec du paracétamol jusqu'à ce que l'animal ne soit plus considéré comme algique. Le seul traitement donné à plus long terme est l'aspirine par voie orale à 5 mg/kg par jour en une prise pour prévenir la formation de caillot sanguin au contact de la prothèse.

3.1.7.4 Euthanasie

En l'absence de dégradation clinique conduisant au décès de l'animal ou à la prise de décision de fin de vie pour des raisons de bien-être animal, une euthanasie est réalisée environ 3 mois postopératoires avec récupération du cœur et de la valve. PC1 consiste en une exception avec une euthanasie planifiée à 3 semaines postopératoires.

3.1.7.5 Examens complémentaires sanguins

Trois types d'examens complémentaires sanguins sont réalisés fréquemment en pré/per et postopératoire : les gaz du sang, une biochimie sanguine ainsi qu'une numération et formule sanguines. Les prélèvements étant très nombreux et afin de réduire la spoliation sanguine tout en évitant les artefacts pré-analytiques la technique suivante est utilisée pour les prélèvements réalisés au niveau du cathéter central et cathéter artériel. Une seringue de 5 mL contenant 2 mL de NaCl 0,9% hépariné est utilisée pour flusher le cathéter avant d'aspirer 5 mL de sang qui ne sera pas analysé (dilué avec le liquide préalablement administré). Puis le sang est prélevé pour les analyses, enfin le contenu de la première seringue est réinjecté suivi de 5 mL de NaCl 0,9% hépariné afin d'empêcher la formation de caillot obstruant le cathéter.

Concernant les gaz du sang et des électrolytes (sang artériel ou veineux prélevé sur un tube hépariné), une analyse du sang artériel est privilégiée tant que le cathéter artériel est en place. Une première mesure artérielle est réalisée avant le début de la CEC (avant la sternotomie sauf pour PC2), puis au moins une mesure par heure est prise au cours de la CEC, une autre mesure est prise en fin de CEC et finalement une mesure régulière toutes les 2-6h est prise dans les 24h suivant l'intervention (sauf pour PC6 n'ayant plus de cathéter artériel en place). Puis une mesure est réalisée une fois par jour au cours des 3 premiers jours postopératoires. Finalement une dernière mesure est réalisée le jour de l'euthanasie. Les analyses sont réalisées sur l'analyseur Stat profile prime+ du laboratoire Nova.

Les mesures de la biochimie (sang veineux prélevé sur un tube hépariné) et de numération et formule sanguines (sang veineux prélevé sur tube EDTA) sont quant à elles réalisées en pré-opératoire et postopératoire immédiat, puis quotidiennement le matin pendant 3 jours à la suite de l'intervention chirurgicale principale ainsi qu'en pré-opératoire le jour du retrait du cathéter urinaire. Une dernière mesure est réalisée le jour de l'euthanasie. Les mesures de micro-hématocrite et de protéines totales (sang prélevé sur tube sec) elles sont réalisées toutes les heures au cours des intervention chirurgicale afin de monitorer l'hémodilution puis à la même fréquence que les numérations de formule sanguine.

3.2 Résultats

3.2.1 Durées opératoires et prélèvements sanguins jusqu'à 24h postopératoire

Les frises suivantes présentent pour chaque porc les durées opératoires ainsi que les prélèvements. Les flèches rouges et bleues correspondent aux mesures de gaz et d'électrolytes du sang effectuées respectivement sur des prélèvements artériels et veineux. Les flèches violettes correspondent à des numérations et formules sanguines (NFS) tandis que les flèches vertes correspondent à des biochimies sanguines.

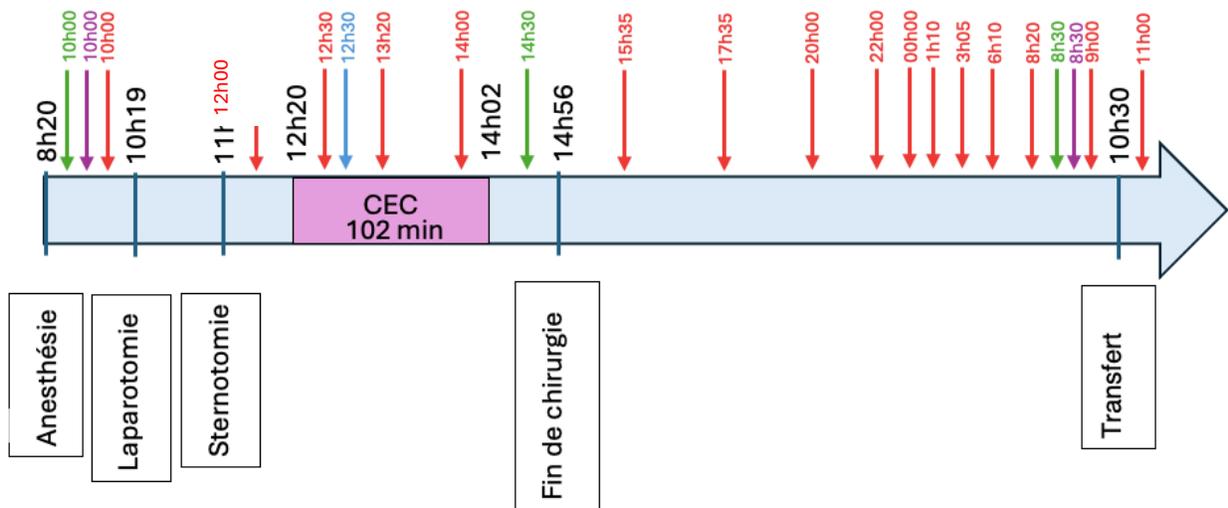


Figure 41 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC1

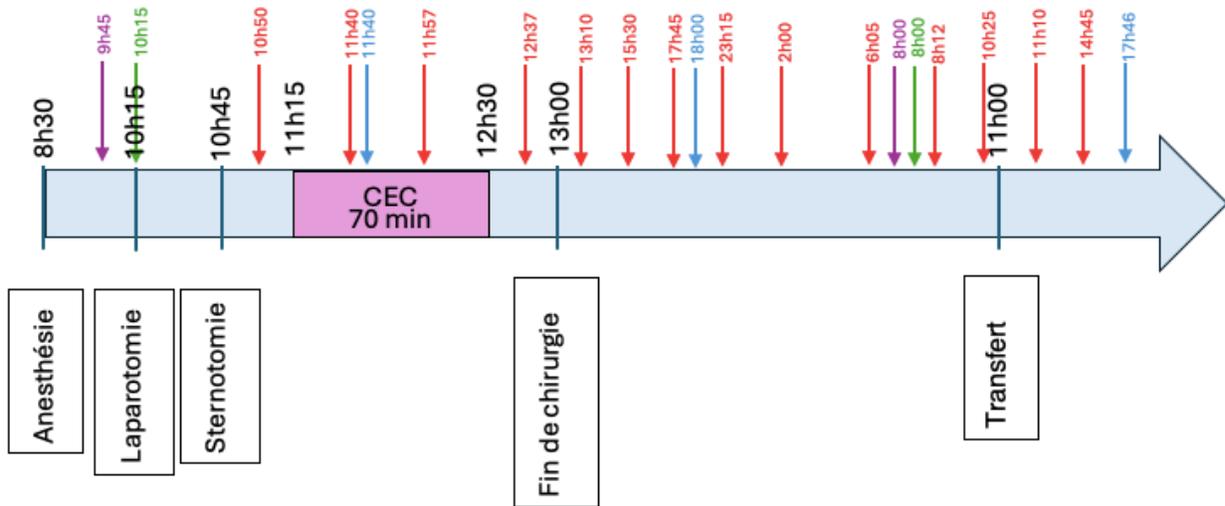


Figure 42 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC2

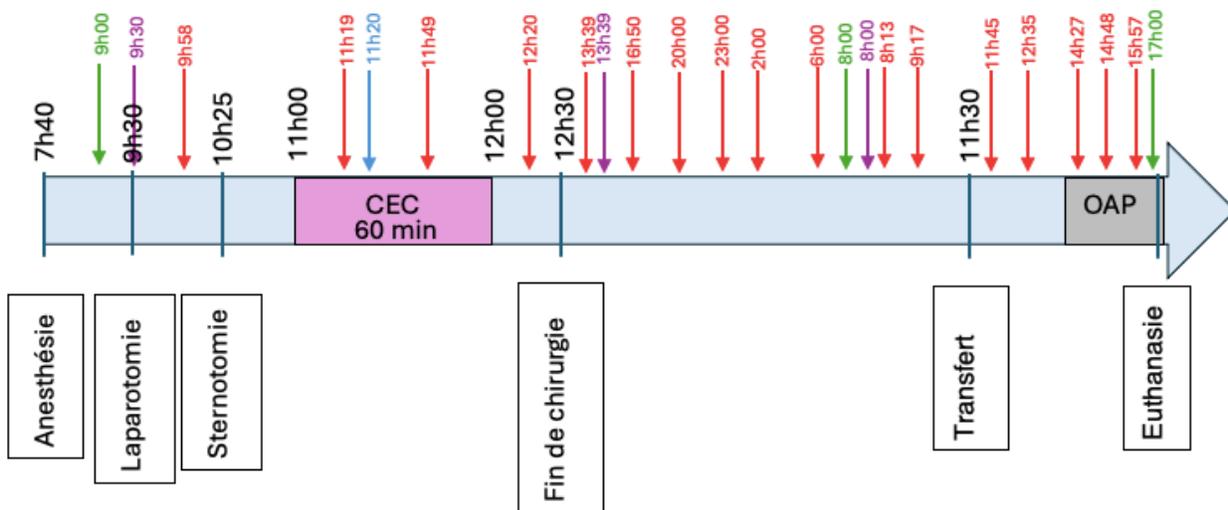


Figure 43 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC3

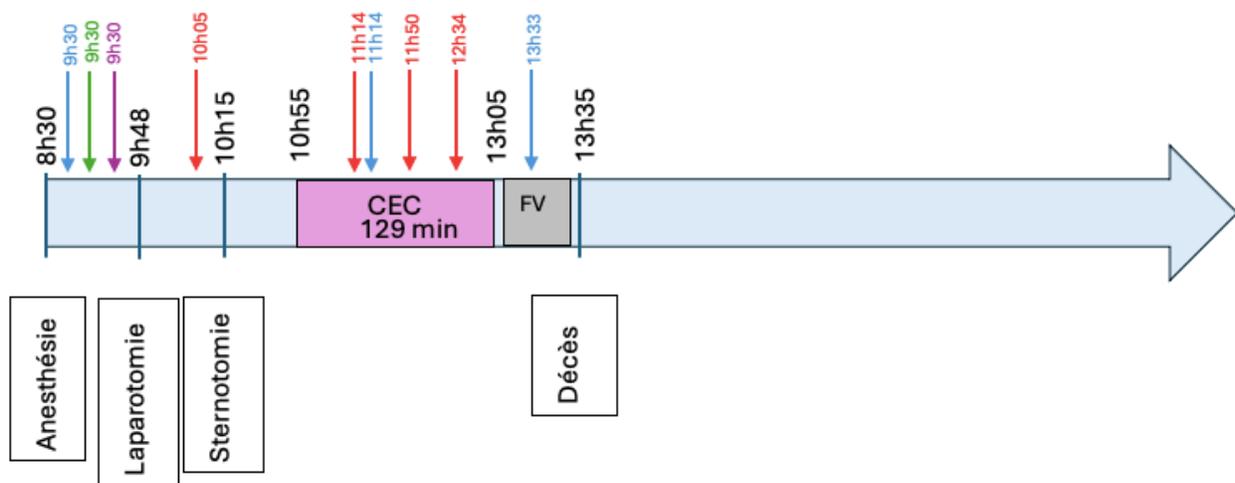


Figure 44 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC4

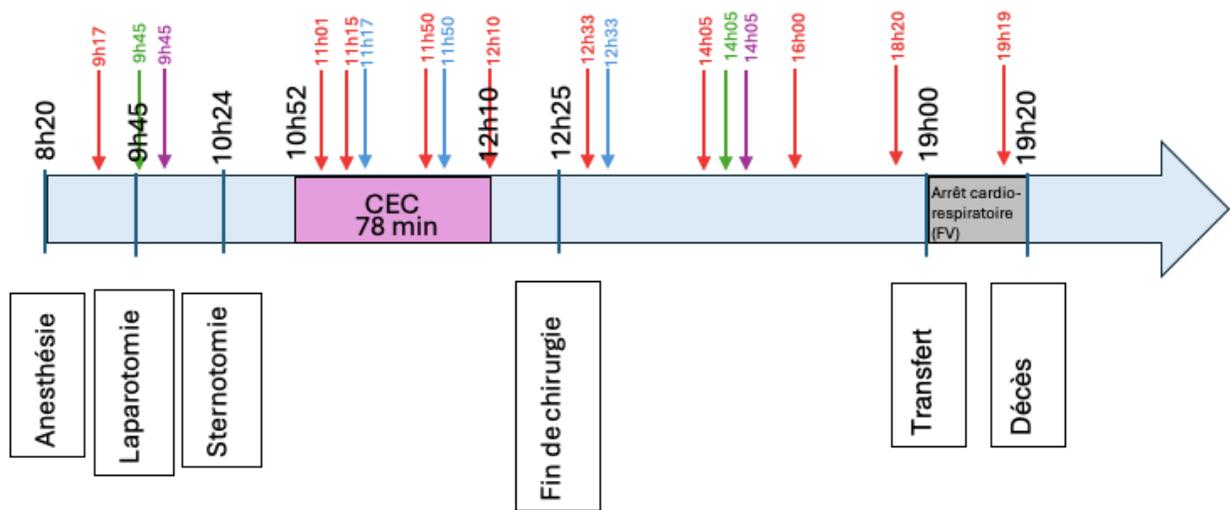


Figure 45 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC5

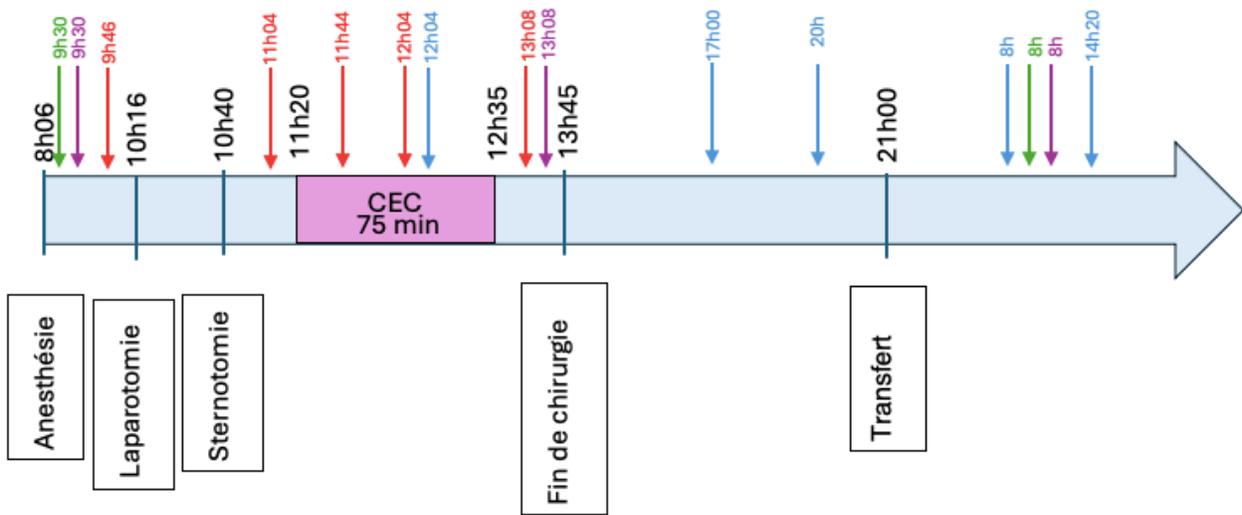


Figure 46 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC6

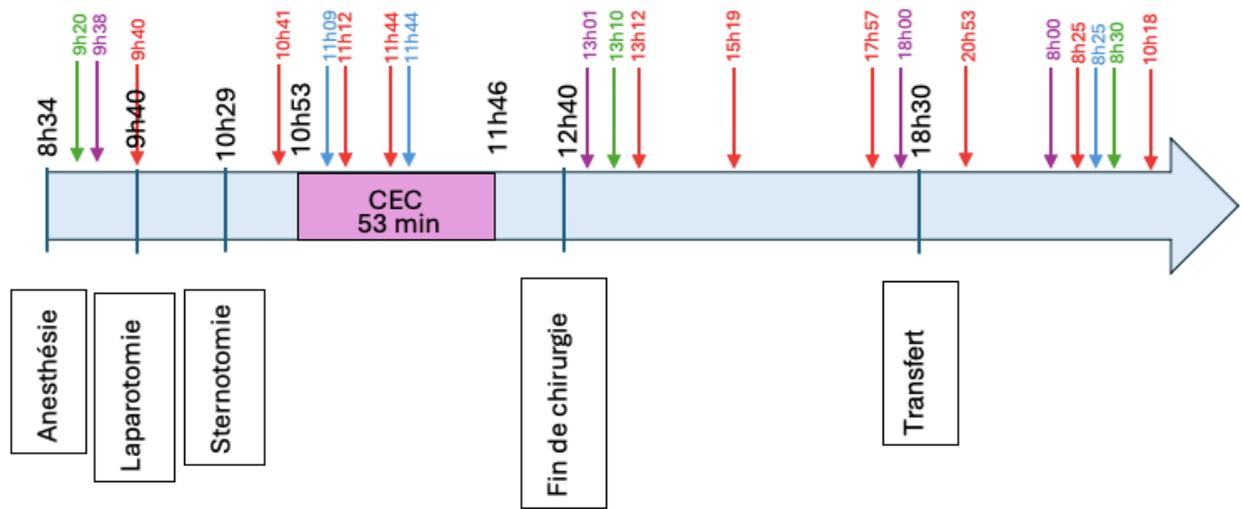


Figure 47 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC7

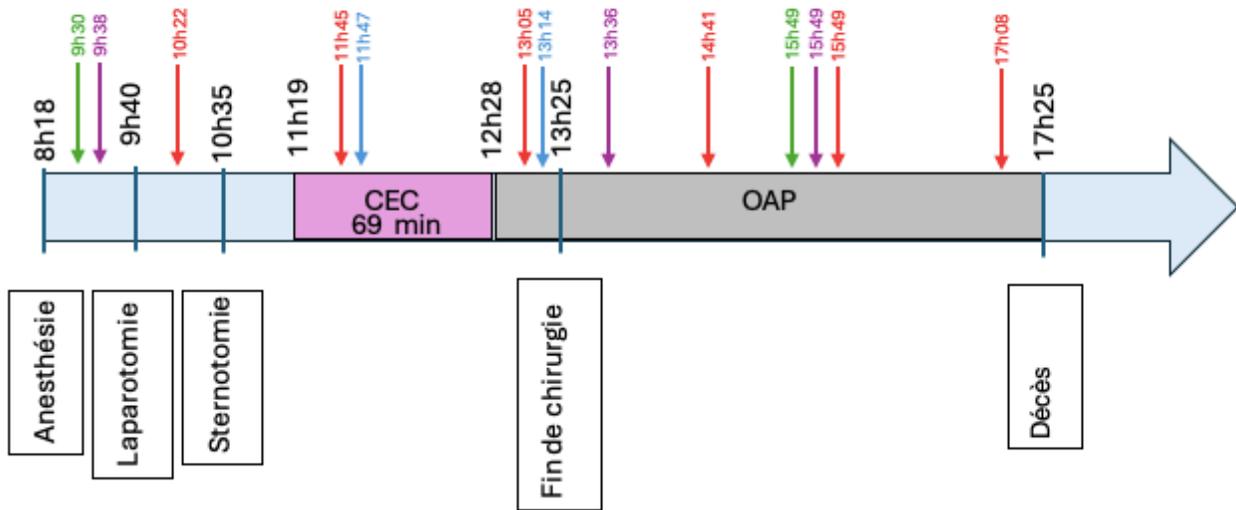


Figure 48 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC8

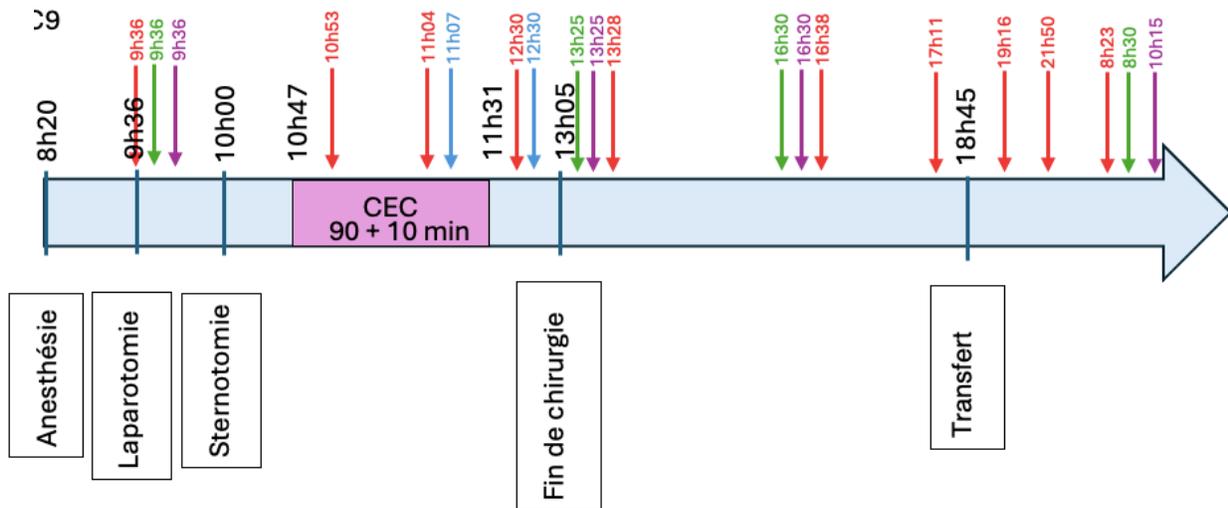


Figure 49 : Temps opératoires et prélèvements sanguins pour les gaz du sang du PC9

Les premiers prélèvements sanguins et analyses sont tous réalisés avant la sternotomie pour avoir des valeurs de référence (sauf pour le prélèvement artériel pour PC2), concernant la numération et formule sanguines et la biochimie, un autre prélèvement est réalisé en postopératoire immédiat et à 24h postopératoires dans la mesure du possible. Les gaz du sang et ionogrammes sanguins sont eux réalisés toutes les heures au cours de la CEC et toutes les 2 à 4h en moyenne en postopératoire, en privilégiant autant que faire se peut les prélèvements artériels (sauf pour PC6 dont le cathéter artériel a dû être retiré à la fin de la chirurgie). Une certaine variabilité individuelle persiste, dépendante de la stabilité des miniporcs (les porcs les moins stables étant monitorés plus fréquemment), de l'heure du transfert (les porcs transférés le lendemain bénéficient d'une surveillance sur place toute la nuit

permettant la réalisation d'analyses) et de l'ajustement du modèle (analyses plus fréquentes chez les premiers sujets).

3.2.2 Monitoring per-anesthésique

Comme cité précédemment, un monitoring est mis en place tout le long de l'anesthésie générale et donc au cours de l'intervention chirurgicale qui permet d'évaluer entre autres la fonction cardio-respiratoire et l'homéostasie thermique.

Concernant la température corporelle, mesurée à l'aide d'une sonde œsophagienne, on observe chez tous les miniporcs une hypothermie (allant jusqu'à 34,1°C chez PC2 et PC6 au plus bas) au cours de l'intervention avant la mise en place de la CEC. La mise en marche de cette dernière ayant un échangeur de chaleur puis la mise en place de mesures de réchauffement en postopératoire permettent de faire remonter la température dans un intervalle de valeurs physiologiques en postopératoire (au moins au-dessus de 36,5°C avec la majorité des valeurs mesurées au-dessus de 37,5°C).

Le suivi de la pression artérielle au cours de l'intervention montre des valeurs de pression artérielle systolique (PAS) comprises entre 80 et 160 mmHg et de pression artérielle moyenne (PAM) comprises entre 60 et 100 mmHg, avec des maxima brefs atteints au moment de l'incision notamment et les valeurs basses relevées au cours de la CEC.

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9
PAS (mmHg)	110-160	110-150	110-140	110-140	100-120	100-120	80-140	80-130	80-130
PAM (mmHg)	80-100	60-90	60-90	60-90	60-100	60-100	60-80	60-100	60-100

Tableau 10 : fourchettes de valeurs de la pression artérielle systolique et moyenne relevées au cours de l'intervention chirurgicale

Le suivi de la saturation en dioxygène via un capteur posé sur la langue des miniporcs montre une oxygénation satisfaisante avec une valeur toujours supérieure à 90% (en évoluant en général au-dessus de 95%). PC8 consiste en une exception avec une diminution de la saturation en dioxygène à 72% concomitante à son AOP.

La mesure de l'ACT montre des valeurs initiales comprises entre 77 et 111 secondes, ce qui est dans l'ordre de grandeur voire légèrement en dessous de ce que l'on attend (valeurs usuelles ACT : 90-120 chez l'être humain non anticoagulé (22)). Après l'administration d'héparine (thérapie anti-coagulante) une augmentation de l'ACT est observée jusqu'à obtenir des valeurs allant de 279 secondes à plus de 999 secondes, ces valeurs se maintiennent tout le long de la CEC. Par la suite, après l'administration de protamine, une nouvelle diminution de l'ACT jusqu'aux valeurs initiales environ est observée, sauf pour PC8 et 9 chez qui les valeurs restent augmentées, en lien avec une diminution de la dose de protamine administrée.

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9
Pré-H	111	94	82	101	77	80	82	86	101
Post-H	>999	>999	820	>999	279	281	273	284	338
Post CEC	150-133	138-122	120	-	79	83	72	328	216-22

Tableau 11 : Valeurs de l'ACT en secondes chez les miniporcs. H : administration de l'héparine

Par ailleurs, l'analyse de l'eCG montre différentes anomalies du rythme et de la contraction cardiaque en per et postopératoire. Ainsi, PC1 a présenté une tachycardie ventriculaire associée à une fibrillation ventriculaire en postopératoire immédiat, ainsi qu'une tachycardie ventriculaire au cours de sa première nuit postopératoire. PC2 a présenté une tachycardie ventriculaire au cours de sa première nuit postopératoire traitée par un bolus de lidocaïne. PC3 a présenté au cours de sa première nuit postopératoire des épisodes d'extrasystoles ventriculaires associés à de la tachycardie ventriculaire et à une bradycardie sinusale. Un arrêt cardiaque a aussi eu lieu au cours de cette nuit résolu à la suite d'une percussion sur le thorax. PC4 est décédé au cours de l'intervention (lors du sevrage de la CEC) d'une fibrillation ventriculaire réfractaire à l'amiodarone et à l'atropine. PC5 a montré une tachycardie ventriculaire en fin de CEC et est décédé à la suite de son transfert d'une fibrillation ventriculaire suivie d'une asystolie. Pour finir PC6 a montré au cours du sevrage de la CEC des blocs atrio-ventriculaires du premier degré (BAV1) ayant motivé la réalisation d'un choc électrique à l'aide du défibrillateur.

3.2.3 Postopératoire immédiat et réveil

3.2.3.1 Transfusion et perfusion

		Poche 1	Poche 2	Poche 3	Poche 4	Poche 5	Total
PC1	Quantité (g)	Non répertorié					516
	HT (%)	Non répertorié					
PC2	Quantité (g)	330	119	118	-	-	567
	HT (%)	45	Non répertorié		-	-	-
PC3	Quantité (g)	232	217	138	234	-	821
	HT (%)	44	42	40	14	-	34,2
PC4	Quantité (g)	155	126	233	-	-	514
	HT (%)	40	39	40	-	-	39,8
PC5	Quantité (g)	290	160	285	156	126	1017
	HT (%)	41	39	41	40	12	36,9
PC6	Quantité (g)	227	186	148	106	-	667
	HT (%)	43	41	39	9	-	36,2
PC7	Quantité (g)	116	275	197	134	103	827
	HT (%)	40	42	42	38	10	37,1
PC8	Quantité (g)	195	124	117	107	112	655
	HT (%)	41	42	42	36	6	34,6
PC9	Quantité (g)	231	183	283	166	-	863
	HT (%)	39	39	40	37	-	38,9

Tableau 12 : synthèse des données concernant l'autotransfusion sanguine en post-CEC immédiat chez les miniporcs

Une perte d'information conduit à exclure les résultats de PC1 et PC2 de l'analyse concernant l'autotransfusion. Mis à part PC4 décédé au cours de la chirurgie et qui n'a pas pu être transfusé de l'entièreté des poches récoltées, on relève un volume transfusé allant de 655 à 1017 mL pour un hémocrite moyen de 36,4%. Par ailleurs, on peut citer le fait que la dernière poche transfusée présente toujours un volume et un hémocrite bien inférieurs aux poches précédentes. L'autotransfusion sanguine est initiée dès le retour à une circulation sanguine fermée, c'est-à-dire une fois le patient déconnecté de la CEC après avoir été stabilisé hémodynamiquement.

L'administration de fluidothérapie (Ringer lactate plus ou moins complétement en ions en fonction du ionogramme sanguin) est adaptée au cours des différentes étapes de l'intervention afin d'obtenir une pression sanguine suffisante pour maintenir une perfusion correcte. De manière globale il est possible de retenir qu'en per opératoire un débit de 4 à 5 mL/kg/h de Ringer lactate est administré (avec des bolus à 10 mL/kg en cas d'hypotension), avec une diminution drastique (entre un arrêt complet et 2 mL/kg/h) du débit au cours de la CEC. En postopératoire une diminution progressive du débit de perfusion jusqu'à 2mL/kg/h est réalisée sous réserve du maintien de la pression artérielle. Après le transfert, un débit de perfusion de 1 à 2 mL/kg/h est maintenu les premiers jours postopératoires au début sur 24h puis avec une administration uniquement au cours de la journée par la suite en fonction de la prise de boisson spontanée des porcs et de leur état d'hydratation. Les porcs sont sevrés en fluidothérapie entre le troisième et le cinquième jour postopératoire.

3.2.3.2 Réveil

		T ₀	1ERE RESPI SPONTANEE	RESPI SPONTANEE STABLE	EXTUBATION	TRANSFERT
PC1	Heure : T	14h56	J0 : 20h30	J1 : 1h35	J1 : 10h20	J1 : 10h30
	$\Delta T-T_0$	-	5h34	10h39	19h24	19h34
PC2	Heure : T	13h00	J1 : 3h00	J1 : 10h00	J1 : 20h20	J1 : 11h00
	$\Delta T-T_0$	-	14h00	21h00	31h20	22h00
PC3	Heure : T	12h30	J0 : 19h00	J1 : 9h00	J1 : 11h15	J1 : 11h30
	$\Delta T-T_0$	-	4h30	20h30	22h45	23h00
PC4	Heure : T	Décès avant la fin de la chirurgie (fibrillation ventriculaire)				
	$\Delta T-T_0$	-				
PC5	Heure : T	12h25	J0 : 17h30	J0 : 18h00	Non réalisée	J0 : 19h00
	$\Delta T-T_0$	-	5h05	5h35	-	6h35
PC6	Heure : T	13h45	J0 : 18h55	J0 : 20h15	Après transfert	J0 : 21h00
	$\Delta T-T_0$	-	5h10	6h30	-	7h15
PC7	Heure : T	12h40	J0 : 17h30	J0 : 17h30	J0 : 20h40	J0 : 18h30
	$\Delta T-T_0$	-	4h50	4h50	8h00	5h50
PC8	Heure : T	13h25	J0 : 16h15	Décès		
	$\Delta T-T_0$	-	2h50	-		
PC9	Heure : T	13h05	J0 : 14h30	J0 : 17h00	J0 : 21h15	J0 : 18h45
	$\Delta T-T_0$	-	1h35	3h55	8h10	5h40

Tableau 13 : synthèse des délais de reprise de la respiration spontanée et de transfert chez les miniporcs en postopératoire. Légende : T₀ = heure de la fin de l'intervention chirurgicale

Malgré certains miniporcs décédés avant le transfert (PC4, 5 et 8), les autres miniporcs sont transférés une fois qu'ils montrent une respiration spontanée stable et qu'ils sont considérés comme aptes à être extubés. Le transfert a ainsi lieu soit le soir même de l'intervention (PC6, 7 et 9) soit le lendemain dans la journée (PC1, 2 et 3). Mis à part pour PC1, l'extubation a lieu après le transfert afin de pouvoir replacer le sujet sous ventilation assistée en cas de décompensation respiratoire au cours du transfert. On remarque que le transfert, réalisé le lendemain de l'intervention pour les premiers miniporcs est réalisé par la suite avec succès le soir même de l'intervention pour les porcs suivant (sauf pour PC5 qui n'a pas survécu à une fibrillation ventriculaire à la suite d'une ischémie coronaire suspectée due à la présence de bulles d'air, le tout survenu à la suite de son transfert).

3.2.4 Suivi clinique des porcs après le transfert

3.2.4.1 Évaluation de l'état général

Il a été observé que les miniporcs se réveillent et se mettent en station debout dans les 12h suivant le transfert. S'ils passent au début beaucoup de temps couchés, une augmentation du temps passé debout est observé au cours de la première semaine postopératoire. Ainsi, ils sont de plus en plus actifs, notamment après le retrait du drain thoracique et du cathéter urinaire (en général 48-72h postopératoire) qui leur permet de regagner en confort. Par ailleurs, en termes d'interactions ils présentent des interactions positives avec l'homme avec l'émission de grognements, la recherche de contact voire de caresses. Lors de signes de douleur, une adaptation du protocole analgésique est réalisée avec une administration d'opioïdes (morphine ou buprénorphine) en fonction du stade de douleur estimé. Parmi les signes d'inconfort qui ont pu être observés, on peut citer le bruxisme à J3 chez PC1 et à J2 chez le PC2, compatible avec une douleur d'origine digestive. Les miniporcs étant particulièrement sujets aux ulcères gastriques, cette observation a conduit à l'administration de sucralfate (KEAL NDH) afin d'améliorer le confort digestif. L'administration de sucralfate est ensuite devenue systématique en postopératoire dans le protocole.

