

Université Bordeaux 2-Victor Segalen
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2010

Thèse n°3059

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par PELTAN Julien

Né le 24 Mai 1978 à Lormont

Le 22 Octobre 2010

**MISE AU POINT SUR LA CARDIOPLEGIE :
UNE ETUDE MONOCENTRIQUE COMPARANT
TROIS STRATEGIES DE CARDIOPLEGIE**

Directeur de Thèse

Mr le Professeur BARANDON

Jury

Mr X. ROQUES	Professeur	Président
Mr J.F. VELLY	Professeur	Juge
Mr P. DOS SANTOS	Professeur	Juge
Mr L. LABROUSSE	Professeur	Juge
Mr J. CALDERON	Docteur	Juge
Mr B. MARCHEIX	Docteur	Rapporteur

A mes grands-parents,

Je ne pourrai jamais assez vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui (mis à part mon sale caractère).

Vous m'avez transmis, entre autres, la curiosité, vos valeurs, la vertu du travail, le respect d'autrui et surtout l'amour de mon métier.

J'espère être digne de tout le soutien et l'amour que vous me donnez quotidiennement.

A Anne,

Anne, tu es plus une grande sœur qu'une tante pour moi. Tu as toujours été présente pour m'aider, m'écouter et me conseiller. Tu m'as transmis ta passion pour ton métier et montrer l'exemple à suivre. Merci pour tout. A François, merci pour ta générosité et ta joie de vivre.

J'apprécie profondément tous les moments que j'ai pu passé avec vous.

A mon filleul Louis, à mon cousin Jean, j'espère qu'un de vous prendra la relève pour perpétuer la tradition familiale...

A Thomas,

Malgré nos conflits d'enfance, tu comptes énormément pour moi. Je suis heureux et fier d'être ton grand frère.

A Pascal,

Merci pour ta gentillesse, pour mes premières parties de football alors que je marchais à peine et pour nos débats de haute volée sur le meilleur joueur du monde ou le meilleur film (les tontons flingueurs, bien entendu !).

A Marie,

Tu es venue éclairer une vie jusqu'alors un peu terne. Je te remercie de tout mon cœur pour ta patience, ton soutien de tous les instants et surtout pour le bonheur et l'amour que tu m'as apportés.

A Edouard,

La distance et le temps n'ont pas entaché l'amitié et la confiance que je te porte. Nous avons partagé beaucoup de chose tous les deux. Merci d'être là que ce soit pour les bons ou les mauvais moments. A Delphine, merci pour ta fraîcheur, ta gentillesse, ta bonne humeur et tes « blagounnettes ». Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A Thibaut,

Les moments partagés avec toi restent intacts dans ma mémoire (notre périple canaulais, ton scooter et ses pièces « en trop », les parties de belote, tes queues de poisson). Tu as toujours été présent lors des coups durs. Merci pour tout. Je te souhaite d'être le plus heureux possible avec ta « petite famille ».

A Ben,

Merci d'être comme tu es, avec tes défauts et les qualités qui vont avec. Nous avons vécu ensemble de nombreuses joies et déceptions, mais toujours avec un minimum de bonne humeur et de complicité. Ne change rien (enfin presque rien).

A Jean-Charles,

L'internat en ta compagnie n'a manqué de piments. Nos JVS et nos « pala » resteront gravés pour longtemps dans ma tête.

A Luc,

Nos 6 mois à Bayonne, nos sessions hivernales et ton RGO et l' « Incroyable Château Petrus ».

A Guillaume,

Nous avons dû refaire le monde plusieurs dizaines de fois (en attendant la reprise hémostatique). Vivement la prochaine fois...

A Arnaud,

A nos cafés, à nos staffs du vendredi, à Narbonne et son idyllique quartier plaisance où il fait bon vivre...

A Balou et Mehdi,

Pour « sûr », notre escapade mexicaine fut culturellement et humainement enrichissante.

A Alex,

Nos cafés philo du jeudi soir me manquent...

A Manu,

Sans D..., c'est toujours un plaisir de bosser et de discuter avec toi. Toi tu te prends pas pour le maire de la ville !

A Georges Clooney et ses cafés,

A Ronald et ses mets gastronomiques,

A Bill et ses « erreurs fatales » après 2h de travail non sauvegardé,

A notre directeur de thèse,

Mr le Professeur L. BARANDON

Nos premiers échanges remontent à notre premier semestre en salle de pause. Depuis, nous avons été votre interne à 2 reprises. Votre contact nous a permis de « grandir ». Votre rigueur, vos connaissances et votre enthousiasme nous ont montré la voie à suivre.

Vous nous avez montré la nécessité d'un questionnement et d'une remise en question permanente. Vous nous avez ouvert à la compréhension du « myocardial infarction » (particulièrement sa prononciation) et à la notion de travail en équipe.

Nous vous sommes reconnaissant de votre disponibilité constante, de votre patience et de votre générosité. Travailler avec vous est toujours un plaisir et un enrichissement.

Vous avez également été d'un soutien constant devant nos interrogations et nos doutes. Vous avez su nous mettre le « coup de pression » ou nous rassurer quand il le fallait pour que nous donnions le meilleur de nous-mêmes.

Vous êtes à l'origine de ce travail. Nous vous remercions pour l'immense aide de tous les instants que vous nous avez donné.

Merci pour tout ce que vous nous apportez.

A nos Juges,

Mr le Professeur J.F. VELLY,

Vous nous avez accueilli 2 fois dans votre service. Nous avons passé 2 semestres très enrichissants à vos côtés. Vous nous avez enseigné l'humilité. Votre expérience, votre sérénité et votre humour sont des exemples pour nous. Nous vous sommes profondément reconnaissant de juger notre travail.

Mr le Professeur L. LABROUSSE,

Nous avons eu le plaisir de jouir de votre pédagogie et de votre esprit novateur. Nous avons pu également avoir des débats passionnants sur la dégustation des huitres qui mériteraient quelques travaux pratiques. Nous vous remercions d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Mr le Professeur P. DOS SANTOS,

Nous vous sommes reconnaissant de votre présence dans notre jury. Votre expertise et votre disponibilité pour répondre à nos questions nous ont permis de mieux appréhender notre pratique quotidienne.

Mr le Docteur J. CALDERON,

Votre aide précieuse et vos conseils pertinents nous ont permis d'améliorer nos connaissances et d'orienter notre réflexion. Vous avez su, à maintes reprises, nous épauler dans les situations cliniques difficiles. Nous vous remercions pour votre rigueur, votre exemplarité et votre disponibilité. Nous vous sommes reconnaissant de votre participation à notre jury.

A notre rapporteur,

Mr le Docteur B. MARCHEIX,

La qualité de votre analyse et la justesse de vos remarques nous ont permis d'affiner notre réflexion. La rapidité de votre réponse nous a été d'une aide précieuse. Nous vous remercions d'avoir accepté d'être le rapporteur de notre travail.

A notre président,

Mr le Professeur X. ROQUES,

Vous nous avez accueilli dès le premier jour de notre apprentissage chirurgical. Depuis ce jour, notre désir de pratiquer la chirurgie cardiaque n'a fait que croître.

Nous vous portons une profonde admiration pour votre humilité, votre humanité et votre expérience. Vous nous avez appris à rester pragmatique dans toutes les situations et à placer le patient au cœur de nos préoccupations.

Votre ouverture d'esprit nous a démontré qu'un chirurgien ne peut se contenter de rester enfermé dans la sphère du domaine médical.

Nous sommes fier d'être votre élève et de bénéficier de vos qualités d'enseignement.

Nous sommes très honoré que vous ayez accepté de présider notre jury.

Table des matières :

I. Introduction.....	13
A. Naissance de la chirurgie cardiaque.....	13
1. Les premières CEC et leurs limites	13
2. La protection myocardique :.....	14
a) Techniques non cardioplégiantes.....	15
(1) Déclampage intermittent de l'aorte :.....	15
(2) Hypothermie de surface dite de Shumway :.....	15
(3) Perfusion coronaire non cardioplégique :.....	15
(4) Chirurgie coronaire à cœur battant :.....	16
b) Techniques cardioplégiantes.....	16
B. Problématique et objectifs :	16
II. Bases Fondamentales:.....	18
A. Rappels physiologiques:	18
1. Métabolisme énergétique cellulaire :	18
a) Les substrats énergétiques.....	18
(1) La glycolyse	18
(2) La β -oxydation des acides gras.....	20
b) Le rôle de la mitochondrie.....	22
(1) Le cycle de Krebs.....	23
(2) La chaîne respiratoire.....	25
c) Métabolisme énergétique cardiaque.....	27
d) Conclusion.....	27
2. Equilibre acido-basique.....	27
a) Notions d'acides et de bases.....	27
(1) Définitions	27
(2) Notion d'acide fort ou faible.....	28
b) Systèmes tampons.....	28
(1) Définition	28
(2) Les tampons biologiques.....	29
c) Conclusion.....	31
3. Thermorégulation	31
a) Retentissement sur le milieu intérieur.....	31
b) Conséquences cardiovasculaire.....	32
4. Particularités des cellules myocardiques	32
a) Potentiel de membrane et le potentiel d'action	32
b) Propriétés contractiles :	34
(1) Couplage excitation-contraction.....	34
(2) Contraction-relaxation	34
c) Conclusion.....	34
5. Physiologie de l'endothélium.....	35
a) Hétérogénéité morphologique et fonctionnelle.....	35
b) Régulation du tonus vasculaire.....	35
(1) Le monoxyde d'azote (NO)	35
(2) Prostacycline PGI_2	37
(3) Facteur hyperpolarisant endothélial EDHF	37
(4) Facteurs vasoconstricteurs.....	37
(5) Conclusion.....	37
c) Interactions avec les cellules circulantes.....	37
(1) Molécules d'adhérences	38
(2) Diapédèse leucocytaire.....	39

(3) Conclusion.....	40
B. Le syndrome d'ischémie-reperfusion : le primum movens.....	40
1. Conséquences physiopathologiques de l'ischémie :	41
a) Modification du métabolisme énergétique.....	41
(1) Glycolyse anaérobie.....	41
(2) Métabolisme lipidique.....	41
b) Perturbations électrolytiques.....	42
(1) Acidose intracellulaire.....	42
(2) Modifications des concentrations ioniques.....	42
(3) Altérations mitochondriales.....	42
(4) Effets sur l'expression génique.....	43
2. Conséquences physiopathologiques de la reperfusion :	43
a) Stress oxydatif.....	43
(1) Biologie des radicaux libres.....	43
(2) Système de défense contre les radicaux libres oxygénés :.....	46
(3) Conséquences cellulaires des radicaux libres :.....	47
(4) Rôle du monoxyde d'azote :.....	48
(5) Les radicaux libres au cours du syndrome d'ischémie-reperfusion :.....	48
(6) Conclusion.....	49
b) Inflammation.....	49
c) Dysfonction endothéliale.....	50
(1) Diminution de la production de monoxyde d'azote :.....	50
(2) Augmentation de la dégradation du monoxyde d'azote :.....	51
d) Dysfonction mitochondriale.....	51
C. La CEC et ses conséquences :	53
1. L'inflammation :	53
a) Réaction inflammatoire humorale :.....	53
b) Les réponses inflammatoires cellulaires :.....	53
2. Ischémie-reperfusion :	54
3. Conséquences métaboliques :	54
4. Hémodilution	54
5. Conclusion	54
III. Les cardioplégies : principes généraux :	55
A. Mécanisme d'action :	55
1. Arrêt électromécanique.....	55
a) Inhibition des canaux sodiques rapides.....	55
(1) Arrêt dépolarisé hyperkaliémique :.....	55
(2) Arrêt polarisé ou hyperpolarisé.....	56
b) Inhibition des mécanismes calcium dépendants.....	59
(1) Hypocalcémie.....	59
(2) Blocage direct des canaux calciques.....	59
(3) Inhibition directe des myofilaments par désensibilisation calcique.....	59
c) Inhibition de cibles cellulaires multiples.....	60
2. Lutte contre les lésions d'ischémie-reperfusion.....	61
a) Troubles acido-basiques :.....	61
b) Lutte contre l'œdème cellulaire :.....	62
c) Lutte contre le stress oxydatif :.....	62
d) Troubles énergétiques :.....	62
e) Limitation dysfonction endothéliale.....	63
B. Classification des solutés de cardioplégie.....	63
1. Solutions cristalloïdes	63
2. Solutions Sanguines.....	64
a) Caractéristiques.....	64
b) Limites.....	65
3. Principaux solutés cristalloïdes :	65
a) Custodiol® ou HTK.....	65
b) Plegisol®.....	66

c) Celsior®	67
d) Autres.....	67
C. Mode de délivrance :	69
1. Les différentes voies de délivrance	70
a) Voie antérograde	70
b) Voie rétrograde.....	73
(1) Techniques d'injection.....	73
(2) Avantages.....	74
(3) Inconvénients.....	75
c) Technique combinée : induction antérograde puis maintien par rétrograde.....	76
2. Caractéristiques de délivrance	77
a) Débits et pression de perfusion.....	77
b) Température.....	77
(1) Cardioplégie froide	78
(2) Cardioplégie chaude	79
c) Réinjection.....	81
(1) Intervalle.....	81
(2) Evénements nécessitant une réinjection.....	82
d) Place du monitoring.....	82
(1) Recommandations de HAS	82
(2) Que peut-on monitorer?.....	83
D. Moyens d'évaluation et de surveillance :	83
1. Paramètres d'évaluation	83
a) Paramètres cliniques :	83
(1) Paramètres per-opératoires	83
(2) Paramètres post-opératoires.....	84
b) Paramètres électrocardiographiques	84
(1) Troubles de la repolarisation	84
(2) Troubles de la conduction.....	84
(3) Troubles du rythme.....	85
c) Paramètres biochimiques :	85
(1) Troponines I et T	85
(2) Ck-MB	86
(3) BNP.....	87
(4) Autres marqueurs.....	87
d) Paramètres d'imagerie et leurs limites :	88
(1) Echocardiographie-Doppler.....	88
(2) IRM.....	89
(3) TDM.....	90
2. Critères d'évaluation	90
a) L'infarctus du myocarde.....	90
b) Les différentes formes de mauvaise protection myocardique.....	91
(1) La sidération myocardique	91
(2) Hibernation myocardique	92
IV. Stratégies de cardioplégie :	94
A. Choix du soluté et de la technique de cardioplégie :	94
1. Cristalloïde vs sang :	94
a) Mortalité et infarctus du myocarde per-opératoire.....	94
b) Syndrome de bas-débit post-opératoire.....	94
c) Paramètres biochimiques de souffrance myocardique.....	95
d) Autres critères d'évaluation.....	95
e) Limite : études peu fréquentes sur les chirurgies autres que les pontages	95
2. Sang chaud vs sang froid :	97
3. Antérograde versus rétrograde :	99
B. Particularités physiopathologiques liées au patient	100
1. Facteurs généraux :	100
a) Âge.....	100

b)	Athérosclérose.....	102
c)	Diabète.....	102
d)	HTA.....	103
e)	Pathologies rénales	104
2.	Facteurs myocardiques :	107
a)	Patients ischémiques	108
	Hypertrophie ventriculaire gauche.....	108
a)	Dysfonction ventriculaire gauche	109
3.	Effets des principaux médicaments :	111
a)	Bêtabloquants	111
b)	Inhibiteur calcique	112
c)	Axe rénine angiotensine.....	112
d)	Statines	113
e)	Antiagrégants.....	113
f)	Conclusion	114
C.	<i>Particularités physiopathologiques liées au type d'intervention :</i>	114
1.	Chirurgie élective	114
a)	Chirurgie pontages coronaires	114
b)	Chirurgie valvulaire aortique	115
(1)	Chirurgie de rétrécissement aortique	116
(2)	Chirurgie de l'insuffisance aortique.....	116
c)	Chirurgie Valvulaire mitrale.....	117
d)	Chirurgie valvulaire tricuspide.....	118
e)	Chirurgie de Redux.....	118
f)	Transplantation.....	119
2.	Chirurgie en Urgence	121
a)	Substratum physiopathologique	121
b)	Particularités en fonction des interventions	121
(1)	Dissections aiguës de l'aorte	121
(2)	Complications aiguës d'un IDM	122
(3)	Endocardite aigue.....	122
D.	<i>Devenir de la cardioplégie.....</i>	123
1.	Problématique.....	123
a)	Toxicité.....	123
b)	Volémie	123
c)	Ischémie-reperfusion : médiation humorale.....	124
2.	Moyens de limiter les conséquences systémiques.....	124
a)	Hémofiltration per-opératoire :	124
b)	Récupération.....	125
E.	<i>Reperfusion sanguine chaude.....</i>	125
F.	<i>Voies de recherche :</i>	127
1.	Préconditionnement ischémique.....	127
a)	principes	127
(1)	Tolérance ischémique	127
(2)	Tolérance de la reperfusion	128
b)	Mécanisme d'action	128
c)	Préconditionnement ischémique en clinique.....	129
2.	Post-conditionnement ischémique	130
a)	Principe.....	130
b)	Mécanisme d'action	130
c)	En pratique.....	132
V.	Etude clinique :	134
A.	<i>Introduction :</i>	134
B.	<i>Objectif : Comparaison des différentes stratégies de cardioplégie :</i>	134
C.	<i>Matériel et méthode :</i>	135
1.	Population étudiée :	135
2.	Procédure chirurgicale :.....	135

<u>3.</u> Critères d'évaluation:	135
<u>4.</u> Analyse statistique	135
<u>D.</u> Résultats :	136
<u>1.</u> Population	136
<u>2.</u> Paramètres chirurgicaux :	137
<u>3.</u> Résultats postopératoires :	138
<u>E.</u> Discussion	139
<u>VI.</u> Conclusion et perspectives.....	141
<u>VII.</u> Références.....	143
Annexes	159
<i>Annexe 1 : récapitulatif des principales études comparant les cardioplégies cristalloïdes et sanguines d'après Jacobs et al. (2008):</i>	<i>160</i>
<i>Annexe 2 : Récapitulatif des principales études comparant cardioplégies chaudes et et froides d'après Fan et al. (2010) :</i>	<i>165</i>
Serment d'Hyppocrate	166

Les maladies cardiovasculaires sont à l'heure actuelle la première cause de mortalité dans les pays développés. Un grand nombre des patients présentant une pathologie cardiaque est éligible à une intervention chirurgicale afin d'améliorer leur symptomatologie ou leur pronostic.