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9
DEBOUT	J1 22h	J2 4h	décès	décès	décès	Nuit J1-J2	Nuit J1-J2	décès	J0 22h

Tableau 14 : première station debout postopératoire observée chez les miniporc

3.2.4.2 Reprise de l'alimentation et du transit

		J1 < 12H	J1 > 12H	J2	J3	J4	J5	SEM 2	SEM 3	> 3SEM
PC1	Appétit	/	/	+++	++/-	+/-	++/-	++/- puis +++	+++	+++
	Quantité	/	/	800g en 6 repas	600g en 3 repas	200g en 2 repas	NR	900g en 2 repas	900g en 2 repas	900g en 2 repas
	selles	/	/	+	+	+	+	+	+	+
PC2	Appétit	/	+++	+++	++/-	+/-	+/-	++/- puis +++	+++	+++
	Quantité	/	200 mL soupe	600g en 4 repas	900g en 4 repas	450g en 4 repas	225g en 1 repas	900g en 2 repas	900g en 2 repas	900g en 2 repas
	selles	/	-	-	+	+	+	+	+	+
PC3	Décès après le transfert									
PC4	Décès avant le transfert									
PC5	Décès juste après le transfert									
PC6	Appétit	+++	+++	-	-	-	++/-	+++	+++	+++
	Quantité	350g 1 repas	750g 3 repas	0	Gavage 60mL	Gavage 140 mL	675g en 2 repas	900g en 2 repas	900g en 2 repas	900g en 2 repas
	selles	-	+	+	+	+	+	+	+	+
PC7	Appétit	+++	++/-	+++	+/-	++/-	+/-	+++	+++	+++
	Quantité	400g en 1 repas	400g en 1 repas	900g	<400g	900g	<400g	900g en 2 repas	900g en 2 repas	900g en 2 repas
	selles	-	+	+	+	+	+	+	+	+
PC8	Décès avant le transfert									
PC9	Appétit	+/-	-	+++	+++	+/-	+++	+++	+++	+++
	Quantité	150g en 1 repas	0	300g	900g	<200g	900g	900g en 2 repas	900g en 2 repas	900g en 2 repas
	selles	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tableau 15 : évaluation de l'appétit et du transit chez les miniporc en postopératoire. Légende : Pour l'appétit : +++ mange tous ses repas ; ++/- : mange la plupart de ses repas mais en refuse au moins un ; +/- : refuse la plupart de ses repas mais mange au moins une fois ; - : ne mange pas du tout ; Selles : + : émet des selles ; - n'émet pas de selle ; NR : non répertorié.

En général on peut observer une reprise de l'appétit en postopératoire immédiat (premier jour postopératoire), puis la plupart des miniporcs présentent une diminution de l'appétit par la suite en refusant certains de leurs repas au cours de la première semaine postopératoire. La situation la plus extrême correspond à PC6 qui a dû être nourri à la seringue par gavage J3 et J4 postopératoires avant de reprendre une alimentation spontanée par la suite car il ne mangeait pas sinon. Dès la fin de la période de soins intensifs tous les miniporcs se nourrissent spontanément de manière satisfaisante.

3.2.4.3 Paramètres cliniques

		J1 < 12H	J1 > 12H	J2	J3	J4	J5
PC1	TR	37,5	37,5-38,5	37,2	38,0	37,0-38,5	37,0
	FC	104	70-90	90	100	100	-
	FR	32	18-56	12-52	20-36	16-32	-
PC2	TR	37,5-38,0	37,2-38,1	36,5-38,5	38,2-38,8	37,4-38,3	37-38,4
	FC	136	90-125	104-118	120	120	120
	FR	34	20-40	14-30	12	12-16	11-16
PC3	TR	36,7-37,1	37,6	Euthanasie à la suite d'une IRA et un OAP			
	FC	60-70	60-100				
	FR	18	38-60				
PC4	TR	Décès (asystolie post-CEC réfractaire à la réanimation) au cours de					
	FC	l'intervention chirurgicale					
	FR						
PC5	TR	Décès juste après le transfert (fibrillation ventriculaire réfractaire à la					
	FC	réanimation)					
	FR						
PC6	TR	38,2	37,1	37,8	37,8-38,2	37,8-38,2	37,0
	FC	120	-	100	120-140	132	136
	FR	44	24	28-48	30	24	20
PC7	TR	38,5	-	38,1-38,3	38	37,8	37,6-38
	FC	120	120	144	144	-	-
	FR	-	Dyspnée	28	28	-	-
PC8	TR	Décès en postopératoire avant le transfert (euthanasie à la suite d'un					
	FC	OAP)					
	FR						
PC9	TR	38,3	37,9	37,7-38	37,8	37,7	37,8
	FC	96-100	132	100-114	102-126	100	108
	FR	30-36	36	36-45	18-42	20	22

Tableau 16 : paramètres cliniques mesurés chez les miniporcs au cours de la première semaine postopératoire

Le suivi clinique des miniporcs a permis la mesure de valeurs objectives cliniques telles que la température rectale, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire. Concernant la température rectale, à la suite du transfert et tout le long de la période postopératoire on relève des valeurs comprises entre 36,5 et 38,8°C. Il est difficile de confronter ces valeurs à des valeurs usuelles chez les miniporcs. En effet, on s'attend à des valeurs de température rectale comprises entre 37,6 et 39°C chez un miniporc

de plus de 12 semaines mais des valeurs physiologiques allant jusqu'à 36,5°C en norme basse et 40°C en norme haute ont déjà été rapportées par certains auteurs (109). Il est donc seulement possible de conclure qu'aucun pic d'hyperthermie n'est observé et qu'on observe au minimum des valeurs en normes basses chez certains miniporcs. Une lampe chauffante est par ailleurs utilisée en postopératoire lorsque la température des miniporcs est jugée trop basse.

La fréquence cardiaque relevée chez les miniporcs en postopératoire montre des valeurs normales à modérément augmentées, à confronter aux valeurs usuelles allant de 70 à 100 battements par minute (avec une tolérance jusqu'à 120 battements par minute) (109). En effet les valeurs relevées vont de 70 à 144 battements par minutes, sans qu'il ne se dégage de réelle tendance quant à l'évolution de la fréquence cardiaque au cours de la première semaine postopératoire.

La mesure de la fréquence respiratoire à confronter aux valeurs usuelles trouvées dans la littérature (12 à 24 mouvements par minute (109)) montre une tachypnée lors des premiers jours postopératoires qui a tendance à se normaliser par la suite à partir du 3^{ème} ou 4^{ème} jour postopératoire. On peut relever que PC3, décédé d'un OAP, présente une augmentation sévère de sa fréquence respiratoire à 60 mouvements par minute avant son décès.

3.2.4.4 Complications per et postopératoire

En première intention, l'objectif était de suivre la récupération postopératoire des miniporcs avant une euthanasie programmée à 3 mois postopératoires (planifiée à 3 semaines pour PC1). Cependant, différentes complications ont pu être observées amenant à un décès spontané ou par euthanasie lors de dégradation importante de l'état général.

	DATE DE LA CHIRURGIE	DATE DECES	CAUSE DECES
PC1	04/07/2022	22/07/2022	Euthanasie programmée à 3 semaines PO
PC2	28/02/2023	05/06/2023	Euthanasie programmée à 3 mois PO
PC3	12/04/2023	13/04/2023	Œdème aigu du poumon et insuffisance rénale aiguë à J1 PO, euthanasie précoce
PC4	09/05/2023	09/05/2023	Échec réanimation cardiaque post-CEC (asystolie)
PC5	30/05/2023	30/05/2023	Arrêt cardio-respiratoire à la suite du transfert (fibrillation ventriculaire et échec de la réanimation)
PC6	14/11/2023	16/02/2024	Euthanasie programmée à 3 mois PO
PC7	28/11/2023	20/01/2024	Mort subite 1,5 mois PO (infarctus myocardique)
PC8	12/03/2024	12/03/2024	Collapsus cardiovasculaire et euthanasie précoce
PC9	19/03/2024	20/06/2024	Euthanasie programmée à 3 mois PO

Tableau 17 : dates de décès des miniporcs et cause. Légende PO = postopératoire

Concernant PC3, une hypertension artérielle systolique au-dessus de 160 mmHg a été observée tout le long de la première nuit postopératoire, réfractaire à l'administration de diurétiques (CRI de furosémide). De plus, une instabilité de la fonction cardiaque est mise en évidence à l'eCG avec des épisodes d'extrasystoles ventriculaires et de tachycardie ventriculaire. Une asystolie a lieu à 6h du matin à J1 traitée par un choc au niveau du thorax permettant de retrouver un rythme sinusal. À la suite du transfert et de l'extubation à 11h50 J1 postopératoire, le miniporc développe une hypotension et un œdème aigu du poumon (OAP) s'exprimant cliniquement par une dyspnée et une tachypnée (à 60 mouvements par minute) à 14h30. La survenue de l'OAP a par ailleurs lieu à la suite de l'administration IV de paracétamol. De plus, l'échocardiographie permet de mettre en évidence une hypertension

artérielle pulmonaire. À ceci est associée une insuffisance rénale aiguë (IRA) se manifestant par une anurie réfractaire à l'administration de furosémide. Une ré-intubation et un transfert au bloc sont réalisés à 17h. Pour des raisons de bien-être animal, un confort de vie suffisant ne pouvant plus être assuré au vu des probables lésions pulmonaires et rénales, une décision de fin de vie est prise. L'observation post-mortem des reins montre un piqueté hémorragique dans le cortex compatible avec des lésions glomérulaires successives à une hypertension artérielle prolongée ayant pu entraîner une IRA.

Au cours du sevrage de la CEC et à la suite de l'administration de protamine, PC4 a montré des épisodes de fibrillation ventriculaire réfractaires aux mesures de réanimation (massage cardiaque, défibrillation par choc électrique, administration d'amiodarone et d'atropine) et en est décédé (asystolie).

À la suite du transfert de PC5, ce dernier a présenté une fibrillation ventriculaire réfractaire aux massages cardiaques et à la défibrillation se soldant par une asystolie et un décès le soir de l'intervention à 19h.

Concernant PC7, il a été retrouvé mort dans son box à 1,5 mois postopératoire. L'autopsie a révélé la présence de 3 infarcti myocardiques macroscopiques dont l'un présentait une zone de fibrose, témoin d'un processus chronique. Cette dernière donnée est à associer à l'observation en per opératoire d'une modification focale de la couleur du myocarde sur cette même zone, en faveur de la préexistence de cette lésion avant l'intervention. À cela sont associés des infarcti rénaux multiples et un œdème aigu du poumon diffus et modéré. Les différentes lésions ischémiques peuvent être attribuées à une thromboembolie à partir de la prothèse valvulaire implantée qui présentait par ailleurs des dépôts fibrineux adhérents, sauf pour la lésion myocardique chronique probablement antérieure. Le décès peut être attribué à un arrêt cardiaque consécutif à une atteinte du tissu nodal par les lésions d'infarctus.

Finalement, PC8 a développé un OAP consécutif à l'administration de protamine en fin de CEC à 12h45. 300mL de sécrétions sont alors aspirés sortant via la sonde d'intubation. Il avait par ailleurs préalablement été mis en évidence des signes d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). La ventilation mécanique est maintenue et une stabilisation est ensuite obtenue pendant plusieurs heures avant d'observer un nouvel épisode aigu avec 100mL de sécrétions aspirés au niveau de la sonde d'intubation vers 16h50 précédant un collapsus cardiovasculaire ne répondant pas aux thérapies de soutien hémodynamique et motivant l'euthanasie.

3.2.5 Suivi des paramètres urinaires

La pose d'un cathéter urinaire permet de suivre précisément la diurèse, paramètre évaluant directement la fonction rénale et dépendant de la pression artérielle.

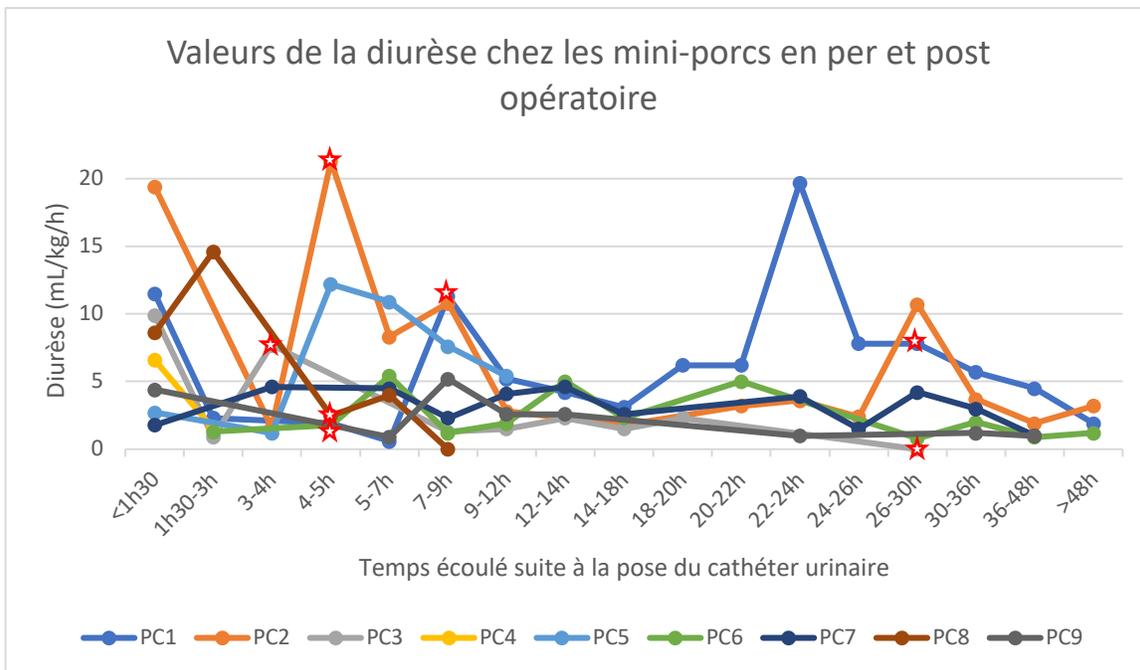


Figure 50 : valeurs de la diurèse chez les miniporcs en per et postopératoire. Légende :★= diurèse obtenue à la suite d’une injection de furosémide. VU = 0,21 – 1,67 mL/kg/h (57 chapitre 7).

La diurèse est fortement impactée par l’intensité de fluidothérapie et l’administration de diurétique qui est variable chez chaque miniporc. Par ailleurs, le temps écoulé entre la première relève du contenu de la poche d’urine et le moment de sa pose étant variable, de même que le contenu initial de la vessie, la première valeur de diurèse est ininterprétable. Cependant on peut tout de même dégager certaines tendances avec une diurèse souvent comprise entre 1 et 5 mL/kg/h chez les miniporcs en postopératoire. Une diurèse supérieure à 5mL/kg/h est observée ponctuellement chez certains individus. Certains miniporcs montrent des maxima allant jusqu’à 20 mL/kg/h environ (PC2 à 4-5h postopératoires et PC1 à 22-24h postopératoires) consécutifs à l’administration de furosémide. D’autres maxima de diurèse plus bas sont relevés chez ces mêmes individus. De plus on peut relever une anurie chez PC3 après 3h postopératoires à mettre en parallèle à son insuffisance rénale aigue, ainsi qu’une anurie chez PC8 à partir de 3-4h postopératoires. Ces deux anuries ont lieu malgré une administration de furosémide.

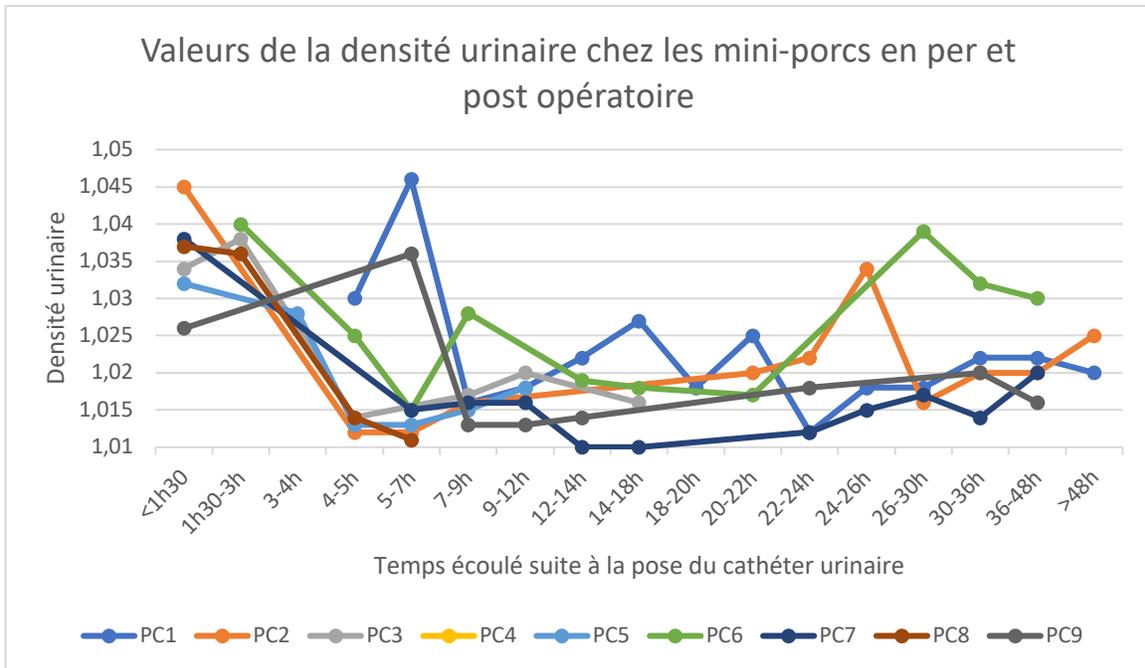


Figure 51 : valeurs de la densité urinaire chez les miniporcs en per et postopératoire. VU : 1,015 – 1,045 (mammifères domestiques) (110)

On observe une diminution de la densité urinaire avec un minimum obtenu entre 4 et 7h après avoir posé la sonde urinaire (correspondant à la fin de l'intervention chirurgicale – postopératoire immédiat). On passe ainsi de valeurs physiologiques (urines hypersténuriques) relevées juste après la pose de la sonde urinaire à des valeurs isosténuriques entre 4 et 7h après la pose de la sonde. Une fois ce minimum atteint, la valeur de la densité urinaire tend à remonter progressivement pendant 48h avec un retour dans l'intervalle de référence retrouvé chez tous les miniporcs au moment du retrait de la sonde sans pour autant avoir retrouvé les valeurs initiales.

Globalement on observe une diminution de la densité urinaire jusqu'à 3-7h postopératoire suivie d'une nouvelle augmentation progressive jusqu'au retrait du cathéter urinaire à 48h postopératoire sans pour autant atteindre la densité urinaire initiale.

3.2.6 Suivi des paramètres biochimiques

3.2.6.1 Protéines sanguines

Les protéines totales sanguines sont mesurées fréquemment à l'aide d'un réfractomètre sur plasma après centrifugation afin d'évaluer notamment l'hémodilution et l'état d'hydratation.

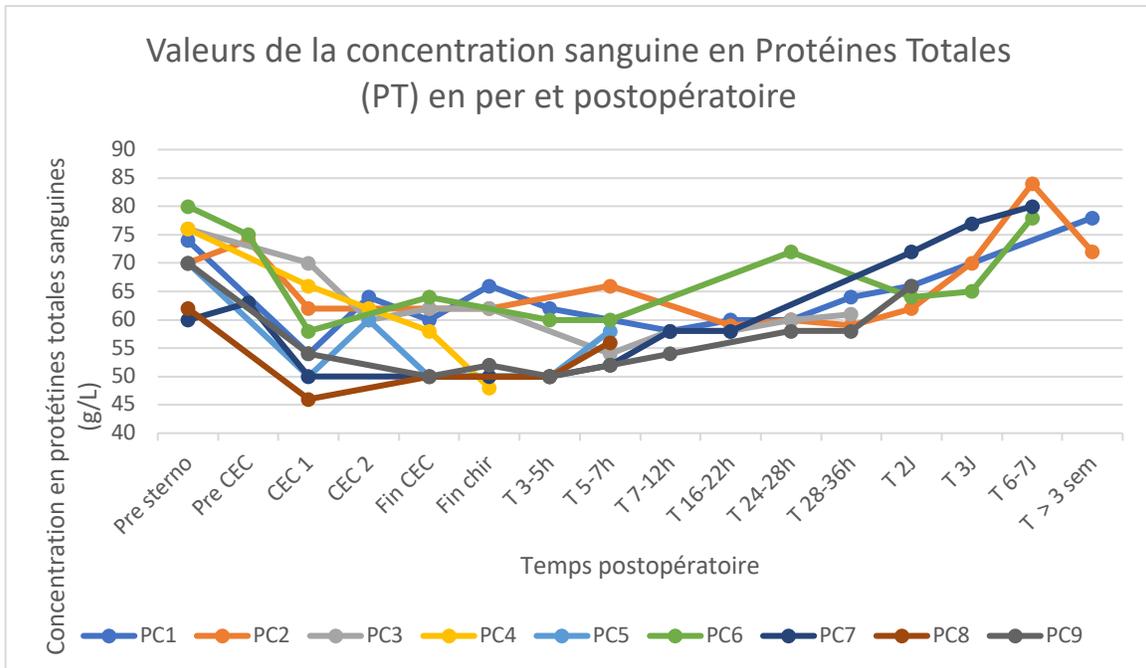


Figure 52 : valeurs de la concentration sanguine en protéines totales chez les miniporcs en per et postopératoire VU = 61-89 g/L

Bien que l'on observe dans notre échantillon une variabilité individuelle pour la valeur initiale de la protéinémie (de 60g/L pour PC7 à 80 g/L pour PC6), il se dégage une nette tendance à sa diminution au cours de la CEC, de 11% pour PC2 à 29% pour PC5, avec en moyenne une chute de 22% de la protéinémie, atteignant des valeurs inférieures aux valeurs usuelles chez certains individus. La protéinémie augmente ensuite progressivement au cours des premiers jours postopératoires, atteignant sa valeur initiale entre le 3^{ème} et le 6-7^{ème} jour postopératoire.

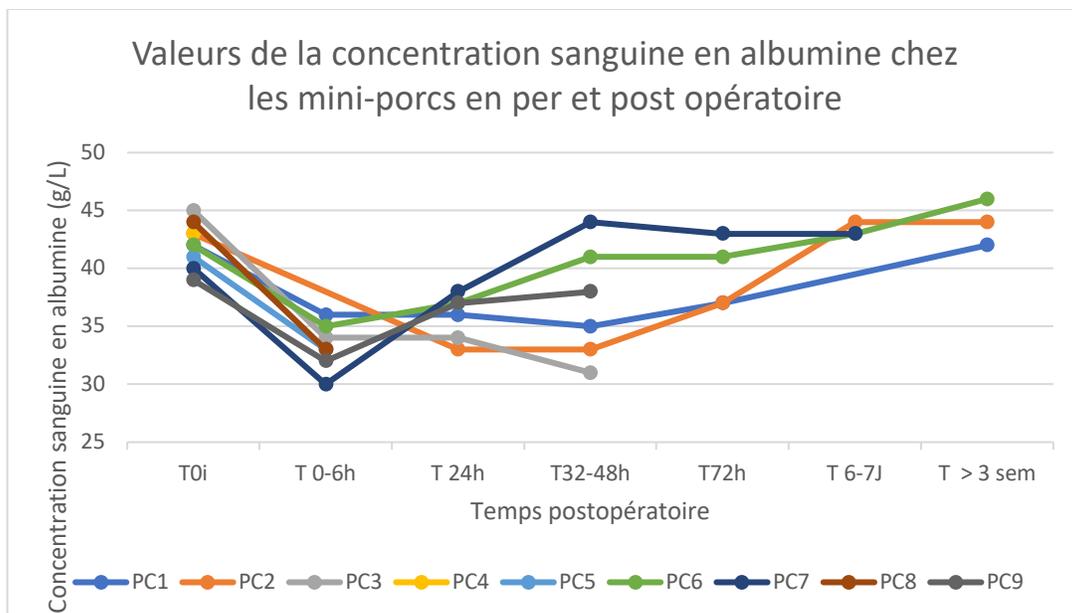


Figure 53 : valeurs de la concentration sanguine en protéines totales chez les miniporcs en per et postopératoire VU = 39-55 g/L

La mesure de l'albuminémie est réalisée à une fréquence moindre que celle des protéines totales mais montre une tendance similaire avec une diminution franche à 6h postopératoire allant de 14% pour PC1 à 25% pour PC7 et PC8 pour en moyenne de diminution de 20%. Un retour aux valeurs initiales est aussi observé entre le 3^{ème} et le 6-7^{ème} jour postopératoire.

La documentation des valeurs de la protéinémie (applicable à la fois aux protéines totales et à l'albumine) montre donc une diminution allant jusqu'à une hypoprotéinémie au cours de l'intervention chirurgicale suivie d'une augmentation progressive jusqu'à un retour aux valeurs initiales observé à 6-7 jours postopératoires.

3.2.6.2 Paramètres biochimiques rénaux

L'urée et la créatinine sanguine ont été mesurées lors de la réalisation des biochimies sanguines permettant entre autres d'évaluer la fonction rénale.

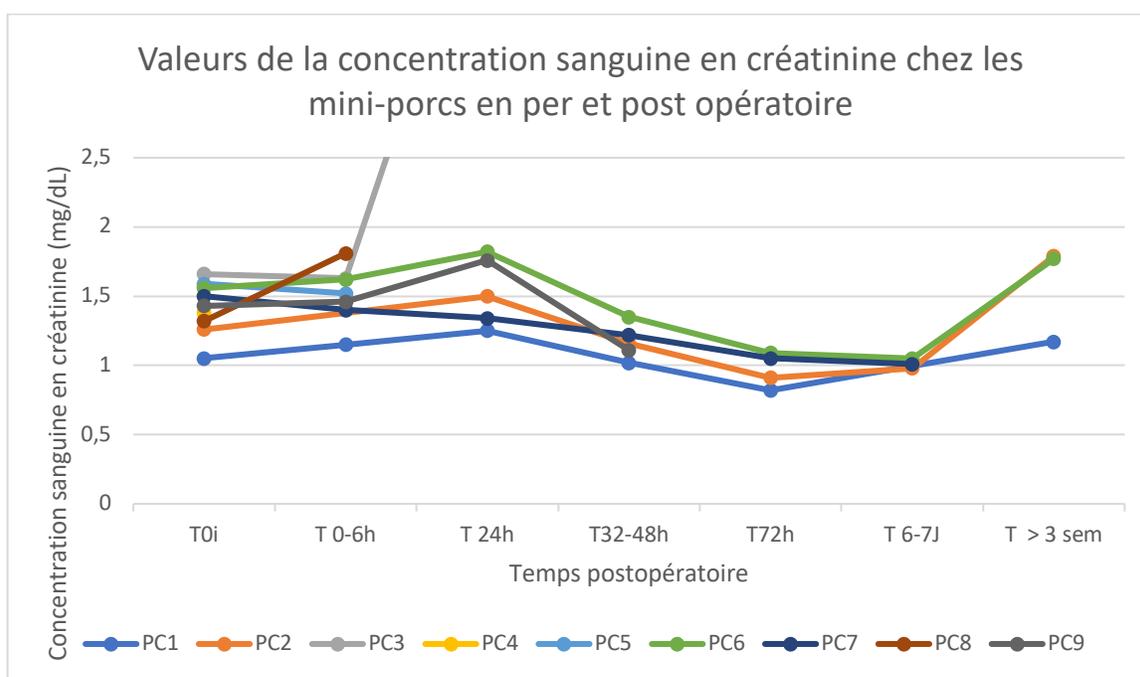


Figure 54 : valeurs de la concentration sanguine en créatinine chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 1,2-2,0 mg/dL

Il ne se dégage pas de tendance de variation de la créatininémie en postopératoire immédiat (0-6h) avec une diminution (jusqu'à -7% pour PC7) ou une augmentation (jusqu'à +37% pour PC8) de la créatinine sanguine. Cependant on observe une tendance à l'augmentation légère de la créatininémie à 24h postopératoires avec des valeurs allant de +17% pour PC6 à +23% pour PC9 avec en moyenne une augmentation de 19%, exception faite de PC7 chez qui on observe une diminution de 11% de la créatininémie. Les valeurs de la créatininémie restent dans l'intervalle de référence sauf pour PC3 chez qui on observe un pic fulgurant de la créatinine à 24h à 4,65 mg/dL, un des marqueurs de l'IRA diagnostiquée. La valeur de la créatinine de PC3 en postopératoire immédiat (T 0-6h) montre par ailleurs tendance comparable aux autres miniporcs ne laissant par ailleurs pas présager de cette évolution. Ces deux dernières valeurs (concernant PC3 et PC7 à T 24h) n'ont pas été incluses dans la moyenne calculée

plus tôt. On observe par la suite une tendance à la diminution de la créatininémie, jusqu'à descendre en-dessous de la l'intervalle de référence, jusqu'à 6-7 jours postopératoires avec une augmentation observée le jour de l'euthanasie (à 3 semaines ou 3 mois).

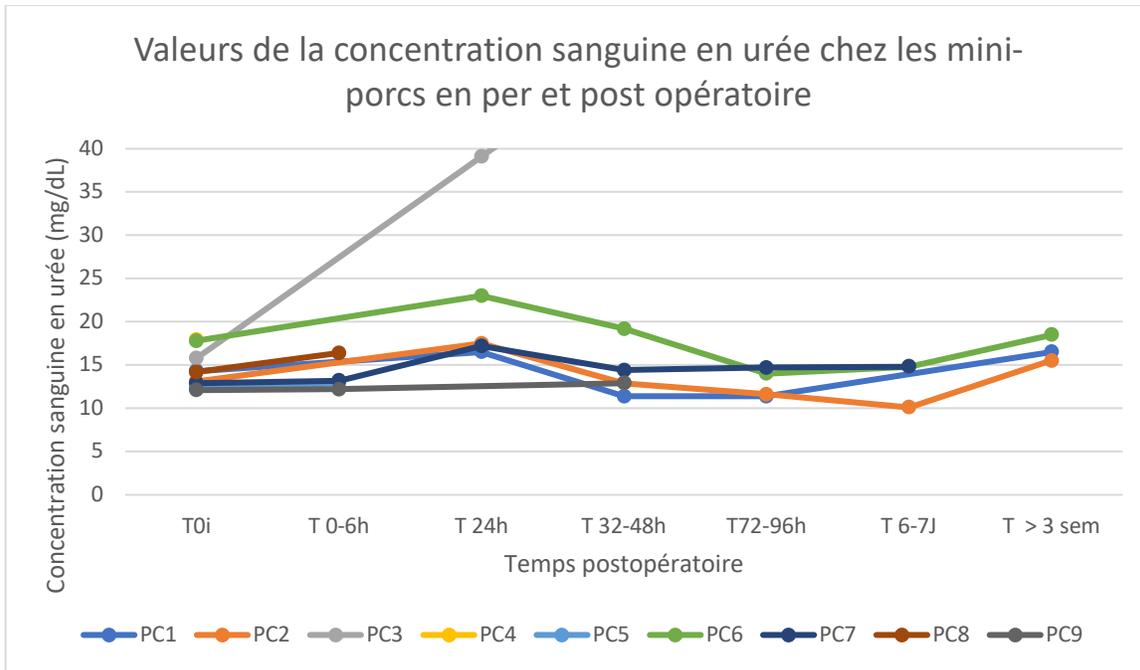


Figure 55 : valeurs de la concentration sanguine en urée chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 9,2-29,2 mg/dL

Concernant l'urémie, la même remarque peut être faite avec une augmentation légère 24h postopératoire de 28% en moyenne sur les miniporcs de cette étude. Seul PC3 présente une augmentation importante de +147 % de son urée sanguine (à 39,1 mg/dL), valeur corrélée à son IRA. Cette valeur n'a pas été incluse dans le calcul de la moyenne. Une diminution de l'urémie jusqu'au valeurs initiales est observée dans les 3 à 6-7 jours postopératoires avec une légère élévation de cette valeur le jour de l'euthanasie. Mis à part la valeur relevée à 24h postopératoire chez PC3, toutes les valeurs mesurées appartiennent à l'intervalle de référence.

L'étude des paramètres rénaux montre donc une augmentation de leur valeur jusqu'à 24h postopératoires suivie d'une diminution avec un retour aux valeurs initiales à 6-7 jours postopératoires, tout en se maintenant dans les valeurs de référence.

3.2.6.3 Paramètres biochimiques hépatiques

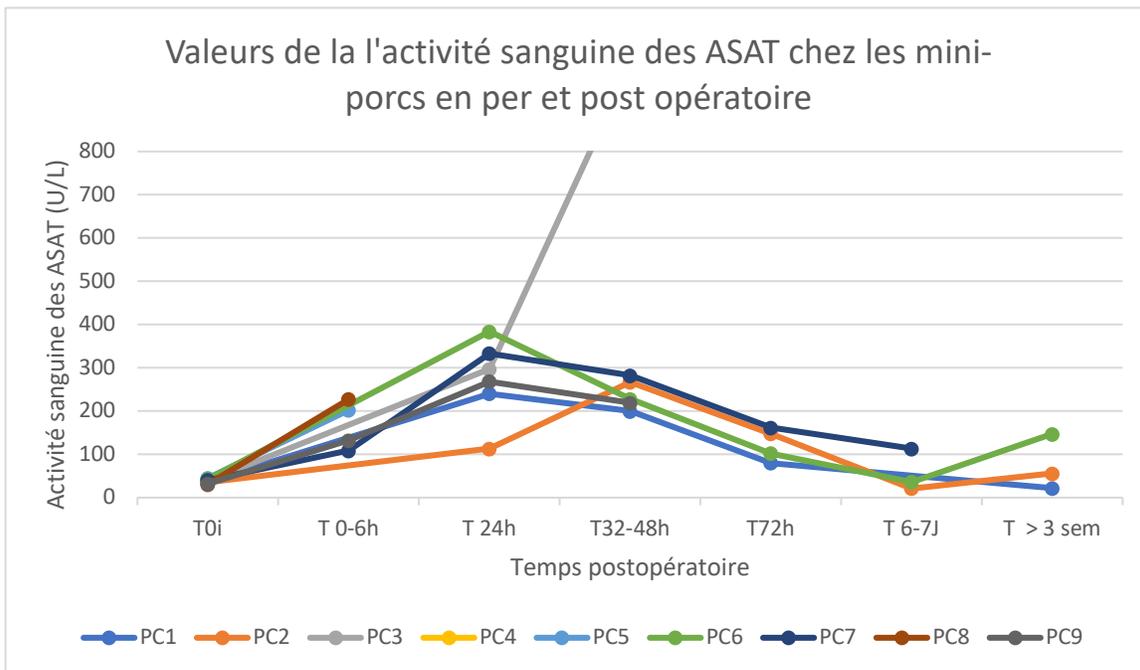


Figure 56 : valeurs de l'activité sanguine des ASAT chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 10,4-56,0 U/L

Concernant les ASAT on observe une augmentation progressive importante de leur activité pendant 24h postopératoires qui est multipliée par un facteur allant de 3 à 9 (7 en moyenne) puis une diminution jusqu'à un retour à des valeurs proches de la valeur initiales à 6-7 jours postopératoires. L'activité des ASAT dépasse par ailleurs la borne supérieure des valeurs de référence dès 6h postopératoires avec un retour dans l'intervalle de référence à 6-7 jours postopératoires (sauf pour PC7 chez qui les ASAT demeurent légèrement augmentées à 113 U/L). Pour PC3 on observe un pic des ASAT à 1000 U/L juste avant l'euthanasie à 32h postopératoires environ.

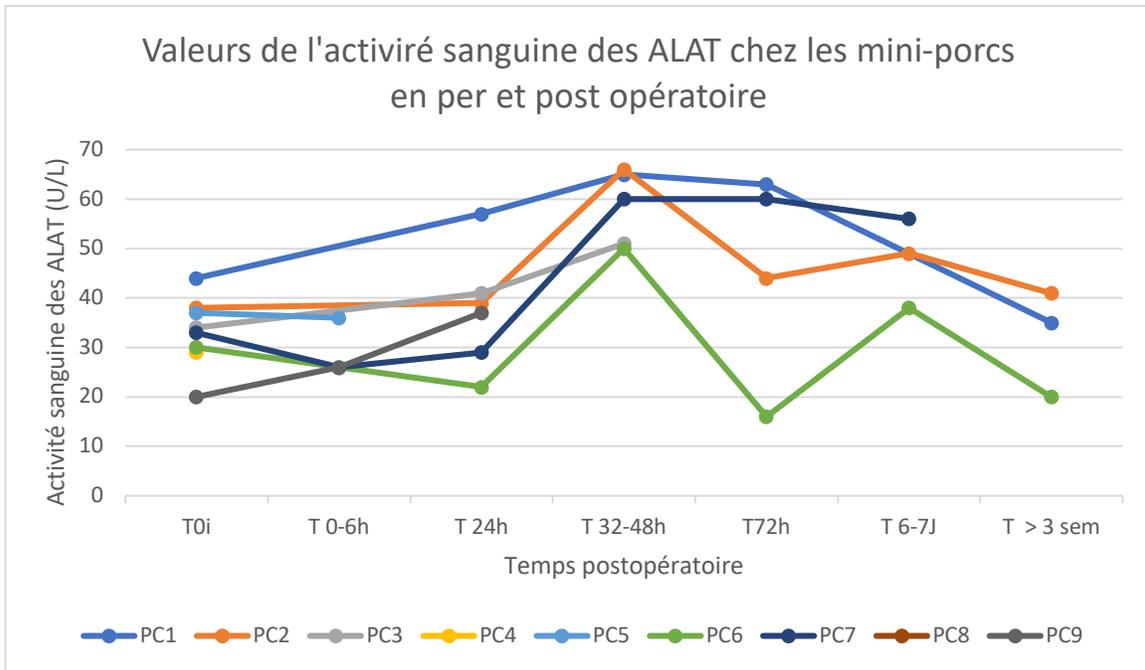


Figure 57 : valeurs de l'activité sanguine des ALAT chez les miniporcs en pré et postopératoire VU = 20,4-46,8 U/L.

Si on prête attention aux ALAT, on observe un délai plus important avant l'élévation de leur activité. En effet, il ne se dégage pas de tendance particulière à 24h postopératoires cependant à 32-48h postopératoires on observe une augmentation de 48 à 82 % de leur activité (pour une moyenne de 64%) avec toutes les valeurs dépassant la borne supérieure de l'intervalle de référence. Entre 3 jours et 6-7 jours postopératoires on observe une diminution des ALAT avec un retour dans les valeurs de référence obtenu après 3 semaines postopératoires.

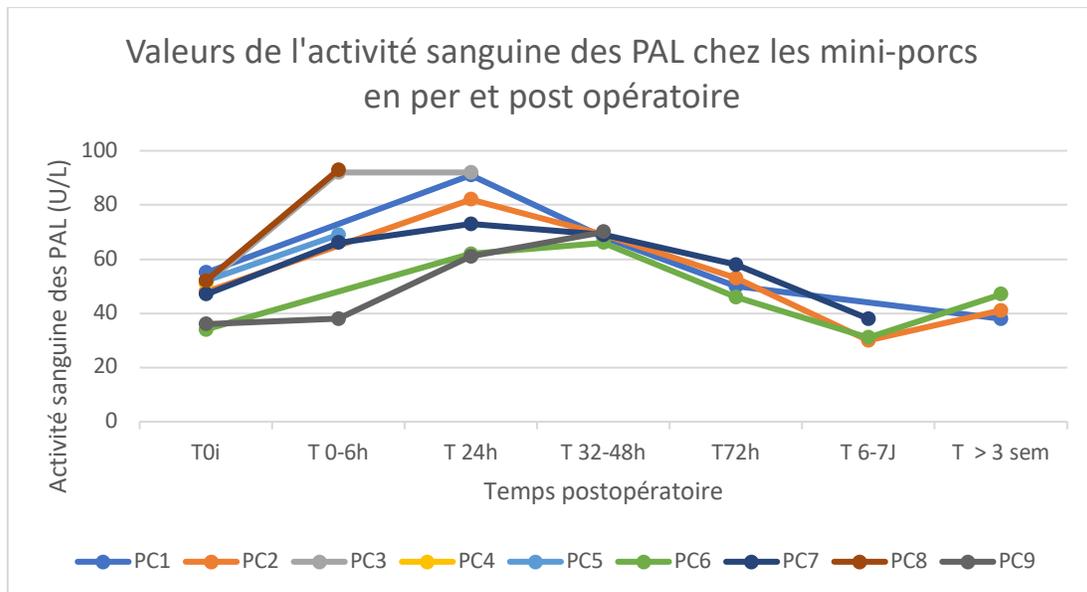


Figure 58 : valeurs de l'activité sanguine des PAL chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 39-128 U/L

Les PAL présentent un comportement semblable aux ASAT avec une augmentation de leur activité visible dès 24h postopératoires bien que moins marquée allant de 55 à 82 % (pour une moyenne de 71%) suivie d'un retour progressif aux valeurs initiales à 6-7 jours postopératoires. Les valeurs restent par ailleurs toujours comprises dans l'intervalle des valeurs de référence.

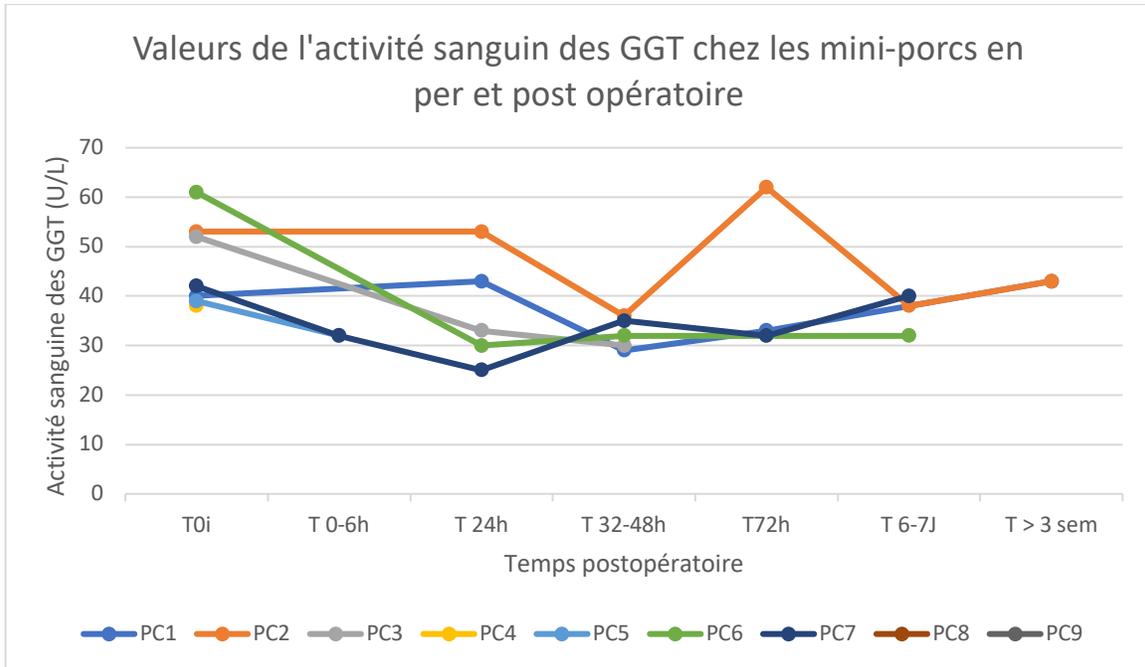


Figure 59 : valeurs de la concentration sanguine en GGT chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 41-86 U/L.

Finalement, concernant les GGT il ne se dégage pas de tendance générale dans cette étude avec des variations dans le sens de l'augmentation ou de la diminution de leur activité en fonction de l'individu en postopératoire avec des résultats restant inférieurs à la borne supérieure des valeurs de référence.

Ainsi l'étude des paramètres hépatiques montre leur augmentation en postopératoire avec un maximum observé à 24h postopératoires pour les ASAT et les PAL et à 32-48h postopératoire pour les ALAT, avec un retour aux valeurs initiales à 6-7 jours postopératoires pour les ASAT et les PAL et à 3 semaines postopératoires pour les ALAT.

3.2.7 Suivi de la numération et formule sanguines

3.2.7.1 Lignée rouge

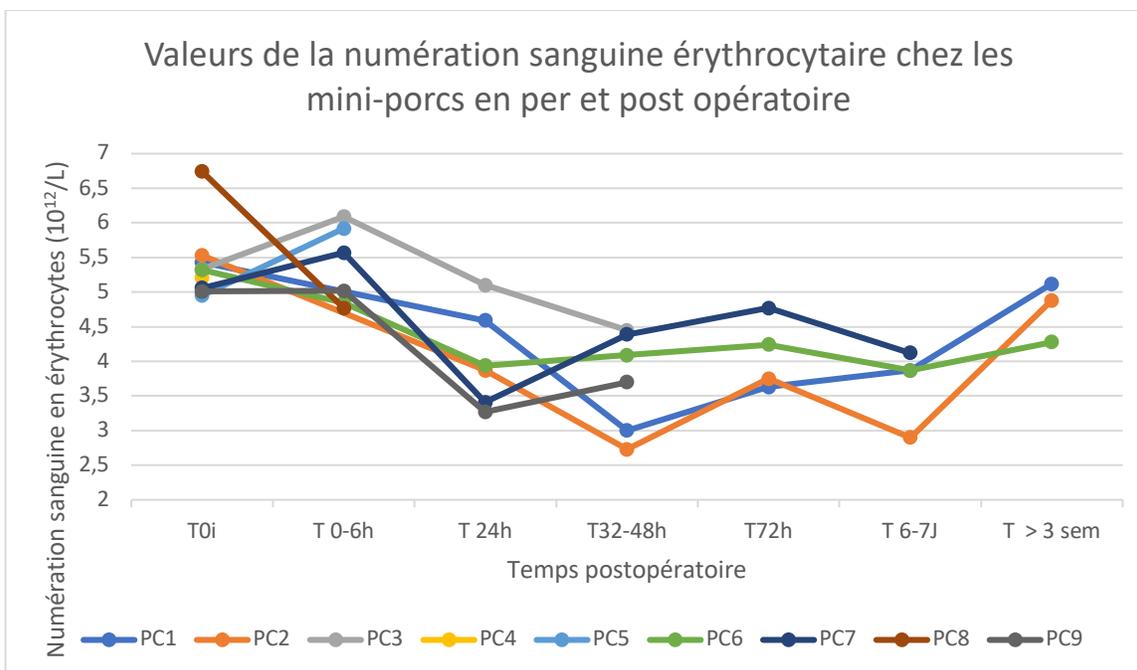


Figure 60 : valeurs de la numération sanguine érythrocytaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 6,84-8,51 10¹²/L

Concernant les valeurs de la numération érythrocytaire (figure ci-dessus) et de l'hémoglobémie (figure ci-dessous), on observe exactement les mêmes évolutions. Tout d'abord on remarque que d'emblée les miniporcs présentent des mesures inférieures aux valeurs de référence en pré-opératoire. Par la suite, bien qu'il ne se dégage pas de tendance particulière en postopératoire immédiat, on observe une diminution allant de 4 à 35% à 24h postopératoires (pour une moyenne de 24%) pour ces deux paramètres. La lignée rouge est ensuite stable avec une légère tendance à l'augmentation jusque 6-7 jours postopératoires, on observe un retour aux valeurs initiales après 3 semaines postopératoires.

En résumé pour ces deux paramètres on observe leur diminution jusqu'à 32-48h postopératoires en dessous des valeurs de références suivie d'un retour progressif aux valeurs initiales à 3 semaines postopératoires.

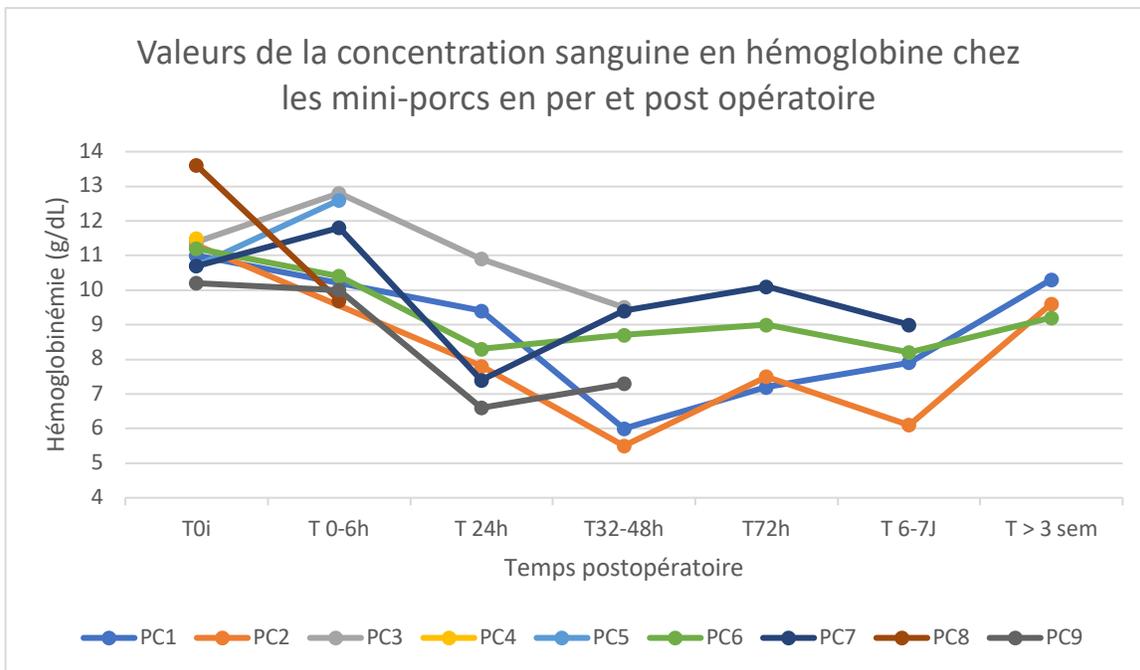


Figure 61 : valeurs de la concentration sanguine en hémoglobine chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 13,7-16,9 g/dL

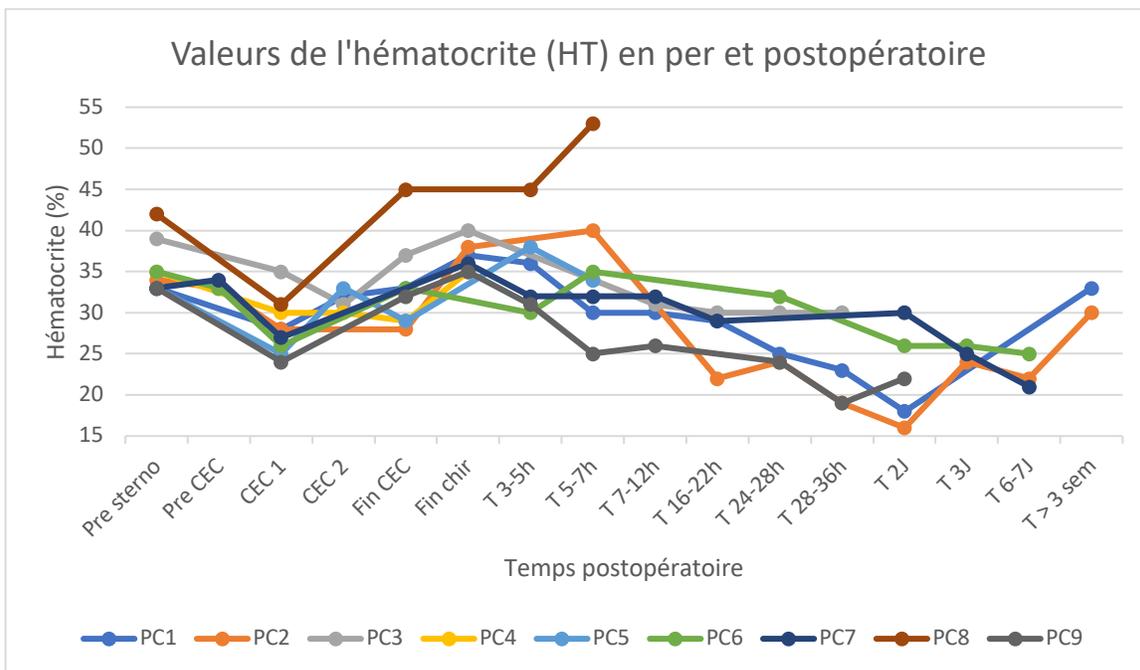


Figure 62 : valeurs de l'hématocrite chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU=38,1-48,8 %

Concernant l'hématocrite, les mesures sont répétées plus souvent, on dispose donc d'une finesse plus importante dans l'observation de sa variation en per et postopératoire. De même que pour les autres paramètres de la lignée rouge, les mesures initiales sont en-dessous de l'intervalle de référence pour la majorité des individus (sauf PC3 et 8). On observe une diminution de l'hématocrite

dès le début de la CEC allant de 10 à 27% (pour une moyenne à 20% de diminution) suivi d'une augmentation de l'hématocrite en postopératoire immédiat (fin de chirurgie) allant de 14 à 46 % (pour une moyenne à 30%) par rapport aux valeurs mesurées au cours de la CEC. Après cette augmentation on observe une diminution progressive de l'hématocrite jusqu'à 2 jours postopératoires suivie d'une augmentation après 3 semaines postopératoires jusqu'à des valeurs comparables à celles mesurées initialement.

L'étude de l'hématocrite nous apporte donc une finesse d'analyse supplémentaire concernant la lignée rouge avec une diminution au cours de la CEC, concomitante à l'hémodilution ; une augmentation en fin de chirurgie, concomitante à l'autotransfusion ; le tout suivi d'une nouvelle diminution jusqu'à 48h postopératoires avant d'avoir un retour aux valeurs initiales après 3 semaines postopératoires.

3.2.7.2 Lignée blanche

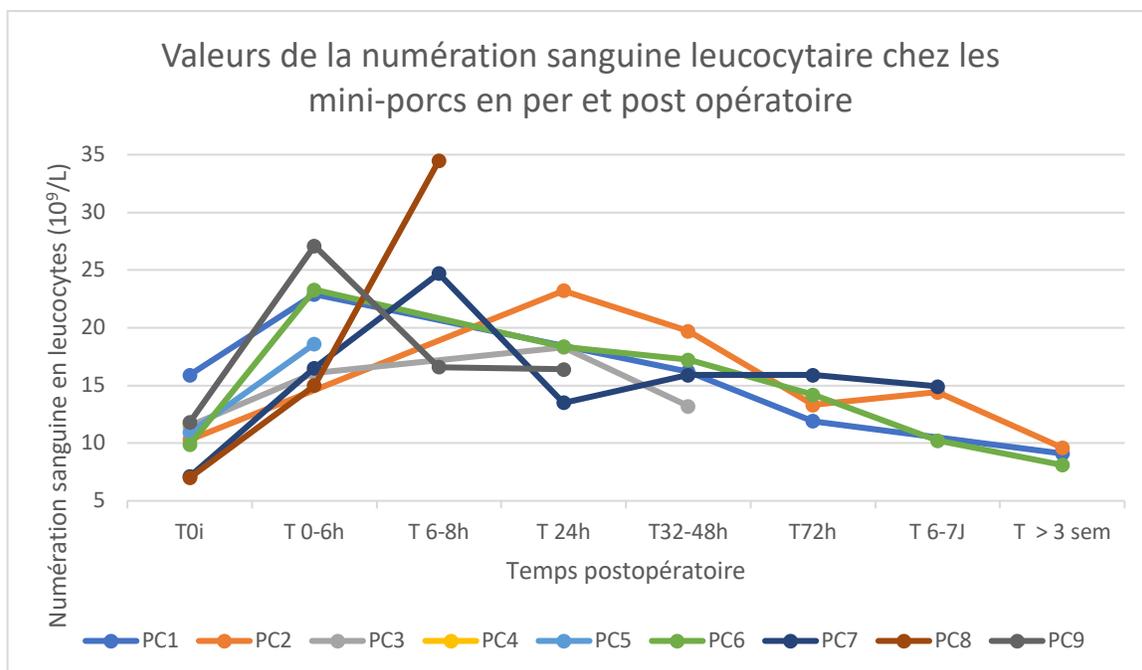


Figure 63 : valeurs de la numération sanguine leucocytaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 7,4-18,5 10⁹/L

L'étude de la lignée blanche montre un comportement similaire de la numération leucocytaire totale (figure ci-dessus) et neutrophilique (figure ci-dessous) avec des proportions de variations plus importantes pour la lignée neutrophilique. Ainsi on observe une augmentation en postopératoire immédiat (T 0-6h) allant de 40 à 136 % (pour une moyenne à 95%) pour les leucocytes totaux et de 75 à 222% (pour une moyenne de de 179%) pour les PNN avant une diminution graduelle jusqu'à obtenir après 3 semaines postopératoires des valeurs proches des valeurs pré-opératoires.

En résumé, en fonction des individus on observe un maximum entre 0 et 24h postopératoires de la numération leucocytaire et neutrophilique avant d'avoir un retour progressif aux valeurs initiales à 3 semaines postopératoires.

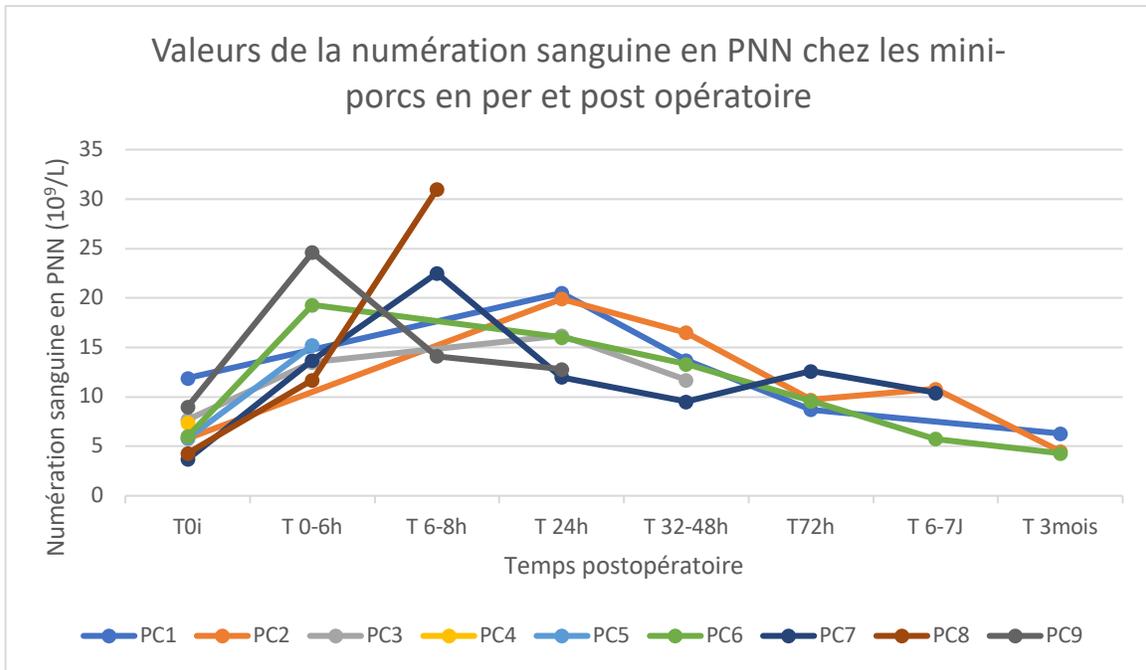


Figure 64 : valeurs de la numération sanguine en PNN chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 1,26-12,58 10⁹/L

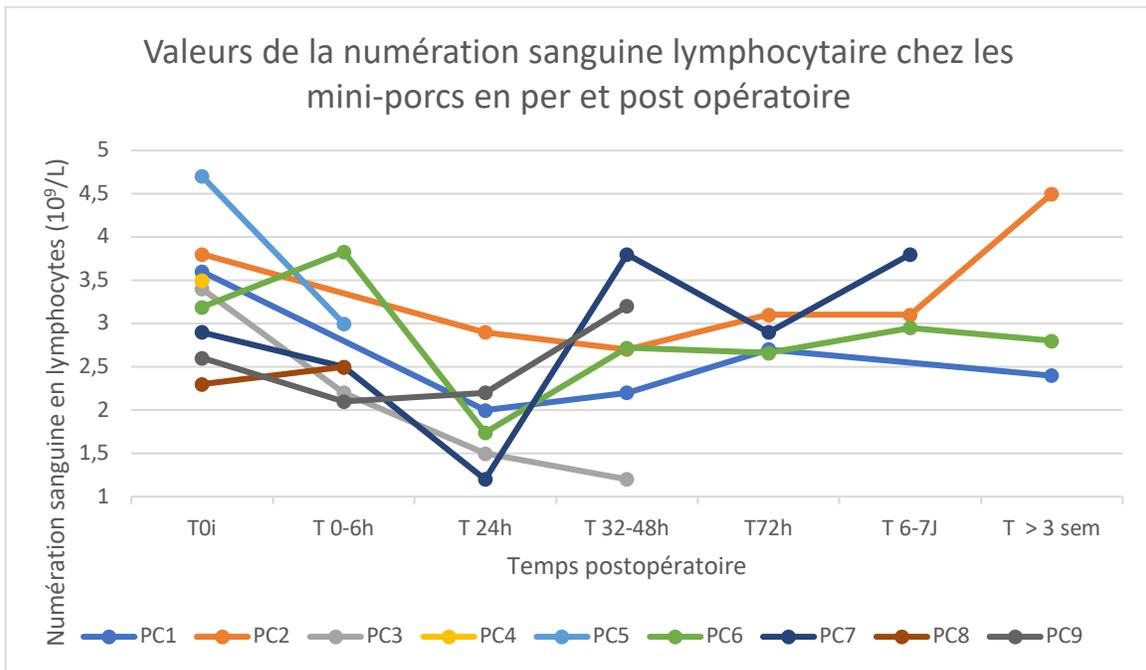


Figure 65 : valeurs de la numération sanguine lymphocytaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 2,8 – 7,2 10⁹/L

Les lymphocytes présentent eux une diminution de leur numération sanguine avec un minimum atteint à 24h postopératoires (à 32-48h postopératoires pour PC2 et PC3), en-dessous de la valeur basse de l'intervalle de référence. Ainsi on observe une diminution de la valeur initiale allant de 15 à

59% (pour une moyenne à 41%) à 24h postopératoires suivie d'une augmentation plus ou moins rapide pour un retour aux valeurs initiales entre 32-48h et 6-7 jours postopératoires.

La documentation de la lignée lymphocytaire montre donc une diminution brutale jusqu'à 24h postopératoires suivi d'un retour progressif aux valeurs initiales entre 2 et 7 jours postopératoires.

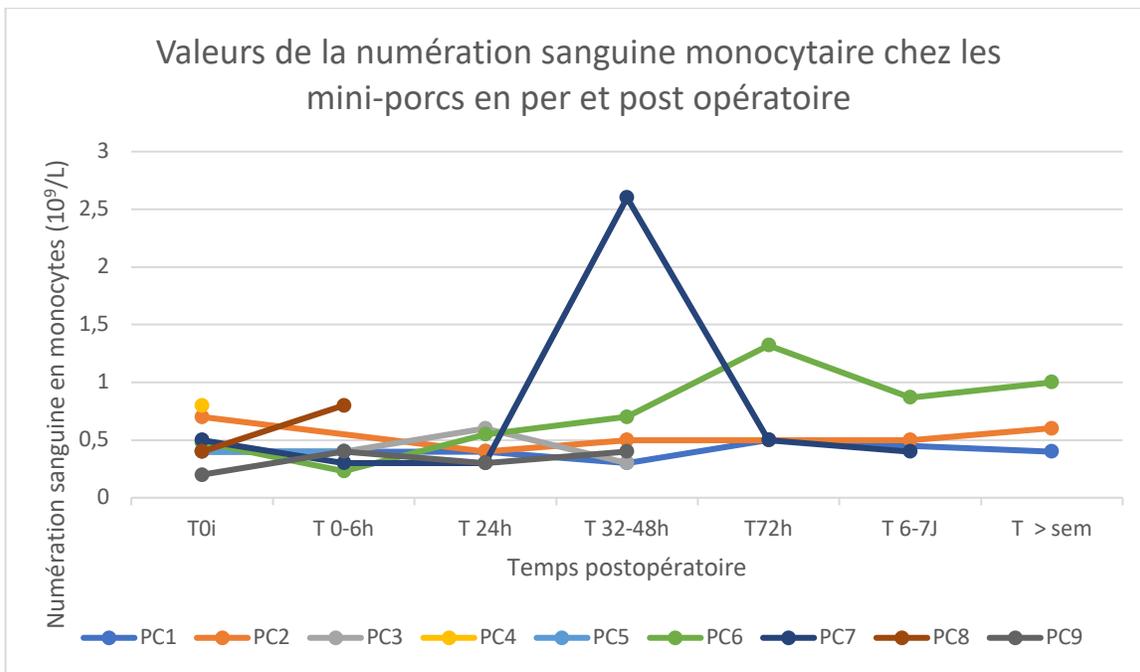


Figure 66 : valeurs de la numération sanguine monocyttaire chez les miniporcs en pré et postopératoire.
 VU = 2,8 – 7,2 10⁹/L

Il ne se dégage pas de tendance particulière concernant la lignée monocyttaire lors de cette étude sous CEC. On peut cependant citer un maximum atteint à 2,6x10⁹ monocytes/L à 32-48h postopératoires pour PC7. Cette valeur de même que toutes les autres reste cependant inférieure aux valeurs de références chez le porc.

3.2.7.3 Plaquettes

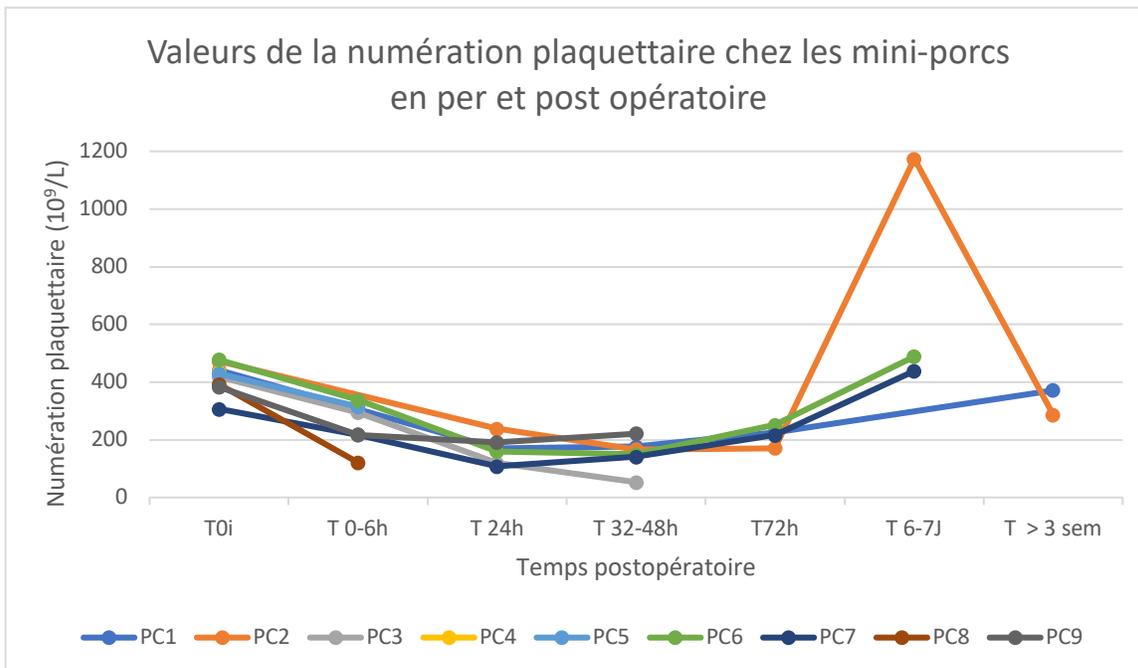


Figure 67 : valeurs de la numération plaquettaire chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU = 272 – 497 109/L

On observe tout d'abord une diminution de la numération plaquettaire jusqu'à atteindre un minimum à 24 ou 32-48h postopératoires. Ainsi à 24h postopératoires on relève une diminution de la numération plaquettaire allant de 50 à 72 % (pour une moyenne à 61%) avec toutes les valeurs en dessous de l'intervalle de référence. Une ré-augmentation de la numération plaquettaire est ensuite observée jusqu'à atteindre les valeurs initiales à 6-7 jours postopératoires ou après 3 semaines postopératoires. On observe cependant une thrombocytose à $1\,174 \times 10^9$ plaquettes/L à 6-7 jours postopératoires chez PC2.