Malgré le progrès des techniques non invasives, plus de 37000 interventions de chirurgie cardiaque (environ 15000 pontages coronaires et environ 18000 gestes de chirurgie valvulaire) ont été réalisées en France en 2008.

La nécessité d'une interruption du flux coronaire durant le clampage aortique pour la réalisation du geste aboutit à un paradoxe : le chirurgien cardiaque impose des conditions délétères représentées par une phase d'ischémie suivie d'une reperfusion au myocarde pathologique alors que son geste se doit d'être bénéfique.

Le développement des stratégies de protection myocardique a permis l'émergence de la chirurgie cardiaque. L'évolution du concept protection myocardique a rendu possible la réalisation d'interventions de plus en plus longues et complexes. La mortalité est ainsi passée de plus de 65% au début de la chirurgie cardiaque à moins de 5% à l'heure actuelle.

La stratégie de protection myocardique la plus employée actuellement est la cardioplégie, technique récente et complexe en perpétuelle évolution.

La compréhension de la problématique posée par celle-ci est nécessaire pour proposer aux patients des stratégies de protection de plus en plus efficaces. En effet, l'évolution démographique amène à prendre en charge des patients présentant des risques opératoires de plus en plus importants nécessitant une optimisation constante de la protection myocardique. Celle-ci reste un élément déterminant du succès d'une intervention, tant du point de vue per que post-opératoire.

I. Introduction

A. Naissance de la chirurgie cardiaque

1. Les premières CEC et leurs limites

La connaissance de l'histoire est une base fondamentale pour comprendre le présent et les concepts qui l'animent. Un historien français, Antoine Prost, dit ainsi : « *Si nous voulons être les acteurs responsables de notre propre avenir, nous avons d'abord un devoir d'histoire* ». Il est assez aisé d'appliquer cette pensée au domaine de la médecine et de la recherche. En effet, pour appréhender pleinement les enjeux de ce travail et les perspectives qui en découlent, il est nécessaire de se pencher sur le passé.

La chirurgie cardiaque est une spécialité très récente dans la grande famille de la Médecine. Alors que les premiers « gestes chirurgicaux » ont été pratiqués au cours la Préhistoire (des trous de trépan ont été retrouvés sur des crânes fossiles d'hommes préhistoriques), les premières interventions de chirurgie cardiaque n'ont été réalisées qu'au milieu du vingtième siècle.

La première révolution se produit en 1896 lorsque REHN, chirurgien à Frankfort, rapporte le succès qu'il a obtenu en suturant une plaie du ventricule droit. A cette époque, encore baignée par une influence forte des dogmes religieux, on pense toujours que le cœur est le siège de l'âme et des sentiments et qu'aucun geste n'est envisageable. Durant la même période, la cardiologie se développe à grande vitesse avec la description de nombreuses pathologies tant d'un point de vue anatomique que symptomatologique, particulièrement dans le domaine des cardiopathies congénitales et valvulaires. Certaines lésions décrites semblent accessibles à une correction chirurgicale mais se pose alors un problème technique majeur : il est difficile de réaliser un geste sur un organe battant, rempli de sang et responsable de la perfusion des différents organes.

Pour contourner cet obstacle, les premières interventions spécifiques se déroulent à « cœur fermé » : en 1938, Robert Gross réalise la première ligature de canal artériel perméable avec succès. De même, en 1944, Clarence Crafoord réalise la première résection de coarctation de l'aorte en Suède. Malgré ces progrès, le champ d'application de la chirurgie cardiaque se limite à intervenir « autour du cœur ». La nécessité de réaliser des interventions à « cœur ouvert » se fait de plus en plus pressante et l'on comprend qu'il faut développer un système permettant de « court-circuiter » l'ensemble formé par le cœur et les poumons, tout en assurant leur fonction.

Dès 1812, J.C. Le Gallois, physiologiste français, publie le résultats de ses travaux sur la perfusion de sang dans les carotides de lapins décapités et évoque qu'une perfusion artificielle dans un organe pourrait préserver sa fonction¹. Pourtant, il faudra attendre plus d'un siècle pour voir appliquer ce principe chez l'homme, en chirurgie cardiaque. Les nombreux travaux expérimentaux, réalisés depuis la publication de Le Gallois, vont permettre l'émergence du concept de circulation extracorporelle et surtout ses applications. Ainsi, en 1951, les équipes de Minneapolis et Turin réalisent les premières interventions de chirurgie cardiaque sous CEC qui se soldent par des échecs.

Il faut attendre 1953 pour voir le premier succès grâce à Gibbon qui réalise la première cure de communication inter-auriculaire sous CEC. De nombreuses autres tentatives vont alors suivre avec plus ou moins de succès et rapidement un nouvel obstacle va apparaître.

En effet, la CEC permet de court-circuiter le cœur tout en assurant la perfusion des autres organes, d'où la nécessité de réaliser des gestes rapides et simples pour limiter l'ischémie myocardique et ses conséquences.

L'observation d'une forte mortalité lors de réparations complexes et longues (supérieure à 65 %) a permis de faire émerger la nécessité d'une protection myocardique durant l'intervention.

La première technique employée fut l'hypothermie profonde générale permettant des temps de clampage aortique suffisamment longs pour réaliser des gestes plus complexes².

Le principal problème rencontré au décours de ces interventions était l'apparition du *stone heart* qui se caractérisait par une contraction irréversible du cœur lors de la reperfusion. Pour résoudre ce problème, le concept d'arrêt électif du cœur fut introduit par Melrose : c'est la première description de la cardioplégie³.

Toutefois, l'emploi de son protocole était associé à la mort d'un certain nombre de patients qui mit l'utilisation de ce concept entre parenthèse. Bretschneider continua cependant de développer son propre soluté de cardioplégie et l'utilisa à grande échelle avec de bons résultats⁴. Durant les années 70, leur publication amena d'autres équipes à développer des solutés de cardioplégie de type cristalloïdes avec également de bons résultats.

Buckberg et ses collaborateurs développèrent par la suite, vers la fin des années 70, les premières cardioplégies sanguines. Aujourd'hui, la cardioplégie sanguine est la plus utilisée dans le monde⁵.

Au cours du développement de la chirurgie cardiaque, la cardioprotection est apparue comme la principale problématique à résoudre. En effet, le paradoxe de la chirurgie cardiaque est lié au fait que le chirurgien cardiaque est obligé de faire souffrir le cœur durant l'arrêt cardioplégique alors que son but principal est d'améliorer ce cœur pathologique par son geste. Toute l'évolution et tous les progrès dans le domaine de la cardioprotection se sont efforcés d'améliorer pas à pas la cardioprotection. Les résultats concernant la mortalité per-opératoire ont donc subi au cours des dernières décennies une chute spectaculaire passant de plus de 60 % à moins de 5 %.

La problématique de la protection myocardique en 2010 reste inchangée. La compréhension des mécanismes de cardioprotection et de lésions survenant lors de l'ischémie et de la reperfusion sont la base fondamentale pour comprendre les armes et stratégies dont dispose le chirurgien cardiaque.

2. La protection myocardique :

Le principe de la protection myocardique est de limiter la souffrance myocardique en luttant contre les conséquences d'une ischémie trop longue et contre les lésions apparaissant lors de la reperfusion.

Ces techniques se divisent en deux groupes : les techniques non cardioplégiantes et les techniques cardioplégiantes.

a) Techniques non cardioplégiantes

Ces techniques ont été largement employées avant l'avènement de l'arrêt cardiaque électif. Elles se basent sur un maintien de l'activité contractile myocardique. Un certain nombre de ces techniques sont tombées en désuétude devant leur infériorité manifeste par rapport aux techniques cardioplégiques.

(1) Déclampage intermittent de l'aorte :

Le principe de cette technique est de faire subir de courtes périodes d'ischémie myocardique lors du clampage aortique suivies de quelques minutes de reperfusion pour permettre au myocarde de récupérer de la période d'ischémie. La période d'ischémie maximale est fonction de la température. Ainsi, en normothermie, on considère que la période d'ischémie maximale est de 5 minutes suivies de 3 minutes de reperfusion ; à 28°C, la période d'ischémie conseillée est de 13 minutes pour une reperfusion de 3 minutes ; en hypothermie profonde (inférieure à 17°C), on peut considérer que le temps d'ischémie peut être à plus de 30 minutes sans inconvénient.

Cette technique nécessite de ne pas ouvrir l'aorte et de ce fait, ne pas être utilisée pour toutes les interventions.

Cette méthode a été largement pratiquée dans le passé pour la chirurgie mitrale mais a été supplantée par l'avènement des techniques cardioplégiques qui s'avèrent plus efficaces. En chirurgie coronaire, cette technique a prouvé sa sécurité et son efficacité, même chez les patients à hauts risques. Elle néanmoins reste peu développée du fait des contraintes techniques. La réalisation de l'anastomose ne doit pas dépasser les 10 minutes pour éviter les risques d'infarctus per-opératoire. De plus, la nécessité de multiples clampages aortiques sur des aortes fréquemment athéromateuses n'est pas sans risque, en particulier embolique.

(2) Hypothermie de surface dite de Shumway :

Cette technique a été développée par Shumway afin d'utiliser la capacité de protection du myocarde de l'hypothermie et ainsi permettre d'allonger le temps d'ischémie. Le principe est de réfrigérer le péricarde et le myocarde grâce à un liquide glacé de 4°C en perfusion constante. Le cœur arrête ainsi son activité mécanique au niveau macroscopique (il persiste une fibrillation infra-clinique). Elle présente cependant un certain nombre de limites.

En effet, il est nécessaire d'immerger complètement le myocarde pour assurer son efficacité et cette immersion peut s'avérer délicate voire impossible, lors de la réalisation de certains gestes chirurgicaux, notamment lors des pontages coronariens. De plus, cette hypothermie de surface entraîne un gradient de température avec une difficulté à refroidir correctement les couches sous-endocardiques, notamment sur les myocards hypertrophiques. Cette méthode a également été impliquée dans les lésions des nerfs phréniques responsables de parésies ou de paralysies diaphragmatiques entraînant des conséquences post-opératoires néfastes.

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

(3) Perfusion coronaire non cardioplégique :

Le principe de cette technique se base sur l'utilisation de la perfusion antérograde continue ou simultanée antérograde et rétrograde normothermique, normokaliémique pour la chirurgie valvulaire. Outre les contraintes liées à la perfusion continue et au cœur battant, certaines

études expérimentales sur cœur hypertrophié mettent en garde contre la perfusion simultanée qui détériorerait le métabolisme énergétique et l'oxygénation myocardique ⁶.

(4) Chirurgie coronaire à cœur battant :

N'utilisant aucune protection myocardique stricto sensu, elle se base sur l'hypothèse que la chirurgie dite classique avec CEC arrêt cardioplégique pouvait engendrer ou aggraver une dysfonction myocardique par l'ischémie globale résultant du clampage aortique et par la réponse inflammatoire liée à la CEC (Cf. chapitre II.C p.53)

La chirurgie à cœur battant n'engendre donc qu'une ischémie régionale induite par l'occlusion du vaisseau coronaire considéré. On peut limiter celle-ci par l'emploi d'un shunt intrac coronaire. D'excellents résultats cliniques sont obtenus en chirurgie coronaire à cœur battant sans que l'on puisse démontrer une différence statistiquement significative en termes de mortalité ou d'évènements cardiovasculaires majeurs post-opératoires ⁷. Il semble toutefois que cette technique puisse donner de bons résultats chez les patients à haut risque ^{8,9}

Cependant, dans certains cas, cette stratégie est impossible car mal tolérée hémodynamiquement lors de la luxation du cœur pour atteindre le réseau marginal ou car les conditions chirurgicales le nécessitent. Une stratégie « intermédiaire », sous CEC mais sans clampage aortique, peut être considérée. Cela élimine l'élément ischémique potentiel lié au clampage aortique tout en permettant de maintenir une stabilité hémodynamique lors des manipulations cardiaques pour exposer les vaisseaux.

b) Techniques cardioplégiantes

Elles correspondent à un ensemble de techniques dont l'effet protecteur se base sur l'arrêt électromécanique du cœur permettant de tolérer un certain temps d'ischémie. Elles ont révolutionné la protection myocardique.

Nous les détaillerons au cours de notre exposé.

B. Problématique et objectifs :

La cardioplégie, définie comme l'arrêt électromécanique du cœur, est la stratégie de cardioprotection la plus utilisée en chirurgie cardiaque.

Les techniques de cardioplégie sont multiples et l'on peut schématiquement distinguer plusieurs axes opposant différentes écoles. Un des principaux débats concerne le type de soluté de cardioplégie à employer : une solution cristalloïde ou une solution sanguine. De même, le choix de la température de la cardioplégie oppose également de nombreux auteurs tout comme la voie de délivrance.

La population de patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque est hétérogène. Un grand nombre de pathologies ou de facteurs de risques entraîne des perturbations physiopathologiques modifiant la réaction des cardiomyocytes aux situations de stress, en particulier l'ischémie. Elles auront donc des répercussions directes et indirectes sur l'efficacité de la cardioplégie.

On peut également remarquer que l'utilisation de la cardioplégie, sous tous ses aspects, est très variable d'un centre à l'autre.

Le but de ce travail est donc de proposer un décryptage des problématiques touchant la cardioplégie.

Devant l'ampleur du sujet, la notion d'exhaustivité est d'emblée exclue et nous nous efforcerons d'essayer de clarifier les points essentiels.

Il est ainsi nécessaire de s'intéresser à la physiologie du cardiomyocyte normal et aux modifications physiopathologiques de celui-ci en fonction du patient et de ses pathologies.

On ne peut également comprendre la problématique de la cardioplégie sans comprendre et s'intéresser au syndrome d'ischémie-reperfusion. Les mécanismes des lésions qu'il induit sont les cibles de la cardioplégie expliquant la complexité de la composition de celle-ci.

La littérature fleuve sur le sujet nécessite également une mise au point afin d'appréhender le rationnel d'utilisation des cardioplégies.

Nous présenterons également une étude monocentrique rétrospective portant sur des patients ayant bénéficié de pontages coronariens comparant trois stratégies de cardioplégie différentes afin d'essayer de dégager la meilleure stratégie possible. Cette grande complexité de la cardioplégie pousse à s'interroger sur la pertinence d'une homogénéisation des pratiques : doit-on proposer une cardioplégie « à la carte ou au menu » ? En effet, une cardioplégie « au menu », adaptable dans toutes les conditions, avec de bons résultats, est-elle envisageable ? Ou, est-il nécessaire de proposer une cardioplégie « à la carte » s'adaptant à chaque malade, à chaque intervention ? Enfin, la banalisation de la pratique de la cardioplégie au bloc opératoire et certains concepts semblent dogmatiques nécessitant d'identifier et de remettre en question certaines idées reçues.

II. Bases Fondamentales:

A. Rappels physiologiques:

1. Métabolisme énergétique cellulaire :

La production d'énergie est une nécessité pour toute cellule pour maintenir sa structure, pour synthétiser des protéines, pour se diviser... Tous ces processus sont dits actifs, ils obéissent aux principes de la thermodynamique : la cellule doit maintenir l'intégrité de ses structures alors que tout système tend spontanément vers une augmentation de l'entropie (usuellement assimilée au désordre). Il lui faut donc produire un substrat énergétique pour assurer sa survie : l'adénosine triphosphate ou ATP.

a) Les substrats énergétiques

Avant de s'intéresser aux moyens de production de l'énergie par la cellule, il est nécessaire de savoir avec quelle matière première celle-ci va être produite. Comme aurait dit Lavoisier, un des pères de la chimie moderne, « rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme ».

Dans le cadre de notre exposé, une des principales problématiques rencontrées, reste la production d'ATP et l'approvisionnement de la cellule myocardique en substrats énergétiques. Les cellules humaines sont capables de métaboliser différents types d'éléments que nous allons détailler.

(1) La glycolyse

La glycolyse (ou voie de dégradation du glucose) est un processus universel de production d'énergie à partir du sucre que l'on retrouve dans toutes les cellules, probablement vieux de 3 milliards d'années¹⁰. Le glucose, qui en est le principal substrat, est dégradé en 2 molécules de pyruvates dans des conditions totalement anaérobies. Ce dernier étant ensuite, selon les conditions, réduit en lactate ou intégré dans le cycle de Krebs que nous détaillerons plus tard.

Toutes les étapes de la glycolyse sont intracytoplasmiques mais certaines enzymes sont ancrées dans la membrane mitochondriale ce qui place la mitochondrie comme cible des solutés de cardioplégie.

(a) Les étapes de la glycolyse

Le glucose entre dans la cellule par diffusion facilitée au travers d'un transporteur membranaire qui peut être stimulé par l'insuline notamment.

La première étape est la phosphorylation du glucose par une *hexokinase* et entraîne la consommation d'une molécule d'ATP. Le glucose-6-phosphate (G6P) ainsi produit ne peut plus diffuser en dehors de la cellule.

Dans un deuxième temps, une isomérase transforme le G6P en fructose-6-phosphate (F6P). Il est à noter que le fructose peut également entrer dans la glycolyse à ce niveau comme par exemple dans les spermatozoïdes où il est le principal substrat énergétique.

Ensuite la *phosphofructokinase* consomme une nouvelle molécule d'ATP pour produire du fructose-1,6-diphosphate. Cette dépense énergétique va permettre l'action d'une aldolase afin de cliver cette molécule en deux molécules à trois carbones : le dihydroxyacétone-phosphate et le phosphoglyceraldéhyde.

Ce dernier est réduit par le NAD^+ pour aboutir ainsi à la formation de 1,3-diphosphoglycérate.