En résumé on observe une diminution de la numération plaquettaire jusqu'à 24 à 48h postopératoires chez les miniporcs avec un retour aux valeur initiales obtenu entre 6-7 jours et 3 semaines postopératoires.

3.2.8 Suivi des gaz du sangs et du ionogramme sanguin

3.2.8.1 Ionogramme sanguin

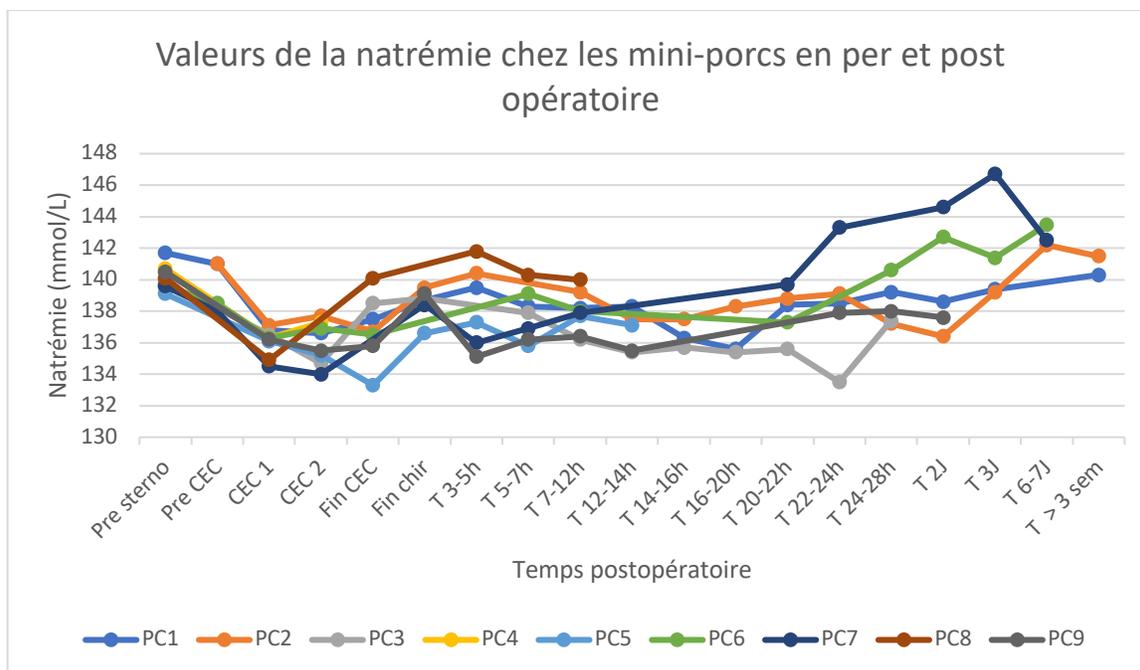


Figure 68 : valeurs de la natrémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 138-151 mmol/L

La natrémie montre elle aussi des variations avec des tendances qui peuvent être dégagées chez ces miniporcs soumis à une CEC. Entre les valeurs pré-sternotomie et celles observées lors de la CEC on observe une diminution comprise entre 3 et 5,2 mmol/L (pour une moyenne de 4,2 mmol/L), puis une augmentation progressive comprise entre 1,2 et 6,9 mmol/L (pour une moyenne à 2,4 mmol/L) à 3-5h postopératoires suivie d'une stabilisation pendant les deux premiers jours postopératoires. On tend ensuite à observer une augmentation jusqu'à des valeurs comparables aux valeurs pré-opératoires relevées le jour de l'euthanasie.

Ainsi, on observe une diminution de la natrémie au cours de la chirurgie avec un retour aux valeurs initiales avant 5 heures postopératoires. Sa valeur est ensuite stable jusqu'à 24h postopératoires environ, moment à partir duquel elle subit une augmentation jusqu'à 6-7 jours postopératoires.

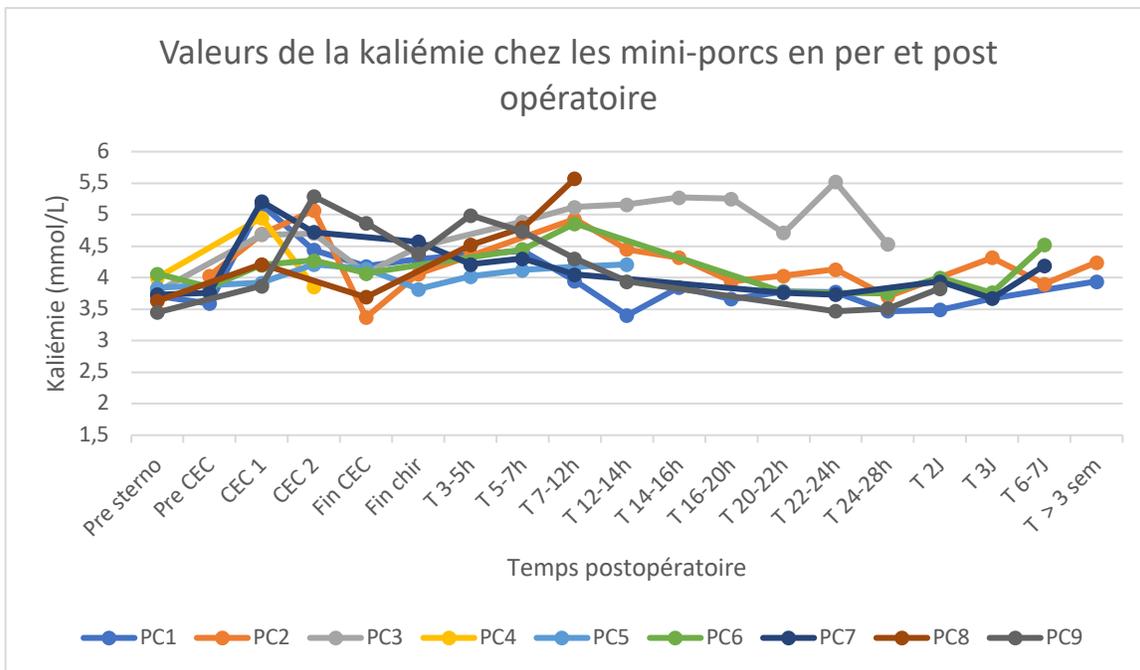


Figure 69 : valeurs de la kaliémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 3,6-5,8 mmol/L

Concernant la kaliémie, on observe dans un premier temps une augmentation au début de la CEC par rapport aux valeurs pré-opératoires, avec une augmentation comprise entre 0,08 et 1,45 mmol/L (pour une moyenne de 1,00 mmol/L). À la fin de la chirurgie on observe globalement une légère diminution avec un retour aux valeurs initiales. Un deuxième pic de la kaliémie est atteint entre 3 et 12h postopératoires avant de retrouver au cours des 24h postopératoires des valeurs comparables aux valeurs initiales sauf pour PC3 qui se maintient à une valeur haute de la kaliémie (aux alentours de 5 mmol/L).

En résumé on observe donc deux pics de la kaliémie, un au cours de la CEC et un autre entre 3 et 12h postopératoires. En dehors de ces deux maxima, la kaliémie mesurée reste comparable aux valeurs initiales.

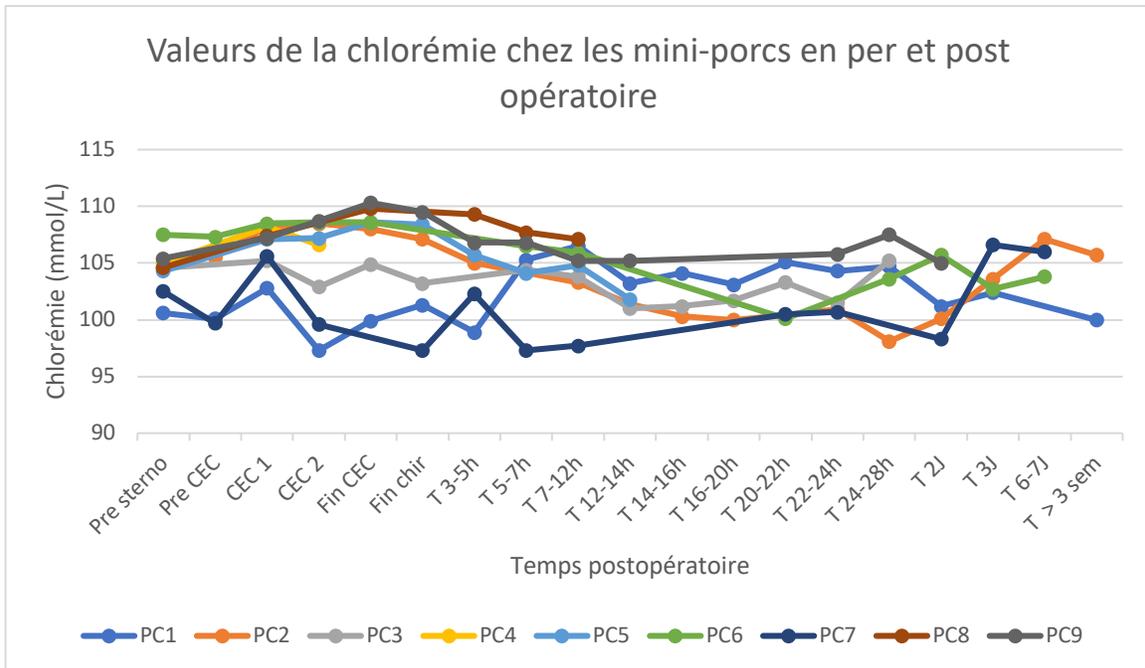


Figure 70 : valeurs de la chlorémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 106-121 mmol/L

L'étude de la chlorémie montre une discrète augmentation dès le début de la CEC avec un pic observé entre le début et la fin de la CEC. Ainsi lors du maximum atteint on observe une augmentation de la chlorémie allant de 0,6 à 4,9 mmol/L (pour une moyenne de 3,1 mmol/L). Par la suite il y a une diminution progressive de la chlorémie pendant 24h postopératoires. Il ne se dégage pas de tendance particulière une fois le cap des 24h postopératoires dépassé.

Il y a donc un maximum de la chlorémie qui est atteint au cours d'intervention, sans qu'il ne se dégage de tendance en dehors de cette étape.

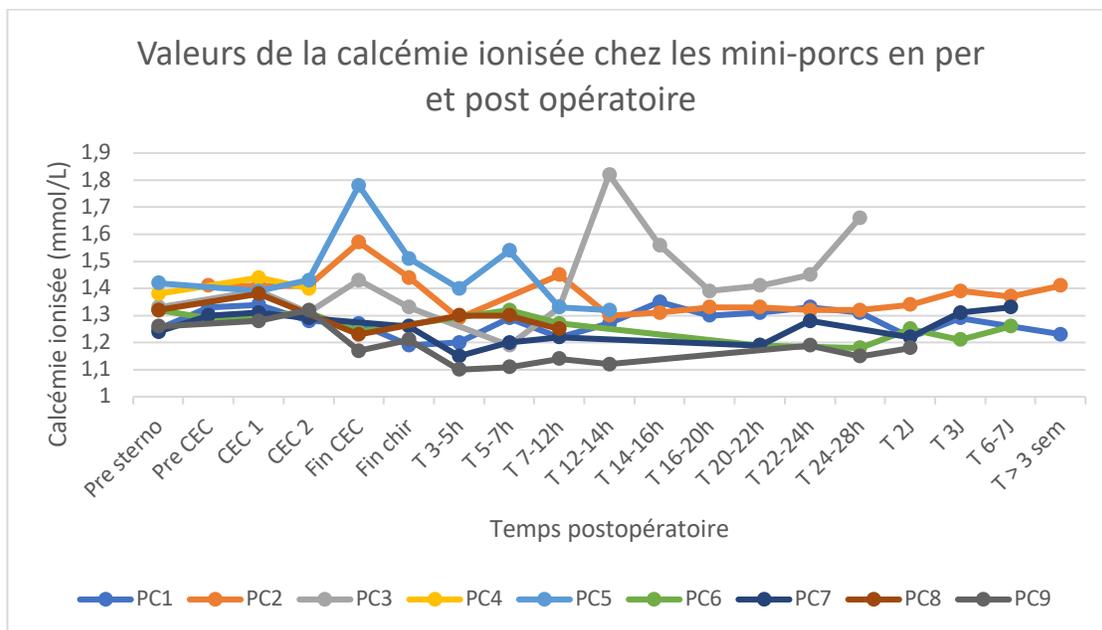


Figure 71 : valeurs de la calcémie chez les miniporcs en per et postopératoire. VU 1,16 -1,4 mmol/L

Globalement la calcémie est plutôt stable avec une légère tendance à la diminution au cours des 12-14 premières heures postopératoires (avec en moyenne une diminution de 0,23 mmol/L) suivie d'une stabilisation. On observe une variabilité individuelle importante avec certains individus qui ont des pics de calcémie avec notamment PC2 à 1,57 mmol/L en fin de CEC et à 1,45 mmol/L à 7-12h postopératoires, PC3 à 1,82 mmol/L 12-14h postopératoires et PC5 à 1,78 mmol/L en fin de CEC et à 1,54 mmol/L 5-7h postopératoires.

Mis à part une légère tendance à la diminution de la calcémie dans les heures suivant la fin de l'intervention, il ne se dégage pas de tendance particulière lors de cette documentation de la calcémie.

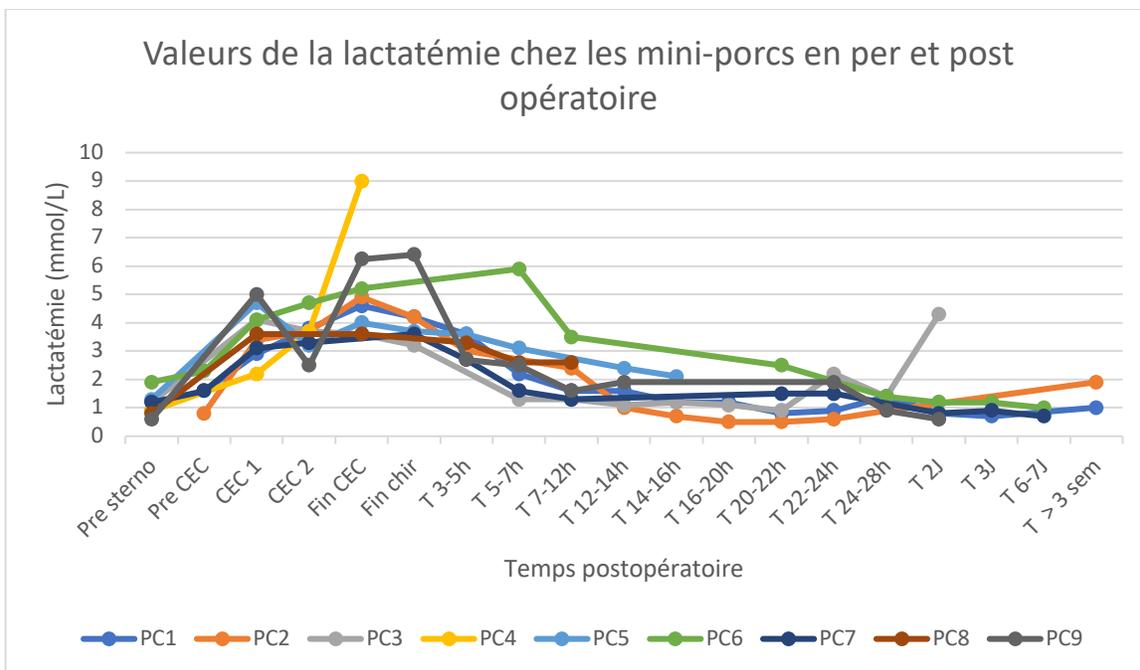


Figure 72 : valeurs de la lactatémie chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 0,5-2,9 mmol/L

L'analyse des variations de la lactatémie permet de dégager une tendance générale à l'augmentation dès le début de la chirurgie à partir de valeurs comprises entre 0,6 et 1,9 mmol/L. On atteint un pic de lactatémie en fin de CEC ou de chirurgie compris entre 3,6 et 9 mmol/L avant d'observer une diminution jusqu'à des valeurs proches voire inférieures aux valeurs initiales dès 24h postopératoires. La lactémie reste stable par la suite chez la plupart des miniporcs sauf chez PC3 chez qui on observe une augmentation de la lactatémie à 24-28h postopératoires avant son euthanasie.

En résumé la documentation de la lactatémie montre une augmentation de cette dernière au cours de l'intervention, qui se maintient pendant les premières heures postopératoires avant une diminution progressive et un retour aux valeurs initiales vers 2 jours postopératoires.

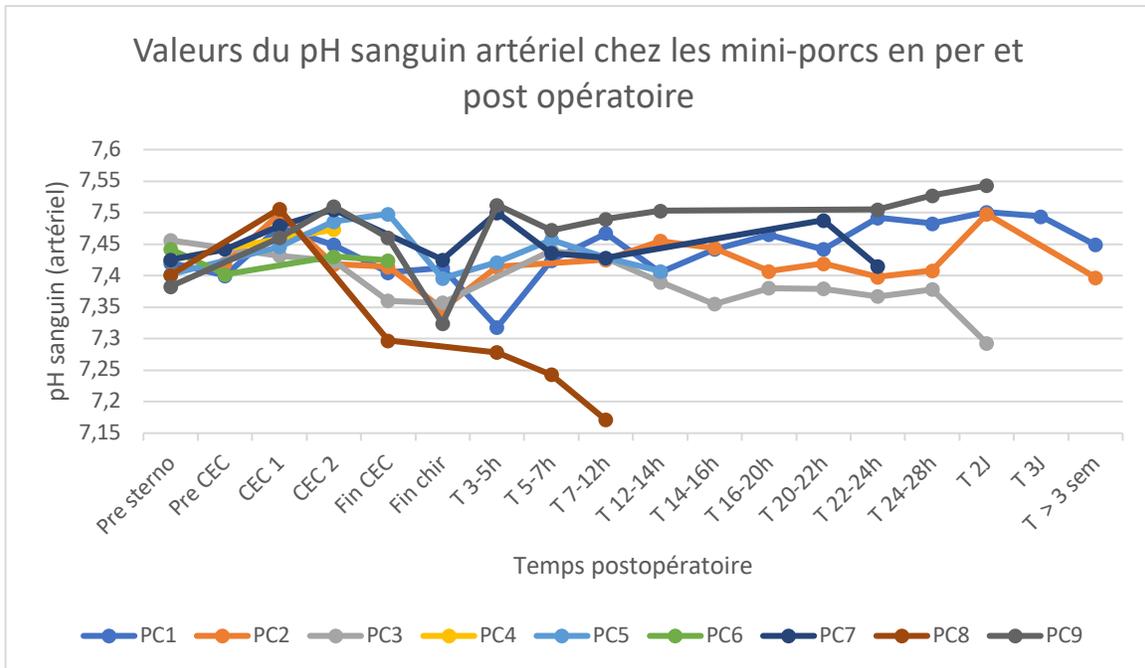


Figure 73 : valeurs du pH sanguin artériel chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 7,34 – 7,46

À partir de valeurs du pH comprises entre 7,383 et 7,456 on observe dans un premier temps une tendance vers l'alcalose avec un pic de pH compris entre 7,432 et 7,510 au cours de la CEC. Puis le pH diminue jusqu'à avoir une acidose chez certains miniporcs avec un minimum compris entre 7,278 et 7,396 entre la fin de la chirurgie et 3-5h postopératoires. Le pH remonte ensuite sans qu'il ne se dégage de réelle tendance (avec des valeurs comparables aux valeurs initiales ou une tendance à l'alcalose en fonction des individus). PC8 consiste en une exception avec une diminution du pH qui persiste à 7-12h postopératoires avec une acidose sévère à 7,171.

Globalement le suivi du pH sanguin chez les miniporcs montre son augmentation au cours de la CEC suivie d'une diminution dans les premières heures postopératoires en dessous des valeurs initiales avec secondairement un retour aux valeurs initiales.

3.2.8.2 Gaz du sang

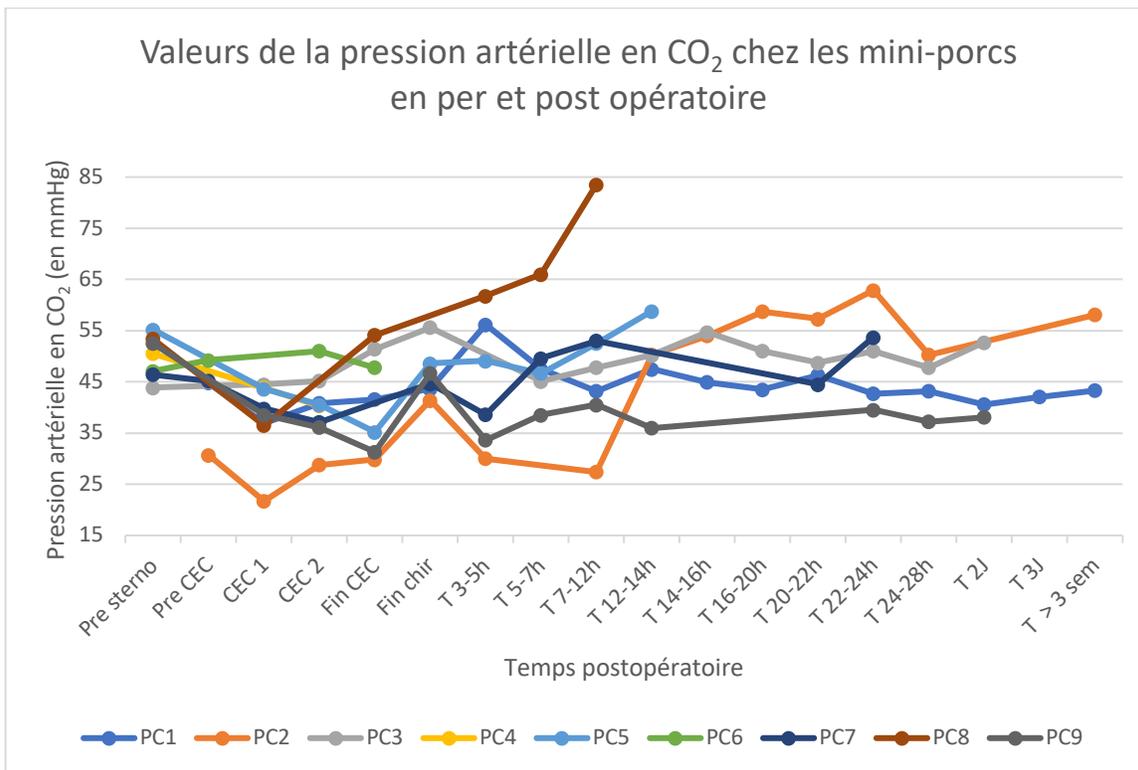


Figure 74 : valeurs de la pression artérielle en CO₂ chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 40 mmHg

L'analyse des valeurs de la pression artérielle en CO₂ montre une diminution de cette dernière avec des valeurs chutant d'une fourchette de 43,9 à 52,5 mmHg avant la sternotomie (sous anesthésie générale) jusqu'à une fourchette allant de 21,5 à 47,8 mmHg au cours de la CEC. À la fin de la CEC on observe une augmentation la teneur en CO₂ du sang artériel avec un maximum atteint entre 41,4 et 61,8 mmHg. Il s'opère par la suite une diminution puis une stabilisation de cette valeur (à 44,6 mmHg en moyenne à 24h postopératoires) sauf chez PC8 chez qui elle augmente jusqu'à 83,5 mmHg à 7-12h postopératoires juste avant son décès.

En résumé la valeur de la pression artérielle en CO₂ subit une diminution au cours de l'intervention suivi d'une augmentation en postopératoire immédiat avec finalement un retour progressif aux valeurs initiales en moins de 24h postopératoires.

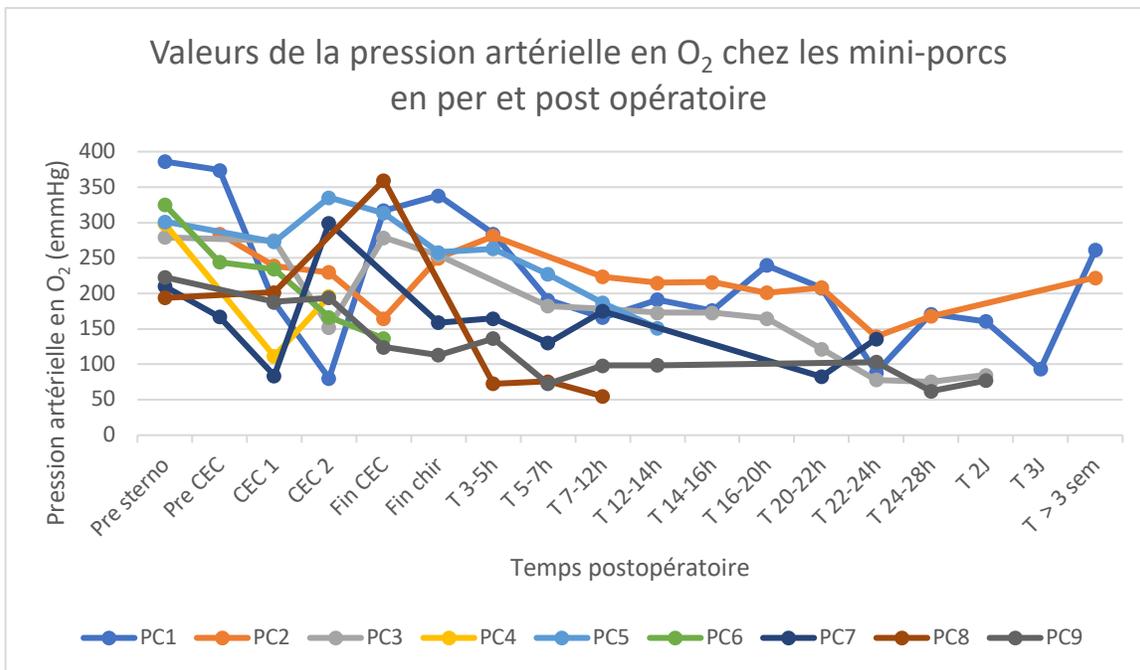


Figure 75 : valeurs de la pression artérielle en O₂ chez les miniporcs en pré et postopératoire

Il existe une grande variabilité individuelle de l'oxygénation du sang artériel entre les miniporcs avec des valeurs initiales variant de 194 mmHg à 386 mmHg (pour une moyenne à 277 mmHg). Au cours de la chirurgie, les variations sont elles aussi très disparates avec tout de même une tendance à la diminution de la pression artérielle en O₂ au cours de la CEC avec un minimum atteint compris entre 80 et 202 mmHg (pour une moyenne à 151 mmHg). Il ne se dégage par la suite pas de tendance franche avec une persistance de la diminution de l'oxygénation artérielle chez certains miniporcs (PC6 et PC9) ou encore une augmentation jusqu'à un maximum en fin de CEC ou de chirurgie. suivie d'une nouvelle diminution progressive de l'oxygénation chez d'autres individus (PC1, PC2, PC3, PC5, PC7).

Ainsi après une tendance à la diminution de la pression artérielle en dioxygène au cours de la CEC, on observe une variabilité importante de sa valeur chez les miniporcs en fin d'intervention avec malgré tout dans la majorité des cas un retour à des valeurs similaires aux valeurs initiales suivi d'une diminution progressive jusqu'à environ 24h postopératoires.

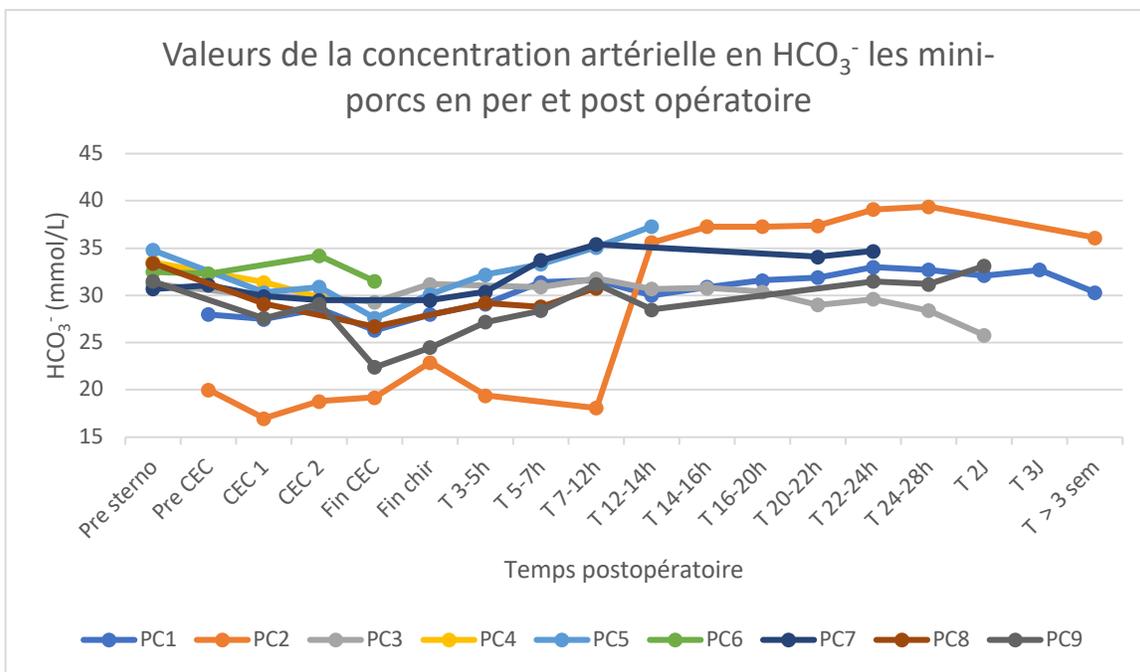


Figure 76 : valeurs de la pression artérielle en HCO₃⁻ chez les miniporcs en pré et postopératoire. VU 25 mmol/L

La concentration artérielle en bicarbonates montre assez peu de variations chez les miniporcs soumis à la CEC. Elle sera décrite en excluant PC2 qui montre d'emblée une concentration artérielle en HCO₃⁻ en bicarbonates basse (aux alentours de 20 mmol/L) avant de subir une évolution en marche d'escalier avec une augmentation soudaine entre 35 et 40 mmol/L à partir de 12-14h postopératoires. À partir de valeurs comprises entre 30 et 35 mmol/L de HCO₃⁻ (pour une moyenne à 32,5 mmol/L) on observe une légère diminution de la concentration artérielle en bicarbonates au cours de la CEC avec un minimum compris entre 17 et 31,5 mmol/L (avec une moyenne à 24,3 mmol/L) suivie d'une ré-augmentation progressive jusqu'à des valeurs comparables aux valeurs initiales.

En résumé, la documentation de la concentration artérielle en HCO₃⁻ montre une légère tendance à la diminution au cours de l'intervention suivie d'une augmentation progressive jusqu'à 24 à 48h postopératoires.

3.2.9 Bilan des résultats

Tout d'abord, le monitoring mis en place au cours de l'anesthésie montre un bon contrôle des différents paramètres vitaux avec une température corporelle maintenue au-dessus de 36,5°C une fois la CEC démarrée, une PAM supérieure à 60 mmHg et une saturation en dioxygène supérieure à 90% (en majoritairement supérieure à 95%). Une augmentation de l'ACT est obtenue à la suite de l'administration d'héparine bien que l'objectif de 400 secondes ne soit pas toujours atteint. Chez certains individus, l'eCG montre des troubles de rythme fréquemment rapportés chez les miniporcs tels que la tachycardie et la fibrillation ventriculaire ainsi que des extrasystoles ventriculaires.

Le suivi clinique montre un confort satisfaisant des miniporcs en postopératoire avec une reprise progressive de l'alimentation, du transit et une augmentation de l'activité la première semaine. En dehors des complications observées, le suivi clinique montre que les fonctions cardiaque, pulmonaire

et rénale sont préservées, avec une amélioration clinique observable la première semaine. Les complications observées sont un œdème aigu du poumon, une insuffisance rénale aigue, un échec de réanimation cardiaque à la fin de la CEC, une mort subite à 1,5 mois postopératoire et un arrêt cardio-respiratoire sur un œdème aigu du poumon consécutif à l'administration de protamine.

Par ailleurs, la documentation de la fréquence des prélèvements sanguins a montré une variabilité importante dépendante de l'état clinique des miniporcs ainsi que des contraintes techniques (perte de la voie artérielle, heure du transfert) et de l'affinage du modèle.

Concernant les résultats des paramètres biochimiques en tant que tels, l'étude de la protéinémie révèle une diminution de cette dernière au cours de l'intervention suivie d'une augmentation progressive par la suite au cours des 6-7 premiers jours postopératoires. Les paramètres rénaux montrent quant à eux une augmentation de leur valeur jusqu'à 24h postopératoires suivie d'une diminution avec un retour aux valeurs initiales à 6-7 jours postopératoires. En parallèle l'étude de la diurèse ne permet pas de dégager de tendance franche. La documentation des paramètres hépatiques montre une augmentation de ces derniers avec un maximum obtenu entre 24 et 48h postopératoires en fonction du paramètre et retour aux valeurs initiales 6-7 jours après l'intervention, à l'exception des GGT chez qui il ne se dégage pas de tendance.

Concernant la numération de formule, différentes tendances peuvent se dégager. Après une légère augmentation des paramètres de la lignée rouge à la suite de l'intervention, on observe leur diminution jusqu'à 32-48h post-opératoires, moment à partir duquel il y a une stabilisation. L'hématocrite mesuré plus fréquemment montre au cours de la chirurgie une diminution suivie d'une augmentation consécutive à l'autotransfusion en fin d'intervention. La lignée blanche montre un pic de PNN et des leucocytes entre 0 et 8h postopératoires avec un retour progressif aux valeurs initiales après 3 semaines postopératoires. Au contraire, on observe un minimum des lymphocytes à 24h postopératoires suivi d'un retour aux valeurs initiales après 2 à 7 jours. Pour finir, la documentation de la numération plaquettaire montre une diminution progressive jusqu'à 24 à 48h postopératoires avec un retour aux valeurs initiales obtenu entre 6-7 jours et 3 semaines postopératoires.

La documentation des électrolytes montre une diminution de la natrémie, une augmentation de la kaliémie et de la chlorémie au cours de la CEC. Un autre maximum de la kaliémie est observable entre 3 et 12h postopératoires.

L'étude de la lactatémie montre elle une augmentation au cours de l'intervention, elle se maintient ensuite pendant les premières heures postopératoires avant une diminution progressive et un retour aux valeurs initiales vers 2 jours postopératoires. En parallèle, on observe une augmentation du pH au cours de la CEC suivie d'une diminution dans les premières heures postopératoires en dessous des valeurs initiales avec secondairement un retour à ces dernières. On a de plus une légère tendance à la diminution de la concentration artérielle en HCO_3^- au cours de l'intervention suivie d'une augmentation progressive jusqu'à 24-48h postopératoires.

La documentation des gaz du sang montre une diminution de la pression artérielle en CO_2 et on O_2 au cours de l'intervention. Pour le CO_2 , cette diminution de sa pression artérielle est suivie d'une augmentation en postopératoire immédiat puis d'un retour progressif aux valeurs initiales en moins de 24h postopératoires. Le dioxygène montre lui une diminution progressive de sa pression artérielle pendant les 24 premières heures postopératoires atteignant des valeurs inférieures aux valeurs initiales.

3.3 Discussion

3.3.1 *Protocole et modèle porcin*

Cette étude confirme le fait que le modèle porcin, malgré de nombreux avantages anatomiques/pragmatiques en termes d'élevage, constitue un modèle fragile avec 5 miniporcs sur 9 décédés à la suite de complications avant la date initialement programmée.

Ces événements imprévus ont conduit à une adaptation du protocole qui n'est pas identique chez tous les miniporcs. En effet, les traitements postopératoires ont été adaptés pour optimiser le confort des miniporcs. Les analyses sanguines fréquentes et la surveillance rapprochée chez les premiers individus ont vu leur fréquence diminuer avec le temps, en se focalisant sur les moments identifiés comme étant les plus critiques. Le moment idéal du retrait du cathéter urinaire, du drain thoracique et du cathéter de plaie a pu être affiné avec un retrait systématique à 2-3 jours postopératoires prévu à partir de PC3 contre respectivement 3 et 1 semaines pour PC1 et PC2. Ceci a permis d'améliorer le confort des miniporcs. De plus, le protocole anesthésique a varié avec un passage de l'utilisation du sévoflurane à celle du propofol pour se rapprocher des conditions observées chez l'être humain. Finalement les différents traitements mis en place ont dépendu du monitoring et des observations cliniques (arrêt de l'administration de protamine chez PC8 à la suite de l'observation d'une réaction au cours de l'administration par exemple).

Ainsi chaque miniporc présente une variante unique du protocole initial, des comparaisons peuvent être faites et des tendances globales peuvent se dégager tout en gardant en tête la variabilité individuelle et le faible nombre d'individus. Malgré la survenue de complications, on observe une amélioration des performances avec le temps, avec une réduction de la durée des différentes interventions, une meilleure coordination entre les équipes et un meilleur enchaînement des différentes étapes. Tout ceci a permis notamment d'accélérer le réveil chez les miniporcs qui ont pu être transféré de plus en plus tôt (à J1 pour la première moitié des individus et le soir même de l'intervention pour la seconde moitié), sans que cela ne semble avoir d'impact sur le pronostic. L'effectif reste cependant trop faible pour pouvoir trancher sur cette dernière question.

3.3.2 *L'hémodilution*

L'étude conjointe des protéines totales et de l'hématocrite permet d'évaluer l'hémodilution. Étant donné que cette dernière est réalisée à l'aide d'un fluide contenant du sodium, l'étude de la natrémie ne permettra pas d'évaluer quantitativement l'hémodilution. La diminution de 22% en moyenne pour la protéinémie est cohérente avec l'intensité de l'hémodilution : 1 à 1,2L de priming auquel on rajoute les fluides perfusés pour des miniporcs dont le volume sanguin est estimé à 4 à 5 L (si on considère un volume sanguin de 61 à 68 mL/kg (57)). Ainsi, pour une diminution d'environ 20% des protéines totales, si on considère qu'elle est due principalement à l'hémodilution, cela signifie que l'on a apporté dans le milieu intravasculaire environ 25% de fluide en plus par rapport au volume sanguin total.

La diminution de l'hématocrite est dans le même ordre de grandeur avec une diminution de 20% en moyenne, il est possible que la différence observée par rapport aux protéines totales (dont on ne sait d'ailleurs pas si elle est significative) soit due à la splénocontraction. Par ailleurs, comme cité précédemment il est considéré qu'une diminution de l'hématocrite inférieure à 20% n'est pas préjudiciable pour l'oxygénation des tissus. Or cette valeur est dépassée pour certains individus (pour PC5, 6, 8 et 9 avec un maximum à 27% pour PC9) d'où l'intérêt de l'autotransfusion par la suite qui

permet de faire remonter ce paramètre. À la suite de l'autotransfusion, la diminution de l'hématocrite par rapport aux valeurs initiales est comprise entre 0 et 12% (pour une moyenne à 7%), ce qui limite les risques d'hypoxie. La diminution de l'hématocrite observée à partir de 3-5h postopératoires n'étant pas accompagnée d'une diminution des protéines totales (qui elles augmentent), elle n'est pas attribuée à l'hémodilution mais à d'autres phénomènes qui seront interprétés ultérieurement.

L'augmentation progressive des protéines totales dès la fin de la CEC peut être attribuée à la fois à une reconstitution des stocks perdus (dans le champ opératoire, dans la machine I-Sep) par le foie ainsi qu'à une hémococoncentration par répartition des fluides (avec une fuite des fluides du milieu intravasculaire vers le milieu extravasculaire) et excrétion progressive de l'eau en excès (une prise de poids conséquente de plusieurs kg due à la perfusion est observée en postopératoire chez les miniporcs).

Il faut par ailleurs citer l'augmentation conjointe de l'hématocrite et des protéines totales à 5-7h postopératoires chez PC8 allant jusqu'à dépasser la borne supérieure des valeurs usuelles de l'hématocrite (54% pour une valeur haute de 48,8%). Cette augmentation peut s'interpréter comme étant due à une hémococoncentration consécutive à au choc donc il a été atteint. En effet il est possible dans ce cas d'observer une fuite de fluide du milieu intravasculaire vers le milieu extravasculaire via un phénomène inflammatoire actif. Cette hypothèse est corroborée par l'hypotension d'origine probablement volumique observée à ce même moment et par le recueil de sécrétions pulmonaires importantes (plusieurs centaines de mL) par la sonde endotrachéale. L'administration de fluides hypertoniques (NaCl 7,5%) n'a cependant pas permis de reverser ce phénomène.

3.3.3 *La fonction d'hémostase*

En l'absence de donnée concernant la fibrinogénémie, l'évaluation de l'hémostase se fera avec les mesures de l'ACT ainsi que la numération plaquettaire. Cependant il faut garder à l'esprit que la numération plaquettaire ne présage pas de la fonction plaquettaire dont on sait qu'elle peut être altérée au cours de la CEC. Par ailleurs la machine I-Sep permet de transfuser des plaquettes indépendamment de l'altération ou non de leur fonction.

L'étude de l'ACT montre une augmentation de cette valeur consécutive à l'administration d'héparine correspondant aux objectifs fixés (supérieur à 400 secondes) pour démarrer la CEC chez les miniporcs 1 à 4. Cependant cet objectif n'a pas été atteint pour les miniporcs suivants malgré l'administration d'un traitement anti-coagulant. La CEC a tout de même été initiée en l'absence de complication observée pour des valeurs légèrement inférieures à l'objectif (il se pose régulièrement la question de faire redescendre cet objectif à 300 secondes). Ainsi malgré un ACT de départ plus bas (279 au plus bas chez PC5), l'absence de formation de thrombus observée au cours de la CEC conforte l'hypothèse selon laquelle un objectif aussi élevé n'est pas indispensable à atteindre. En effet, étant donné les effets de l'héparine cités en partie bibliographique et la nécessité de la reverser. La quantité administrée n'est pas anodine et il existe encore de nombreux débats quant à l'ACT à atteindre avant de démarrer la CEC. Par la suite, des administrations fréquentes d'héparine sont réalisées au besoin pour maintenir l'ACT stable au cours de la CEC. Une diminution de l'ACT est correctement obtenue chez les miniporcs à la suite de l'administration de protamine, exception faite de PC8 et PC9. En effet à la suite d'une réaction à l'administration de la protamine chez PC8 cette dernière a été interrompue. Suite à cela, la dose de protamine administrée à PC9 a été réduite par rapport aux miniporcs précédents. La mesure de l'ACT ici confirme bien l'effet de l'héparine et de la protamine sur la coagulabilité du sang.

La diminution de la numération plaquettaire observée en postopératoire immédiat (de 38% en moyenne) induisant une thrombocytopénie n'est pas uniquement attribuable à l'hémodilution (estimée à environ 20% en moyenne). Ainsi la thrombocytopénie est imputable non seulement aux pertes sanguines mais surtout la consommation et destruction des plaquettes (activés par les mécanismes de la coagulation et de la réaction inflammatoire). En effet si seulement les pertes sanguines étaient à incriminer, la diminution de la numération plaquettaire serait dans le même ordre de grandeur que la diminution de l'hématocrite ce qui n'est pas le cas. Cette analyse corrobore donc une consommation plaquettaire en faveur du déclenchement de la coagulation (sans conséquence clinique observée ici à mettre en lien avec la thérapie anti-coagulante) et d'un état inflammatoire sans pouvoir attribuer concrètement sa part de responsabilité à chaque phénomène (qui sont par ailleurs intrinsèquement liés). La poursuite de la diminution de la numération plaquettaire jusqu'à 32-48h postopératoires est par ailleurs en faveur d'une poursuite de ces phénomènes inflammatoire de coagulation. On peut rajouter à ces phénomènes une destruction plaquettaire consécutive aux lésions et à la perte de leur fonction induites sur ces dernières par la CEC et l'utilisation d'une thérapie anti-coagulante.

Par ailleurs, la thrombocytose observée à 6-7 jours postopératoires chez PC2 est compatible avec une thrombocytose rebond (bien que ce ne soit pas l'individu ayant subi la thrombopénie la plus sévère. Un état inflammatoire semble moins probable étant donné l'absence d'autre élément biologique en faveur (lignée blanche dans les normes notamment), il ne peut cependant pas être écarté, la thrombocytose ayant été relevée au cours de l'intervention chirurgicale du retrait du cathéter urinaire et ayant persisté au moins 48h après (avec une tendance à la diminution). Les thrombocytoses réactionnelles ou transitoires étant fréquentes et peu spécifiques et ne présentant pas de critère de sévérité, cette observation n'a pas impacté la prise en charge de PC2.

Finalement, étant donné que la numération plaquettaire n'est pas un critère absolu de la fonction d'hémostase en en l'absence de mesure de l'ACT en postopératoire, ce sont les observations cliniques qui permettent de conclure quant à cette fonction en postopératoire. L'absence de saignement observé en postopératoire ainsi que l'hémostase correcte au cours de la seconde intervention permettant le retrait du cathéter urinaire (ainsi que du drain thoracique et du cathéter de plaie), sont en faveur d'une évolution satisfaisante de la fonction de l'hémostase. Cependant des lésions d'infarcti probablement consécutives à des thromboembolies ont été retrouvées chez PC7 au niveau du cœur et des reins. La présence de dépôts fibrineux adhérents au niveau de la valve malgré un traitement anticoagulant (aspirine) peut être à l'origine de thromboembolies, sans que l'on puisse exclure non plus la formation de thrombus au cours de la CEC. Il s'agit du seul individu ayant eu une autopsie complète à la suite de son décès. Il est donc possible que de telles lésions puissent être retrouvées chez les autres individus s'ils avaient été autopsiés. Ainsi l'absence de répercussions de défaut de l'hémostase n'est pas un critère excluant la formation de thrombus.

3.3.4 Réaction inflammatoire et signes d'hypoperfusion

Parmi les paramètres étudiés, l'évolution de différentes populations cellulaires (lignées blanche et plaquettaire) ainsi que la lactatémie, le pH et les gaz du sang nous donnent des indications sur la réaction inflammatoire évoluant de façon subclinique mais dont l'observation clinique a pu être réalisée chez certains miniporcs. Le fibrinogène n'a malheureusement pas pu être mesuré dans cette étude.

3.3.4.1 Apport des lignées sanguines

Concernant la lignée blanche, une leucocytose neutrophilique modérée est observable chez tous les miniporcs en postopératoire immédiat, signe d'une réaction inflammatoire aiguë dont l'apogée est atteinte entre 0 et 24h postopératoires. Un retour progressif aux valeurs initiales s'opère par la suite sauf pour PC8, chez qui un SIRS a été observé et dont les concentrations sanguines en PNN et leucocytes sont augmentées par rapport aux autres miniporcs. À 72h postopératoires, tous les miniporcs présentent une numération de PNN dans les valeurs usuelles, en défaveur de la persistance de l'inflammation systémique. Par ailleurs, il est légitime de se demander dans quelle mesure les valeurs de la lignée blanche sont légèrement sous-estimées étant donné l'hémodilution ayant lieu au cours de la CEC.

De plus, bien que les valeurs initiales de la concentration sanguine en PNN soient comprises dans l'intervalle de référence, on ne peut pas exclure que ces valeurs soient artificiellement augmentées par l'effet du stress induit lors de la prémédication ainsi que par le stress organique lors des premières étapes de préparation (mise en place d'un cathéter central et urinaire). En effet il est rapporté chez les mammifères une neutrophilie légère possible à la suite d'un stress. Cela a pour conséquence que malheureusement nous ne disposons peut-être pas des valeurs initiales physiologiques de la numération de formule et en particulier des PNN étant donné le biais induit par les manipulations nécessaires à la réalisation du prélèvement. Cependant au cours de l'étude, il a été décidé d'évaluer les miniporcs préalablement à leur sélection en fonction de données sanguines, ils sont donc habitués à ce type de manipulation, ce qui peut dans une certaine mesure réduire le stress qu'elles supposent et donc les conséquences en termes de numération de formule.

L'étude des autres cellules de la lignée blanche montre au contraire une diminution de la numération sanguine lymphocytaire en postopératoire immédiat, qui n'est pas uniquement imputable à l'hémodilution car le pourcentage de diminution des lymphocytes sanguins (41% en moyenne) est supérieur au pourcentage de diminution de la protéinémie totale (22% en moyenne). Cette diminution des lymphocytes dans un premier temps est sans surprise, en effet un tel phénomène est décrit chez les mammifères lors d'inflammation aiguë avec une lymphopénie possible due à une lympholyse sous l'effet des corticoïdes (dans notre cas d'origine endogène mais aussi exogène étant donné l'administration d'un traitement corticostéroïde). Les lymphocytes, marqueurs plus tardifs de l'inflammation car mettant en jeu des phénomènes adaptatifs plus lents que les PNN, ré-augmentent par la suite dès 48h postopératoires pour revenir aux valeurs initiales. L'absence de modification prolongée de leur numération par rapport aux valeurs initiales est en défaveur d'un phénomène inflammatoire chronique.

La lignée monocyttaire n'a vraisemblablement pas été impactée par la chirurgie cardiaque sous CEC. Le pic de monocytose survenu chez PC7 à 32-48h postopératoire peut être attribué en première intention à une erreur analytique ou moins probablement à un pic de stress.

De même pour les plaquettes, la diminution de la numération plaquettaire (de 61% en moyenne à 24h postopératoires) n'est pas uniquement imputable à l'hémodilution. Nous l'attribuons donc à un excès de destruction (dans le circuit de la CEC), de perte (lors des saignements) et de consommation (par le phénomène inflammatoire). On peut par ailleurs citer que c'est PC8 qui montre la plus faible numération plaquettaire en postopératoire immédiat, un lien pouvant être établie avec le SIRS. De plus, la diminution des plaquettes persiste après la fin de l'intervention sous CEC avec un minimum obtenu entre 24 et 48h postopératoire, ce qui révèle une persistance de la consommation de ces dernières, probablement par le phénomène inflammatoire en cours ainsi que par la destruction des plaquettes

endommagées au cours de la CEC se poursuivant en postopératoire immédiat. La ré-augmentation de la numération plaquettaire par la suite est elle aussi en défaveur de la persistance d'un phénomène inflammatoire chronique et est imputable à une régénération plaquettaire par la moelle osseuse. (111).

3.3.4.2 Apports des ions et gaz du sang

L'étude conjointe de la lactatémie et du pH sanguin montre une diminution du pH associée à une augmentation des lactates au cours de l'intervention chirurgicale en faveur d'un phénomène d'hypoperfusion. Pour la plupart des miniporcs, la lactatémie diminue dès la fin de l'intervention ce qui permet d'en déduire un retour à une perfusion suffisante des différents organes. Cependant des pics de lactémie sont observés chez certains individus.

PC3 montre une augmentation des lactates sanguins à 24-28h postopératoires, ce qui est en faveur d'un phénomène d'hypoperfusion pouvant être imputé à l'insuffisance pulmonaire sévère dont il était atteint (dû à un OAP) consécutif à un phénomène inflammatoire aigu (jouant probablement aussi un rôle non négligeable dans son hypoperfusion) auquel il n'a pas survécu.

Chez PC4, la lactatémie atteint 9 mmol/L en fin de CEC lors des tentatives de réanimations échouées. Cette valeur est cohérente avec l'impossibilité de relancer la pompe cardiaque en fin de CEC ayant conduit à un choc d'origine cardiogénique (voire probablement mixte avec une composante inflammatoire aussi).

Il ne semble pas que la valeur maximale de la lactatémie ait de réel impact sur la survie des individus à partir du moment où cette dernière diminue par la suite, c'est donc la cinétique de la lactatémie qui est importante avec notamment un pronostic qui s'assombrit lorsque la lactatémie remonte après être redescendue (comme c'est le cas à 24-28h postopératoires chez PC3).

Étonnement, la cinétique de la lactémie chez PC8 est similaire à celle des miniporcs ayant survécu à l'intervention, alors que l'on aurait pu s'attendre à un pic de cette dernière avant son décès par arrêt cardio-respiratoire. Ceci peut être expliqué par la survenue soudaine de la décompensation (mesure des lactates 25 minutes avant le décès). Au contraire, la diminution du pH sanguin est continue jusqu'au décès (entre 7-12h postopératoire) et conduit à une acidose montrant une incapacité de l'organisme à réguler son pH. L'étude de la concentration sanguine en CO_2 et HCO_3^- montre qu'il s'agit d'une acidose respiratoire (par accumulation de CO_2 due à une insuffisance respiratoire consécutive à l'OAP) sans compensation par une alcalose métabolique. La mise en place de phénomènes compensatoires a donc permis chez PC8 de maintenir une perfusion et une oxygénation suffisante des tissus malgré son OAP jusqu'à la survenue d'une décompensation soudaine. Ainsi dans ce genre de cas, la mesure des lactates peut ne pas détecter suffisamment précocement une hypoperfusion. C'est alors le monitoring et l'observation clinique des individus qui permettra de détecter le choc.

Si on met en parallèle l'analyse du pH sanguin avec celle des valeurs de la concentration sanguine en HCO_3^- montrant une légère diminution de cette dernière au cours de l'intervention suivie d'une augmentation, on peut en déduire la diminution du pH sanguin observée est due à une composante métabolique et non respiratoire (à l'exception de PC8 comme expliqué ci-dessus). Ceci est à associer à la diminution de la perfusion montrée par la cinétique de la lactatémie. Le retour aux valeurs initiales est un bon indicateur d'un retour à une perfusion suffisante à la fin de la CEC. Cette diminution de la perfusion a probablement une origine mixte, due au débit sanguin diminué mais aussi aux

phénomènes inflammatoires, sans pour autant pouvoir déterminer la part de responsabilité de chaque phénomène.

3.3.4.3 Apports du suivi clinique

Au cours de l'intervention chirurgicale, les moyens de régulation de la température corporelle étant altérés, cette dernière est maintenue grâce à des mesures de réchauffement (tapis chauffant, soufflerie d'air chaud, échangeur de chaleur de la machine à CEC). La température rectale n'est donc interprétable qu'en postopératoire. L'absence d'hyperthermie observée en postopératoire chez les miniporcs est une donnée clinique supplémentaire en faveur d'un état inflammatoire uniquement transitoire ne persistant pas dans le temps après l'intervention. La reprise de l'alimentation spontanée rapidement à la suite du transfert est elle aussi en défaveur de la persistance de l'état inflammatoire étant donné l'effet hyporexigène/anorexigène des cytokines de l'inflammation.

3.3.5 La fonction cardio-pulmonaire

3.3.5.1 Fonction pulmonaire et hématoxe

Comme cela a été développé plus haut, les paramètres permettant d'évaluer la fonction pulmonaire sont à la fois cliniques (fréquence respiratoire, courbe respiratoire) et biologiques (gaz et électrolytes sanguins). Nous ne disposons malheureusement pas de la possibilité de réaliser de radiographie thoracique qui nous aurait permis de déceler des lésions pulmonaires se manifestant par des opacifications des champs pulmonaire. Cependant l'échographie a permis de détecter les cas d'hypertension pulmonaire ainsi que des images en faveur d'un œdème pulmonaire.

Concernant les données cliniques, nous nous intéresserons principalement à celles relevées à la suite du transfert des miniporcs, leur respiration étant auparavant assistée. On observe une grande variabilité quant au moment du retour à une respiration spontanée stable allant de 4 à 21h postopératoires. Par la suite l'étude de la fréquence respiratoire montre une tachypnée qui tend à se normaliser vers le 3-4^{ème} jour postopératoire. Cette tachypnée peut s'expliquer par une atteinte pulmonaire (échanges gazeux rendus plus difficiles par des lésions inflammatoires, de l'œdème ou de l'atélectasie pulmonaire) sans pour autant pouvoir exclure l'effet du stress ou de la douleur. Les signes respiratoires ne persistant pas par la suite, on peut considérer que la ou les causes de ces derniers régressent dans les premiers jours postopératoires. Un apport de la radiographie serait dans ce cas très utile afin de diagnostiquer la cause de ces signes respiratoires.

Les images échographiques réalisées en postopératoire chez PC8 décédé d'un OAP montrent à la fois une hypertension pulmonaire et des B-lignes (évocatrices d'une surcharge hydrique pulmonaire interprétée comme de l'OAP). Chez cet individu l'hypertension pulmonaire peut être attribuée à l'administration de protamine que ce soit par son effet direct de vasoconstriction au niveau des poumons (par réaction d'hypersensibilité) ainsi que par le syndrome respiratoire aigu auquel elle peut contribuer (associée à l'inflammation systémique et au syndrome de reperfusion). L'œdème pulmonaire sévère qui a pu être mis à l'évidence par observation direct des poumons de PC8 à la suite de son décès est en faveur d'un syndrome respiratoire aigu. Une analyse histologique aurait permis de confirmer ou non cette hypothèse Une hypertension pulmonaire a aussi été mise en évidence sur PC3 lors de l'échocardiographie réalisée en pré-opératoire. L'aggravation de cette dernière à la suite de

l'intervention ainsi que les signes de décompensation respiratoire sont aussi en faveur d'un syndrome respiratoire aigu.

L'analyse des gaz du sang montre une diminution de la pression artérielle en CO_2 (en adéquation avec l'objectif de ne pas dépasser 40 mmHg) au cours de la CEC suivie d'une ré augmentation de cette dernière par la suite. Or une ventilation contrôlée est mise en place au cours de l'intervention et en postopératoire avec un relais des échanges gazeux réalisés par la machine à CEC au cours de cette dernière. Ainsi les échanges gazeux sont contrôlés tout le long de l'intervention. La concentration sanguine en CO_2 étant un des déclencheurs de la respiration, une tachypnée iatrogène peut être un frein à la reprise de la respiration spontanée. La fréquence respiratoire appliquée lors de la respiration assistée est donc volontairement limitée pour favoriser la reprise de la respiration spontanée ce qui explique la légère augmentation de la pression artérielle en CO_2 . À la suite de la reprise de la respiration spontanée, les miniporcs présentent par ailleurs une pression artérielle en CO_2 stable, en faveur d'une stabilité de la fonction pulmonaire et de l'hématose.

Concernant l'analyse de la pression artérielle en O_2 , elle montre que l'hématose se réalise moins bien au cours de la CEC avec une amélioration de cette dernière une fois la CEC terminée. On a tout de même une PaO_2 quasiment toujours supérieure à 100 mmHg au cours de la CEC qui correspond à l'objectif à atteindre. En postopératoire on observe par la suite une diminution de l'hématose que l'on peut mettre en lien avec la diminution de l'apport en dioxygène aux poumons dû à l'arrêt des différentes mesures de soutien de la fonction pulmonaire (retour à une respiration spontanée, extubation et passage d'un apport d'air directement dans la trachée à apport enrichi en O_2 par une sonde nasale uniquement). Les valeurs de la pression artérielle en O_2 restent cependant supérieures à 100 mmHg environ sauf pour PC3 vers 24h postopératoires environ, et PC8 dès 3-5h postopératoires. Cette diminution de l'hématose montre une insuffisance pulmonaire consécutive à l'OAP fatal ayant eu lieu chez ces deux individus. Par ailleurs on relève aussi des valeurs basses de pression artérielle en O_2 chez PC9 (environ 60 mmHg à 24-28h postopératoires), chez qui il n'a pas été observé d'autre signe d'insuffisance pulmonaire. Cette valeur peut être un signe de souffrance pulmonaire consécutive à la CEC n'ayant pas eu de conséquence clinique.

Finalement, comme expliqué plus haut, une acidose respiratoire a été mise en évidence chez PC8 expliquée par une insuffisance respiratoire due à l'œdème aigu du poumon malgré des ajustements des paramètres de ventilation contrôlée. Il montre une diminution de la pression artérielle en O_2 et une augmentation de la pression artérielle en CO_2 sévères signant une insuffisance pulmonaire. Ce phénomène n'a pas été observé chez PC3 lui aussi atteint d'un OAP (ou alors uniquement les prémices avec une légère diminution du pH accompagné d'une légère augmentation de la pression artérielle en CO_2). Cela peut s'expliquer par le fait que PC8 est décédé à proprement parler de son OAP tandis que PC3 a été euthanasié avant de décompenser, pour des raisons éthiques à la suite de l'observation d'un OAP. Cela nous amène à penser que l'acidose respiratoire est observable uniquement en phase terminale lors de la décompensation alors que la diminution de la pression sanguine en O_2 sera objectivable plus précocement. C'est donc un signe à surveiller qui pourrait permettre de mettre en place des mesures de réanimation permettant de soutenir la fonction pulmonaire avant que le patient décompense. Ces mesures ne sont par ailleurs pas envisageables dans le cadre de notre étude pour des raisons éthiques de confort et de qualité de vie des miniporcs s'ils étaient amenés à survivre à de telles lésions pulmonaires.

3.3.5.2 Fonction cardio-vasculaire

Concernant la fonction cardiaque à proprement parler, elle est évaluée par certains paramètres communs à la fonction respiratoire (gaz du sang, électrolytes sanguins), la pression sanguine ainsi que des paramètres propres dont l'eCG et des données cliniques (fréquence et rythme cardiaque, auscultation cardiaque, palpation du pouls). L'échocardiographie est par ailleurs un outil précieux afin de vérifier le bon fonctionnement de la pompe cardiaque en pré-opératoire et a pu être utilisée au cas par cas en postopératoire afin de surveiller certains paramètres de la fonction cardiaque au besoin.

Concernant le monitoring per-anesthésique, il montre des variations de la PAM au cours de l'intervention avec en général des valeurs descendant en dessous de 80 mmHg au cours de la CEC. Cette hypotension relative peut participer à une diminution de la perfusion qui n'est que transitoire tant que la PAM est rétablie à la suite de la CEC (ce qui est le cas avec des valeurs supérieures à 80 mmHg). Par ailleurs, la PAS comprise en général entre 110 et 130 mmHg atteints parfois des maxima transitoires en concomitant notamment avec l'incision. Ceci est interprété comme un signe de douleur (qui est d'ailleurs gérée à l'aide de traitements analgésiques). Dans l'ensemble le monitoring de la pression artérielle montre un maintien de la tension dans une fourchette acceptables. PC3 présente une exception avec hypertension de plusieurs heures avec une PAS comprise entre 160 et 180 mmHg et un PAM supérieure à 130 mmHg. Cette hypertension s'avère réfractaire aux différents traitements mis en place (méthadone, furosémide, dexmédétomidine). Bien que la cause de cette hypertension ne soit pas élucidée, elle est suspectée d'être la cause de l'IRA. Les objectifs fixés afin d'assurer une hématose correcte au cours de la CEC sont par ailleurs remplis (PAM comprise entre 50 et 60 mmHg).

En parallèle, l'analyse de la SpO₂ montre elle aussi une hématose satisfaisante (bien que parfois diminuée) toujours supérieure à 90%, exception faite de PC8 ayant désaturé par insuffisance respiratoire à la suite de son AOP. Finalement l'analyse de l'eCG montre que les miniporcs sont régulièrement atteints de tachycardie et fibrillation ventriculaire en particulier au moment du sevrage de la CEC et lors des 24 premières heures postopératoires. Ceci est cohérent avec ce qui est rapporté chez cette espèce, prédisposée aux fibrillations ventriculaires. Ces dernières sont de plus favorisées par le phénomène d'hypoxie-reperfusion cardiaque due à la CEC. Une gestion à l'aide du défibrillateur lors du sevrage de la CEC permet en général de traiter la fibrillation ventriculaire en sortie de CEC, sauf pour PC4 ayant terminé en asystolie réfractaire à toutes les mesures de réanimation mises en œuvre.

Cliniquement, une tendance à la tachycardie est observée en postopératoire chez les miniporcs. Cependant en l'absence de mesure de la fréquence cardiaque en pré-opératoire il n'est pas possible de déterminer s'il s'agit d'une conséquence de l'intervention ou encore d'un effet du stress généré par les manipulations. De plus, en postopératoire toutes les données de la perfusion sont satisfaisantes avec des muqueuses roses et humides ainsi qu'un temps de recoloration capillaire égal à 2 secondes environ. Rappelons tout de même que les miniporcs sont en convalescence et ne seront en aucun cas soumis à un exercice physique, la fonction cardiaque est donc cliniquement satisfaisante dans la mesure où l'animal est au repos, il n'est pas possible de trancher sur la capacité du cœur à supporter un exercice physique plus intense.

Concernant PC7 mort subitement à 1,5 mois postopératoire, l'autopsie a révélé la présence d'infarcti myocardiques suspectés d'être à l'origine de la mort par atteinte du tissu nodal. Des lésions du myocarde préexistantes avaient été observées lors de l'intervention chirurgicale mais le monitoring ainsi que les examens complémentaires réalisés n'avaient pas mis en évidence d'anomalie. Cette complication permet de mettre en évidence les limites des examens réalisés qui ne mettent en évidence qu'une anomalie fonctionnelle cardiaque mais sont moins performants pour mettre en évidence une

anomalie structurelle (visualisable uniquement pendant la chirurgie, par les examens échographiques et en post-mortem dans la limite de ces examens qui ne sont par ailleurs réalisés pour les deux premiers qu'en péri-opératoire).

Finalement l'échocardiographie lorsqu'elle est réalisée en postopératoire montre une bonne contractilité cardiaque avec cependant une insuffisance aortique détectée chez PC9 en postopératoire, ainsi qu'une hypertension artérielle pulmonaire détectée chez PC3 et PC8.

3.3.5.3 La lignée rouge

Finalement, une analyse de la lignée rouge est nécessaire étant donné le rôle central joué par les hématies dans la fonction cardio-respiratoire. Tout d'abord concernant l'hématocrite, l'étude via le prisme de l'hémodilution au cours de l'intervention nous a déjà permis de conclure qu'on observait une diminution conséquente de ce dernier due à l'hémodilution mais que les transfusions postopératoires permettaient de limiter la diminution de l'hématocrite à des valeurs inférieures à 20% en accord avec les recommandations.

Cependant, à partir de 3-5h postopératoires, on observe à nouveau une diminution de l'hématocrite alors que les protéines totales soient en augmentation. Cette diminution de l'hématocrite n'est donc pas attribuée à l'hémodilution mais plutôt à une hémolyse principalement extravasculaire (en l'absence de répercussion sur la mesure de la bilirubinémie et sur l'aspect des urines) des hématies endommagées mécaniquement ou par la réaction inflammatoire au cours de la CEC.