Se forme ensuite une molécule d'ATP lors de la transformation en 3-phosphoglycérate. Puis les actions successives de la *phosphoglycérate mutase* et d'une *énolase* entraînent la formation de phosphoénolpyruvate.

Enfin, la *pyruvate kinase* permet la formation du pyruvate et d'une molécule d'ATP.

L'ensemble des voies de la glycolyse est représenté dans le schéma ci-dessous :

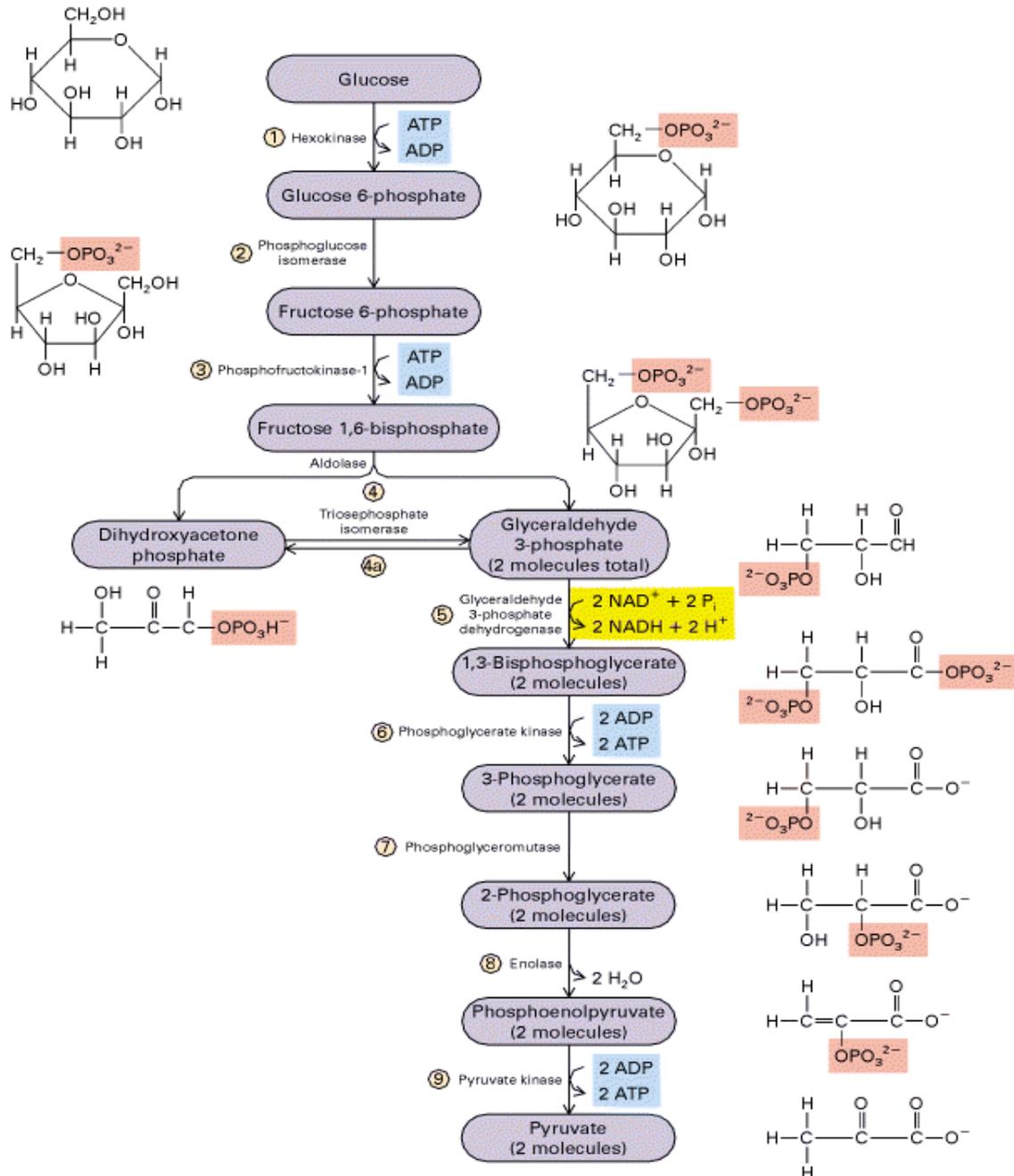


Figure 1 : étapes de la glycolyse

(b) Régulation de la glycolyse

Comme toutes les voies métaboliques, la glycolyse est régulée de façon à assurer un fonctionnement cellulaire adapté au besoin énergétique.

L'activité de la phosphofructokinase est stimulée par la présence de fortes concentrations d'adénosine diphosphate (ADP) ou monophosphate (AMP) qui témoignent de la baisse des réserves énergétiques cellulaires.

D'autre part, l'action de la *pyruvate kinase* est freinée par la présence d'une forte concentration d'ATP. Cependant, les stocks d'ATP diminuant rapidement, un rétrocontrôle négatif ne peut se fonder uniquement sur la quantité intracellulaire de substrat hautement énergétique comme l'ATP. C'est pourquoi l'activité de la *phosphoglycérate kinase* est régulée principalement par la présence de son substrat, l'ADP. Si la cellule est fortement pourvue en énergie et donc pauvre en ADP, l'activité de cette enzyme est fortement diminuée, ralentissant ainsi la glycolyse. Ce contrôle fondé sur la concentration en ADP présente est un point clé dans la régulation de cette voie métabolique¹¹.

(c) Bilan de la glycolyse

La réaction globale de la glycolyse est donc :



La glycolyse permet donc la formation de deux molécules de pyruvate à partir d'une molécule de glucose et une partie de l'énergie du glucose est rendue disponible pour la cellule sous forme de deux molécules d'ATP. La plus grande partie de l'énergie reste cependant stockée dans le pyruvate qui va pouvoir entrer dans la mitochondrie en condition aérobie ou être réduit en lactate en condition anaérobie.

(2) La β -oxydation des acides gras

Chez les vertébrés, les lipides fournissent environ 40% de l'énergie lorsqu'ils sont soumis à un régime normal. Chez les animaux soumis au jeûne ou en hibernation ou chez les oiseaux migrateurs, ils constituent la seule source d'énergie. Les triglycérides représentent une des formes de mise en réserve de l'énergie hautement concentrée. Ceci est lié au fait qu'ils sont mis en réserve pratiquement sous forme anhydre alors que les glucides et les protéines sont liés à l'eau. Ces lipides sont essentiellement stockés dans le cytoplasme des cellules adipeuses qui sont spécialisées dans leur synthèse. Ils sont véhiculés par le sang vers les sites d'utilisation.

La séquence de réactions dans laquelle ils sont impliqués débute par une hydrolyse enzymatique par les lipases, puis par une dégradation préparatoire appelée β -oxydation, avec transformation des acides gras (AG) en acétyl-CoA qui alimente ensuite le cycle de Krebs que nous verrons plus loin.

(a) Entrée et activation des AG

Pour être oxydés, les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) doivent d'abord être activés. Dans la mitochondrie, le groupement *acyl* est transféré sur le coenzyme A (CoA) dans l'espace inter-membranaire, puis transporté dans la matrice par la navette *acyl-carnitine* à travers la membrane mitochondriale interne. Les acides gras à courte chaîne peuvent être transportés directement dans la matrice mitochondriale pour y être activés.

Sous la forme d'*acyl-CoA*, les acides gras à longue chaîne ne peuvent traverser la membrane mitochondriale interne. Leur passage est facilité par la *carnitine*. La réaction est catalysée par l'*acyl-carnitine transférase 1* (ACT1) située sur la face externe de la membrane interne. L'*acyl-carnitine* et le CoA sont ainsi libérés dans l'espace inter-membranaire.

L'*acyl-carnitine* traverse la membrane mitochondriale grâce à l'action d'une *acyl-carnitine translocase*.

Dans la matrice mitochondriale le radical acyl est retransféré sur le CoA. La réaction est catalysée par l'*acyl-carnitine transférase 2* (ACT2), située sur la face matricielle de la membrane interne. L'acyl-CoA ainsi reconstitué devient le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale.

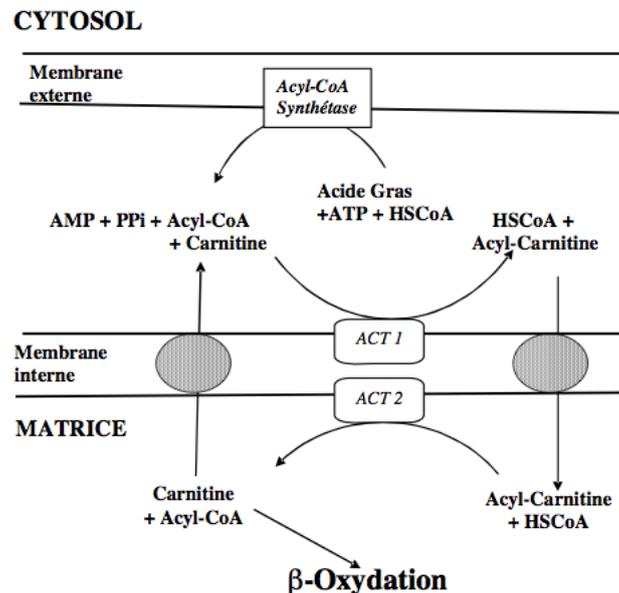


Figure 2 : Activation et transport des acides gras

(b) Les étapes de la β-oxydation

La séquence des réactions se déroule en 4 étapes, appelée tour. Pour un acide gras à $2n$ carbones, $(n-1)$ tours sont nécessaires pour son oxydation complète en n acétyl-CoA¹².

Un tour de cycle correspond à l'intervention de multiples enzymes sur une molécule d'AG.

A la fin de chaque tour, on obtient la synthèse de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH à l'intérieur de la matrice. Dans le cas d'un acide gras à $(2n+1)$ carbones la β-oxydation de l'acide conduit à la libération de $(n-1)$ acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA.

(c) Bilan

Le bilan de la dégradation d'un acide gras par β-oxydation est résumé dans le Tableau 1

Nombre de carbones	2n Carbones	(2n+1) Carbones
Coût de l'activation	2 liaisons phosphates	2 liaisons phosphates
Produits de la β-oxydation	(n-1) FADH ₂	(n-1) FADH ₂
	(n-1) NADH, H ⁺	(n-1) NADH, H ⁺
	n Acétyl-CoA	(n-1) Acétyl-CoA
		1 propionyl-CoA

Tableau 1 : bilan de la β-oxydation

Il n'y a donc pas, contrairement à la glycolyse, production directe d'ATP, mais production de composés riches en énergie qui seront convertis en ATP par la chaîne respiratoire. Toutefois, il existe la production de composés qui représentent des réserves d'énergie utilisable par des complexes enzymatiques composant le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire pour la synthèse d'ATP sur un mode oxydatif.

Le glycérol, issu de l'hydrolyse des triglycérides ou des phospholipides, peut être réutilisé comme précurseur de la synthèse des lipides ou du glucose (néoglucogenèse) ou suivre la voie de la glycolyse.

(d) Régulation

Par souci de clarté, nous ne nous intéresserons qu'à la régulation au niveau des cardiomyocytes.

L'acyl-CoA entre dans la mitochondrie grâce à la « navette carnitine ». Le myocyte, ne contrôlant pas finement l'entrée des AG, dispose d'un système élaboré de régulation de l'entrée d'acyl-CoA dans la mitochondrie. En cas de β -oxydation excessive, l'acétyl-CoA en excès est libéré dans le cytoplasme où il est transformé en malonyl-CoA par l'*acétyl-CoA carboxylase*. L'augmentation du malonyl-CoA inhibe l'activité de l'ACT1 et donc diminue la β -oxydation. Ce système est particulièrement impliqué dans les perturbations du métabolisme énergétique lors d'une ischémie comme nous le verrons plus loin.

b) Le rôle de la mitochondrie

Chez l'homme, la voie de production finale des substrats énergétiques est dite aérobie, c'est-à-dire grâce à l'utilisation des propriétés de l'oxygène. En effet, l'évolution a permis aux cellules de tirer partie des capacités oxydatives de l'oxygène pour produire de l'énergie avec un rendement bien supérieur au métabolisme anaérobie.

La clé de voute de ce système de production est la mitochondrie où l'on retrouve les enzymes impliquées dans le cycle de Krebs, et la chaîne enzymatique responsable de la dernière étape de production appelée phosphorylation oxydative.

La mitochondrie a une structure particulière qu'il convient de rappeler. Elle possède deux membranes : la membrane externe, qui est lisse et perméable à de nombreuses molécules, et la membrane interne, qui est rugueuse et moins perméable. Cette dernière possède de nombreux transporteurs pour le pyruvate, les acides gras, l'ADP ou l'ATP. C'est à sa surface que l'on retrouve les complexes protéiques de la phosphorylation oxydative. La mitochondrie est au centre des perturbations lors d'une ischémie du fait de la nécessité d'un apport constant et suffisant d' O_2 pour assurer son fonctionnement. La compréhension de son fonctionnement est donc une des bases permettant d'appréhender les principes d'action des cardiopathologies.

L'espace intermembranaire, comme son nom l'indique, se situe entre ces deux membranes alors que l'espace délimité par la membrane interne s'appelle la matrice mitochondriale.

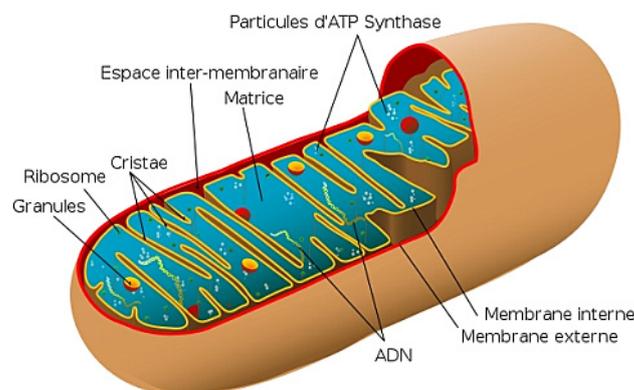


Figure 3 : structure de la mitochondrie

(1) Le cycle de Krebs

(a) Les différentes étapes

Ce cycle, également appelé cycle de l'acide citrique, est une série de réactions enzymatiques qui ont un rôle central dans la respiration cellulaire de toutes les cellules qui utilisent l'oxygène. Il se déroule dans la matrice mitochondriale. Chez les organismes aérobies et en présence d'oxygène, le pyruvate est complètement oxydé grâce à un processus cyclique : le cycle de Krebs. Sa description a valu le prix Nobel de Médecine à Hans Adolf Krebs en 1953¹³.

Le pyruvate produit par la glycolyse peut rentrer dans la mitochondrie car les deux membranes de celle-ci lui sont perméables. Sur la membrane interne, il existe un co-transport pyruvate- H^+ permettant l'entrée du pyruvate dans la matrice, en utilisant le gradient de protons créé lors la phosphorylation oxydative. Ainsi l'entrée du pyruvate dépend de la concentration de protons qui est le résultat du métabolisme oxydatif dont le point de départ est le pyruvate. On entrevoit ici un des processus de régulation de la production énergétique et donc une cible potentielle pour les cardioplégies.

La première étape consiste en la transformation du pyruvate en acétyl coenzyme A (acétyl-CoA) par l'intermédiaire du complexe protéique de la *pyruvate déshydrogénase* (PDH). C'est une réaction de décarboxylation oxydative au cours de laquelle un CO_2 est dégagé et un NAD^+ oxydé.

La véritable entrée dans le cycle s'effectue à partir de l'acétyl-CoA. Ce dernier va réagir avec l'oxalo-acétate pour former du citrate et régénéré le CoA.

Le citrate va d'abord être transformé en isocitrate par l'*aconitase*, l'enchaînement d'une décarboxylation et d'une oxydation aboutit pour aboutir à la formation de l' α -cétoglutarate et de NADH.

L' α -cétoglutarate subit alors une décarboxylation oxydative sous l'action de l' *α -cétoglutarate déshydrogénase* pour produire du succinyl-CoA, du CO_2 et de NADH.

Au cours de l'étape suivante, la production de succinate va permettre la production d'une molécule d'ATP par clivage de la liaison riche en énergie avec le CoA.

Le succinate va alors être réduit en fumarate et permettre la formation de $FADH_2$ grâce à l'action de la *succinate déshydrogénase*. Cette enzyme est intégrée dans la membrane interne mitochondriale et sera engagée dans la chaîne respiratoire que nous verrons plus loin.

Les étapes suivantes vont permettre la régénération de l'oxalo-acétate pour « boucler » le cycle.

Les différentes réactions chimiques impliquées dans le cycle de Krebs sont résumées dans le schéma ci-dessous.