Ainsi concernant l'analyse de la lignée rouge à 32-48h postopératoire, la diminution de la numération érythrocytaire et celle de la concentration sanguine en hémoglobine est de 29% en moyenne pour ces deux paramètres tandis que la diminution de l'hématocrite s'élève à 33% en moyenne si on prend les valeurs données par le micro-hématocrite et de 29% en moyenne si on prend les valeurs données par l'automate réalisant la numération de formule. En comparant uniquement les valeurs obtenues avec le même appareil on obtient ainsi une diminution identique de tous les paramètres de la lignée rouge en faveur d'une hémolyse extravasculaire. En effet, l'hémoglobine diminuant au même rythme que l'hématocrite, elle n'est donc pas libérée dans le plasma.

Par la suite, la ré augmentation de l'hématocrite à partir de 2 à 3 jours postopératoires est compatible avec une stimulation de l'hématopoïèse et la régénération de la lignée rouge. Une dynamique similaire avec une tendance à l'augmentation à 2-3 jours postopératoires est observée pour le reste des paramètres de la lignée sanguine corroborant cette hypothèse. La réalisation d'un frottis sanguin permettant de mettre en évidence la circulation accrue de réticulocytes en cas de processus régénératif serait un examen complémentaire de choix pour valider cette hypothèse. Un autre élément en défaveur d'une hémolyse intravasculaire est la couleur des urines recueillies via la sonde urinaire : elles sont en général jaune (une pigmenturie étant relevée uniquement lors d'un épisode unique chez PC3 et PC6), or une hémolyse massive conduirait à la présence d'hémoglobine dans les urines colorant ces dernières.

3.3.6 Modifications des électrolytes

Le soluté de cardioplégie contient entre autres une forte concentration en potassium rejoignant la circulation générale. Dans un contexte d'anesthésie générale où les capacités de régulation de l'homéostasie sont diminuées, il est intéressant de se demander dans quelle mesure l'administration de

soluté contenant une forte concentration en ions peut perturber l'équilibre électrolytique sanguin. Tout d'abord, il faut préciser que les prélèvements permettant de doser les électrolytes sanguins ne sont pas standardisés en fonction des administrations de soluté de cardioplégie. Nous ne disposons donc que d'une tendance générale des variations ioniques, et il est possible que les extrema observés (notamment les maxima de la kaliémie) soient fortement dépendant du temps écoulé entre le prélèvement et l'administration du soluté de cardioplégie.

La kaliémie montre effectivement des maxima atteints au cours de la CEC avec des valeurs qui restent en norme haute ou subnormales, ce qui permet de dire que les mécanismes de compensation restent efficaces et permettent de maintenir une kaliémie physiologique malgré l'administration de potassium. La diminution de la kaliémie en postopératoire pour un retour aux valeurs initiales peut s'expliquer par l'action conjointe des mécanismes de compensation de l'individu associés à l'administration de solutés ioniques correcteurs. Par ailleurs on observe chez PC3 et PC8 une augmentation de la kaliémie juste avant leur décès. Ceci peut s'expliquer par les mécanismes de compensation de l'acidose mis en place lors de choc (réabsorption du potassium pour excréter les protons). Par ailleurs, bien que l'on observe chez certains miniporcs une diminution de la kaliémie à la suite de l'administration de furosémide qui est un diurétique kaliurétique (PC1 et PC3 à 24-28h), ce n'est généralement pas le cas. Ainsi, il n'est pas possible de conclure entre une coïncidence ou un réel effet du furosémide injecté sur la kaliémie, il est juste possible de dire quand dans tous les cas aucune hypokaliémie n'a été observée.

La diminution du sodium au cours de la CEC est à interpréter à la lumière de la diminution conjointe du l'hématocrite et des protéines totales : c'est un effet de l'hémodilution. Cependant cette diminution est bien moindre pour la natrémie (de 2 à 4% environ) que pour ces deux autres paramètres (aux alentours de 20%). En effet, les fluides utilisés sont isotoniques et apportent du sodium (en concentration légèrement inférieure à celle du sang). L'augmentation observée en postopératoire permet de dire que l'on revient à l'équilibre initial par effet conjoint de la répartition de l'eau via les mécanismes osmotiques (passage du secteur intravasculaire au secteur extravasculaire pour ces fluides isotoniques dont le pouvoir d'extension volumique est de 25% environ) et des mécanismes de compensation une excrétion rénale de l'eau supérieure à celle du sodium.

L'augmentation de la chlorémie au cours de la CEC est à mettre en lien avec l'administration de soluté de cardioplégie riche en chlore (utilisé comme anion nécessaire à la neutralité de la solution), ceci explique que ses variations ne suivent pas celles du sodium. Un retour aux valeurs de initiales plus tardif que pour le potassium peut s'expliquer par des mécanismes de compensation plus lents. En effet une hyperchlorémie est moins délétère qu'une hyperkaliémie qui peut générer une bradycardie voire une asystolie (ce qui est justement l'effet recherché au cours de la CEC).

La calcémie est peu impactée par la CEC, la légère diminution de la mesure du calcium total peut s'expliquer par l'effet de l'hémodilution. De plus, on peut associer les pics d'hypercalcémie observés aux administrations de gluconate de calcium en postopératoire (comme soutien de la fonction cardiaque). Par ailleurs, les prélèvements ne sont pas standardisés en fonction de l'administration de gluconate de calcium, il est possible que ceci conduise à une non-détection de pics d'hypercalcémie fugaces en l'absence de prélèvement immédiatement.

3.3.7 *La fonction rénale*

La fonction rénale sera principalement évaluée ici par les paramètres biochimiques rénaux ainsi que la diurèse et la densité urinaire. Par ailleurs, certains porcs morts subitement ont été soumis à une autopsie (PC3 et PC7), les lésions rénales objectivées pourront être décrites.

Tout d'abord concernant la diurèse cette dernière est très variable en per opératoire et postopératoire immédiat, fortement dépendante de la fluidothérapie et de l'administration de diurétiques. On remarque de plus que l'administration de diurétiques (furosémide) ne permet pas systématiquement une augmentation de la diurèse. Malgré une forte variabilité il ressort clairement que la diurèse observée est largement supérieure aux valeurs usuelles retrouvées dans la littérature (0,21 à 1,67 mL/kg/h). Ceci est à confronter à l'isosténurie, donc une densité urinaire diminuée, relevée. Les miniporcs présentent en postopératoire un débit urinaire accru car les urines sont moins concentrées. Rappelons que cet effet est recherché afin de préserver les reins de l'hypoxie au cours de la CEC, la concentration des urines étant très consommatrice en dioxygène. De plus, au cours de la CEC l'hématocrite est toujours maintenu au-dessus de 21% seuil recommandé pour éviter les lésions rénales dues à l'ischémie. On observe par la suite une augmentation de la densité urinaire progressive pendant les premières 48h postopératoires montrant une concentration progressive des urines par augmentation des phénomènes de réabsorption de l'urine primitive.

Pour tous les miniporcs excepté PC3, les paramètres biochimiques rénaux restent dans les intervalles de références en faveur d'une fonction rénale conservée. La légère augmentation de ces derniers jusqu'à 24h postopératoire (toujours dans les valeurs usuelles) est en faveur d'une légère diminution du débit de filtration glomérulaire qui peut être attribué à une cause pré-rénale étant donné la diminution de la pression artérielle rapportée. Cette diminution du débit de la filtration glomérulaire ne se répercute pas sur le volume d'urine produit. En effet, la réabsorption de l'urine primitive est diminuée ce qui augmente le débit urinaire et diminue la densité. Ceci est probablement dû à l'effet conjoint de l'hémodilution et de l'utilisation de diurétiques.

Concernant PC3, l'explosion des paramètres biochimiques urinaires (créatinine à 4,65 mg/dL et urée à 39,1 mg/dL) est à relier à l'anurie clinique, les déchets azotés s'accumulent s'ils ne sont pas excrétés. Cette anurie est réfractaire à l'administration de furosémide même à une dose importante (4 mg/kg), argument en faveur d'une IRA. On peut rajouter que cette augmentation des paramètres biochimiques rénaux est soudaine à 24h postopératoire avec une valeur précédente à 0-6h postopératoires dans les normes et ne présageant absolument pas de l'évolution à venir. Ceci est un autre argument en faveur de l'insuffisance rénale aigue. L'origine suspectée de cette IRA est la genèse de lésions glomérulaires dues à l'hypertension artérielle observée en postopératoire. Par ailleurs, les lésions rénales post-mortem, à savoir un piqueté hémorragique dans le cortex, sont compatibles avec cette hypothèse. Une analyse histologique aurait pu nous en apporter la confirmation. En conséquence de l'anurie, une surcharge volumique est suspectée ayant causé conjointement avec l'état inflammatoire un œdème pulmonaire à l'origine de la décompensation pulmonaire.

PC8 a présenté lui aussi une anurie réfractaire à l'administration de furosémide en faveur d'une IRA. Cependant le mécanisme semble différent de celui évoqué pour PC3. En effet PC8 est décédé d'un arrêt cardio-respiratoire avant que son IRA n'ait pu avoir de conséquence sur les paramètres biochimiques rénaux (qui restent dans le même ordre de grandeur que les miniporcs sans IRA). Il est plutôt suspecté dans ce cas que ce soient l'état inflammatoire qui soit à l'origine de l'IRA avec différentes composantes possibles : une composante pré-rénale due à l'hypotension artérielle à la diminution du

débit sanguin rénal, ainsi qu'une composante rénale avec les lésions consécutives à l'état inflammatoire possibles.

Par ailleurs, l'autopsie officielle de PC7 a montré la présence d'infarcti rénaux multiples. Ces lésions n'ayant présenté aucune conséquence clinique ou biologique, il est possible que d'autres miniporcs puissent présenter eux aussi de telles lésions jamais mises en évidence en l'absence d'autopsie.

3.3.8 *La fonction hépatique*

L'évaluation de la fonction hépatique se fera ici principalement via l'étude des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, et GGT). En effet, nous ne disposons pas du fibrinogène, ni d'une évaluation de l'hémostase en postopératoire. Par ailleurs, en l'absence de variation de la bilirubine chez les premiers miniporcs, ce paramètre n'a plus été mesuré par la suite. On peut cependant rajouter le fait que le rétablissement des protéines totales en postopératoire est en faveur d'une fonction hépatique conservée.

Concernant les transaminases, l'augmentation au-dessus de l'intervalle de référence de ces dernières avec un maximum atteint à 24h postopératoires pour les ASAT et à 32-48h postopératoires pour les ALAT traduit une cytolyse hépatique. Cette dernière peut être imputée à l'utilisation de nombreuses molécules métabolisées par le foie (dont le propofol et les autres molécules anesthésiques) ainsi qu'à une potentielle hépatite ischémique causée par l'état inflammatoire rapporté au cours de la CEC. La part de ces deux phénomènes dans la cytolysé hépatique ne peut pas être élucidée actuellement en l'absence de témoin subissant uniquement une anesthésie générale sans intervention chirurgicale. Par ailleurs, l'augmentation des ASAT (multiplication un facteur de 3 à 7) est largement supérieur à celle des ALAT (multiplication par un facteur allant de 1,5 à 1,8). Ceci peut s'expliquer par le fait que les ASAT sont également présentes dans les cellules musculaires et qu'une cytolysé de ces dernières conduit aussi à l'augmentation de leur concentration sanguine. Le décubitus prolongé des miniporcs ainsi que de potentielles lésions cardiaques permettraient donc d'expliquer leur augmentation plus importante et plus précoce par rapport aux ALAT. En l'absence de mesure de la créatinine kinase, il n'est pas possible de déterminer quelle est la part de responsabilité de cytolysé musculaire dans l'augmentation des ASAT. Un retour aux valeurs initiales en postopératoire laisse présager d'une réparation des lésions hépatique. Par ailleurs, PC3 présente une valeur des ASAT largement supérieure à celle des autres miniporcs à 32h postopératoire juste avant son euthanasie, cela peut s'expliquer par une cytolysé hépatique aigue survenant au cours du SIRS dont il est atteint à ce moment, bien qu'une origine musculaire ne puisse être exclue non plus.

Les PAL elles restent toujours comprises dans l'intervalle de référence, une cholestase n'est donc pas suspectée en première intention. Cependant au sein de l'intervalle de référence on relève tout de même une augmentation de ces enzymes hépatiques qui peut s'expliquer en première intention par ma mise à jeun des animaux. Un retour aux valeurs initiales est d'ailleurs observé au cours de la première semaine postopératoire de façon concomitante avec le retour de l'alimentation.

Finalement, l'absence de tendance se dégageant de l'étude des GGT corrobore l'hypothèse selon laquelle l'atteinte hépatique serait uniquement transitoire. En effet une augmentation des GGT serait en faveur d'une atteinte hépatique chronique ou d'une cholestase ce qui ne semble donc pas être le cas chez les miniporcs.

3.3.9 Les systèmes nerveux et digestif

Pour finir, le suivi clinique des animaux permet d'émettre une évaluation sur les systèmes digestif et nerveux.

Concernant le système digestif, la reprise rapide de transit chez les miniporcs est en défaveur d'une potentielle anomalie de la fonction digestive. Des selles étant émises rapidement et de consistance normale, ceci est en défaveur d'une altération de la barrière intestinale et d'une modification du microbiote sans pour autant pouvoir exclure une perturbation subclinique de la fonction digestive. De plus, l'administration systématique de sucralfate semble prévenir l'apparition de bruxisme (pas d'épisode rapporté après PC1 et 2), signe d'inconfort digestif pouvant être dû à des ulcères. L'appétit somme toute tout variable des miniporcs au cours de la première semaine postopératoire peut être attribué en première intention à l'inconfort/à la douleur bien que l'on ne puisse pas complètement exclure l'apparition d'ulcères gastrique malgré une approche préventive. Par ailleurs, l'autopsie complète de PC7 a montré une paroi gastrique intègre et sans lésion ou cicatrice d'ulcère. Dans la limite de ces observations principalement cliniques, on peut donc conclure qu'un retour à l'alimentation spontanée doit être observé au cours des premiers jours postopératoires dans la mesure où un traitement anti-nauséeux associé à des protecteurs gastriques et à un gastro kinétique est mis en place. Ce traitement a par ailleurs été mis en place de manière systématique car l'équipe de recherche a pu observer qu'il permettait un meilleur retour à l'alimentation spontanée lors d'études précédentes.

Le seul moyen dont nous disposons pour évaluer la fonction nerveuse chez les miniporcs repose sur les observations cliniques de l'équipe de recherche. Mis à part un épisode de poussée au mur survenu chez PC9 à la suite de l'administration de métoclopramide, aucune altération clinique de la fonction nerveuse n'a été relevé. Cette observation est sans grande surprise étant donné que les conséquences nerveuses rapportées chez l'être humain (déclin de la mémoire, de la capacité de concentration et de l'analyse) sont dans ce contexte impossibles à évaluer chez le porc. Il n'est donc pas possible ici d'écarter la survenue de micro-embolies cérébrales dont les conséquences cliniques peuvent passer complètement inaperçues dans ce contexte.

3.3.10 Bilan

Les résultats de cette étude s'inscrivent dans la continuité de ce qui déjà été rapporté chez les miniporcs soumis à une CEC. Ils montrent une hémostasie et une hémodilution contrôlées permettant un maintien satisfaisant de l'hématocrite. Chez les miniporcs ne présentant pas de complication, les signes d'inflammation et d'hypoperfusion restent modérés et régressent rapidement. Au contraire lors de décompensation, les paramètres cliniques et biologiques montrent une insuffisance pulmonaire et rénale ainsi qu'un dépassement des systèmes de compensation avec l'installation d'un état de choc suivi d'un décès.

En l'absence de documentation des paramètres cliniques et biologiques des miniporcs soumis à une CEC dans la littérature, il n'est pas possible de comparer ces données avec d'autres récoltées dans le cadre d'études similaires. Or, il serait intéressant de pouvoir confronter ces données avec celles obtenues par d'autres équipes afin de pouvoir évaluer leur représentativité. Cette étude présente l'intérêt d'établir les variations attendues des paramètres que l'on peut monitorer au cours de ce type d'intervention et en postopératoire. Cependant, la CEC est toujours associée à une aortotomie et à la mise en place d'une prothèse aortique. Il serait intéressant de documenter les mêmes paramètres lors

d'une intervention différente afin de pouvoir dissocier les conséquences de la CEC de celles de l'intervention chirurgicale en elle-même.

Conclusion

Cette étude s'inscrit dans un protocole de recherche plus large visant à récolter des données concernant un modèle de valve en péricarde de veau sur 9 porcs normocholestérolémiques dans un premier temps puis sur des miniporcs hypercholestérolémiques dans un second temps (non inclus dans nos données pour ces derniers). La mise en place de ces valves sur des miniporcs Yucatán nécessite une intervention chirurgicale sous CEC avec un protocole similaire à celui réalisé chez les patients humains. Ce travail résulte d'une collaboration entre une équipe de recherche en santé humaine et une équipe de recherche vétérinaire ayant mené à un protocole similaire à celui réalisé chez l'être humain tout en respectant les contraintes imposées par le modèle porcin. La faisabilité chirurgicale d'une telle intervention chez les miniporcs malgré des difficultés propres à l'espèce confirme la viabilité de ce modèle. Cependant il nécessite une coordination fine des équipes et montre tout de même un taux de succès plus faible que chez l'être humain chez qui une étude estime la mortalité précoce (c'est-à-dire per opératoire et jusqu'à 1 mois postopératoire) à 7% (112) contre 44% dans notre étude (4 individus sur les 9). Ces moins bonnes performances sur des individus primitivement sains contrairement aux patients humains ayant une valvulopathie peuvent être attribuées d'une part au modèle porcin, mais surtout aux moyens mis à disposition plus limités par rapport à la santé humaine (que ce soit en termes de matériel ou de personnel) et à un objectif différent (avec une décision de fin de vie en cas d'impossibilité de maintenir un confort de vie satisfaisant chez les miniporcs).

Ce modèle nous a permis, dans un contexte de chirurgie cardiothoracique sous CEC, de documenter les variations de nombreux paramètres cliniques et biologiques ainsi que de faire le lien entre ces dernières et les complications observées. Une difficulté de standardisation dans la prise de données s'est présentée en lien avec la variabilité individuelle des miniporcs et de leur réaction à l'intervention. Malgré cette difficulté, les données récoltées sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans la littérature chez l'être humain. Elles montrent une hémostasie et une hémodilution contrôlées permettant un maintien de l'hématocrite à des valeurs satisfaisantes. De plus, chez les miniporcs ne présentant pas de complication, les signes d'inflammation et d'hypoperfusion restent modérés et régressent rapidement. Cependant, lors de décompensation, les paramètres cliniques et biologiques montrent notamment une insuffisance pulmonaire et rénale ainsi qu'un dépassement des systèmes de compensation avec l'installation d'un état de choc suivi d'un décès. De plus, un plus grand nombre d'individus aurait par ailleurs permis de réaliser une étude statistique qui aurait pu trancher sur l'aspect significatif ou non des résultats obtenus.

En l'absence de documentation des paramètres cliniques et biologiques des miniporcs soumis à une CEC dans la littérature, il n'est pas possible de comparer ces données avec d'autres récoltées dans le cadre d'études similaires. Or, il aurait été intéressant de pouvoir comparer les données obtenues avec celles d'autres études similaires menées sur des miniporcs afin de pouvoir vérifier leur répétabilité indépendamment de certains facteurs propres à cette étude (opérateurs, machine à CEC, automates). Cette étude présente l'intérêt d'établir les variations attendues des paramètres que l'on peut monitorer au cours de ce type d'intervention et en postopératoire. Mais la CEC y est toujours associée à une aortotomie et à la mise en place d'une prothèse aortique. Il serait intéressant de documenter les mêmes paramètres lors d'une intervention différente afin de pouvoir dissocier les conséquences de la CEC de celles de l'intervention chirurgicale en elle-même.

Bibliographies

1. PUNJABI, Prakash P. *Essentials of Operative Cardiac Surgery*. Springer, 2014. ISBN 978-3-319-09906-4. T
2. SEAL, Ben. A Fix for the Unfixable: Making the First Heart-Lung Machine. *Science History Institute*. [en ligne]. [Consulté le 22 décembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.sciencehistory.org/stories/magazine/a-fix-for-the-unfixable-making-the-first-heart-lung-machine/Seventy years ago, a group of Philadelphia scientists and a brave 18-year-old pushed surgery to its final frontier>.
3. DALY, Richard C., DEARANI, Joseph A., MCGREGOR, Christopher G.A., MULLANY, Charles J., ORSZULAK, Thomas A., PUGA, Francisco J., SCHAFF, Hartzell V., SUNDT, Thoralf M. et ZEHR, Kenton J. Fifty Years of Open Heart Surgery at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*. mai 2005. Vol. 80, n° 5, pp. 636-640. DOI 10.4065/80.5.636.
4. FARDET, Mathieu, 2018. *Modèle animal de circulation extracorporelle chez le miniporc à visée d'autotransfusion sanguine*. [en ligne]. Thèse. École nationale vétérinaire de Nantes. Disponible à l'adresse: https://doc-veto.oniris-nantes.fr/GED_CHN/195787991396/na_18_070.pdf
5. HESSEL, Eugene, 2015. A. History of cardiopulmonary bypass (CPB). *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 1 juin 2015. Vol. 29, n° 2, pp. 99-111. DOI 10.1016/j.bpa.2015.04.006.
6. EDMUNDS, L. Henry, 2022. The evolution of cardiopulmonary bypass: lessons to be learned. *Perfusion*. juillet 2002. Vol. 17, n° 4, pp. 243-251. DOI 10.1191/0267659102pf585oa.
7. *Tome 2 Les cellules sanguines, 2019. UE 038. Nantes. Oniris Vet Agro Bio, 38 pages*
8. MESCHER, Anthony L., 2018. Chapter 12: Blood. In: *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. [en ligne]. 15. New York, NY : McGraw-Hill Education, 2018. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1160662248
9. BORON, Walter F., 2016. *Medical Physiology: 3rd edition*. ISBN: 9781455743773. [en ligne]. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.elsevierhealth.com.au/medical-physiology-9781455743773.html>
10. MATHEW, Joscilin, SANKAR, Parvathy et VARACALLO, Matthew, 2023. Physiology, Blood Plasma. In: *StatPearls*. [en ligne]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
11. ASHTON, Nick, 2013. Physiology of red and white blood cells, 2013. In *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 1 mai 2007. Vol. 8, n° 5, pp. 203-208. DOI 10.1016/j.mpaic.2007.02.003.
12. ROBERT S. HILLMAN, AULT KENNETH A., et RINDER HENRY M, 2007. *Hématologie en pratique clinique*.

13. GRINDEM, Carol B. 2011. Schalm's Veterinary Hematology, 6th edition. Editors: Douglas J. Weiss, K. Jane Wardrop. *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 40, n° 2, pp. 270-270. DOI 10.1111/j.1939-165X.2011.00324.x.
14. *Tome 3 Les cellules de l'immunité, 2019. UE 038. Nantes. Oniris Vet Agro Bio, 25 pages*
15. A. D. MICHELSON, 2013. *Platelets - 3rd Edition*. [en ligne]. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://shop.elsevier.com/books/platelets/michelson/978-0-12-387837-3>
16. PARSONS, A. H. et WELLS, R. E, 1998. Hematologic values of the yucatan miniature pig. *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 18, n° 4, pp. 90-92. DOI 10.1111/j.1939-165x.1989.tb00526.x.
17. *Tome 2 L'hémostase, 2019. UE 038. Nantes. Oniris Vet Agro Bio, 19 pages*
18. *Tome 2 L'hématopoïese, 2019. UE 038. Nantes. Oniris Vet Agro Bio, 33 pages*
19. SUSAN G. HACKNER AND CARRIE R. WHITE, 2012. Chapter 6 - Bleeding and hemostasis. In : *Tobias - Veterinary Surgery small animals*.
20. LEE, Jung Min, PARK, Eun Young, KIM, Kyung Mi, WON, Jong Chan, JUNG, Tack Koon et LEE, Soo Kyung, 2018. Comparison of activated clotting times measured using the Hemochron Jr. Signature and Medtronic ACT Plus during cardiopulmonary bypass with acute normovolemic haemodilution. *The Journal of International Medical Research*. février 2018. Vol. 46, n° 2, pp. 873-882. DOI 10.1177/0300060517731952.
21. GENTRY, Patricia, BURGESS, Hilary et WOOD, Darren, 2008. Chapter 10 - Hemostasis. In : KANEKO, J. Jerry, HARVEY, John W. et BRUSS, Michael L. (éd.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Sixth Edition)*. [en ligne]. San Diego : Academic Press, 2008. pp. 287-330. [Consulté le 5 mai 2024]. ISBN 978-0-12-370491-7.
22. MANZI, Hugo, 2019. *Mesure par L'ACT (Activated Clotting Time) de l'hémostase sur sang total en cardiologie interventionnelle: essai de deux appareils*. Thèse. Université de Lorraine, 2019.
23. VADIM KOSTOUSOV, 2021. Activated Clotting Time: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://emedicine.medscape.com/article/2084818-overview#:~:text=The%20normal%20range%20for%20ACT,used%20and%20the%20therapy%20emplo>
24. LASNE, Dominique, BAUTERS, Anne, LE QUERREC, Agnès, BOURDIN, Carole et VOISIN, Sophie, 2015. Guidelines for certification of Activated clotting time (ACT) according to the EN ISO 22870 standards. *Annales de biologie clinique*. Vol. 73, n° 2, pp. 225-254. DOI 10.1684/abc.2015.1035.
25. PAPARELLA, Domenico, BRISTER, Stephanie J. et BUCHANAN, Michael R., 2004. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Medicine*. Vol. 30, n° 10, pp. 1873-1881. DOI 10.1007/s00134-004-2388-0.
26. RODGER L. BICK, 1975. Hemostatic Defects Induced by Cardiopulmonary Bypass. Disponible à l'adresse: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153857447500900407>

27. RANUCCI, Marco, BARYSHNIKOVA, Ekaterina, CIOTTI, Erika, RANUCCI, Matteo, SILVETTI, Simona, 2017. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. octobre 2017. Vol. 31, n° 5, pp. 1588-1594. DOI 10.1053/j.jvca.2017.04.014.
28. SCHREIBER Kevin, 2019. *Évaluation de la fonction plaquettaire et de la coagulation dans un modèle d'autotransfusion chez le porc. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes.*
29. MANSOUR, Alexandre, BEURTON, Antoine, GODIER, Anne, ROZEC, Bertrand, ZLOTNIK, Diane, NEDELEC, Fabienne, GAUSSEM, Pascale, FIORE, Mathieu, BOISSIER, Elodie, NESSELER, Nicolas et OUATTARA, Alexandre, 2023. Combined Platelet and Red Blood Cell Recovery during On-pump Cardiac Surgery Using same™ by i-SEP Autotransfusion Device: A First-in-human Noncomparative Study (i-TRANSEP Study). *Anesthesiology*. 1 septembre 2023. Vol. 139, n° 3, pp. 287-297. DOI 10.1097/ALN.0000000000004642.
30. Héparine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. [en ligne]. 2013. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/heparine-1761.html>
31. DIETRICH, W, 1996. Reducing thrombin formation during cardiopulmonary bypass: is there a benefit of the additional anticoagulant action of aprotinin? *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. Vol. 27 Suppl 1, pp. S50-57. DOI 10.1097/00005344-199600001-00011.
32. Aprotinine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. [en ligne]. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/aprotinine-374.html>
33. TANAKA, Sébastien, 2015. ACIDE TRANEXAMIQUE : QUAND, POUR QUI, QUELLES DOSES ET QUELS RISQUES ?
34. MALVIYA, S, 1997. Monitoring and management of anticoagulation in children requiring extracorporeal circulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Vol. 23, n° 6, pp. 563-567. DOI 10.1055/s-2007-996137.
35. BOWERS, J. et FERGUSON, J. J, 1994. The use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures. *Clinical Cardiology*. Vol. 17, n° 7, pp. 357-361. DOI 10.1002/clc.4960170704.
36. BAUER, Adrian, HAUSMANN, Harald, SCHAARSCHMIDT, Jan, SZLAPKA, Michal, SCHARPENBERG, Martin, EBERLE, Thomas et HASENKAM, J. Michael, 2019. Is 300 Seconds ACT Safe and Efficient during MiECC Procedures? *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. Vol. 67, n° 3, pp. 191-202. DOI 10.1055/s-0037-1609019.
37. HORNICK P. KENNETH M, *Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass.*
38. TOME IV A. *Réaction inflammatoire, déroulement et mécanismes, 2021. UE 067. Nantes. Oniris Vet Agro Bio, 33 pages*

39. V. STANKOV, Srđan, 2012. Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. *The Open Inflammation Journal*. Vol. 5, n° 1, pp. 1-9. DOI 10.2174/1875041901205010001.
40. JEAN A. NEMZEK, TARA COTRONEO, AND ANNA L. HAMPTON, 2012. Chapter 1 - Inflammatory response. In : *Tobias - Veterinay Surgery small animals*.
41. MEDZHITOV, Ruslan, 2008. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. Vol. 454, n° 7203, pp. 428-435. DOI 10.1038/nature07201.
42. DAY, J. R. S. et TAYLOR, K. M, 2005. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International Journal of Surgery*. Vol. 3, n° 2, pp. 129-140. DOI 10.1016/j.ijssu.2005.04.002.
43. DE LAFORCADE, Armelle, 2015. Chapter 6 - Systemic Inflammatory Response Syndrome. In : SILVERSTEIN, Deborah C. et HOPPER, Kate (éd.), *Small Animal Critical Care Medicine (Second Edition)*. [en ligne]. St. Louis : W.B. Saunders. pp. 30-34. ISBN 978-1-4557-0306-7.
44. BRONICKI, Ronald A. et HALL, Mark, 2016. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Vol. 17, n° 8 Suppl 1, pp. S272-278. DOI 10.1097/PCC.0000000000000759.
45. MRINAL K., 1998. *Tumor Necrosis Factor -alpha* in plasma during cardiopulmonary Bypass in a pig model correlation with marginated neutrophils and cerebral edema by magnetic resonance imaging. *ASAIO Journal*.
46. YU, Yang, GAO, Mingxin, LI, Haitao, ZHANG, Fan et GU, Chengxiong, 2013. Pulmonary artery perfusion with anti-tumor necrosis factor alpha antibody reduces cardiopulmonary bypass-induced inflammatory lung injury in a rabbit model. *PLoS One*. Vol. 8, n° 12, pp. e83236. DOI 10.1371/journal.pone.0083236.
47. WARREN, Oliver J., WATRET, Amy L., DE WIT, Katie L., ALEXIOU, Christos, VINCENT, Charles, DARZI, Ara W. et ATHANASIOU, Thanos, 2009. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2--anti-inflammatory therapeutic strategies. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. Vol. 23, n° 3, pp. 384-393. DOI 10.1053/j.jvca.2008.09.007.
48. LOCKWOOD, Geoff, 2017. Bypass and inflammation. *Perfusion*. Vol. 32, n° 2, pp. 90-91. DOI 10.1177/0267659117691404.
49. HE, Jian, ZHANG, Yuling, QIU, Zhihuang, CHAI, Tianci, FANG, Guanhua, HU, Yunnan, XU, Fan, HUANG, Qiuyu, ZHENG, Hui, ZHOU, Hao, TIAN, Mengyue et CHEN, Liang Wan, 2020. Efficacy and safety of corticosteroids prophylaxis in cardiac surgery. *Medicine*. Vol. 99, n° 50, pp. e23240. DOI 10.1097/MD.00000000000023240.
50. PAPARELLA, D., YAU, T. M. et YOUNG, E., 2002. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. Vol. 21, n° 2, pp. 232-244. DOI 10.1016/s1010-7940(01)01099-5.

51. ZAKKAR, Mustafa, GUIDA, Gustavo, SULEIMAN, M-Saadeh et ANGELINI, Gianni D., 2015. Cardiopulmonary Bypass and Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Vol. 2015, pp. 189863. DOI 10.1155/2015/189863.
52. LTAIEF, Zied, BEN-HAMOUDA, Nawfel, RANCATI, Valentina, GUNGA, Ziyad, MARCUCCI, Carlo, KIRSCH, Matthias et LIAUDET, Lucas, 2022. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *Journal of Clinical Medicine*. Vol. 11, n° 21, pp. 6407. DOI 10.3390/jcm11216407.
53. EGAN, Jonathan R., BUTLER, Tanya L., COLE, Andrew D., AHARONYAN, Avetis, BAINES, David, STREET, Neil, NAVARATNAM, Manchula, BIECKER, Oliver, ZAZULAK, Carla, AU, Carol G., TAN, Yee Mun, NORTH, Kathryn N. et WINLAW, David S, 2008. Myocardial ischemia is more important than the effects of cardiopulmonary bypass on myocardial water handling and postoperative dysfunction: a pediatric animal model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 136, n° 5, pp. 1265-1273, 1273.e1-2. DOI 10.1016/j.jtcvs.2008.04.002.
54. DE HERT, Stefan et MOERMAN, Anneliese, 2015. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*. Vol. 29, n° 2, pp. 137-149. DOI 10.1016/j.bpa.2015.03.002.
55. WANG, Hai, ZHANG, Dafa, QIAN, Hongbo, NIE, Jun et WEI, Jun, 2022. Effects of Ulinastatin on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Cardiac Function, and Serum TNF- α and IL-10 Levels in Patients Undergoing Cardiac Valve Replacement under Cardiopulmonary Bypass. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. Vol. 2022, pp. 1823398. DOI 10.1155/2022/1823398.
56. WISHEART, J. D, 1975. Myocardial function following cardiopulmonary bypass. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. Vol. 57, n° 2, pp. 74-85.
57. SWINDLE, M. Michael et SMITH, Alison C, 2015. *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques, Third Edition*. Taylor & Francis. ISBN 978-1-4665-5347-7.
58. FREITAS, Claudia Regina da Costa, MALBOUISSON, Luiz Marcelo Sa, BENICIO, Anderson, NEGRI, Elnara Marcia, BINI, Filipe Minussi, MASSOCO, Cristina Oliveira, OTSUKI, Denise Aya, MELO, Marcos Francisco Vidal et CARMONA, Maria Jose Carvalho, 2016. Lung Perfusion and Ventilation During Cardiopulmonary Bypass Reduces Early Structural Damage to Pulmonary Parenchyma. *Anesthesia and Analgesia*. Vol. 122, n° 4, pp. 943-952. DOI 10.1213/ANE.0000000000001118.
59. OSTER J., SLADEN R., BERKOWITZ D. *Cardiopulmonary Bypass and the lungs*.
60. MAGNUSSON, L., ZEMGULIS, V., TENLING, A., WERNLUND, J., TYDÉN, H., THELIN, S. et HEDENSTIERNA, G, 1998. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. Vol. 88, n° 1, pp. 134-142. DOI 10.1097/00000542-199801000-00021.
61. JOHNSON, Elizabeth R. et MATTHAY, Michael A, 2010. Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. Vol. 23, n° 4, pp. 243-252. DOI 10.1089/jamp.2009.0775.