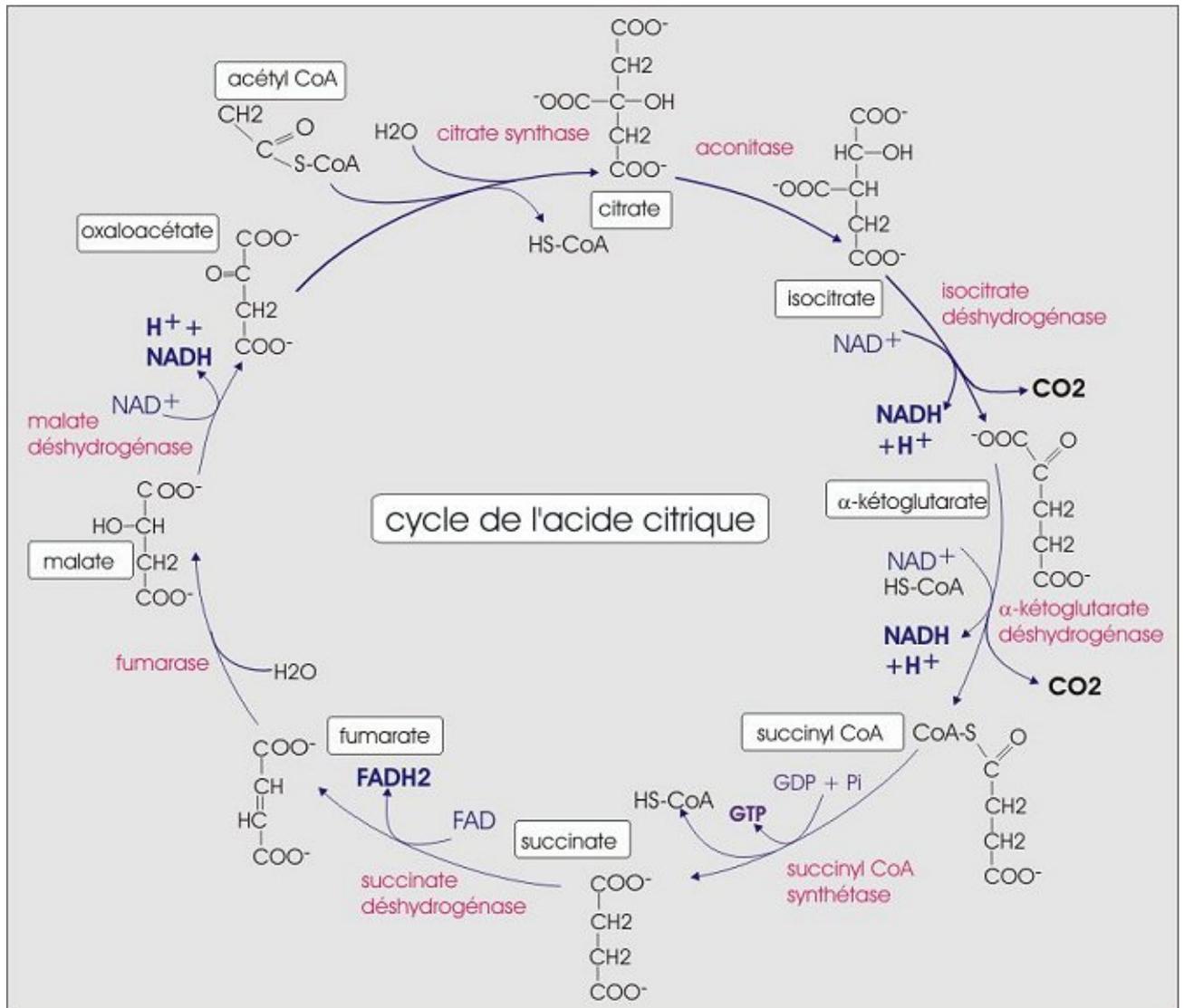


Figure 4 : Cycle de Krebs

(b) Régulation

Afin d'assurer une production énergétique adaptée à l'activité de la cellule, le cycle de Krebs est régulé par le niveau relatif des différents marqueurs d'énergie de la cellule, notamment le rapport entre coenzymes oxydés et coenzymes réduits.

La production d'acétyl-CoA est principalement déterminée par l'activité de la PDH. Ce complexe peut être inactivé par phosphorylation quand le niveau d'ATP intramitochondrial est élevé. A l'opposé, son activité est stimulée par la présence de NAD⁺, d'AMP et de CoA.

Le ratio NADH/NAD⁺ régule plusieurs déshydrogénases du cycle. Ceci permet de calquer la production énergétique au niveau de réserve de la cellule.

(c) Bilan énergétique du cycle de Krebs

Le cycle de Krebs permet donc la production directe de 2 ATP. Les coenzymes NAD et FAD quittent le cycle sous forme réduite et constituent une réserve d'énergie qui sera utilisée ensuite lors de la phosphorylation oxydative. On remarque également que le cycle produit 2CO₂ et qu'il n'y a pas besoin d'oxygène.

Au total, pour 2 pyruvates obtenus à partir d'une molécule de glucose on obtient :



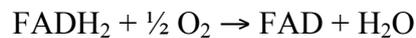
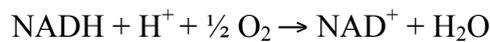
(2) La chaîne respiratoire

La chaîne respiratoire est constituée d'un ensemble complexe de protéines membranaires de la mitochondrie des cellules eucaryotes qui servent à réoxyder les coenzymes NADH et FADH₂ qui ont été réduits en particulier au cours du cycle de Krebs. Cette réoxydation s'accompagne de la création d'un gradient transmembranaire de protons. Ce gradient est une forme de stockage de l'énergie contenue dans les coenzymes, qui dérive elle-même de l'énergie contenue dans les molécules dégradées au cours du catabolisme¹⁴. Le gradient de proton va servir à fabriquer de l'ATP au niveau de l'*ATP synthase*, une protéine membranaire mitochondriale. Ce mécanisme de phosphorylation oxydative a été découvert par Peter Mitchell, ce qui lui a valu le prix Nobel de chimie en 1978. Ce mécanisme est aussi connu sous le nom de Théorie chimiosmotique (de Mitchell). Additionné à la synthèse d'ATP par les ATP synthases, on la nomme phosphorylation oxydative.

(a) Oxydation des coenzymes

Les coenzymes réduits lors de la glycolyse, de la β-oxydation et du cycle de Krebs sont « porteurs » d'énergie sous la forme de potentiel redox. Au cours de leur réoxydation par les complexes de la chaîne respiratoire, le transfert d'électrons libère de l'énergie qui va permettre la création d'un gradient de protons de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale.

Ces réoxydations sont consommatrices d'un élément au fort potentiel oxydant, l'oxygène, et aboutissent à la production d'eau.



Le transport d'électrons se fait au travers de complexes protéiques des potentiels redox croissants. Les flavoprotéines (comme la flavine mononucléotide ou FMN), le Coenzyme Q, les différents cytochromes ou encore l'oxygène vont jouer le rôle de transporteur d'électrons.

La plupart de ces molécules sont ancrées dans la membrane interne. Le coenzyme Q et le cytochrome *c* sont mobiles au sein de la membrane. Il est probable qu'ils servent à transporter les électrons vers les gros complexes protéiques immobiles. L'énergie perdue dans cette cascade énergétique est en grande partie transformée en chaleur et contribue au maintien à 37°C de la température corporelle. Le rendement énergétique reste toutefois assez élevé, comparable à celui d'un moteur à explosion.

Les transporteurs d'électrons sont organisés sur la membrane interne mitochondriale en complexes respiratoires¹⁵. Le complexe I, qui contient la FMN et des cofacteurs, est appelé *NADH déshydrogénase*. L'hydrogène, qui est le substrat de l'enzyme, est apporté par le NADH puis est transféré vers le Coenzyme Q. Le complexe II transfère l'hydrogène du FADH₂ au Coenzyme Q. Le complexe III, qui contient le cytochrome *b*, un centre fer-souffre et le cytochrome *c*₁ est appelé *Coenzyme Q-cytochrome c oxydoréductase*. Les électrons sont transférés vers le cytochrome *c* qui se déplace dans l'espace intermembranaire. Le complexe IV, qui contient les cytochromes *a* et *a*₃ et des protéines fer-cuivre, est appelé *cytochrome c oxydase*. Les électrons provenant de cytochrome *c* sont transférés vers l'oxygène. La réduction de l'oxygène produit de l'H₂O, qui est donc le produit final de ce métabolisme oxydatif.

(b) La création du gradient de protons

Tous ces complexes remplissent une fonction de pompe à protons. C'est le gradient de potentiel redox qui permet de fournir l'énergie nécessaire au passage d'ions H⁺ de la matrice

mitochondriale vers l'espace intermembranaire mitochondrial. Il va donc y avoir création d'un gradient de protons de part et d'autre de la membrane mitochondriale.

(c) La phosphorylation oxydative

L'ultime étape de la respiration aérobie consiste en l'utilisation du gradient de protons pour synthétiser de l'ATP. Elle produit la majeure partie de l'ATP utilisée par l'organisme.

C'est l'*ATP synthétase* qui utilise le gradient de protons pour phosphoryler l'ADP en ATP. La synthèse d'ATP sera donc régulée par la concentration d'ADP.

Le transport de l'ATP vers le cytosol se fera à l'aide de l'*ATP/ADP translocase* de la matrice vers l'espace intermembranaire puis par des porines à travers la membrane externe. Ce transport peut être un facteur limitant lors d'un besoin important en ATP.

(d) Bilan énergétique

Chaque NADH permet de générer un gradient de protons capable d'entraîner la formation de 3 molécules d'ATP tandis que le FADH₂ est responsable de la formation de 2 ATP.

Les 10 NADH et 2 FADH₂ produits lors de la glycolyse, la conversion du pyruvate en acétyl-CoA et le cycle de Krebs vont ainsi permettre la production de 34 molécules d'ATP. L'oxydation complète du glucose permet donc de synthétiser 36 molécules d'ATP au total dont seulement 2 en dehors de la mitochondrie.

Pour la β-oxydation, un tour de cycle (correspondant à la production d'un acétyl-CoA, d'un NADH et d'un FADH₂) aboutit, après passage dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, à la production de 17 ATP. Le nombre de tours de cycle dépend du nombre d'atomes de carbone de l'AG. Ainsi la dégradation de l'acide palmitique (16 carbones) nécessite 7 tours de cycle avec un dernier tour aboutissant à 2 acétyl-CoA. L'oxydation complète produit donc plus de 130 molécules d'ATP.

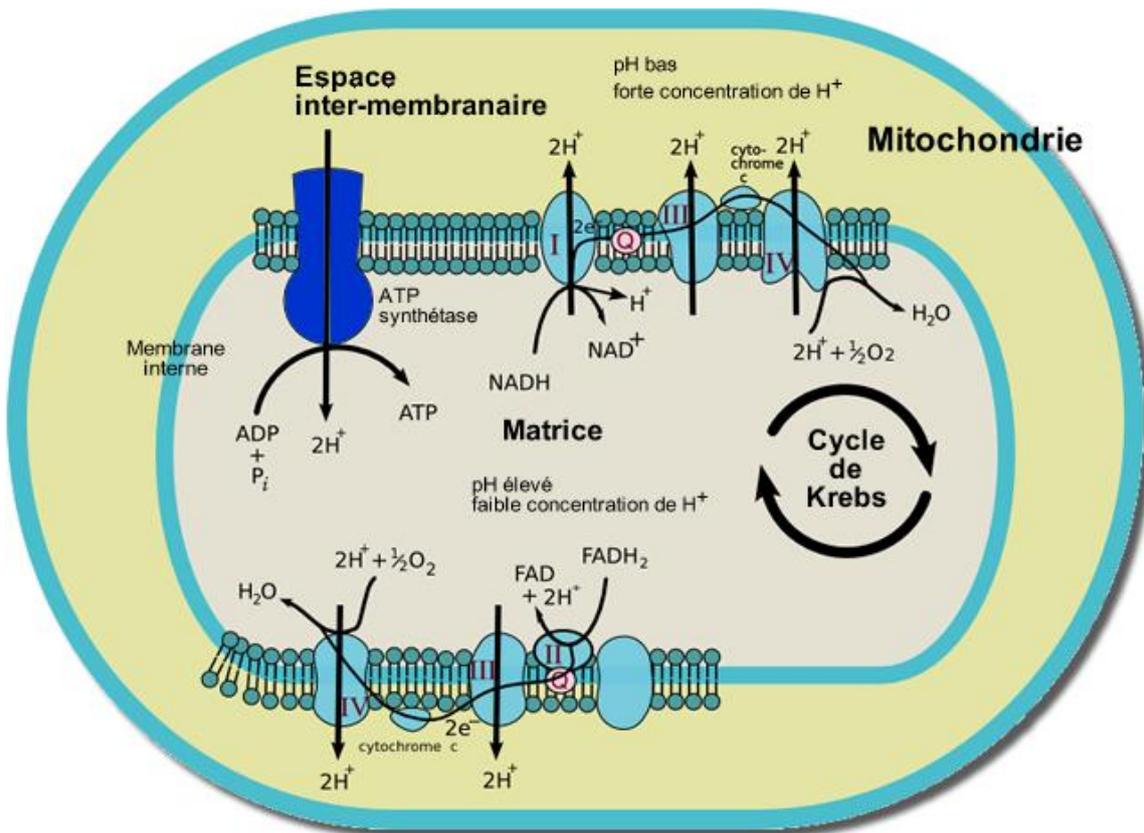


Figure 5 : chaîne respiratoire

c) Métabolisme énergétique cardiaque

Le cœur est décrit comme un « omnivore métabolique » capable de produire de l'énergie à partir d'un grand nombre de substrats. Il a besoin d'une grande quantité d'ATP, alors que son stock ne lui permet que quelques contractions. On considère que le cœur consomme quotidiennement 30Kg d'ATP par jour. Le myocyte doit donc pouvoir s'adapter instantanément, en fonction des apports, de l'exercice ou encore des conditions physiopathologiques.

De nombreuses situations augmentant la consommation d'énergie sont rencontrées en chirurgie cardiaque et auront des conséquences sur l'utilisation de la cardioplogie. L'augmentation de la fréquence cardiaque lors d'épisodes de tachycardies est fortement consommatrice d'ATP. De même, les situations de choc qu'il soit cardiogénique, septique ou encore hémorragique aboutissent à une très forte consommation d'énergie. La tension pariétale est un élément qui doit particulièrement attirer l'attention du chirurgien cardiaque étant donné que, lors d'un arrêt cardioplogique, il se doit d'assurer une décharge ventriculaire de bonne qualité. En effet, la distension ventriculaire entraîne une augmentation de la tension pariétale aboutissant à une consommation excessive d'énergie associée à une souffrance des couches sous-endocardiques d'origine ischémique.

60 à 70% de la production journalière d'énergie est assurée par la β -oxydation des acides gras¹⁶. Le cardiomyocyte doit cependant s'adapter instantanément, afin de maintenir un équilibre constant entre les apports et les besoins. Ainsi un repas riche en glucides va, par l'augmentation de l'insulinémie, entraîner une augmentation du glucose et diminuer la mobilisation des AG. De plus, l'insuline va favoriser la formation de malonyl-CoA ce qui va diminuer la β -oxydation.

A l'inverse, un repas riche en graisses entraîne une augmentation des AG entrant dans la cellule, aboutissant à une stimulation de la β -oxydation. On obtient une augmentation de l'acétyl-CoA et du NADH qui vont diminuer l'activité de la PDH et donc diminuer la glycolyse. Dans ce cas, la production d'énergie est assurée à 95% par la β -oxydation des AG. On retrouve le même processus au cours du jeûne, d'une hypercatécholaminémie ou encore dans le diabète.

d) Conclusion

Le métabolisme énergétique est un système très complexe, finement régulé qui va être très sensible aux conditions pathologiques notamment lors d'une ischémie. L'arrêt cardioplogique est source d'une modification des apports en substrats énergétiques et en oxygène. Le fonctionnement physiologique mitochondrial est alors impossible et la cellule myocardique est privée d'une grande partie de ses capacités de production d'énergie. La préservation du métabolisme énergétique est donc une des cibles majeures des solutés de cardioplogie.

2. Equilibre acido-basique

a) Notions d'acides et de bases.

(1) Définitions

Un acide (AH) est un donneur de protons (H^+): $AH \rightleftharpoons A^- + H^+$

Une base (B^-) est un accepteur d' H^+ : $B^- + H^+ \rightleftharpoons BH$

Les formes acides et basiques d'un même corps sont en équilibre dans des proportions caractérisées par la constante d'équilibre K_a de la réaction chimique (A^- est la forme basique correspondante à l'acide AH).

$$K_a = \frac{[H^+].[A^-]}{[AH]}$$

L'acidité se mesure par le pH en rapport avec la concentration d' H^+ libres dans le milieu. Cette concentration est très faible dans la plupart des milieux biologiques, de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} mmol/l.

$$pH = -\log[H^+]$$

Le pH est donc à 7 quand $[H^+] = 10^{-7}$. Il varie en sens inverse de la concentration d' H^+ : il augmente quand elle diminue (à 8 pour 10^{-8}) et diminue quand elle augmente (à 6 pour 10^{-6}). Le pH diminue donc en cas d'acidose et augmente en cas d'alcalose.

(2) Notion d'acide fort ou faible

Un acide fort libère facilement ses protons, la constante K_a est élevée, la majeure partie des molécules se retrouve sous forme dissociée. Le pK_a est faible.

Un acide faible au contraire est beaucoup moins dissocié; la majeure partie des molécules reste sous forme combinée avec peu de protons libérés. La constante K_a est faible et le pK_a élevé.

Un acide fort apportant un plus grand nombre d' H^+ libres diminuera beaucoup plus le pH d'une solution qu'un acide faible.

La force d'un acide ou d'une base est donc caractérisée par son pK_a qui correspond en fait au pH pour lequel 50% de l'acide est dissocié.

Equation de Henderson - Hasselbach :

$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[AH]}$$

D'après la loi d'action de masse, l'augmentation des H^+ libres favorise la recombinaison de AH alors que la diminution des H^+ libres favorise au contraire sa dissociation. Si le pH est plus alcalin que le pK_a l'acide se retrouvera en majeure partie sous forme dissociée. Si le pH est plus acide que le pK_a , l'acide se retrouvera en majeure partie sous forme combinée.

b) Systèmes tampons

(1) Définition

C'est une solution atténuant l'effet de l'addition ou de l'extraction de H^+ sur la concentration finale en H^+ . Un acide faible et sa base conjuguée sont un système tampon :

L'addition de H^+ favorise la formation de HB, donc limite la baisse du pH

La soustraction de H^+ favorise la dissociation de HB en H^+ et B^- donc limite la hausse du pH.

Les systèmes tampons ne modifient pas le stock d'acide, mais ils minimisent les variations de pH en remplaçant un acide fort par un acide faible.

Le pouvoir tampon est d'autant plus grand que le pK_a du système est voisin du pH du milieu et que le stock de tampon est important.

(2) Les tampons biologiques

(a) Tampons intracellulaires

Ce sont les plus importants : ils se situent au cœur des processus métaboliques qu'il faut protéger des variations de pH et sur le site même de la plupart des agressions acido-basiques. Mais ils sont plus difficiles à étudier que les tampons extracellulaires car plus difficiles d'accès. Quantitativement, les plus importants sont les phosphates (principal anion intracellulaire) et les protéines. L'hémoglobine joue un rôle particulièrement important pour tamponner les grandes variations du CO₂ dans le sang lors de son transport entre les tissus et le poumon.

(i) 1. Protéines, effet Haldane.

Les protéines comportent de nombreux radicaux acides pouvant jouer le rôle de systèmes tampons, principalement les groupements imidazole des histidines et les acides aminés N-terminaux. Leur très forte concentration dans les cellules permet une capacité tampon importante. Leur pK_a voisin du pH normal étant plus élevé que celui de l'acide carbonique, elles peuvent aussi tamponner les variations du taux de CO₂.

L'hémoglobine joue un rôle majeur dans le secteur vasculaire, avec un pouvoir tampon 6 fois supérieur à celui des protéines plasmatiques ; elle est 4 fois plus concentrée particulièrement riche en histidine (3 fois plus que l'albumine). Ses capacités tampon sont encore amplifiées par l'effet Haldane : le degré d'oxygénation de l'hémoglobine modifie sa structure quaternaire et change le pK_a des radicaux histidine. Le pK_a augmente (molécule moins acide) lors de la désoxygénation et diminue (molécule plus acide) lors de l'oxygénation. Cette propriété dépasse les capacités habituelles d'un tampon : le stock d'H⁺ porté par la molécule se modifie sans aucune variation de pH : c'est le transport iso hydrique. Sans effet Haldane, les modifications de pH et de PCO₂ entre artères et veines seraient près de 6 fois supérieures. Ces mécanismes permettent de comprendre le rôle majeur des cardioplégies sanguines.

(ii) 2. Phosphates.

Ils sont fortement concentrés dans les cellules (principal anion) et le pK_a de la deuxième dissociation est très voisin du pH intracellulaire.



(b) C. Tampons extracellulaires.

(i) Le tampon bicarbonate

On pourrait penser qu'il n'existe pas de système tampon efficace en extracellulaire : pauvre en protéines et en phosphates, seul le système bicarbonate/acide carbonique se trouve présent à bonne concentration mais son pK_a est trop éloigné du pH plasmatique.



$$\text{pK}_a = 6,1$$

En réalité, des conditions d'utilisation particulières vont rendre ce système relativement efficace. Son pK_a acide fait que la majeure partie du système se trouve sous forme de sel, assurant une grande masse de tampon utilisable face à une agression acide. Par contre, il sera très peu efficace vis-à-vis d'une surcharge alcaline. Il fonctionne en système ouvert grâce à la régulation de la ventilation : l'acide carbonique formé par le fonctionnement du système tampon ne s'accumule pas dans le milieu car il est éliminé par le poumon (maintien d'une

PCO₂ constante). D'autre part, le rein permet de régénérer du bicarbonate et d'excréter des protons.

Il est soumis à un double contrôle de la forme acide et de la forme basique par deux systèmes régulateurs indépendants.

Les systèmes tampons minimisent les variations de pH en masquant les H⁺, mais ceux-ci sont toujours présents. Progressivement, le sel tampon va donc être consommé. L'efficacité des tampons est donc limitée dans le temps. Les systèmes régulateurs sont donc indispensables pour éliminer les acides et reconstituer les sels tampons.

(ii) Régulation

La concentration en CO₂ dans le sang est en relation directe avec la pression partielle en CO₂ au niveau alvéolaire. Un contrôle de la ventilation alvéolaire permet donc d'augmenter ou de diminuer l'élimination de CO₂.

$$\text{pH} = 6,1 + \text{Log} \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{ PCO}_2} \right)$$

Grâce à des chémorécepteurs, la ventilation va être modifiée en fonction du pH.

Ainsi une baisse du pH d'origine métabolique est compensée par une augmentation de la fréquence respiratoire qui va entraîner une baisse de la PCO₂ et augmenter l'élimination du CO₂. L'inverse se produit en cas de hausse du pH.

Le rein joue également un rôle important. Il est responsable de la synthèse du HCO₃⁻ et de l'excrétion tubulaire de H⁺.

Le mécanisme d'action de ces 2 systèmes est résumé par le diagramme de Davenport.

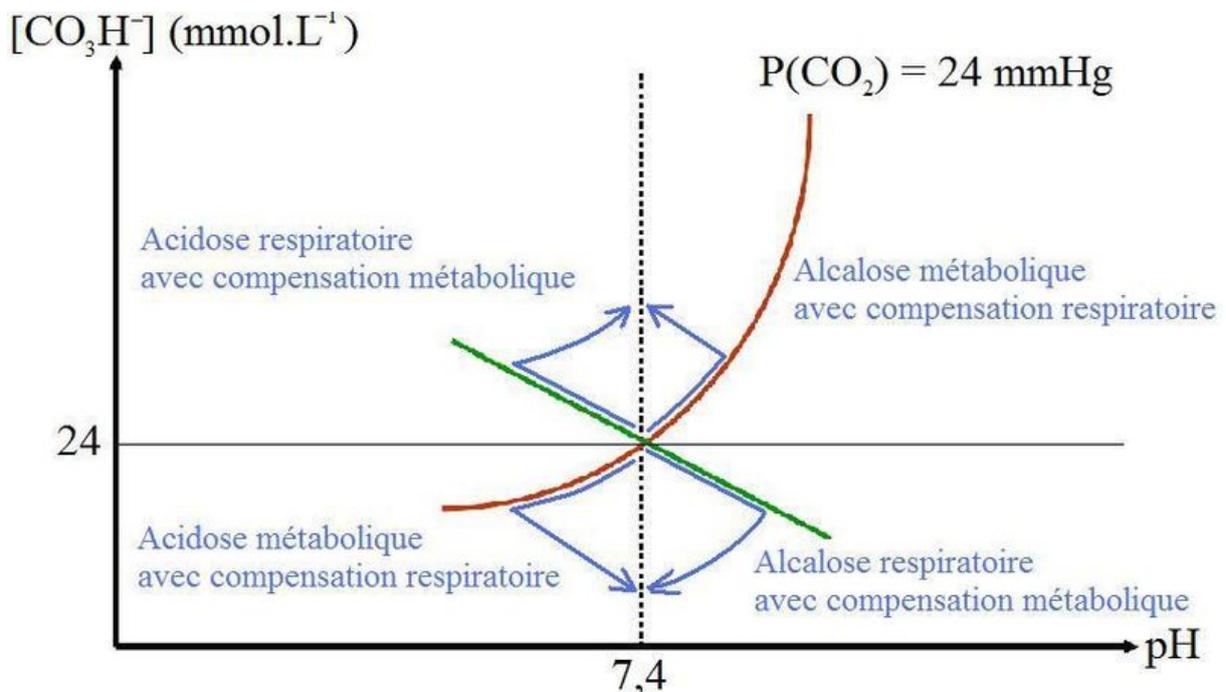


Figure 6 : diagramme de Davenport

(iii) Effet de la kaliémie et des hormones

L'acidose favorise l'hyperkaliémie par entrée cellulaire passive de H⁺ qui entraîne une sortie passive de K⁺. Inversement l'alcalose favorise l'hypokaliémie.

L'hyperkaliémie favorise l'acidose par l'augmentation de la production de NH_3 par le tube contourné proximal. Inversement l'hypokaliémie favorise l'alcalose.

L'angiotensine II, l'aldostérone et les catécholamines favorisent l'alcalose par sécrétion tubulaire de H^+ du à la réabsorption de K^+ .

c) Conclusion

La régulation acido-basique est essentielle afin d'assurer un fonctionnement cellulaire optimal. En effet, les enzymes ne peuvent fonctionner de manière efficace que pour des fourchettes de pH relativement restreinte. Lors d'une ischémie, ces systèmes sont sollicités de manière importante du fait d'une acidose importante et finissent par être dépassés aboutissant à des dysfonctionnements majeurs. Une des difficultés rencontrées lors de l'emploi de cardioplégie est la lutte contre l'établissement de cette acidose délétère.

3. Thermorégulation

La température corporelle est un paramètre très finement régulé. La production de chaleur est essentiellement d'origine chimique et résulte du métabolisme cellulaire. La thermorégulation nécessite des thermorécepteurs, des centres régulateurs, des mécanismes effecteurs et des voies de conduction afférentes et efférentes les reliant entre eux. Les informations transmises à partir des récepteurs sensibles à la baisse ou à la hausse de température cheminent par les fibres A δ pour la sensibilité au froid et les fibres C amyéliniques pour la sensibilité au chaud jusqu'aux centres thermorégulateurs hypothalamiques. Ceux-ci sont situés dans l'hypothalamus antérieur et postérieur. L'hypothalamus antérieur est le centre des commandes s'opposant au réchauffement, alors que l'hypothalamus postérieur est le siège des réponses au froid : vasoconstriction par stimulation sympathique et frisson après mise en jeu des voies motrices extrapyramidales¹⁷.

Cette nécessité d'une régulation fine s'explique par le fait que l'hypothermie et l'hyperthermie perturbent profondément les grandes fonctions de l'organisme.

Dans le cadre de cet exposé, nous nous intéresserons à l'hypothermie que l'on emploie fréquemment en chirurgie cardiaque.

a) Retentissement sur le milieu intérieur

D'un point de vue biochimique, l'abaissement de la température diminue la vitesse des réactions chimiques. Une des conséquences de l'hypothermie est le ralentissement du fonctionnement enzymatique. Au niveau membranaire, on observe une inactivation des transferts actifs à partir de 24°C , responsable de modification des gradients ioniques transmembranaires. A partir de 4°C , survient un durcissement de la membrane responsable d'une perturbation du fonctionnement des protéines membranaires, en particulier les ATPases.

Ce ralentissement du métabolisme se traduit par une diminution du métabolisme basal. On estime ainsi, qu'à 28°C , il existe une diminution de 50% de ce dernier. L'hypothermie entraîne une «mise au repos» cellulaire avec pour conséquence une baisse de la consommation d'oxygène de l'organisme. Il existe un ralentissement du métabolisme des substrats énergétiques du fait du ralentissement enzymatique, aboutissant à une diminution de la production d'ATP.

On observe ainsi une hyperglycémie liée à une baisse de la sécrétion d'insuline associée à la sécrétion de catécholamines et de cortisol.

L'hypothermie est responsable d'une diminution du volume plasmatique probablement lié à une séquestration capillaire (l'hématocrite augmente de 2 % avec la perte de chaque degrés). Cette hémococoncentration associée à une augmentation de la viscosité sanguine liée au froid majorent les difficultés de perfusion tissulaire.

Elle s'accompagne également d'une réduction de la filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole afférente et hyperviscosité sanguine. Le débit urinaire augmente en hypothermie modérée en raison d'une diminution encore plus importante de la réabsorption d'eau et d'électrolytes au niveau de la partie moyenne du tubule distal. Pour des hypothermies sévères apparaît une oligo-anurie.

En dépit de la présence de facteurs de coagulation en quantité apparemment normale, l'hypothermie s'accompagne souvent de coagulopathies par inhibition directe des réactions enzymatiques de la cascade de la coagulation. En hypothermie, les fonctions plaquettaires sont également altérées, en particulier la production de thromboxane A₂ qui est température-dépendante. Cette thrombopathie aggrave les conséquences d'une thrombopénie due à une séquestration splénique et à une altération des capacités régénératrices de la moelle hématopoïétique.

b) Conséquences cardiovasculaire

Pour de faibles hypothermies, on assiste à une tachycardie avec vasoconstriction, témoin de la mise en jeu des mécanismes thermorégulateurs. Le débit cardiaque et la pression artérielle sont légèrement élevés. Pour des hypothermies modérées, on observe l'apparition d'une bradycardie avec prolongation de la systole et baisse du débit cardiaque et pour des hypothermies inférieures à 28 °C une vasodilatation. La fonction inotrope du ventricule gauche est altérée, notamment par baisse de la compliance ventriculaire. Ces deux facteurs contribuent pour l'essentiel à la baisse de la pression artérielle.

Le myocarde est incapable de maintenir son niveau en ATP et en ADP du fait des perturbations du métabolisme énergétique alors que le travail myocardique est augmenté par une hyperviscosité sanguine. Enfin, le seuil arythmogène ventriculaire diminue, entraînant un risque majeur de fibrillation ventriculaire.

Le choix de la température de la cardioplégie et de la CEC entraîne donc des modifications physiopathologiques importantes. L'hypothermie présente un certain nombre d'avantages comme la diminution de la consommation d'énergie, mais également un certain nombre d'inconvénients dont il faudra tenir compte lors du choix de la stratégie de cardioplégie.

4. Particularités des cellules myocardiques

La fonction principale du cœur est d'assurer l'apport du sang aux organes grâce à des contractions coordonnées des cellules myocardiques. Pour comprendre ce phénomène, il est indispensable de se pencher sur les propriétés d'excitabilité et de contraction des myocytes.

a) Potentiel de membrane et le potentiel d'action

Les cellules cardiaques sont entourées d'une membrane siège de mécanismes actifs de transferts d'ions et ce qui aboutit à des gradients de concentration de part et d'autre de la membrane cellulaire. Ainsi, le sodium est 10 fois plus concentré à l'extérieur qu'à l'intérieur de la membrane, la concentration intracellulaire de potassium 30 fois supérieure à sa concentration extracellulaire et la concentration extracellulaire de calcium est très supérieure à sa concentration intracellulaire.

Or, ces particules étant chargées électriquement, ces différences de concentration aboutissent à des différences de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire. Au repos, l'intérieur de la cellule est chargée négativement avec une différence de potentiel de moins 90 mV.

Lorsque la cellule est excitée par un stimulus électrique, mécanique ou chimique, des modifications transitoires de la membrane vont aboutir à une entrée brutale de sodium, suivie d'une entrée de calcium et d'une sortie de potassium. La différence de potentiel passe alors de -90mV à environ +20mV. C'est le potentiel d'action.

Le potentiel d'action peut être divisé en plusieurs phases correspondant principalement au mouvement d'un ion.

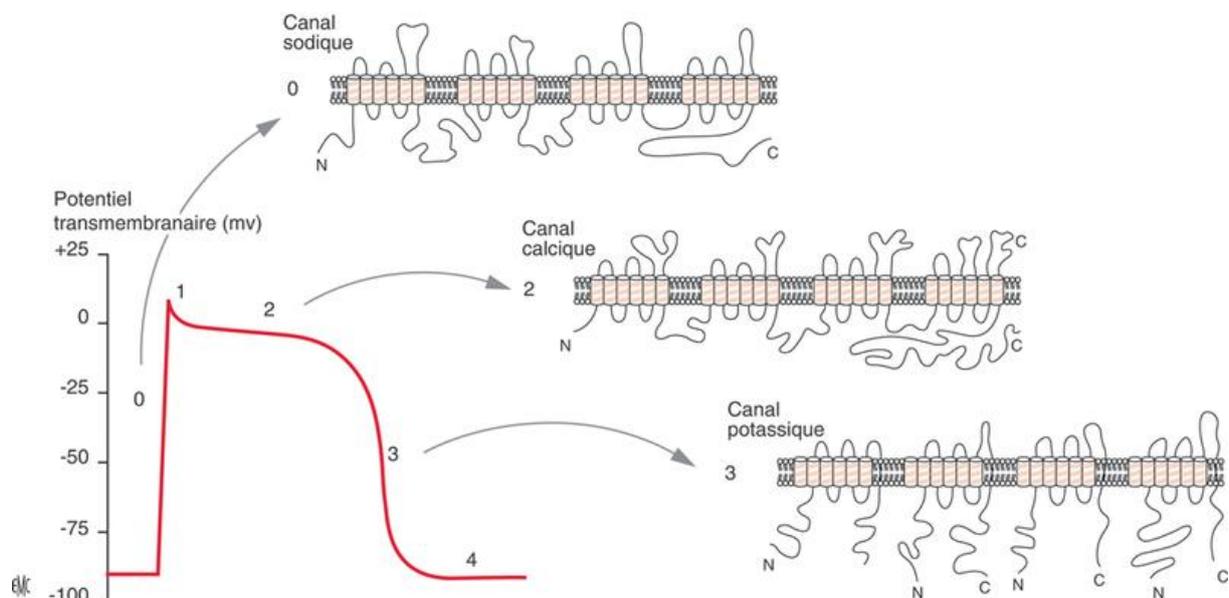
La montée rapide (phase 0) correspond à une entrée de sodium par un canal sodique.

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

La phase 2 est le plateau du potentiel d'action avec une entrée intracellulaire de calcium par les canaux calciques de type L.

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

La phase 4 correspond à la phase de repos où la pompe Na/K ATPase tend à accumuler le potassium à l'intérieur de la cellule et à expulser le sodium à l'extérieur. Elle est responsable en grande partie du potentiel de repos qui est déterminé avant tout par le gradient de concentration du potassium. Dans le même temps, les pompes Ca^{2+} -ATPase évacuent le calcium du cytoplasme. La principale pompe Ca^{2+} -ATPase du myocyte est la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique. L'existence d'une Ca^{2+} -ATPase du sarcolemme a été démontrée plus récemment. Elle tend à faire sortir le calcium de la cellule et fonctionne selon un modèle comparable à la pompe Na/K ATPase.



b) Propriétés contractiles :

(1) Couplage excitation-contraction

L'entrée de calcium dans la cellule lors du potentiel d'action cardiaque va entraîner la contraction. La quantité de calcium entrant dans la cellule lors du potentiel d'action, principalement par les canaux de type L, mais aussi un peu par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ à la fin du potentiel d'action, n'est pas suffisante par elle-même pour activer les protéines contractiles. L'activation se fait au contraire par une libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique, déclenchée par l'entrée de calcium (*calcium-induced calcium release*).

Après la contraction, lors de la relaxation, le calcium libéré est recapté par la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique (*sarc [endo] plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase* ou SERCA). Après son recaptage par la Ca^{2+} -ATPase, le calcium est stocké, avant sa libération lors d'une contraction ultérieure, dans différentes protéines du réticulum sarcoplasmique dont la principale est la calséquestrine. Le calcium entré dans la cellule lors du plateau du potentiel d'action en ressort lors de la relaxation et de la diastole par l'intermédiaire principalement de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ et accessoirement par la Ca^{2+} -ATPase du sarcolemme.