62. YUAN, Shi-Min, 2015. Postperfusion lung syndrome: Respiratory mechanics, respiratory indices and biomarkers. *Annals of Thoracic Medicine*. Vol. 10, n° 3, pp. 151-157. DOI 10.4103/1817-1737.150736.
63. CHENOWETH, D. E., COOPER, S. W., HUGLI, T. E., STEWART, R. W., BLACKSTONE, E. H. et KIRKLIN, J. W., 1981. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 304, n° 9, pp. 497-503. DOI 10.1056/NEJM198102263040901.
64. DEWANJEE, M. K., PALATIANOS, G. N., KAPADVANJWALA, M., HSU, L. C., NOVAK, S., BALANTINO, G., SERAFINI, A. N., DIETRICH, W. D. et SFAKIANAKIS, G. N., 1994. Neutrophil dynamics and retention in lung, oxygenator, and arterial filter during cardiopulmonary bypass in a pig model. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. Vol. 40, n° 3, pp. M547-553. DOI 10.1097/00002480-199407000-00059.
65. TÖNZ, M., MIHALJEVIC, T., VON SEGESSER, L. K., FEHR, J., SCHMID, E. R. et TURINA, M. I., 1995. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest*. Vol. 108, n° 6, pp. 1551-1556. DOI 10.1378/chest.108.6.1551.
66. FRIEDMAN, M., WANG, S. Y., SELLKE, F. W., FRANKLIN, A., WEINTRAUB, R. M. et JOHNSON, R. G., 1995. Pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass with thromboxane synthesis inhibition. *The Annals of Thoracic Surgery*. Vol. 59, n° 3, pp. 598-603. DOI 10.1016/0003-4975(94)00919-8.
67. PATEL, Nishith N., LIN, Hua, JONES, Ceri, WALKDEN, Graham, RAY, Paramita, SLEEMAN, Philippa A., ANGELINI, Gianni D. et MURPHY, Gavin J, 2013. Interactions of cardiopulmonary bypass and erythrocyte transfusion in the pathogenesis of pulmonary dysfunction in Swine. *Anesthesiology*. Vol. 119, n° 2, pp. 365-378. DOI 10.1097/ALN.0b013e31829419d3.
68. NAHAS, RogerA, MELROSE, DenisG, SYKES, M. Keith et ROBINSON, Bronwen, 1965. POST-PERFUSION LUNG SYNDROME ROLE OF CIRCULATORY EXCLUSION. *The Lancet*. Vol. 286, n° 7406, pp. 251-254. DOI 10.1016/S0140-6736(65)92381-0.
69. BUGGESKOV, Katrine B., GRØNLYKKE, Lars, RISOM, Emilie C., WEI, Mao Ling et WETTERSLEV, Jørn, 2018. Pulmonary artery perfusion versus no perfusion during cardiopulmonary bypass for open heart surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. N° 2. [Consulté le 5 mai 2024]. DOI 10.1002/14651858.CD011098.pub2.
70. EYA, K., TATSUMI, E., TAENAKA, Y., TAKEWA, Y., TODA, K., WAKISAKA, Y., NAKATANI, T., MASUZAWA, T., BABA, Y., MIYAZAKI, K., NISHIMURA, T., OHNO, T., AHN, J. M., AKAGI, H. et TAKANO, H., 1996. Importance of metabolic function of the natural lung evaluated by prolonged exclusion of the pulmonary circulation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. Vol. 42, n° 5, pp. M805-809. DOI 10.1097/00002480-199609000-00102.
71. DANCY, C. M., TOWNSEND, E. R., BOYLETT, A., CHAN, S. L., PARKER-WILLIAMS, E. J. et PARKER, D. J., 1981. Pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass: a comparison of bubble and membrane oxygenators. *Circulation*. Vol. 64, n° 2 Pt 2, pp. II54-57.

72. VAN OEVEREN, W., KAZATCHKINE, M. D., DESCAMPS-LATSCHA, B., MAILLET, F., FISCHER, E., CARPENTIER, A. et WILDEVUUR, C. R, 1985. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 89, n° 6, pp. 888-899.
73. FESSATIDIS, I. T., BRANNAN, J. J., TAYLOR, K. M., KANELAKI-KYPARISSI, M., ABDULLA, A. K. et OLSEN, E. C, 1994. Effect of prostacyclin PGI₂ on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Perfusion*. Vol. 9, n° 1, pp. 23-33. DOI 10.1177/026765919400900105.
74. ERDOGAN, Mustafa, KALAYCIOGLU, Sedat et IRIZ, Erkan, 2005. Protective effect of aprotinin against lung damage in patients undergoing CABG surgery. *Acta Cardiologica*. Vol. 60, n° 4, pp. 367-372. DOI 10.2143/AC.60.4.2004984.
75. RAHMAN, Ali, ÜSTÜNDA, Bilal, BURMA, Oktay, ÖZERCAN, İbrahim Hanifi, ÇEKİRDEKÇİ, Ahmet et BAYAR, Mustafa Kemal, 2000. Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass?☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Vol. 18, n° 5, pp. 583-588. DOI 10.1016/S1010-7940(00)00518-2.
76. ROBITAILLE, Arnaud, DENAULT, André Y., COUTURE, Pierre, BÉLISLE, Sylvain, FORTIER, Annik, GUERTIN, Marie-Claude, CARRIER, Michel et MARTINEAU, Raymond, 2006. Importance of relative pulmonary hypertension in cardiac surgery: the mean systemic-to-pulmonary artery pressure ratio. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. Vol. 20, n° 3, pp. 331-339. DOI 10.1053/j.jvca.2005.11.018.
77. DENAULT, André, DESCHAMPS, Alain, TARDIF, Jean-Claude, LAMBERT, Jean et PERRAULT, Louis, 2010. Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery. *Current cardiology reviews*.
78. FORTIER, S., DEMARIA, R. G., LAMARCHE, Y., MALO, O., DENAULT, A., DESJARDINS, F., CARRIER, M. et PERRAULT, L. P, 2004. Inhaled prostacyclin reduces cardiopulmonary bypass-induced pulmonary endothelial dysfunction via increased cyclic adenosine monophosphate levels. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 128, n° 1, pp. 109-116. DOI 10.1016/j.jtcvs.2003.09.056.
79. LAMARCHE, Y., MALO, O., THORIN, E., DENAULT, A., CARRIER, M., ROY, J. et PERRAULT, L. P, 2005. Inhaled but not intravenous milrinone prevents pulmonary endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 130, n° 1, pp. 83-92. DOI 10.1016/j.jtcvs.2004.09.011.
80. FATTOUCH, Khalil, SBRAGA, Fabrizio, SAMPOGNARO, Roberta, BIANCO, Giuseppe, GUCCIARDO, Marco, LAVALLE, Carlo, VIZZA, Carmine Dario, FEDELE, Francesco et RUVOLO, Giovanni, 2006. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)*. Vol. 7, n° 2, pp. 119-123. DOI 10.2459/01.JCM.0000203850.97890.fe.
81. LIU, Dianxiao, LIU, Baohui, LIANG, Zhenxing, YANG, Zhi, MA, Fangjian, YANG, Yang et HU, Wei, 2021. Acute Kidney Injury following Cardiopulmonary Bypass: A Challenging Picture. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Vol. 2021, pp. 8873581. DOI 10.1155/2021/8873581.

82. HOWLADEER, S. S., GUPTA, S. D., MOMEN, A., RAHMAN, M. H., BISWAS, P. K., SARKAR, S. R., RAHMAN, K. S., CHANDA, P. K. et AHMED, F, 2022. Early Impact of Cardiopulmonary Bypass on Renal Function after Valve Replacement Surgery. *Mymensingh medical journal: MMJ* Vol. 31, n° 3, pp. 711-718.
83. LANNEMYR, Lukas, BRAGADOTTIR, Gudrun, KRUMBHOLZ, Vitus, REDFORS, Bengt, SELLGREN, Johan et RICKSTEN, Sven-Erik, 2017. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. Vol. 126, n° 2, pp. 205-213. DOI 10.1097/ALN.0000000000001461.
84. Milano AD, Dodonov M, Van Oeveren W, Onorati F, Gu YJ, Tessari M, Menon T, Gottin L, Faggian G, 2015. Pulsatile cardiopulmonary bypass and renal function in elderly patients undergoing aortic valve surgery†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 47(2):291-8; discussion 298. doi: 10.1093/ejcts/ezu136. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24740935.
85. NAKAMURA, K., KOGA, Y., SEKIYA, R., ONIZUKA, T., ISHII, K., CHIYOTANDA, S. et SHIBATA, K, 1989. The effects of pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass on renal blood flow and function. *The Japanese Journal of Surgery*. Vol. 19, n° 3, pp. 334-345. DOI 10.1007/BF02471410.
86. KUMAR, Avinash B., SUNEJA, Manish et RIOU, Bruno, 2011. Cardiopulmonary Bypass–associated Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. Vol. 114, n° 4, pp. 964-970. DOI 10.1097/ALN.0b013e318210f86a.
87. FUNDER, K. S., STEINMETZ, J. et RASMUSSEN, L. S, 2009. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anestesiologica*. Vol. 75, n° 5, pp. 329-332.
88. FEARN, S. J., POLE, R., WESNES, K., FARAGHER, E. B., HOOPER, T. L. et MCCOLLUM, C. N, 2001. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 121, n° 6, pp. 1150-1160. DOI 10.1067/mtc.2001.114099.
89. BENEDICT, R. H, 1994. Cognitive function after open-heart surgery: are postoperative neuropsychological deficits caused by cardiopulmonary bypass? *Neuropsychology Review*. Vol. 4, n° 3, pp. 223-255. DOI 10.1007/BF01874893.
90. BARKO, P. C., MCMICHAEL, M. A., SWANSON, K. S. et WILLIAMS, D. A, 2018. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 32, n° 1, pp. 9-25. DOI 10.1111/jvim.14875.
91. SALOMON, Jeffrey D., QIU, Haowen, FENG, Dan, OWENS, Jacob, KHAILOVA, Ludmila, OSORIO LUJAN, Suzanne, IGUIDBASHIAN, John, CHHONKER, Yashpal S., MURRY, Daryl J., RIETHOVEN, Jean-Jack, LINDSEY, Merry L., SINGH, Amar B. et DAVIDSON, Jesse A, 2023. Piglet cardiopulmonary bypass induces intestinal dysbiosis and barrier dysfunction associated with systemic inflammation. *Disease Models & Mechanisms*. Vol. 16, n° 5, pp. dmm049742. DOI 10.1242/dmm.049742.

92. SALOMON, Jeffrey, ERICSSON, Aaron, PRICE, Amber, MANITHODY, Chandrashekhara, MURRY, Daryl J., CHHONKER, Yashpal S., BUCHANAN, Paula, LINDSEY, Merry L., SINGH, Amar B. et JAIN, Ajay K, 2021. Dysbiosis and Intestinal Barrier Dysfunction in Pediatric Congenital Heart Disease Is Exacerbated Following Cardiopulmonary Bypass. *JACC: Basic to Translational Science*. Vol. 6, n° 4, pp. 311-327. DOI 10.1016/j.jacbts.2020.12.012.
93. DI TOMASSO, Nora, MONACO, Fabrizio et LANDONI, Giovanni, 2015. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary bypass. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol. 29, n° 2, pp. 151-161. DOI 10.1016/j.bpa.2015.04.001.
94. A. COHEN, C. KERNEIS, L.-D. AZOULAY, B. IUNG, 2021. Notions de base sur le système cardiovasculaire: anatomie, embryologie, histologie, physiologie, hémostase-coagulation. In : *Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire*.
95. A. COHEN, C. KERNEIS, L.-D. AZOULAY, B. IUNG, 2021. Les valvulopathies. In : *Les fondamentaux de la pathologie cardiovasculaire*.
96. Valves aortiques. *Service de chirurgie cardiaque du CHUV de Lausanne*. [en ligne]. 2024. [Consulté le 5 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.chuv.ch/fr/chirurgie-cardiaque/ccv-home/patients-et-familles/nos-techniques/chirurgie-valvulaire/valves-aortiques>
97. MARKO T. BOSKOVSKI AND THOMAS G. GLEASON, 2021. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circulation Research*. Vol. 128, pp. 1398-1417. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.121.318040.
98. YI, Bin, ZENG, Weike, LV, Lei et HUA, Ping, 2021. Changing epidemiology of calcific aortic valve disease: 30-year trends of incidence, prevalence, and deaths across 204 countries and territories. *Aging*. Vol. 13, n° 9, pp. 12710-12732. DOI 10.18632/aging.202942.
99. CLAYTON, B., MORGAN-HUGHES, G. et ROOBOTTOM, C, 2014. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *The British Journal of Radiology*. Vol. 87, n° 1033, pp. 20130595. DOI 10.1259/bjr.20130595.
100. FISCHER, M., NEIMANN, J.L., AMOR, M. et FAIVRE, G, 2008. La maladie annulo-ectasiante ou anévrisme dystrophique de l'aorte ascendante. *Cardiology*. Vol. 68, n° Suppl. 1, pp. 62-65. DOI 10.1159/000173298.
101. HSU, F. S. et DU, S. J, 1982. Congenital Heart Diseases in Swine. *Veterinary Pathology*. Vol. 19, n° 6, pp. 676-686. DOI 10.1177/030098588201900613.
102. GOTTLIEB, Howard et LALICH, Joseph J, 1954. The Occurrence of Arteriosclerosis in the Aorta of Swine. *The American Journal of Pathology*. Vol. 30, n° 4, pp. 851-855.
103. PORRAS, Ana M., SHANMUGANAYAGAM, Dhanansayan, MEUDT, Jennifer J., KRUEGER, Christian G., HACKER, Timothy A., RAHKO, Peter S., REED, Jess D. et MASTERS, Kristyn S, 2015. Development of Aortic Valve Disease in Familial Hypercholesterolemic Swine: Implications for Elucidating Disease Etiology. *Journal of the American Heart Association*. Vol. 4, n° 10, pp. e002254. DOI 10.1161/JAHA.115.002254.

104. WINTER, R. L., NEWHARD, D. K., TAYLOR, A. R., JOHNSON, J. A. et BARAVIK-MUNSELL, E. D, 2019. Balloon valvuloplasty in a dog with congenital bicuspid aortic valve and supraaortic stenosis (atypical Shone's complex). *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*. Vol. 23, pp. 88-95. DOI 10.1016/j.jvc.2019.02.002.
105. SERRES, François, CHETBOUL, Valérie, SAMPEDRANO, Carolina Carlos, GOUNI, Vassiliki et POUCHELON, Jean-Louis, 2008. Quadricuspid aortic valve and associated abnormalities in the dog: report of six cases. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*. Vol. 10, n° 1, pp. 25-31. DOI 10.1016/j.jvc.2008.03.003.
106. COLLE Marie-Anne, 2020. *Les pathologies cardiovasculaires*. 2020. UE 067. Nantes. *Oniris Vet Agro Bio*, 51 pages
107. HOWARD, Callum, JULLIAN, Lucas, JOSHI, Mihika, NOSHIRWANI, Arish, BASHIR, Mohamad et HARKY, Amer, 2019. TAVI and the future of aortic valve replacement. *Journal of Cardiac Surgery*. Vol. 34, n° 12, pp. 1577-1590. DOI 10.1111/jocs.14226.
110. JAILLARDON L., 2021. *Polycopié de pathologie clinique*. UE 072. Nantes. *Oniris Vet Agro Bio*.
111. NGUYEN F., 2021. *Polycopié d'hématologie clinique*. UE 072. Nantes. *Oniris Vet Agro Bio*.
112. YVES LOGEAS, 2001. Résultats du traitement chirurgical du rétrécissement valvulaire aortique calcifié : à propos d'une série de 4 129 interventions – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://www.academie-medecine.fr/resultats-du-traitement-chirurgical-du-retrecissement-valvulaire-aortique-calcifie-a-propos-dune-serie-de-4-129-interventions/>

Annexes :

	VU	T0i pré-op	T 24h post-op	T 48h post-op	T 72h post-op	T 4J post-op	T 3 sem - eutha
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	15,9	22,9	16,2	11,9	10,1	9,1
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	3,6	2	2,2	2,7	2,7	2,4
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,4	0,4	0,3	0,5	0,4	0,4
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	11,9	20,5	13,7	8,7	7,0	6,3
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	11,0	9,4	6,0	7,2	7,9	10,3
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	31,7	26,7	17,1	20,8	22,2	30,7
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	5,43	4,59	3,00	3,63	3,87	5,12
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	58,4	58,1	56,9	57,2	57,5	60,1
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	441	170	176	226	403	371

Annexe 1 : NFS PC1

	VU	T0i Pré-op	T 24h post-op	T 48h post-op	T72h post-op	T 7J pré anesth	T 8J post-op	T 10J post-op	T 3 mois Eutha
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	10,3	23,2	19,7	13,3	14,4	15,9	12,6	9,6
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	3,8	2,9	2,7	3,1	3,1	2,9	3,4	4,5
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,7	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	5,8	19,9	16,5	9,7	10,8	12,5	8,7	4,5
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	11,3	7,8	5,5	7,5	6,1	6,7	9,4	9,6
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	32,3	22,6	15,7	21,5	17,1	19,2	26,9	27,5
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	5,53	3,87	2,73	3,75	2,9	3,26	4,39	4,88
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	58,4	58,4	57,3	57,4	58,9	59,1	61,3	56,3
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	472	238	166	171	1174	1178	942	287

Annexe 2 : NFS PC2

	VU	T0i pré-op	T 0-6h post-op	T 24h post-op	T 32h post op
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	11,5	16,1	18,3	13,2
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	3,4	2,2	1,5	1,2
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,4	0,4	0,6	0,3
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	7,7	13,5	16,2	11,7
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	11,4	12,8	10,9	9,5
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	32,5	37,6	31,6	27,7
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	5,33	6,09	5,10	4,45
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	60,9	61,7	62	62,1
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	418	294	119	53

Annexe 3 : NFS PC3

	VU	T0i pré-op
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	11,7
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	3,5
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,8
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	7,4
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	11,5
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	32,9
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	5,21
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	63,1
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	436

Annexe 4 : NFS PC4

	VU	T0i pré-op	T 0-6h post-op
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	10,9	18,6
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	4,7	3,0
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,4	0,4
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	5,8	15,2
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	10,7	12,6
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	30,0	36,6
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	4,95	5,92
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	60,6	61,8
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	429	315

Annexe 5 : NFS PC5

	VU	T0i pré-op	T 0-6h post-op	T 24h post-op	T 48h post-op	T 72h post-op	T 6J post-op	T 3 mois Eutha
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	9,86	23,3	18,35	17,21	14,20	10,21	8,1
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	3,19	3,83	1,74	2,72	2,66	2,95	2,8
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,48	0,23	0,55	0,70	1,32	0,87	1,0
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	6,0	19,3	16,0	13,3	9,58	5,76	4,3
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	11,2	10,4	8,3	8,7	9,0	8,2	9,2
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	35,6	33,9	26,0	27,3	28,1	26,5	27,7
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	5,32	4,85	3,94	4,09	4,24	3,87	4,28
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	66,9	69,9	66,0	66,7	66,3	68,5	21,5
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	477	337	160	150	251	488	11 (caillot)

Annexe 6 : NFS PC6

	VU	T0i pré-op	T 0-6h post-op	T 8h post-op	T 24h post-op	T 48h post-op	T 72h post-op	T 7J post-op
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	7,1	16,5	24,7	13,5	15,9	15,9	14,9
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	2,9	2,5	1,8	1,2	3,8	2,9	3,8
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,5	0,3	0,4	0,3	2,6	0,5	0,4
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	3,7	13,7	22,5	12,0	9,5	12,6	10,4
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	10,7	11,8	10,8	7,4	9,4	10,1	9,0
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	31,4	34,5	31,1	20,4	27,2	29,5	25,6
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	5,06	5,57	5,09	3,41	4,39	4,77	4,12
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	62,0	61,9	61,0	60,9	62,0	61,8	62,2
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	306	217	178	108	141	216	438

Annexe 7 : NFS PC7

	VU	T0i pré-op	T 0-6h post-op	T 6-8h post op
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	7,0	15,0	34,5
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	2,3	2,5	2,7
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,4	0,8	0,8
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	4,3	11,7	31
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	13,6	9,7	16,3
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	41,8	29,6	51,5
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	6,74	4,77	8,22
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	20,2	20,3	19,9
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	392	121	196

Annexe 8 : NFS PC8

Heure	VU	T0i pré-op	Post-op immédiat	T 0-6h post-op	T 24h post-op	T 48h post-op
GB (10 ⁹ /L)	[7,4 – 18,5]	11,8	17,9	27,1	16,6	16,4
Lym (10 ⁹ /L)	[2,8 – 7,21]	2,6	2,0	2,1	2,2	3,2
Mono (10 ⁹ /L)	[0 – 1,49]	0,2	0,4	0,4	0,3	0,4
PNN (10 ⁹ /L)	[1,26 - 12,58]	9,0	15,5	24,6	14,1	12,8
HGB (g/dL)	[13,7 – 16,9]	10,2	11,4	10,0	6,6	7,3
HT (%)	[38,1 – 48,8]*	30,2	34,8	30,1	19,6	22
GR (10 ¹² /L)	[6,84 – 8,51]	5,01	5,73	5,02	3,27	3,7
VGM (fL)	[52,9 – 61,4]	60,3	60,7	59,8	59,9	59,5
PLT (10 ⁹ /L)	[272 – 497]	383	237	217	191	221

Annexe 9: NFS PC9

	VU	T0i pré-op	T 0-6h post-op	T 24h post-op	T 48h post-op	T 72h post-op	T 4J post op	T 3sem eutha
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,2	3,6	3,6	3,5	3,7	3,8	4,2
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	6,7	5,7	5,3	5,8	6,4	6,9	7,3
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,05	1,15	1,25	1,02	0,82	0,83	1,17
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	14,3	-	16,5	11,4	11,4	8,4	16,5
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	80	-	125	98	98	100	77
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	-	-	-	-	-	1979	-
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	37	-	240	200	80	47	22
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	44	-	57	65	63	20	35
PAL (U/L)	[39 - 128]	55	-	91	68	50	57	38
GGT (U/L)	[41 - 86]	40	-	43	29	33	26	43
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	64	-	35	54	77	75	43
TG (mg/dL)	[10 - 53]	26	-	6	19	46	34	37

Annexe 10 : Biochimie sanguine PC1

	VU	T0	T 0-6h	T 24h	T48h	T 72h	T 6-7J pré anesth	T 8J post-op	T 10J	T 3 mois Eutha
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,3	-	3,3	3,3	3,7	4,4	4,5	4,7	4,4
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	7,2	-	5,6	5,9	6,4	7,1	8,3	8,3	6,7
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,26	-	1,50	1,16	0,91	0,98	0,98	0,95	1,79
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	13,1	-	17,5	12,9	11,6	10,1	-	-	15,5
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	83	-	97	89	91	94	-	-	65
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	1473	-	>2000	>2000	>2000	429	-	-	>2000
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	35	-	113	267	148	21	-	-	56
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	38	-	39	66	44	49	-	-	41
PAL (U/L)	[39 - 128]	48	-	82	69	53	30	-	-	41
GGT (U/L)	[41 - 86]	53	-	53	36	62	38	-	-	43
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	50	-	36	49	64	50	-	-	43
TG (mg/dL)	[10 - 53]	17	-	5	30	47	38	-	-	51

Annexe 11 : Biochimie sanguine PC2

	VU	T0	T 0-6h	T 24h	T 36h
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,5	3,4	3,4	3,1
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	7,0	5,6	5,5	5,1
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,66	1,63	4,65	5,62
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	15,8	-	39,1	50,9
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	78	-	147	105
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	1570	-	>2000	>2000
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	39	-	297	>1000
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	34	-	41	51
PAL (U/L)	[39 - 128]	51	-	92	92
GGT (U/L)	[41 - 86]	52	-	33	30
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	50	-	35	-
TG (mg/dL)	[10 - 53]	19	-	13	-

Annexe 12 : Biochimie sanguine PC3

	VU	T0
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,3
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	7,0
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,38
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	17,9
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	68
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	1606
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	34
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	29
PAL (U/L)	[39 - 128]	51
GGT (U/L)	[41 - 86]	38
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	44
TG (mg/dL)	[10 - 53]	22

Annexe 13 : Biochimie sanguine PC4

	VU	T0	T 0-6h
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,1	3,3
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	6,1	5,4
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,59	1,52
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	12,3	12,9
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	64	90
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	>2000	>2000
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	45	202
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	37	36
PAL (U/L)	[39 - 128]	52	69
GGT (U/L)	[41 - 86]	39	32
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	54	47
TG (mg/dL)	[10 - 53]	29	34

Annexe 14 : Biochimie sanguine PC5

	VU	T0	T 0-6h	T 24h	T 48h	T 72h	T 6-7J	T 3 mois Eutha
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,2	3,5	3,7	4,1	4,1	4,3	4,6
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	7,4	5,9	6,0	7,1	7,3	7,8	7,2
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,56	1,62	1,82	1,35	1,09	1,05	1,77
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	17,8	-	23	19,2	14,0	14,8	18,5
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	88	-	103	98	93	98	62
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	1813	-	>2000	>2000	>2000	899	>2000
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	43	-	384	228	102	36	147
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	30	-	22	50	16	38	20
PAL (U/L)	[39 - 128]	34	-	62	66	46	31	47
GGT (U/L)	[41 - 86]	61	-	30	32	32	32	-
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	54	-	35	48	6,5	6,3	39
TG (mg/dL)	[10 - 53]	96	-	-	16	35	36	15

Annexe 15 : Biochimie sanguine PC6

	VU	T0	T 0-6h	T 24h	T 48h	T 72h	T 6-7J
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,0	3,0	3,8	4,4	4,3	4,3
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	7,1	5,3	5,8	8,0	8,4	8,4
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,5	1,4	1,34	1,22	1,05	1,01
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	12,9	13,2	17,2	14,4	14,7	14,8
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	89	136	85	99	108	103
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	1215
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	40	109	333	282	162	113
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	33	26	29	60	60	56
PAL (U/L)	[39 - 128]	47	66	73	69	58	38
GGT (U/L)	[41 - 86]	42	32	25	35	32	40
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	48	38	32	62	87	79
TG (mg/dL)	[10 - 53]	70	58	5	17	32	38

Annexe 16 : Biochimie sanguine PC7

	VU	T0i pré-op	T 0-6h post-op
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	4,4	3,3
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	7,1	5,7
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,32	1,81
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	14,2	16,4
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	78	96
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	947	>2000
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	31	227
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	-	-
PAL (U/L)	[39 - 128]	52	93
GGT (U/L)	[41 - 86]	-	-
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	47	39
TG (mg/dL)	[10 - 53]	124	33

Annexe 17 : Biochimie sanguine PC8

	VU	T0	Post CEC	Post-op immédiat	T 0-6h post-op	T 24h post-op	T 48h post-op
Albumine (g/dL)	[3,9 - 5,5]	3,9	2,9	2,9	3,2	3,7	3,8
Protéines totales (g/dL)	[6,1 - 8,9]	6,8	5,4	5,5	5,7	6,6	-
Créatinine (mg/dL)	[1,2 - 2,0]	1,43	1,27	1,39	1,46	1,76	1,11
Urée (mg/dL)	[9,2 - 29,2]	12,1	-	12,2	-	-	12,9
Glucose (mg/dL)	[36,4 - 123,2]	75	-	107	-	109	84
CPK (U/L)	[48,0 - 288,0]	239	-	>2000	-	>2000	>2000
GOT (U/L)	[10,4 - 56,0]	32	-	132	-	268	219
GPT (U/L)	[20,4 - 46,8]	20	-	26	-	37	-
PAL (U/L)	[39 - 128]	36	-	38	-	61	70
GGT (U/L)	[41 - 86]	-	-	-	-	-	-
Cholestérol (mg/dL)	[38,4 - 165,2]	54	-	44	-	-	-
TG (mg/dL)	[10 - 53]	460	-	51	-	20	15

Annexe 18: Biochimie sanguine PC9

	Pre ster no	Pre CEC	CEC 1	CEC 2	Fin CEC	Post chir	T 3-5h	T 5-7h	T 7-12h	T 12-14h	T 14-16h	T 16-20h	T 20-22h	T 22-24h	T 24-28h	T28-36h	T 36-48h	T 48h	T 72h	T 3sem eutha
FiO2 (%)	71	66	60	50	65	65	66	45	37	47	39	51	47		45	50	55	40	21	57
pH	7,420	7,400	7,477	7,449	7,405	7,412	7,318	7,424	7,467	7,405	7,442	7,465	7,442	7,492	7,483	7,491	7,526	7,501	7,494	7,449
pCO2 (mm Hg)	-	44,8	36,9	40,8	41,6	43,6	56,2	47,5	43,2	47,5	44,9	43,5	46,3	42,7	43,2	43,1	40,7	40,6	42,1	43,3
pO2 (mm Hg)	386	374	187,7	80,3	317,1	338,0	284,1	190,8	166	191,3	175,9	239,7	207,6	88,6	171	174,5	132,0	160,6	93,2	261,0
Ht(%)	34	29	27	30	30	35	27	29	27	29	31	28	28	27	23	19	21	18	23	34
Na+ (mmol/L)	141,7	141,0	136,8	136,6	137,5	138,7	139,5	138,3	138,2	138,3	136,3	135,6	138,4	138,5	139,2	136,7	135,5	138,6	139,4	140,3
K+ (mmol/L)	3,71	3,59	5,16	4,44	4,18	4,29	4,37	4,43	3,95	3,40	3,85	3,66	3,78	3,77	3,47	3,13	3,40	3,49	3,67	3,94
Cl- (mmol/L)	100,6	100,1	102,8	97,3	99,9	101,3	98,9	105,3	106,5	103,2	104,1	103,1	105,1	104,3	104,7	100,7	100,3	101,2	102,4	100,0
Ca2+ mmol/L	1,25	1,33	1,34	1,28	1,27	1,19	1,20	1,29	1,22	1,27	1,35	1,30	1,311	1,33	1,31	1,23	1,20	1,22	1,29	1,23
Glu (mg/dL)	71	57	121	138	125	105	84	87	88	98	105	109	11,7	120	116	87	86	88	95	67
Lactates (mmol/L)	0,9	1,6	2,9	3,8	4,6	4,2	3,6	2,2	1,6	1,6	1,2	1,2	0,8	0,9	1,4	0,7	0,7	0,8	0,7	1,0
HCO3- (mmol/L)	-	28,0	27,5	28,6	26,3	28,0	29,1	31,4	31,6	30,0	30,9	31,6	31,9	33,0	32,7	33,2	33,9	32,1	32,7	30,3
cTCO2 (mmol/L)	-	29,4	28,6	29,8	27,6	29,3	30,8	32,8	32,9	31,5	32,3	32,9	33,3	34,3	34,0	34,5	35,2	33,3	34	31,6
BE ecf (mmol/L)	-	3,0	3,8	4,4	1,3	3,2	3,0	6,8	7,7	5,1	6,6	7,6	7,6	9,5	9,0	9,7	11,0	8,7	9,3	6,0
eSO2 (%)	-	100	99,7	96,3	99,9	99,9	99,9	99,7	99,6	99,7	99,6	99,9	99,8	97,4	99,6	99,7	99,3	99,6	97,0	99,9
Hb(g/dL)	-	9,8	9,0	10,0	10,0	11,6	9,0	9,5	8,9	9,7	10,2	9,2	9,4	9,1	7,6	6,5	7,0	6,1	7,5	11,3
AGap (mmol/L)	-	16,5	11,7	15,1	15,6	13,7	15,7	6	4,1	8,4	5,1	4,6	5,2	5,0	5,2	5,9	4,6	8,8	8	14,0

Annexe 19 : Gaz du sang artériel PC1

	CEC 1	T 4J post op
FiO2 (%)	60	21
pH	7,418	7,477
pCO2 (mm Hg)	45,1	43,2
pO2 (mm Hg)	48,1	37,8
Ht(%)	28	25
Na+ (mmol/L)	137,4	139,7
K+ (mmol/L)	4,86	4,17
Cl- (mmol/L)	99,2	102,0
Ca2+ mmol/L	1,39	1,29
Glu (mg/dL)	139	89
Lactates (mmol/L)	3,0	1,5
HCO3- (mmol/L)	29,4	32,2
cTCO2 (mmol/L)	30,8	33,6
BE ecf (mmol/L)	4,7	8,5
eSO2 (%)	83,8	75,3
Hb(g/dL)	9,5	8,3
AGap (mmol/L)	13,7	9,6