(2) Contraction-relaxation

Schématiquement, en l'absence des protéines régulatrices que sont la troponine et la tropomyosine, l'actine et la myosine sont complètement activées et interagissent, ne nécessitant que la présence de Mg^{2+} et d'ATP pour commencer leur réaction conduisant à la contraction musculaire. Les protéines régulatrices troponine et tropomyosine inhibent la réponse contractile. Lorsque le Ca^{2+} se lie à la troponine, la réaction entre l'actine et la myosine peut se produire. La myosine purifiée agit comme une ATPase. Elle est inhibée par le Mg^{2+} mais activée par de petites quantités de Ca^{2+} . Lorsqu'elle est combinée à l'actine, elle forme le complexe d'actomyosine qui est enzymatiquement encore plus capable de scinder l'ATP et qui est stimulé par le Mg^{2+} et le Ca^{2+} . C'est l'enzyme physiologiquement active du développement de la force.

c) Conclusion

La principale fonction des cellules myocardiques est la contraction cardiaque afin de permettre au cœur de jouer son rôle de pompe. Les mécanismes impliquent de nombreux acteurs (enzymes, ions, canaux ioniques) dont la régulation se doit d'être fine.

Tous les systèmes permettant de rendre pérenne cette fonction sont consommateurs d'énergie et donc d'ATP. Cette consommation d'énergie a un effet délétère lors de situation où la production d'énergie ne peut être assurée de manière physiologique comme lors d'un arrêt de la circulation coronaire après clampage aortique. Une des bases de la cardiologie que nous détaillerons plus loin est l'arrêt cardiaque permettant de diminuer cette consommation d'énergie mais pas de l'éliminer totalement.

En effet, toute activité impliquée dans le phénomène du couplage excitation-contraction entraîne une consommation plus ou moins importante d'ATP. Ainsi, pendant le clampage aortique, la moindre activité électrique ou mécanique, comme une fibrillation ventriculaire ne fera qu'augmenter la consommation d'ATP et donc qu'aggraver la dette ischémique en train de s'établir.

Le calcium est également un acteur clé de ce système. Les perturbations de son métabolisme au cours de l'ischémie ont des conséquences directes lors de la reperfusion. En effet, le *Stone Heart*, observé en cas de mauvaise protection myocardique, est lié à une entrée massive de

calcium dans le cytoplasme responsable d'une contraction irréversible. C'est une des problématiques majeures de la protection myocardique.

5. Physiologie de l'endothélium

L'endothélium est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales pavimenteuses qui tapissent la surface de tout le système cardiovasculaire. Il représente une surface d'échange évaluée entre 280 et 350 m² et près de 1 à 2 % de la masse corporelle totale. Occupant une position stratégique à l'interface entre le sang et les tissus, l'endothélium n'est pas une simple barrière inerte mais un organe dynamique qui possède une grande variété de fonctions. Il réagit aux modifications chimiques, physiques et humorales qui surviennent dans son environnement par la synthèse et la libération de nombreux facteurs impliqués dans la modulation de l'angiogenèse, l'inflammation, l'hémostase, la vasomotricité et la perméabilité vasculaire. L'endothélium maintient ainsi un équilibre entre vasoconstriction et vasodilatation, inhibition et promotion de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses sous-jacentes, prévention et stimulation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire, entre thrombose et fibrinolyse. Il contribue ainsi de façon majeure à l'homéostasie du système cardiovasculaire. Les mécanismes précis contrôlant cette homéostasie sont complexes et résultent d'interactions entre le sang, l'endothélium et les cellules musculaires lisses.

a) Hétérogénéité morphologique et fonctionnelle

En fonction de la localisation dans l'arbre vasculaire, l'endothélium n'est pas soumis aux mêmes contraintes et sa fonction d'interface n'a pas le même rôle.

Ainsi l'endothélium de la paroi capillaire est beaucoup plus perméable que celui des gros troncs artériels pour faciliter la diffusion des molécules et donc les échanges entre sang et tissus. De même, les capillaires diffèrent en fonction du tissu où ils sont localisés. On distingue ainsi des capillaires continus, fenestrés ou sinusoides qui ont un degré de perméabilité croissant aux molécules et aux éléments figurés du sang.

A l'inverse, le rôle de l'endothélium des grosses artères n'est pas principalement un rôle d'échange. Il est très sensible aux contraintes de cisaillement (*Shear Stress*). En effet, le flux sanguin exerce un frottement direct dont la force est proportionnelle à la vitesse sanguine et la viscosité, et inversement proportionnelle au diamètre du vaisseau. Ces forces de cisaillement vont conditionner l'architecture des cellules endothéliales¹⁸. Ainsi des cellules endothéliales mises en culture vont avoir une forme polygonale alors que lorsqu'elles sont soumises à un flux laminaire elles prennent un aspect allongé dans le sens de ce dernier. De même, une augmentation durable du débit va entraîner une augmentation du calibre de l'artère comme cela est observé lors de la création d'une fistule artério-veineuse.

b) Régulation du tonus vasculaire

L'endothélium module le tonus et la vasomotricité des cellules musculaires lisses sous-jacentes en libérant de nombreux facteurs de relaxation et de contraction. Dans les conditions normales, la libération des facteurs de relaxation, en particulier le monoxyde d'azote (NO), prédomine sur celle des facteurs de contraction

(1) Le monoxyde d'azote (NO)

En 1980, Furchgott et Zawadski, démontrent que la relaxation des cellules musculaires lisses était dépendante de l'intégrité de l'endothélium¹⁹. Ils baptisent alors la substance impliquée dans ce phénomène *Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF)*. Ce dernier est ensuite identifié comme étant le NO par différentes équipes²⁰.

Le NO joue un rôle de médiateur pour de nombreuses substances vasorelaxantes comme la bradykinine, l'histamine, la sérotonine ou encore l'acétylcholine. Il est produit par l'endothélium et il entraîne une relaxation localisée des cellules musculaires lisses en augmentant le taux de GMPc intracellulaire et il inhibe, dans le même temps, l'agrégation plaquettaire ²¹.

Dans les milieux biologiques, le NO, premier gaz reconnu comme messager endogène, diffuse rapidement dans un rayon d'une centaine de micromètres. Il possède une demi-vie très courte permettant une régulation rapide et transitoire.

En l'absence d'endothélium vasculaire, comme lors d'une plaie vasculaire, tous les vasodilatateurs endothélium-dépendants induisent au contraire une vasoconstriction. La destruction de l'endothélium entraîne l'absence de production de NO. L'action vasoconstrictrice directe de ses substances sur les cellules musculaires lisses n'est alors plus contrebalancée par les effets vasodilatateurs endothélium-dépendants. Ce mécanisme est impliqué dans l'hémostase primaire.

La synthèse du NO se fait à partir de la L-arginine et de l'oxygène moléculaire grâce à l'action de la NO synthase endothéliale (eNOS). Les cellules endothéliales sont peu dépendantes de la L-arginine extracellulaire car elles possèdent un équipement enzymatique nécessaire à la transformation de la L-citrulline en L-arginine et inversement. On connaît actuellement trois isoformes de la NOS. La NOS I ou NOS neuronale, la NOS II ou NOS endothéliale et la NOS III ou NOS inducible car cette dernière est exprimée après induction par des cytokines proinflammatoires.

Le NO est également libéré de manière continue du fait des forces de cisaillement, à l'origine de vasodilatation dépendante du flux, par une activation de la transcription du gène de la eNOS. De plus, la eNOS est phosphorylée et activée par le cisaillement grâce à l'action PKB/Akt. La bradykinine, l'œstradiol ou encore les statines activent la eNOS par le même mécanisme ²².

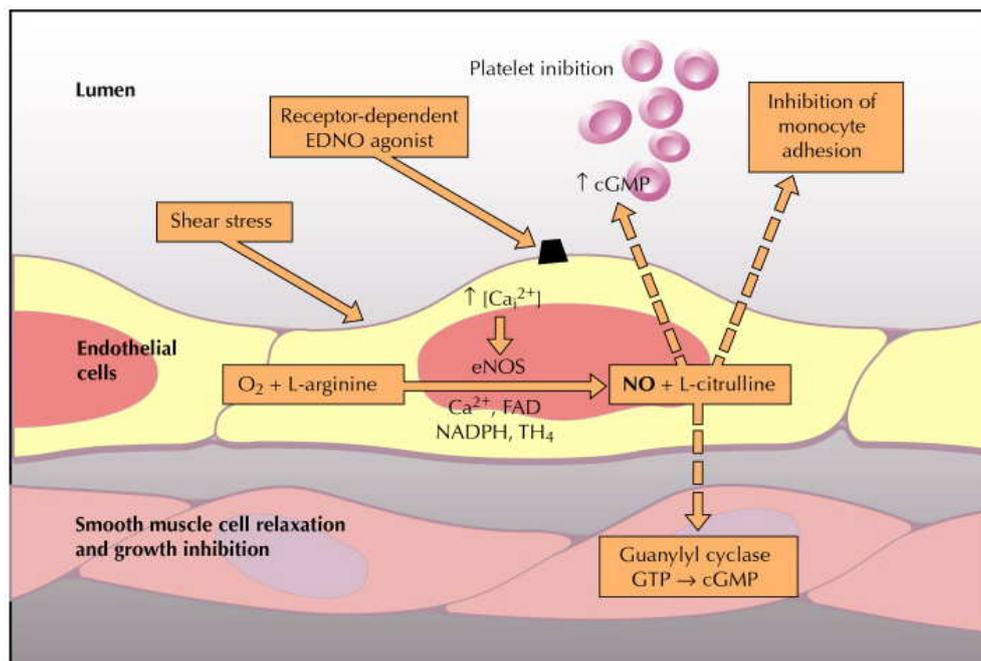


Figure 7 : Endothélium et NO

(2) Prostacycline PGI₂

L'action vasodilatatrice de la prostacycline dérivée de l'acide arachidonique, s'opère par une élévation du taux intracellulaire d'AMP cyclique (AMPc). Les effets de la PGI₂ sont intimement liés à ceux du NO. PGI₂ facilite la libération endothéliale de NO qui, en retour, potentialise l'action de la PGI₂ au niveau musculaire lisse par inhibition de la phosphodiesterase. Toutefois, la contribution de la PGI₂ à la relaxation endothélium-dépendante est beaucoup moins importante que celle du NO.

Ainsi, en réponse à l'accroissement rapide des forces de cisaillement, l'endothélium accroît la libération de NO et de PGI₂, ce qui entraîne une dilatation du vaisseau et donc une baisse des forces de cisaillement.

(3) Facteur hyperpolarisant endothélial EDHF

Le facteur endothélial hyperpolarisant (EDHF) dont la nature chimique n'est toujours pas connue, stimule l'ouverture des canaux potassiques des cellules musculaires lisses entraînant ainsi leur hyperpolarisation et leur relaxation. De plus, les cellules endothéliales peuvent être aussi hyperpolarisées en réponse à des agonistes neurohumoraux, cette hyperpolarisation sera transmise aux cellules musculaires lisses grâce aux *myoendothelial gap junctions*²³.

(4) Facteurs vasoconstricteurs

De nombreuses substances vasoconstrictrices sont actives sur les vaisseaux. L'une des plus puissantes est l'endothéline. La synthèse de ce peptide a principalement lieu au niveau de l'endothélium, mais celle-ci est réprimée dans des conditions physiologiques. L'endothéline est synthétisée et libérée grâce à l'action de stimuli chimiques ou mécaniques comme l'angiotensine II, la thrombine, l'hypoxie, la déformation vasculaire, etc... Elle interagit avec des récepteurs spécifiques au niveau de la cellule musculaire lisse qui, par la voie de la phospholipase C, entraîne une libération du Ca²⁺ du réticulum sarcoplasmique et donc la contraction de la cellule musculaire lisse.

Au total, il existe, en permanence, un équilibre entre les facteurs relaxants et les facteurs vasoconstricteurs.

(5) Conclusion

La régulation du tonus vasculaire est un élément capital lors de l'emploi d'une cardioplégie. Lorsque le cœur est clampé, la perfusion coronaire est sous la dépendance de la perfusion de la cardioplégie. Le débit de perfusion, la pression ou encore la viscosité vont modifier les forces de cisaillement au niveau endothélial. Les cellules endothéliales modifient alors leur phénotype sécrétoire et leur expression de molécules de surface aboutissant à une perte de leur fonction physiologique entrant dans le cadre de la dysfonction endothéliale que nous détaillerons plus loin. Le maintien d'une fonction physiologique de l'endothélium est donc l'une des cibles de la cardioplégie.

c) Interactions avec les cellules circulantes

L'endothélium est en contact direct avec les éléments figurés du sang, et, pour assurer un rôle adapté à la situation, elles vont exprimer à leur surface un certain nombre de molécules ou sécréter des substances qui vont leur permettre d'interagir avec les cellules circulantes. Ainsi ces protéines de surface interviennent dans le processus de migration des leucocytes vers les organes cibles, que ce soit lors d'une situation physiologique ou pathologique, en condition d'ischémie notamment. De même, des molécules semblent impliquées dans l'interaction avec les plaquettes ou encore les érythrocytes. On distingue plusieurs grandes familles de

molécules d'adhérence dont l'expression est régulée en fonction de l'état d'activation de la cellule endothéliale par les cytokines impliquées dans l'inflammation.

(1) Molécules d'adhérences

(a) Sélectines

Les sélectines forment une famille de protéines membranaires, exprimées à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales activés²⁴. Elles jouent un rôle essentiel dans l'adhérence des leucocytes à l'endothélium grâce à leur coopération avec les familles des intégrines et des immunoglobulines. Elles sont impliquées dans la phase initiale de la migration leucocytaire (la capture et le roulement), permettant aux leucocytes de ralentir et d'interagir avec les cellules endothéliales par des adhésions labiles et réversibles. La *P-sélectine* est, par exemple, exprimée par les plaquettes et les cellules endothéliales après stimulation par des médiateurs comme l'histamine ou la thrombine. Le TNF α ou l'interleukine 1 α , cytokines proinflammatoires, stimulent sa synthèse. De même, la *E-sélectine* est électivement exprimée à la surface des cellules endothéliales mais seulement après activation par des cytokines proinflammatoires. Les récepteurs de ces sélectines sont exprimés de manière constitutive à la surface des leucocytes.

(b) Intégrines

La deuxième grande famille est constituée par les intégrines qui sont les principaux récepteurs impliqués dans l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire²⁵. Elles sont transmembranaires et peuvent permettre l'activation de voies de signalisation intracellulaire pouvant aboutir à des signaux de prolifération, de différenciation ou encore de migration cellulaire. Elles jouent un rôle fondamental dans l'adhésion des cellules à la membrane basale, la polarisation et la migration des cellules à travers la matrice extracellulaire. Certaines intégrines participent à des interactions cellule-cellule et jouent un rôle important dans la biologie vasculaire et le système immunitaire (intégrines β_2 leucocytaire impliquées dans la réponse inflammatoire, intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ impliquées dans l'hémostase en se liant au fibrinogène). Leur expression peut être modulée, comme pour les sélectines, par un certain nombre d'agonistes. Ainsi intégrines $\alpha_M\beta_2$ et $\alpha_X\beta_2$ présentes, dans les monocytes et les neutrophiles, voient leur expression de surface augmenter rapidement en présence de TNF α , de C5a ou encore de leucotriènes. Ces molécules sont donc impliquées dans l'adhérence du leucocyte à l'endothélium.

(c) Immunoglobulines

La superfamille des immunoglobulines (Ig) représente la plus importante famille de molécules de surface. Elles sont impliquées dans les phénomènes de reconnaissance cellule-cellule et lors du développement embryonnaire. ICAM-1 est notamment impliquée dans les phénomènes d'adhérence du leucocyte à l'endothélium grâce à son interaction avec les intégrines leucocytaires²⁶. PECAM-1 ou CD31 est fortement exprimée au niveau des cellules endothéliales en particulier au niveau des jonctions cellule-cellule. Son expression est fortement diminuée en milieu proinflammatoire et elle est impliquée dans le phénomène de migration transendothéliale des leucocytes²⁷.

(d) Cadhérines

Les cadhérines sont des protéines transmembranaires impliquées dans l'adhérence cellulaire. Tous les types cellulaires les expriment à leur surface. Il en existe différents types. Parmi ceux-ci, la VE-cadhérine est spécifiquement exprimée au niveau des jonctions d'adhérence de l'endothélium. Elle est directement impliquée dans le phénomène d'extravasation des leucocytes au cours du processus inflammatoire.

(2) Diapédèse leucocytaire

(a) Les différentes étapes

La diapédèse leucocytaire fait partie intégrante de la réponse inflammatoire. Cette dernière permet à l'organisme de lutter contre les différentes agressions, comme l'ischémie, et de favoriser la réparation tissulaire (en principe). La participation des leucocytes nécessite le passage de ceux-ci du secteur vasculaire vers le secteur tissulaire, siège de l'agression. Cette migration transendothéliale se déroule en cinq étapes grâce aux différentes molécules d'adhésion exprimées à la surface des différents acteurs.

(i) Capture

C'est le premier contact du leucocyte avec l'endothélium qui doit être activé grâce notamment à certaines cytokines proinflammatoires. La P-sélectine, impliquée dans ce phénomène, est exprimée par la cellule endothéliale activée.

(ii) Roulement

Ce phénomène permet de ralentir les leucocytes progressivement. La P-sélectine joue là encore un rôle majeur.

(iii) Roulement lent

Après stimulation par des cytokines proinflammatoires, comme le TNF α , la vitesse diminue très fortement grâce à l'augmentation de l'expression de la E-sélectine par les cellules endothéliales et des intégrines β_2 par les leucocytes. Durant cette étape, il y a activation des intégrines, grâce à des voies de signalisation intracellulaire, leur permettant de passer d'un état de faible affinité à un état de forte affinité par un changement de conformation.

(iv) Adhésion ferme

Cette phase permet de stopper le leucocyte qui va s'étaler progressivement sur l'endothélium. On retrouve, dans cette étape, l'intervention de molécules de la superfamille des immunoglobulines (ICAM-1, VCAM-1) qui interagissent avec les intégrines leucocytaires.

(v) Migration transendothéliale

C'est le passage des leucocytes à travers la barrière endothéliale. C'est un mécanisme moins bien étudié que les précédents. La seule molécule directement impliquée est PECAM-1 qui se localise au niveau des jonctions intercellulaires. Quoiqu'il en soit, il semble que l'adhérence ferme des leucocytes active des voies de signalisation de la cellule endothéliale qui entraînent la déstabilisation des jonctions cellulaires permettant ainsi aux leucocytes de se « glisser » entre ces cellules.

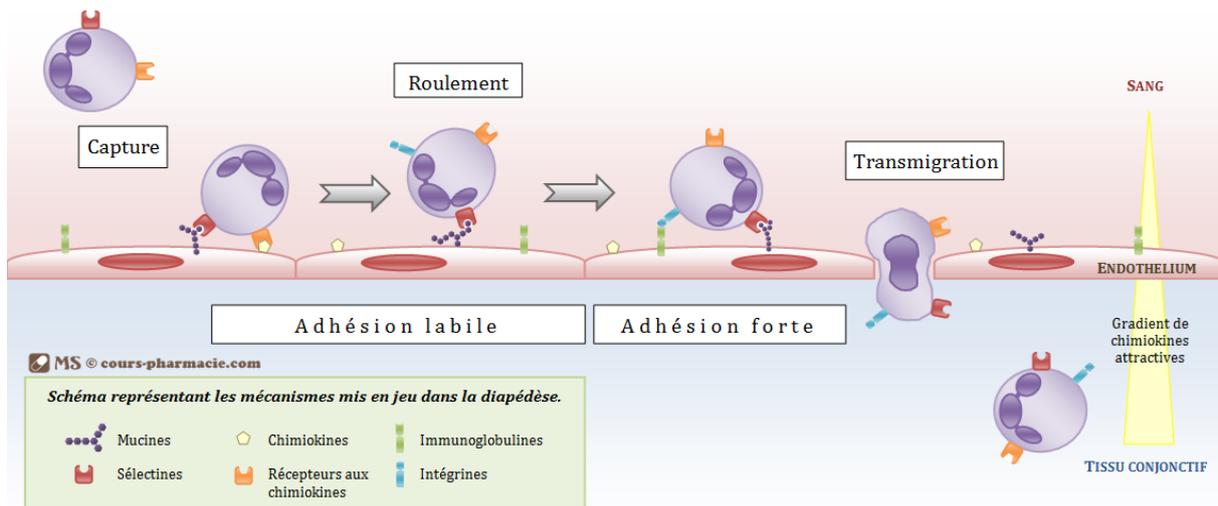


Figure 8 : Diapédèse leucocytaire

(3) Conclusion

L'ischémie est une agression tissulaire responsable de la modification de l'expression des molécules d'adhésion et favorisant la migration transendothéliale des PNN. Ce recrutement des PNN va être responsable de lésions tissulaires.

Lors de l'emploi de cardioplégie, on doit s'efforcer de lutter contre ces perturbations et restituer l'homéostasie. Il est donc important de prendre en compte ces phénomènes lors de la conception d'un soluté de cardioplégie.

Au total, les différents points détaillés dans ce chapitre montrent la complexité du fonctionnement physiologique et les interactions qui existent entre les différents systèmes.

Lors du clampage aortique, la cardioplégie se doit de lutter contre les perturbations du métabolisme énergétique, apporter des substrats, maintenir l'intégrité de la mitochondrie, apporter des tampons, assurer le maintien d'une fonction endothéliale physiologique ou encore tenir compte des conséquences des modifications de fonctionnement cellulaire liées à la température.

L'ensemble de ces phénomènes explique la complexité de la protection myocardique et le grand nombre de compositions des solutés de cardioplégie. Pour expliquer les différentes cibles, il est nécessaire de s'interroger sur la séquence d'établissement des lésions pendant l'arrêt cardioplégique et lors de la reperfusion. Tous les solutés ont-ils les mêmes propriétés ? Les conditions d'utilisation de la cardioplégie ont-elles une influence ? Les pathologies et comorbidités des patients ont-elles une influence sur l'efficacité de la cardioplégie ? De même, de quels moyens techniques disposons-nous pour délivrer la cardioplégie ?

Nous allons essayer d'apporter des réponses à cette liste non exhaustive de questions concernant la cardioplégie dans la suite de notre exposé.

B. Le syndrome d'ischémie-reperfusion : le primum movens

Après avoir décrit le fonctionnement normal de la cellule myocardique, nous allons nous intéresser aux modifications et à l'adaptation de celle-ci en cas d'ischémie. Cette situation est retrouvée quotidiennement en chirurgie cardiaque lors du clampage aortique.

L'ischémie est définie par la diminution ou l'arrêt de la circulation artérielle dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'un tissu. Ainsi lors d'une intervention de chirurgie cardiaque avec clampage aortique et arrêt cardioplégique, la circulation coronaire est interrompue, d'où l'apparition d'une ischémie myocardique. Or, depuis Jennings, on sait qu'après un certain temps, l'ischémie aboutit à des lésions cellulaires irréversibles entraînant la nécrose²⁸.

La vascularisation coronaire est rétablie après le geste afin d'éviter la nécrose. Cependant, bien qu'elle soit salvatrice, cette reperfusion n'est pas non sans conséquences délétères. Ainsi E. Braunwald et A. Kloner s'interrogeaient déjà sur cette « épée à double tranchant » qui, certes, évitait la nécrose mais qui, dans le même temps, entraînait l'activation de processus ayant des effets néfastes sur la cellule, comme la production de radicaux libres²⁹.

Par souci de clarté, nous allons étudier les conséquences de l'ischémie et de la reperfusion en les séparant arbitrairement, bien qu'elles soient, en réalité, en continuité.

1. Conséquences physiopathologiques de l'ischémie :

a) Modification du métabolisme énergétique

Par définition, lors d'une ischémie, les apports sanguins vont être en inadéquation avec les besoins. La conséquence majeure est l'arrêt de l'apport d'O₂ aux cellules myocardiques. Ceci va donc avoir un impact très important sur les capacités de production d'énergie, puisque, comme nous l'avons vu précédemment, les myocytes produisent leur énergie grâce à la phosphorylation oxydative qui ne peut fonctionner sans O₂.

(1) Glycolyse anaérobie

Grâce à ses stocks d'acides gras et de glycogène, lors d'une ischémie, l'apport d'O₂ est le principal facteur limitant. En conséquence, on observe une diminution de la phosphorylation oxydative³⁰ ce qui aboutit à une diminution de l'ATP et du citrate³¹. La cellule s'adapte progressivement en s'orientant vers la glycolyse entraînant la production de pyruvate et de protons mais il existe une diminution de la phase oxydative par carence en O₂. Le pyruvate est alors transformé en lactate plutôt qu'en acétyl-CoA. Or, le rendement de cette glycolyse anaérobie n'est pas suffisant pour assurer une production suffisante d'ATP et aboutit à la production de grande quantité de lactates et de protons. Le myocyte présente alors une dette énergétique qui aboutit à l'incapacité de celui-ci à assurer ses fonctions, notamment l'activité contractile³².

(2) Métabolisme lipidique

Dans le même temps, la non-utilisation des AG aboutit à une augmentation des acyl-CoA entraînant l'augmentation de la β -oxydation qui est plus coûteuse en O₂ alors que celui-ci manque. En effet, l'augmentation de l'acétyl-CoA entraîne, par rétrocontrôle, une diminution de l'activité de la *pyruvate déshydrogénase* et donc la glycolyse se fait de manière anaérobie dans le cytosol pour aboutir à la production de lactate, de protons et de 2 ATP par molécule de glucose dégradée. En parallèle, la diminution de l'ATP et la production d'AMP entraînent une baisse d'activité de l'*acétyl-CoA carboxylase*. On observe alors une baisse du malonyl-CoA et, en conséquence, une augmentation de l'activité de l'*acyl-carnitine transférase 1*. Il y a donc entrée libre des acyl-CoA et augmentation de la β -oxydation qui aggrave d'autant plus l'hypoxie. C'est un véritable cercle vicieux avec la glycolyse anaérobie qui produit peu d'ATP et acidifie le cytosol, ce qui entraîne une augmentation de la β -oxydation qui elle-même entraîne une augmentation de la glycolyse anaérobie.

b) Perturbations électrolytiques

L'ischémie est responsable de multiples modifications des électrolytes par différents mécanismes. En premier lieu, le métabolisme entraîne la production de protons (hydrolyse de l'ATP, glycolyse...) qui sont habituellement recaptés et utilisés par la mitochondrie dans la chaîne respiratoire pour la resynthèse d'ATP³³. En début d'ischémie, cette acidification est amplifiée par l'accumulation du CO₂ produit par la phosphorylation résiduelle ainsi que par l'hydrolyse des triglycérides. De plus, le manque d'ATP va provoquer la réduction voire l'arrêt des systèmes actifs comme la pompe Na/K-ATPase. L'homéostasie des différents ions va donc être profondément perturbée.

(1) Acidose intracellulaire

On observe donc, après un temps d'ischémie, l'apparition d'une diminution du pH intracellulaire liée à une incapacité des tampons à absorber cet excès de protons et au dépassement des transporteurs membranaires qui sont, soit saturés, soit non fonctionnels (manque d'ATP pour les systèmes ATP dépendants par exemple). Cette acidose va aggraver les problèmes métaboliques engendrés par l'ischémie. Ainsi, on observe une baisse de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire, d'autant plus importante que l'ischémie est profonde³⁴. De même, une acidose sévère diminue l'activité de la *phosphofructokinase* et, par voie de conséquence, ralentit la glycolyse anaérobie qui est la voie exclusive de production d'ATP dans ces conditions³⁵.

La glycolyse anaérobie va également aboutir à une production accrue de lactates qui sont normalement libérés dans le secteur extracellulaire grâce à un symport Lactate/H⁺. L'ischémie aboutissant à une accumulation de lactate en dehors de la cellule, ce symport ne pourra plus fonctionner, aggravant d'autant plus l'acidose.

La baisse du pH a également comme conséquences, l'augmentation de la production de radicaux libres, l'altération de protéines de structure ou encore l'altération du fonctionnement de nombreuses enzymes³⁶.

(2) Modifications des concentrations ioniques

Au cours de l'ischémie, les gradients de concentrations des différents électrolytes vont être perturbés par différents mécanismes. L'antiport Na⁺/H⁺ entraîne notamment un flux entrant de Na⁺ afin d'éliminer le surplus de protons³⁷. Or, en condition d'ischémie, la pompe Na/K-ATPase ne fonctionne plus à plein régime du fait de la carence en ATP. Il y a donc une augmentation de Na⁺ intracellulaire et une diminution du gradient transmembranaire³⁸. Ces perturbations de l'homéostasie sodique entraînent des modifications de l'homéostasie calcique. En effet, l'échangeur Na⁺/Ca²⁺ entraîne habituellement la sortie d'ions calcium contre l'entrée d'ions sodium. Cependant, dans ce cas précis, la baisse du gradient de sodium diminue voire inverse le fonctionnement de cet échangeur. On aboutit donc à une augmentation du calcium cytosolique d'un facteur 10 à 100.

Un autre facteur amplifiant l'augmentation du Sodium et du Calcium intracellulaire est un phénomène de dépolarisation membranaire précoce. On observe alors des flux entrant de sodium et de calcium et un flux sortant de potassium. L'inhibition de la pompe Na/K-ATPase serait impliquée dans ce phénomène ainsi que certains canaux potassiques ATP dépendants³⁹.

(3) Altérations mitochondriales

Les mitochondries occupent une place importante dans les lésions cellulaires induites par l'ischémie de par leur implication dans la synthèse d'ATP et leur rôle dans la mort cellulaire.

L'inhibition de la phosphorylation oxydative est la conséquence directe de la privation d'O₂ et on observe après 30 mn d'ischémie une altération du fonctionnement de tous les complexes de la chaîne respiratoire³⁴.

L'augmentation du Ca²⁺ dans la mitochondrie et la production excessive de radicaux libres sont responsables de l'ouverture du pore de transition membranaire qui est directement impliqué dans la mort cellulaire que ce soit par nécrose ou par apoptose⁴⁰.

(4) Effets sur l'expression génique

Dès le début de l'ischémie, la promotion de la transcription de nombreux gènes a été mise en évidence dont on ne connaît pas actuellement leurs effets protecteurs ou délétères.

Cependant, certains semblent jouer un rôle protecteur comme l'activation du *heat shock transcription factor 1* qui semble jouer un rôle clé dans la régulation de l'expression génique en situation d'ischémie. Ainsi en cas de baisse de la concentration d'ATP et de baisse du pH, il active la transcription des *heat shock proteins* qui semblent une protection contre l'ischémie⁴¹ et qui répriment certaines cytokines proinflammatoires délétères comme le TNF α ou l'interleukine 1⁴².

Toutefois l'ischémie induit aussi directement la synthèse des ces cytokines qui sont délétères pour la cellule : expression des molécules d'adhésion favorisant le recrutement des leucocytes, génération de radicaux libres, activation de l'apoptose entre autres.

L'ischémie entraîne donc une cascade d'événements dont le point de départ est une déplétion des stocks énergétiques. La cellule entre alors dans un cercle vicieux qui va rapidement entraîner des dégâts irréversibles et aboutir à la mort de la cellule.

2. Conséquences physiopathologiques de la reperfusion :

La reperfusion coronaire est la seule méthode qui permet de limiter les lésions créées par une ischémie. Cette dernière étant la conséquence d'un apport insuffisant d'O₂ aux tissus comme nous venons de le voir. L'apport brutal d'oxygène lors de la reperfusion permet de limiter l'étendue de la nécrose comme cela a été démontré tant du point de vue expérimental que du point de vue clinique. Pourtant nombre d'études ont mis en évidence les effets néfastes de cette reperfusion²⁹. Hearse et al démontrèrent ainsi que la réoxygénation d'un myocarde ischémique entraînait une plus grande libération d'enzymes myocardiques qu'en cas de maintien de l'ischémie, c'est le « paradoxe de l'oxygène »⁴³. En fait, la reperfusion agit comme un révélateur et un amplificateur des dysfonctionnements occasionnés par l'ischémie. Les principaux mécanismes impliqués sont la production des radicaux libres et les conséquences de l'inflammation.

a) Stress oxydatif

(1) Biologie des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques qui sont caractérisées par la présence d'un électron libre sur leur couche externe. Cette particularité leur confère une réactivité extrêmement importante associée à une demi-vie souvent très courte. Ces radicaux libres ont été impliqués dès les années 50 dans des processus de lésions cellulaires, notamment la mutagénèse dans les cancers. Ils ont également été plus récemment impliqués dans le processus de vieillissements biologiques⁴⁴.

Toutefois, des études plus récentes ont démontré leur implication dans des processus physiologiques, en particulier dans le processus inflammatoire. De ces constatations, on peut

aisément comprendre que le stress oxydatif radicalaire est la conséquence d'une surproduction de radicaux libres qui dépasse la capacité antioxydante de la cellule. Nous allons donc nous intéresser plus particulièrement à la production de radicaux libres et au stress oxydatif lors du phénomène de reperfusion.

(a) Les radicaux libres rencontrés en biologie

Les espèces radicalaires les plus importantes rencontrées en biologie sont les radicaux libres oxygénés et le monoxyde d'azote (NO).

(i) *Les radicaux libres oxygénés :*

En biologie, l'oxygène joue un rôle fondamental dans la réaction radicalaire. L'anion superoxyde est un radical libre chargé négativement issu de la réduction monovalent de l'oxygène moléculaire. Ce dernier est produit par presque toutes les cellules en aérobie, moyennant un apport d'énergie ou la présence d'enzymes⁴⁵.

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est produit par la dismutation spontanée ou induite de l'anion superoxyde. Ce dernier n'est pas véritablement un radical libre puisqu'il ne possède pas d'électron célibataire. Cependant, il est considéré comme un dérivé activé de l'oxygène de part sa position essentielle au sein des réactions radicalaires. Par ailleurs, le peroxyde d'oxygène a la propriété de traverser les membranes biologiques contrairement à l'anion superoxyde. C'est une espèce chimique qui possède un très fort pouvoir oxydant et qui participe donc indirectement à la toxicité de l'oxygène. Ainsi, en présence de métaux de transition, il est capable de générer le radical hydroxyl qui est très réactif. C'est ce type de réaction qui est retrouvée dans les polynucléaires neutrophiles qui, sous l'action de la myéloperoxydase génère de l'acide hypochloreux, un oxydant très puissant⁴⁵.

Le radical hydroxyl est quant à lui principalement produit à partir de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène en présence d'anions ferriques. Ce radical hydroxyl est capable de réagir avec presque tous les composants cellulaires par échange électron, par addition sur les doubles liaisons ou par arrachement d'un atome d'hydrogène. Ce dernier est donc un oxydant excessivement puissant constituant certainement le radical libre le plus toxique en biologie⁴⁵.

(ii) *Le monoxyde d'azote.*

Comme nous l'avons vu précédemment, le monoxyde d'azote est produit sous l'action de NO-synthase (NOS) constitutive ou induite à partir de la L-arginine, en présence d'oxygène et de cofacteurs. Il s'agit d'une molécule radicalaire non chargée dont l'électron libre est porté par l'azote. De part ses propriétés lipophiles et hydrophiles et sa demi-vie relativement longue, le NO est capable de diffuser dans l'environnement cellulaire. Ce dernier est impliqué dans de très nombreuses réactions d'oxydoréduction.

(b) Source biologie des radicaux libres

La production de radicaux libres est un phénomène permanent au sein de la matière vivante, l'essentiel de cette production physiologique ou pathologique étant associé au métabolisme cellulaire de l'oxygène et aux réactions d'oxydoréduction.