Annexe 20 : Gaz du sang veineux PC1

	Pre CEC	CEC 1	CEC 2	Fin CEC	Fin chir	T 3-5h	T 7-12h	T 12-14 h	T 14-16h	T 16-20h	T 20-22h	T 22-24h	T -24-26h	T26-28h	T 3 mois
FiO2 (%)	51	60	60	54	49	52	42	40	39	42	42	38	-	-	48
pH	7,419	7,498	7,418	7,414	7,347	7,414	7,425	7,455	7,444	7,407	7,419	7,398	7,408	7,498	7,397
pCO2 (mm Hg)	30,7	21,7	28,8	29,8	41,4	30	27,4	50,3	54,0	58,7	57,3	62,9	60,6	50,3	58,1
pO2 (mm Hg)	284,3	238,8	229,9	164,9	250,2	280,9	223,3	214,8	216	201,2	208,3	139,1	200,8	167,8	222,3
Ht(%)	33	26	30	30	37	36	34	29	28	27	23	20	22	25	32
Na+ (mmol/L)	141	137,1	137,7	136,7	139,5	140,4	139,2	137,9	137,5	138,3	138,8	139,1	137,5	137,2	141,5
K+ (mmol/L)	4,03	4,69	5,07	3,37	4,06	4,35	4,93	4,45	4,32	3,94	4,03	4,13	3,99	3,70	4,24
Cl- (mmol/L)	105,5	108,2	108,5	108	107,1	105,0	103,3	101,4	100,3	100,0	100,4	100,9	100,5	98,1	105,7
Ca2+ mmol/L	1,41	1,41	1,41	1,57	1,44	1,29	1,45	1,30	1,31	1,33	1,33	1,32	1,33	1,32	1,41
Glu (mg/dL)	66	96	110	154	117	92	76	75	79	84	83	84	78	82	66
Lactates (mmol/L)	0,8	3,4	3,7	4,9	4,2	3,0	2,4	1,0	0,7	0,5	0,5	0,6	0,6	0,9	1,8
HCO3- (mmol/L)	20	17	18,8	19,2	22,9	19,4	18,1	35,6	37,3	37,3	37,4	39,1	38,6	39,4	36,1
cTCO2 (mmol/L)	21	17,7	19,6	20,1	22,2	20,3	19,0	50,3	54,0	58,7	39,1	41,0	40,5	41,0	37,9
BE ecf (mmol/L)	-4,7	-6,4	-5,9	-5,6	-3,0	-5,4	-6,5	11,5	13,0	12,4	12,7	14,1	13,8	16,0	11,0
eSO2 (%)	99,9	99,9	99,8	99,5	99,8	99,9	99,8	99,8	99,8	99,7	99,7	99,0	99,7	99,6	99,8
Hb(g/dL)	11,1	8,8	10,1	10,0	12,3	12,1	11,2	9,6	9,2	9,0	7,7	6,7	7,3	8,3	10,8
AGap (mmol/L)	19,5	16,6	15,4	14,0	13,6	20,3	22,7	5,3	4,2	4,9	5,0	3,1	2,4	3,4	3,9

Annexe 21: Gaz du sang artériel PC2

	CEC 1	T 7-12h	T 28-32h	T-32-36h	T 48h	T 60h	T 72h	T 6-7J	T 8J	T10J	T 3 mois
FiO2 (%)	60	42	44	44		44		100	21	21	54
pH	7,456	7,403	7,437	7,457	7,475	7,464	7,483	7,381	7,470	7,466	7,365
pCO2 (mm Hg)	23,3	31,7	56,9	56,2	52,8	51,8	48,4	56,9	47,6	50,7	66,4
pO2 (mm Hg)	32,4	66,7	27,2	27,8	30,8	29,2	27,3	33,4	23,1	17,0	40,1
Ht(%)	28	34	18	20	18	16	25	21	24	31	32
Na+ (mmol/L)	137,6	138,8	136,9	137,0	136,4	137,7	139,2	142,2	141,6	141,4	142,4
K+ (mmol/L)	4,77	5,11	4,03	3,99	4,32	3,98	3,90	4,38	4,35	4,80	3,95
Cl- (mmol/L)	107,4	101,7	99,5	99,5	100,1	103,7	103,8	107,1	105,8	103,0	106,3
Ca2+ mmol/L	1,43	1,43	1,38	1,37	1,34	1,4	1,39	1,37	1,33	1,35	1,43
Glu (mg/dL)	100	76	77	76	75	88	84	82	85	90	55
Lactates (mmol/L)	2,6	2,5	1,5	1,0	1,1	1,1	0,8	0,6	0,7	0,4	1,1
HCO3- (mmol/L)	16,6	20,0	38,8	40,0	39,2	37,6	36,6	34,1	35,5	36,9	38,3
cTCO2 (mmol/L)	17,3	20,9	40,5	41,7	40,8	39,2	38,1	35,8	36,9	38,5	40,3
BE ecf (mmol/L)	-7,5	-5,0	14,4	15,9	15,4	13,6	12,6	8,8	11,7	13	12,7
eSO2 (%)	67,8	93,3	50,8	53,4	61,7	57,8	54,9	61,3	43,6	25,8	70,7
Hb(g/dL)	9,3	11,4	5,9	6,6	6,1	5,4	8,4	6,9	8,2	10,4	10,6
AGap (mmol/L)	18,3	22,3	1,41	1,5	1,4	0,4	2,7	5,3	4,7	6,2	1,8

Annexe 22 : Gaz du sang veineux PC2

A	Pre sterno	CEC 1	CEC 2	Fin CEC	Fin chir	T 5-7h	T 7-12h	T 12-14 h	T 14-16h	T 16-20h	T 20-22h	T 22-23h	T 23-24h	T 24-28h	T 28h ₁	T 28h ₂	T 29h	V	CEC1
FiO2 (%)	51	59	60	55	48	37	38	38	41	40	41	42					100		59
pH	7,456	7,432	7,423	7,360	7,357	7,440	7,427	7,390	7,355	7,380	7,379	7,295	7,367	7,378	7,374	7,350	7,293		7,396
pCO2 (mm Hg)	43,9	44,5	45,2	51,4	55,6	45,1	47,8	50,2	54,7	51,0	48,7	65,5	51,0	47,8	47,8	53,6	52,7		51,6
pO2 (mm Hg)	279,1	274,7	152,2	278,9	254,2	182,4	178,4	172,6	172,7	164,8	121,7	92,2	78,1	75,2	42,2	39,7	84,7		49,7
Ht(%)	35	27	29	34	37	33	31	33	35	33	31	29	28	29	26	29	31		26
Na+ (mmol/L)	139,8	136,5	134,7	138,5	138,6	137,9	136,2	135,4	135,7	135,4	135,6	136,7	133,5	137,4	133,4	134,8	126,1		136,7
K+ (mmol/L)	3,78	4,68	4,70	4,07	4,49	4,89	5,12	5,16	5,27	5,25	4,71	4,64	5,52	4,53	5,44	4,96	4,11		4,55
Cl- (mmol/L)	104,6	105,2	102,9	104,9	103,2	104,4	103,8	101,0	101,2	101,7	103,3	102,1	101,5	105,2	103,4	102,3	102,9		105,5
Ca2+ mmol/L	1,33	1,39	1,31	1,43	1,33	1,19	1,33	1,82	1,56	1,39	1,41	1,44	1,45	1,66	1,38	1,43	1,42		1,40
Glu (mg/dL)	81	123	233	146	116	68	77	106	104	129	117	118	119	83	78	74	94		132
Lactates (mmol/L)	1,2	4,1	3,7	3,6	3,2	1,3	1,3	1,1	1,2	1,1	0,9	0,9	2,2	1,4	2,1	2,0	4,3		4,0
HCO3- (mmol/L)	31,2	29,9	29,8	29,3	31,2	30,9	31,8	30,7	30,8	30,4	29,0	32,2	29,6	28,4	28,2	29,9	25,8		32,0
cTCO2 (mmol/L)	32,6	31,3	31,2	30,9	33,2	32,3	33,3	32,2	32,5	32,0	30,5	34,2	31,1	29,9	29,6	31,5	27,4		33,6
BE ecf (mmol/L)	7,1	5,4	5,2	3,7	5,7	6,6	7,2	5,5	5,1	5,1	3,6	5,5	4,0	,3,0	2,7	4,1	-0,9		6,9
eSO2 (%)	99,9	99,9	99,4	99,9	99,8	99,6	99,6	99,5	99,5	99,4	98,6	95,8	94,7	94,4	75,7	70,6	94,9		83,8
Hb(g/dL)	11,8	9,0	9,8	11,4	12,4	10,9	10,2	11,2	11,7	11,0	10,2	9,8	9,3	9,7	8,7	9,8	10,4		8,8
AGap (mmHg)	7,7	6,1	6,8	8,4	8,4	7,5	5,7	8,9	8,9	8,5	8,0	7,1	7,9	8,3	7,3	7,6	11,6		3,8

Annexe 23 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC3

A	Pre sterno	CEC 1	CEC 2	CEC 3	V	Pre sterno	CEC 1	Fin CEC
FiO2 (%)	50							
pH	7,425	7,459	7,473	7,488		7,359	7,416	7,312
pCO2 (mm Hg)	50,5	43,8	40,3	36,5		62,2	51,4	46,1
pO2 (mm Hg)	298,1	111,4	195,6	127,0		66,8	42,6	34,3
Ht(%)	34	28	29	30		37	29	32
Na+ (mmol/L)	140,7	136,3	137,3	135,1		141,9	136,4	138,0
K+ (mmol/L)	4,00	4,95	3,86	4,87		4,16	4,96	4,32
Cl- (mmol/L)	105,0	108,2	106,6	107,4		105,0	109,0	11,1
Ca2+ mmol/L	1,38	1,44	1,40	1,69		1,40	1,45	1,41
Glu (mg/dL)	54	134	103	93		53	138	107
Lactates (mmol/L)	0,9	2,2	3,7	4,0		0,7	2,2	9,0
HCO3- (mmol/L)	33,5	31,4	29,8	28,0		35,4	33,4	23,5
cTCO2 (mmol/L)	35	32,2	31,0	29,1		37,3	35,0	25,0
BE ecf (mmol/L)	8,9	7,3	6,0	4,4		9,7	8,6	-2,9
eSO2 (%)	99,9	98,6	99,7	99,1		91,3	77,8	60,2
Hb(g/dL)	11,4	9,4	9,8	10,0		12,4	9,7	10,6
AGap (mmol/L)	6,2	1,7	4,7	4,6		5,7	1,46	7,8

Annexe 24: Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC4

A	Pre sterno	CEC 1	CEC 2	CEC 3	Fin CEC	Fin chir	T 3-5h	T 5-7h	T 7-12h		V	CEC 2	CEC 3	Fin chir
									1	2				
FiO2 (%)	55	60	60	60	60	49	49	41	37	40		60	60	49
pH	7,402	7,446	7,486	7,467	7,498	7,396	7,421	7,457	7,428	7,407		7,436	7,432	7,350
pCO2 (mm Hg)	55,2	43,6	40,5	42,2	35,2	48,6	49,1	46,7	52,5	58,8		50	49,6	57,5
pO2 (mm Hg)	301,0	273,0	335,4	203,1	313,5	258,3	263,1	227,1	186,9	151,2		40,9	39,3	59,9
Ht(%)	34	25	27	32	27	32	38	32	32	34		28	34	33
Na+ (mmol/L)	139,1	136,1	135,2	134,5	133,3	136,6	137,3	135,8	137,7	137,1		136,2	135,4	136,0
K+ (mmol/L)	3,84	3,92	4,21	4,29	4,14	3,82	4,02	4,12	4,17	4,21		4,20	4,34	4,08
Cl- (mmol/L)	104,3	107,1	107,2	106,1	108,6	108,4	105,7	104,1	104,8	101,8		106,4	105,5	105,9
Ca2+ mmol/L	1,42	1,39	1,43	1,36	1,78	1,51	1,40	1,54	1,33	1,32		1,46	1,36	1,57
Glu (mg/dL)	62	58	73	120	120	96	84	76	61	69		77	122	92
Lactates (mmol/L)	1,3	4,7	3,2	3,4	4,0	3,7	3,6	3,1	2,4	2,1		3,2	3,3	4,6
HCO3- (mmol/L)	34,8	30,3	30,9	30,7	27,6	30,1	32,2	33,3	35,1	37,3		33,9	33,4	32
cTCO2 (mmol/L)	36,5	31,6	32,1	32,0	28,7	31,6	33,7	34,8	36,7	39,1		35,5	34,9	33,8
BE ecf (mmol/L)	9,8	6,0	7,2	6,8	4,2	5,0	7,5	9,0	10,5	12,4		9,5	8,9	6,2
eSO2 (%)	99,9	99,9	100	99,8	99,9	99,9	99,9	99,8	99,6	99,3		76,7	74,5	88,4
Hb(g/dL)	11,4	8,5	9,0	10,7	8,9	10,8	12,8	10,8	10,6	11,4		9,5	11,2	10,9
AGap (mmol/L)	3,8	2,7	1,4	2,0	1,2	20	2,4	2,5	2,1	2,2		0,1	0,9	2,1

Annexe 25 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC5

A	Pre sterno	Pre CEC	CEC 1	CEC 2	Fin CEC	V	CEC2	T 5-7h	T 7-12h	T 20-22h	T 24-28h	T 2J	T 3J	T 6-7J
FiO2 (%)		44	37	37			37	31	30	21	21	21	21	21
pH	7,442	7,420	-	7,430	7,424		7,400	7,352	7,409	7,495	7,443	7,449	7,491	7,455
pCO2 (mm Hg)	47,1	49,2	-	51	47,8		57,8	54,3	51,3	44,8	50,4	52,9	50,6	52,9
pO2 (mm Hg)	324,9	244,2	234,4	166,7	136,5		42,8	50	56,5	34,1	24,2	26,2	28	25
Ht(%)	36	33	23	24	28		24	29	32	25	29	26	28	25
Na+ (mmol/L)	139,6	138,5	136,3	136,9	136,5		137,3	139,1	138,0	137,3	140,6	142,7	141,4	143,5
K+ (mmol/L)	4,06	3,85	4,20	4,27	4,07		4,20	4,45	4,86	3,77	3,75	4,00	3,76	4,52
Cl- (mmol/L)	107,5	107,3	108,5	108,6	108,6		106,2	106,5	105,9	100,1	103,6	105,7	102,7	103,8
Ca2+ mmol/L	1,32	1,29	1,30	1,31	1,24		1,30	1,32	1,27	1,19	1,18	1,25	1,21	1,26
Glu (mg/dL)	75	89	86	86	120		83	75	71	96	85	88	84	87
Lactates (mmol/L)	1,9	2,3	4,1	4,7	5,2		4,4	5,9	3,5	2,5	1,4	1,2	1,2	1,0
HCO3- (mmol/L)	32,5	32,3	-	34,2	31,5		36,1	30,4	32,7	34,8	34,8	37,0	39,0	37,6
cTCO2 (mmol/L)	33,9	33,7	-	35,7	33		37,9	32,0	34,3	36,2	36,4	38,7	40,4	39,2
BE ecf (mmol/L)	8,1	7,6	-	9,7	6,9		11,1	4,6	7,8	11,4	10,5	12,8	15,5	13,5
eSO2 (%)	99,9	99,8	-	99,5	99,1		76,7	82,3	88,6	70,3	44,4	49,6	58,9	52,9
Hb(g/dL)	12,0	11,2	7,8	8,1	9,5		8,0	9,6	10,8	8,3	9,6	8,5	9,2	8,5
AGap (mmol/L)	3,7	2,9	-	1,33	1,26		1,3	1,29	1,28	6,1	6,0	4,0	3,4	6,7

Annexe 26 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC6

A	Pre sterno	Pre CEC	CEC 1	CEC 2	Post chir	T 3-5h	T 5-7 h	T 7-12h	T 20-22h	T 22-24h	CEC 1	CEC 2	T 20-22h	T 2J	T3J	T 6-7J
FiO2 (%)	36	28	50	70	31	31	26	30	21	29		70	21	21	21	21
pH	7,425	7,442	7,479	7,505	7,425	7,500	7,436	7,428	7,488	7,415	7,429	7,448	7,440	7,482	7,491	7,445
pCO2 (mm Hg)	46,4	45,2	39,8	37,1	44,6	38,6	49,6	53	44,5	53,7	48,5	45,2	51,2	49,6	50,7	52,1
pO2 (mm Hg)	210,22	167,1	84,1	299,1	159,1	164,8	130,2	174,9	82,5	135,9	38,1	44,3	26,3	26,2	39,3	42,2
Ht(%)	31	33	23	26	32	29	31	31	27	22	25	28	29	31	30	27
Na+ (mmol/L)	139,6	138	134,5	134,0	138,4	136,0	136,9	137,9	139,7	143,3	136,2	134,3	136,3	144,6	146,7	142,5
K+ (mmol/L)	3,73	3,76	5,21	4,72	4,57	4,21	4,30	4,05	3,76	3,73	4,94	4,73	3,94	3,94	3,67	4,19
Cl- (mmol/L)	102,5	99,7	105,6	99,6	97,3	102,3	97,3	97,7	100,5	100,7	100,8	103,1	94,6	98,3	106,6	106,0
Ca2+ mmol/L	1,24	1,30	1,31	1,29	1,26	1,15	1,20	1,22	1,19	1,28	1,32	1,31	1,16	1,22	1,31	1,33
Glu (mg/dL)	77	96	92	110	110	95	87	90	89	107	90	109	83	81	94	90
Lactates (mmol/L)	1,2	1,6	3,1	3,3	3,6	2,7	1,6	1,3	1,5	1,5	3,1	3,3	2,4	0,8	0,9	0,7
HCO3- (mmol/L)	30,7	31,1	29,9	29,5	29,5	30,4	33,7	35,4	34,1	34,7	32,4	31,5	35,1	37,5	39,1	36,1
cTCO2 (mmol/L)	32,1	32,5	31,1	30,7	30,9	31,6	35,2	37	35,4	36,4	33,9	32,9	36,7	39	40,7	37,1
BE ecf (mmol/L)	6,1	6,8	6,1	6,2	4,9	7,0	9,3	10,8	10,5	10,0	7,9	7,3	10,8	13,8	15,6	11,9
eSO2 (%)	99,8	99,5	97,0	99,9	99,4	99,6	99,0	99,6	96,8	99,0	72,9	81,5	49,6	51,9	77,1	78,5
Hb(g/dL)	10,4	11,0	7,7	8,6	10,8	9,7	10,2	10,2	9,1	7,3	8,4	9,3	9,8	10,4	9,9	9,1
AGap (mmol/L)	10,1	10,9	4,2	9,6	16,1	7,6	10,2	8,9	8,9	11,6	7,9	4,4	10,5	12,8	4,8	4,5

Annexe 27 : Gaz du sang artériel PC7

A	Pre sterno	CEC 1	Fin CEC	T 3-5h	T 5-7h	T 7-12h	V	CEC 1	Post CEC
FiO2 (%)	38	60	63	60	99	99		60	74
pH	7,401	7,506	7,297	7,278	7,243	7,171		7,466	7,247
pCO2 (mm Hg)	53,4	36,5	54,1	61,8	66,0	83,5		42,7	65,3
pO2 (mm Hg)	193,7	201,6	359,6	72,8	75,9	54,9		44,0	99,7
Ht(%)	42	30	41	42	49	47		30	36
Na+ (mmol/L)	140,1	134,9	140,1	141,8	140,3	140,0		134,6	154,6
K+ (mmol/L)	3,63	4,21	3,69	4,52	4,79	5,57		4,20	3,65
Cl- (mmol/L)	104,6	107,4	109,8	109,3	107,7	107,1		106,9	123,7
Ca2+ mmol/L	1,32	1,38	1,23	1,30	1,30	1,25		1,37	1,22
Glu (mg/dL)	70	98	76	90	82	69		98	73
Lactates (mmol/L)	0,8	3,6	3,6	3,3	2,6	2,6		3,6	4,2
HCO3- (mmol/L)	33,4	29,1	26,7	29,2	28,8	30,8		31,1	28,7
cTCO2 (mmol/L)	35,1	30,2	28,7	31,1	30,8	33,4		32,4	30,7
BE ecf (mmol/L)	8,4	5,8	0,0	2,3	1,2	2,1		7,2	1,2
eSO2 (%)	99,7	99,8	99,9	91,7	91,8	77,3		82,1	96,2
Hb(g/dL)	14,0	9,9	13,7	13,9	16,3	15,7		9,9	12,2
AGap (mmol/L)	5,8	2,6	7,3	7,7	8,7	7,6		0,8	5,9

Annexe 28 : Gaz du sang artériel (A) et veineux (V) PC8

A	Pre sterno	CEC 1	CEC 2	Fin CEC	Fin chir	T3-5h	T 5-7h	T 7-12h	T 12-14h	T 22-24h	T24-28h	T 2J
FiO2 (%)	42	40	60	54	65	28	34	32	30	-		
pH	7,383	7,460	7,510	7,460	7,324	7,512	7,472	7,490	7,503	7,505	7,527	7,543
pCO2 (mm Hg)	52,5	38,5	36,1	31,3	46,7	33,6	38,5	40,5	36	39,5	37,2	38,1
pO2 (mm Hg)	222,8	188	194,1	124,5	113,3	136,3	72,9	98,1	98,7	103,4	62,2	77,4
Ht(%)	33	23	26	30	32	28	29	24	28	23	19	23
Na+ (mmol/L)	140,5	136,2	135,5	135,8	139,1	135,1	136,2	136,4	135,5	137,9	138,0	137,6
K+ (mmol/L)	3,45	3,87	5,29	4,87	4,38	4,99	4,73	4,30	3,94	3,47	3,51	3,83
Cl- (mmol/L)	105,4	107,2	108,7	110,3	109,5	106,8	106,8	105,2	105,2	105,8	107,5	105,0
Ca2+ mmol/L	1,26	1,28	1,32	1,17	1,21	1,10	1,11	1,14	1,12	1,19	1,15	1,18
Glu (mg/dL)	72	68	83	186	102	85	83	88	106	100	94	88
Lactates (mmol/L)	0,6	5,0	2,5	6,25	6,4	2,7	2,5	1,6	1,9	1,9	0,9	0,6
HCO3- (mmol/L)	31,5	27,6	29,1	22,4	24,5	27,2	28,4	31,2	28,5	31,5	31,2	33,1
cTCO2 (mmol/5L)	33,1	28,8	30,2	23,4	25,9	28,2	29,6	32,4	29,6	32,7	32,3	34,3
BE ecf (mmol/L)	6,2	3,6	5,8	-1,6	-1,7	4,0	4,5	7,6	5,2	8,2	8,2	10,4
eSO2 (%)	99,8	99,7	99,8	99,0	98,0	99,4	95,4	98,1	98,3	98,5	93,9	96,8
Hb(g/dL)	11,1	7,7	8,8	10,1	10,6	9,5	9,7	8,1	9,4	7,8	6,2	7,7
AGap (mmol/L)	7,0	5,2	3,0	7,9	9,5	6,1	5,7	4,3	5,4	4,1	2,8	3,4

Annexe 29 : Gaz du sang artériel PC9

V	CEC 2	Fin CEC
FiO2 (%)	60	54
pH	7,460	7,405
pCO2 (mm Hg)	44,6	43,2
pO2 (mm Hg)	39,0	31,0
Ht(%)	27	31
Na+ (mmol/L)	135,7	135,6
K+ (mmol/L)	5,18	4,49
Cl- (mmol/L)	107,5	106,9
Ca2+ mmol/L	1,33	1,21
Glu (mg/dL)	88	206
Lactates (mmol/L)	2,5	6,3
HCO3- (mmol/L)	32	27,3
cTCO2 (mmol/L)	33,4	28,7
BE ecf (mmol/L)	8,0	2,4
eSO2 (%)	76	59,4
Hb(g/dL)	9,1	10,4
AGap (mmol/L)	1,3	5,9

Annexe 30 : Gaz du sang veineux PC9

		Pre sterno	Pre CEC	CEC 1	CEC 2	Fin CEC	Fin Chir	T 3- 5h	T 5- 7h	T 7- 12h	T 12- 14h	T16- 20h	T 20- 22h	T 22- 24h	T 24- 28h	T 28- 36h	T 2J	T 3J	T 6- 7J	T > 3 sem
PC1	Ht	33		28	32	33	37	36	30	30	32	29			25	23	18			33
	PT	74		54	64	60	66	62	58	56	58	60			60	64	66			78
PC2	Ht	34	33	28	-	28	38	-	40	-	-	-	22	23	24	19	16	24	22	30
	PT	70	74	62	-	62	62	-	66	-	-	-	59	60	60	59	62	70	84	72
PC3	Ht	39		35	31	37	40	-	34	31	35	33	30		30	30				
	PT	76		70	60	62	62	-	54	58	62	60	58		60	61				
PC4	Ht	35		30	30	29	35													
	PT	76		66	62	58	48													
PC5	Ht	33		25	33	29		38	34											
	PT	70		50	60	50		50	58											
PC6	Ht	35	33	26		33		30	35						32		26	26	25	
	PT	80	75	58		64		60	60						72		64	65	78	
PC7	Ht	33	34	27			36	32	32	32			29				30	25	21	
	PT	60	63	50			50	50	52	58			58				72	77	80	
PC8	Ht	42		31		45		45	53											
	PT	62		46		50		50	56											
PC9	Ht	33		24		32	35	31	25	26					24	19	22			
	PT	70		54		50	52	50	52	54					58	58	66			

Annexe 31 : Hématocrite (Ht) et protéines totales (PT) des PC

Remarque : pour les annexes suivantes documentant la diurèse : T₀ = temps de l'incision (laparotomie) en vue de la mise en place du cathéter urinaire.

T0=9h40	10h45	12h25	14h30	16h30	17h20	18h10	18h30	20h	22h	23h30	1h	3h	4h30	6h	7h	8h	10h	12h	13h	15h	18h	19h	20h	23h	2h
T-T0	1,08	2,75	4,83	6,83	7,67	8,5	8,83	10,33	12,33	13,83	15,33	17,33	18,83	20,33	21,33	22	24	26	27	29	32	33	34	37	40
Urine	800	250	250	80	600	600	250	500	500	450	410	300	600	400	600	850	1000	1000	750	750	600	650	600	520	960
Débit	11,5	2,3	1,9	0,6	11,1	11,2	11,7	5,2	3,9	4,7	4,2	2,3	6,2	4,1	9,3	19,7	7,8	7,8	11,6	5,8	3,1	10,1	9,3	2,7	5,0
DU	-	-	1,030	1,046	1,016	-	-	1,018	1,022	1,022	1,027	1,026	1,018	1,025	1,012	1,012	1,018	1,018	1,018	1,020	1,022	-	1,017	1,024	1,018
Furo				60mg															60mg						

T0=9h40	4h	6h	11h	13h	16h	20h	4h	8h	12h	18h	22h	9h	12h	13h	18h	22h	9h	20h	21h	8h	21h	>J7
T-T0	42	44	49	51	54	58	66	70	74	80	84	95	98	99	104	108	119	130	131	142	155	
Urine	>850	-	600	400	600	800	650	600	250	500	300	750	>250	1000	1000	400	700	600	500	600	950	880
Débit	6,6	-	1,9	3,1	3,1	3,1	1,3	2,3	1,0	1,3	1,2	1,1	1,3	15,5	3,1	1,6	1,0	0,8	7,8	0,8	1,1	0,5
DU	-	1,024	1,020	1,020	-	1,025	1,024	1,028	1,030	1,030	1,030	1,026	-	1,012	1,018	1,022	1,026	1,034	-	1,036	1,030	1,038
Furo																						

Annexe 32 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC1

T0=10h15	1h	1h	15h	1h	18h	2h	4h	8h	1h	1h	1h	1h	1h	2h	2h	4h	7h	9h	1h	1h	1h	8h	1h	1h	1h	2h	8h	1h	2h	8h	20h
T-T0	0,75	3,75	5	6,75	8,25	11,75	17,75	21,75	24	26	28	29	31	34	36	42	45	47	48	51	57	69	73	75	78	81	93	102	105	117	129
Urine	900	300	1650	900	1000	600	680	800	500	300	700	1300	3200	1000	3000	Spont	2000	0	500	600	600	spont	650	1000	3500	2000	2000	1000	4000	4000	200+
Débit	19,4	1,6	21,3	8,3	10,8	2,8	1,8	3,2	3,6	2,4	5,6	21,0	2,6	5,4	2,4	-	1,1	0	8,1	3,2	1,6	-	2,6	0,8	1,9	1,1	0,3	0,2	2,2	0,5	0,3
DU	1,045	-	1,012	1,012	1,016	-	-	1,020	1,022	1,034	1,018	1,012	1,022	1,018	1,020	-	1,024	-	1,017	0,999	1,025	1,032	1,032	1,035	1,032	1,035	1,038	1,036	1,028	1,032	1,038
Furo		50mg																													

Annexe 33 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC2 (spont = émission spontanée d'urines par voie naturelle)

T0=9h30	10h45	12h30	14h30	18h	21h	23h	2h	4h	14h
T-T0	1,25	3	5	8,5	11,5	13,5	16,5	18,5	28,5
Urine	800	100	1000	300	300	300	300	300	
Débit	9,9	0,9	7,7	1,3	1,5	2,3	1,5	2,3	
DU	1,034	1,038	1,014	1,017	1,020	P	1,016	-	
Furo		60mg				-	-		60+240

Annexe 34 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC3 (P = pigmenturie)

T0=9h45	10h45	12h45	13h35
T-T0	1	3	3,83
Urine	450	200	-
Débit	6,6	1,5	-
DU			
Furo			

Annexe 35 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC4

T0=9h45	10h45	13h30	14h30	15h30	17h	18h	19h
T-T0	1	3,75	4,75	5,75	7,25	8,25	9,25
Urine	200	250	900	800	900	500	400
Débit	2,7	1,2	12,2	10,9	8,1	6,8	5,4
DU	1,032	1,028	1,013	1,013	1,014	1,016	1,018
Furo							

Annexe 36 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC5

T0=10h15	12h15	15h10	15h45	16h45	19h	21h	23h	1h	8h	14h	16h	22h	8h	10h
T-T0	2	4,92	5,5	6,5	8,75	10,75	12,75	14,75	21,75	28	30	36	46	48
Urine	200	400	250	400	200	280	750	350	2620	380	300	400	800	180
Débit	1,3	1,8	5,8	5,4	1,2	1,9	5,0	2,3	5,0	0,8	2,0	0,9	1,1	1,2
DU	1,040	1,025	P	1,015	1,028	-	1,019	1,018	1,017	1,039	1,032	1,030	1,030	-
Furo	40mg													

Annexe 37 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC6

T0=9h40	10h45	13h	15h	17h	19h	21h	22h	23h	24h	8h	11h	12h	16h	16h bis	20h	8h
T-T0	1,08	3,33	5,33	7,33	9,33	11,33	12,33	13,33	14,33	22,33	25	26	30	30	34	46
Urine	150	800	700	350	400	850	500	200	200	2400	300	320	550	500	800	900
Débit	1,8	4,6	4,5	2,3	2,6	5,5	6,5	2,6	2,6	3,9	1,5	4,2	1,8	1,6	2,6	1,0
DU	1,038	-	1,015	1,016	1,018	1,013	1,010	1,010	1,010	1,012	1,015	1,017	1,014	1,008	1,014	1,020
Furo																

Annexe 38 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC7

T0=9h50	10h45	11h20	12h45	14h00	15h00	17h
T-T0	0,92	1,5		4,17	5,17	7,17
Urine	600	650		500	300	
Débit	8,6	14,6		2,5	4,0	0,0
DU	1,037	1,036		1,014	1,011	
Furo			40mg			

Annexe 39 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC8

T0=9h35	10h45	16h	18h	20h	22h	8h	16h	8h
T-T0	1,17	6,42	8,42	10,42	12,42	22,5	30,5	46,5
Urine	400	370	800	400	400	800	750	1200
Débit	4,4	0,9	5,2	2,6	2,6	1,0	1,2	1,0
DU	1,026	1,036	1,013	1,013	1,014	1,018	1,020	1,016
Furo								

Annexe 40 : diurèse, densité urinaire et traitement diurétique PC9

Lola DEBROISE

Conséquences biologiques et organiques de la circulation extracorporelle dans le cadre d'un remplacement de valve aortique chez le miniporc Yucatán

Biological and organic consequences of cardiopulmonary bypass in the context of aortic valve replacement in the Yucatan minipig

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 11/07/2024

RESUME

Cette étude s'inscrit dans un protocole de recherche plus large visant à récolter des données concernant un modèle de bioprothèse sur 9 miniporcs Yucatán, ce qui nécessite une intervention chirurgicale sous CEC avec un protocole similaire à celui réalisé chez les humains. La faisabilité chirurgicale d'une telle intervention chez les miniporcs malgré des difficultés propres à l'espèce confirme la viabilité de ce modèle. Malgré une difficulté de standardisation dans la prise de données du fait de la variabilité individuelle des miniporcs et de leur réaction à l'intervention, les données récoltées sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans la littérature chez l'humain. Elles montrent une hémostasie et une hémodilution contrôlées permettant un maintien de l'hématocrite à des valeurs satisfaisantes. De plus, chez les miniporcs ne présentant pas de complication, les signes d'inflammation et d'hypoperfusion restent modérés et régressent rapidement. Cependant, lors de décompensation, les paramètres cliniques et biologiques montrent notamment une insuffisance pulmonaire et rénale ainsi qu'un dépassement des systèmes de compensation avec l'installation d'un état de choc puis le décès. En l'absence de documentation des paramètres cliniques et biologiques des miniporcs soumis à une CEC dans la littérature, il n'est pas possible de vérifier la répétabilité de ces résultats indépendamment de certains facteurs propres de cette étude (opérateurs, machine à CEC, automates). Il serait intéressant de réaliser une étude des mêmes paramètres au cours d'une intervention chirurgicale différente pour pouvoir dissocier les effets de la CEC en elle-même des effets de l'intervention chirurgicale.

MOTS CLES :

- Étude expérimentale
- Porc miniature
- Yucatán
- Circulation extracorporelle
- Valve aortique
- Prothèse et implant
- Modèle animal
- Chirurgie
- Inflammation
- Hémostasie

DATE DE SOUTENANCE : 11/07/2024