(i) *Chaîne respiratoire mitochondriale :*

On estime qu'environ 2 à 5 % de l'oxygène utilisé par la chaîne respiratoire mitochondriale fait l'objet d'une réduction monovalente qui s'accompagne d'une production d'anions superoxydes. La production de radicaux libres oxygénés est donc un phénomène continu et physiologique. Dans certaines situations pathologiques, notamment l'ischémie-reperfusion, la chaîne respiratoire mitochondriale peut être altérée et la production radicalaire accrue⁴⁵.

(ii) *Leucocytes* :

Certaines cellules comme les polynucléaires constituent une source importante de radicaux libres oxygénés car elles possèdent une forte concentration en oxydase. A l'état basal, cette activité enzymatique est latente et les cellules ne consomment que très peu d'oxygène. En revanche, elle peut être rapidement activée par divers stimuli inflammatoires aboutissant à une consommation accrue d'oxygène et une production simultanée de radicaux libres. L'enzyme majoritairement impliquée dans ce phénomène est la NADPH oxydase. Son activation aboutit à la production d'anions superoxydes qui peuvent ensuite générer par dismutation du H₂O₂. Ce dernier est également un substrat de la myéloperoxydase qui produit de l'acide hypochloreux. Le contenu de ces phagosomes, riches en radicaux libres, est libéré dans le milieu extérieur par exocytose, ce qui induit des dommages tissulaires rencontrés au cours des phénomènes inflammatoires⁴⁵.

(iii) *Xanthine oxydase, xanthine déshydrogénase* :

La xanthine oxydase (XO) est une enzyme dans la fonction principale est l'oxydation des bases puriques (hypoxanthine et xanthine), produit de la dégradation des acides nucléiques (ATP et GTP). Le produit d'oxydation finale est, chez l'homme, l'acide urique. Cette enzyme, localisée dans de nombreux tissus, est présente sous deux principales formes : la forme déshydrogénase qui utilise le NAD comme accepteur d'électrons et la forme oxydase qui utilise l'oxygène comme accepteur d'électrons. Dans les conditions physiologiques, c'est la forme déshydrogénase qui prédomine. Elle catalyse la transformation de la xanthine en acide urique en présence de NAD. A l'inverse, dans les situations pathologiques comme ischémie-reperfusion, la forme déshydrogénase est convertie en oxygénase qui réduit l'oxygène moléculaire en anion superoxyde.

(iv) *NADPH oxydase* :

Les NADPH oxydases sont des flavoprotéines constituées de plusieurs éléments : un complexe membranaire catalytique et deux complexes cytosoliques régulateurs. Il en existe plusieurs formes qui se comportent comme des éléments régulateurs majeurs de l'état redox au niveau de différents types cellulaires, notamment les cardiomyocytes et les cellules endothéliales. Sous l'influence de stimuli physiques (étirements, cisaillements) ou biochimiques (angiotensine II, trombine, TNF-alpha, TGF-bêta), les NADPH oxydases des cellules de la paroi vasculaire génèrent de l'anion superoxyde et de l'eau oxygénée.

(v) *NO synthase* :

Le NO est synthétisé à partir de l'un des atomes d'azote terminal du groupement guanidyl de la l-arginine par voie enzymatique faisant intervenir les NOS. Il existe quatre isoformes de NOS : les formes constitutives calcium dépendantes sont responsables de la synthèse de petites quantités de NO, elles sont notamment retrouvées au niveau endothélial. La forme inductible est présente au niveau de très nombreux types cellulaires et est capable de produire de très grandes quantités de NO après stimulation par des médiateurs inflammatoires.

Il existe également d'autres mécanismes de production de radicaux libres que nous ne détaillerons pas.

(2) Système de défense contre les radicaux libres oxygénés :

Du fait d'une production physiologique mais potentiellement délétère de radicaux libres, la cellule a développé des systèmes de protection permettant de maintenir les radicaux libres à de faibles concentrations⁴⁵.

(a) Système enzymatique :

(i) Superoxyde dismutase :

Les superoxydes dismutases constituent la première ligne de protection contre les dérivés radicalaires de l'oxygène. Elles catalysent la dismutation de l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène, empêchant ainsi la coexistence de ces deux espèces radicalaires et la production de radical hydroxyl. Il existe trois types de SOD ayant une localisation différente : une cytoplasmique, une extracellulaire et une mitochondriale. Leur action doit être couplée à celle d'enzymes qui dégradent le peroxyde d'hydrogène comme une catalase ou une glutathion-peroxydase, afin d'éviter l'augmentation des concentrations en H₂O₂ qui pourraient induire la formation de radical hydroxyl.

(ii) Catalase :

Les catalases sont des enzymes qui permettent de transformer le peroxyde d'hydrogène en oxygène moléculaire et en eau. Elles sont exclusivement localisées à l'intérieur des peroxysomes, ce qui limite leur action.

(iii) Glutathion-peroxydase :

Les glutathion-peroxydases sont des enzymes cytoplasmiques et mitochondriales qui peuvent réduire le peroxyde d'hydrogène en eau en utilisant les capacités réductrices du couple glutathion/glutathion-disulfide. Ce système ne fonctionne que si le glutathion-disulfide formé est continuellement réduit en glutathion grâce à l'action de la glutathion-réductase en présence de NADPH.

(b) Système de défense non-enzymatique :

Divers piègeurs de radicaux libres non enzymatiques (antioxydants) peuvent prendre en charge la détoxification d'un grand nombre de radicaux libres, notamment celle du radical hydroxyl contre lesquelles il n'existe aucun système enzymatique. Ces composées sont facilement oxydables relativement stables et conduisent à des dismutations permettant l'arrêt des réactions radicalaires en chaîne. Ce système de protection peut être à la fois membranaire (vitamine E, vitamine A), cytosolique et extracellulaire (glutathion, vitamine C, acide urique)⁴⁵.

(i) Glutathion et composés à groupement thiol :

Le glutathion est un tripeptide qui, sous sa forme réduite, agit comme antioxydant. Les fonctions du glutathion incluent le maintien des thiols des protéines, ainsi que le maintien de certains composés sous leur forme réduite comme les vitamines C ou E. Le glutathion est un composé piègeur pouvant réagir avec l'hydroxyl ou un peroxyde pour donner un radical thiol pouvant lui-même réagir avec l'oxygène et entraîner une série de réactions. Les radicaux ainsi formés peuvent se combiner en glutathion-disulfide stoppant ainsi la réaction radicalaire en chaîne. D'autres composés porteurs de groupement thiol, non protéiques ou protéiques comme l'albumine, présents en quantité importante dans le plasma, pourraient jouer un rôle

important de protection, bien que les réactions impliquées soient beaucoup plus lentes que celles observées avec le glutathion. Ces propriétés en font une molécule clé dans la protection d'organe.

(ii) *Vitamine C :*

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

(iii) *Vitamine E :*

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

(iv) *Acide urique :*

Le tissu humain ne possédant pas l'enzyme nécessaire à la dégradation de l'acide urique, ce dernier s'accumule comme produit final du catabolisme des purines. Il est présent en quantité importante dans le plasma humain avant d'être éliminé par voie rénale. Cette accumulation d'acide urique du fait du déficit enzymatique apparu au cours de l'évolution, a un effet bénéfique puisque l'acide urique possède des propriétés anti-oxydantes.

(v) *Chélateurs de métaux :*

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

(3) Conséquences cellulaires des radicaux libres :

La neutralisation des radicaux libres se fait aux dépens de l'intégrité cellulaire. Les radicaux libres réagissent avec des constituants cellulaires et peuvent altérer leur structure et fonction

45

(a) Les acides nucléiques :

Les acides nucléiques sont particulièrement sensibles à l'action des radicaux libres. Les sites radicalaires créés au sein de la molécule d'ADN peuvent entraîner des ruptures de brins ou des mutations ponctuelles, qui peuvent avoir des graves conséquences sur la synthèse des protéines ou la survie cellulaire.

(b) Protéines :

L'électron non apparié des radicaux libres peut s'attaquer à la structure de certaines protéines, en particulier les protéines porteuses d'un groupement sulfhydryl. C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont être oxydées et entraîner la formation de ponts entre protéines, une fragmentation ou une dénaturation de la protéine. Ces

réactions peuvent altérer de façon marquée le métabolisme cellulaire en modifiant la conformation ou l'activité biologique de ces protéines.

(c) Les acides gras :

Les chaînes d'acides gras insaturés, constituant essentiel des membranes cellulaires, constituent une cible majeure des radicaux libres. L'attaque radicalaire des membranes cellulaires phospholipidiques déclenche une réaction en chaîne appelée lipoperoxydation membranaire.

Les atteintes radicalaires des divers composants cellulaires peuvent induire de nombreuses perturbations cellulaires. L'altération directe des protéines, la peroxydation lipidique et l'accumulation de dérivés de la peroxydation modifient la conformation des protéines, la structure des lipides ainsi que l'interaction lipides – protéines. Ainsi, de nombreuses activités enzymatiques sont perturbées, la perméabilité et la fluidité membranaire sont modifiées, les structures et les fonctions membranaires sont altérées.

(4) Rôle du monoxyde d'azote :

Le NO possède des propriétés physiologiques variées bénéfiques ou délétères, ce paradoxe suscite encore de nombreux travaux de recherche. Les effets vasculaires du NO, médiés par le GMP_c, entraînent une vasorelaxation. Le NO possède également, comme nous l'avons vu, une action anti-inflammatoire de par son activité inhibitrice de l'activation et de l'adhésion des leucocytes endothéliaux. Le NO possède par ailleurs des propriétés anti-oxydantes de par sa capacité à piéger certaines espèces radicalaires. Cependant, il peut avoir des effets cytotoxiques, notamment sous la forme d'acides peroxy-nitriteux qui résultent de la réaction du NO avec l'anion superoxyde. Cette toxicité pourrait intervenir en particulier au niveau endothélial, au niveau duquel ces deux composés sont susceptibles d'être produits.

(5) Les radicaux libres au cours du syndrome d'ischémie-reperfusion :

Au cours de l'ischémie, il existe une déplétion des antioxydants intracellulaires naturels. Du fait de la production mitochondriale de radicaux libres lors de la reperfusion et de l'arrivée d'oxygène, la production de radicaux libres est très rapide. Il a été démontré qu'il ne suffisait que de quelques secondes après la réintroduction de l'oxygène pour voir apparaître les radicaux libres. Ceux-ci ont des origines multiples : les mitochondries, la xanthine oxydase, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles⁴⁶.

Pendant l'ischémie, la formation de radicaux libres de l'oxygène par la chaîne mitochondriale de transport des électrons est peu importante. Cependant, au moment de la reperfusion, l'oxygène est à nouveau disponible, permet la production d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène aboutissant à la production de radical hydroxyl. La production de radicaux libres par les mitochondries est entretenue par le fait que la reperfusion peut être inhomogène par l'absence de retour à un flux sanguin suffisamment dans les zones ischémiques (phénomène de No-reflow)⁴⁷.

L'accumulation d'hypoxanthine secondaire à la dégradation de l'ATP en condition anaérobie va induire, lors de la reperfusion, une production de radicaux libres de l'oxygène. En effet, en condition anaérobie, l'hypoxanthine est oxydée par la xanthine oxydase qui entraîne la production de superoxydes.

Les radicaux libres de l'oxygène produits lors de la reperfusion proviennent également des polynucléaires neutrophiles activés qui infiltrent le tissu au moment de la reperfusion. L'activation de ces derniers par des phénomènes inflammatoires va induire une libération accrue des radicaux libres de l'oxygène dans le milieu extra-cellulaire⁴⁸.

La production explosive de radicaux libres dès les premières secondes de la reperfusion induit des lésions directes de la membrane cellulaire par le biais de la peroxydation lipidique et participe à l'attraction et l'activation des polynucléaires neutrophiles par le biais de l'activation de la phospholipase A2. De plus, ces radicaux libres sont susceptibles d'activer l'expression de gènes codant pour les molécules d'adhésion et les cytokines pro-inflammatoires par l'intermédiaire de l'activation du NF kappa B qui est également impliqué dans les phénomènes d'apoptose. De nombreuses études expérimentales ont démontré de manière formelle l'implication des radicaux libres dans ces lésions d'ischémie-reperfusion. Le blocage pharmacologique de la glutathion-péroxydase semble, par exemple, augmenter la susceptibilité au syndrome d'ischémie-reperfusion⁴⁹. Cependant les résultats cliniques ne sont pas encore aussi probants.

(6) Conclusion

Le stress oxydatif est un élément majeur du cercle vicieux apparaissant au moment de la reperfusion. Il existe lors de la production des radicaux libres l'établissement d'un processus auto-aggravatif qui est une cible des solutés de cardioplégie. Différents niveaux d'action sont accessibles et l'association de composés permet de limiter le stress oxydatif ciblant plusieurs constituant de ce cercle. Le contrôle de la pression partielle en O₂ est un principe à respecter lors de la reperfusion pour éviter la production massive de radicaux libres. Les antioxydants permettent de capter ces radicaux libres. De même, la lutte contre la dysfonction endothéliale permet de maintenir la synthèse de NO qui a des propriétés antioxydantes et diminue le recrutement des PNN qui sont de grands producteurs de radicaux libres. Une cardioplégie de bonne qualité se doit donc de lutter efficacement contre le stress oxydatif.

b) Inflammation

De nombreux travaux et publications sur les lésions de reperfusion ont démontré la part importante prise par la réponse inflammatoire. Le mécanisme de ces lésions implique trois groupes d'acteurs que sont les polynucléaires neutrophiles, la cascade du complément et les différentes cytokines. La réponse inflammatoire, première défense de l'organisme contre les agressions, se retrouve alors responsable de l'exacerbation des lésions induites par la reperfusion⁵⁰.

Nous allons nous intéresser aux mécanismes de toxicité des polynucléaires au cours des lésions d'ischémie-reperfusion, notamment au niveau myocardique. Les polynucléaires lorsqu'ils sont activés par des stimuli pro-inflammatoires possèdent un stock enzymatique leur permettant de produire des anions superoxydes, en particulier grâce à une NADPH oxydase. Ces radicaux libres libérés vont aggraver la dysfonction endothéliale et vont également favoriser la libération de cytokines pro-inflammatoires comme la prostacycline qui ont amplifié le recrutement d'autres polynucléaires activés. De plus, la dégranulation de ces polynucléaires dans le milieu extracellulaire va entraîner la libération d'un certain nombre de protéases ayant un certain nombre d'effets cytotoxiques. De plus, ces polynucléaires vont entraîner un emballement du relargage de protéines pro-inflammatoires, en particulier les dérivés de l'acide arachidonique (thromboxane A2 et leucotriènes). Ces derniers sont de puissants stimulants du chimiotactisme des polynucléaires et de l'adhésion de ceux-ci aux cellules endothéliales. Ils ont également été impliqués dans des phénomènes de vasoconstriction coronaire et la dépression de la fonction ventriculaire gauche⁵⁰.

La cascade d'activation du complément est également au cœur de la réponse inflammatoire. Un des éléments principaux de son activation est dû à la production excessive des radicaux libres de l'oxygène à la phase initiale de la reperfusion. La formation d'anaphylatoxine, en particulier le C3a et le C5a, va promouvoir et amplifier la réaction inflammatoire locale en

induisant la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF alpha, l'interleukine 1 et l'interleukine 6. Les conséquences directes vont être une altération de la perméabilité vasculaire, une vasoconstriction des cellules musculaires lisses et la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles. Ce système d'activation et d'amplification de la réaction inflammatoire établit des liens étroits avec les polynucléaires neutrophiles, étant donné que la fraction C5a est un puissant chémo-attractant pour les polynucléaires neutrophiles et que réciproquement, les protéases libérées par les polynucléaires neutrophiles sont capables d'activer le complément. On comprend aisément l'établissement d'un cercle vicieux inflammatoire et ses conséquences locales⁵¹. L'activation des différents types cellulaires précédemment décrits a abouti à la libération de cytokines pro-inflammatoires qui vont avoir des conséquences à la fois locales de manière paracrine ou autocrine ainsi que des conséquences systémiques. Un certain nombre de travaux ont notamment décrit l'implication du TNF α dans des syndromes de défaillance multi-organes après ischémie-reperfusion myocardique⁴².

Au total, lors du phénomène de reperfusion, on va observer au niveau myocardique une infiltration de polynucléaires neutrophiles associée à la libération de substances pro-inflammatoires et cytotoxiques qui aboutit à des lésions et des activations cellulaires elles-mêmes responsables d'une amplification de l'inflammation. Cette cascade inflammatoire est une des cibles potentielles pour la lutte contre les lésions de reperfusion.

c) Dysfonction endothéliale

Au cours de processus pathologiques, comme lors de l'ischémie-reperfusion, l'adaptation du phénotype de la cellule endothéliale aux divers stimuli aboutit à une aggravation de la maladie. Ces modifications phénotypiques pathologiques sont regroupées sous le terme de dysfonction endothéliale⁵².

Cette dysfonction endothéliale peut être mise en évidence sur le plan fonctionnel sous la forme d'une altération des réponses vasomotrices, de la prolifération cellulaire, de l'agrégation plaquettaire, de la perméabilité vasculaire, ou encore des capacités d'interaction avec les éléments figurés du sang⁵³.

Une importante partie des études s'intéressant à la dysfonction endothéliale s'est attachée à évaluer les mécanismes de la baisse de la biodisponibilité du NO et donc au trouble de la vasomotricité. Il est toutefois important de noter que la dysfonction endothéliale ne peut être réduite à une simple altération des fonctions vasomotrices endothélium dépendantes.

(1) Diminution de la production de monoxyde d'azote :

La baisse de la production de NO est un des éléments clé de la physiopathologie de la dysfonction endothéliale⁵⁴. Une baisse de la production de ce facteur peut résulter d'une déficience en l-arginine, substrat de la NO synthase endothéliale, de la présence d'inhibiteurs endogènes de la e-NOS, d'une déficience en cofacteur de la NOS, d'une diminution de l'expression de la e-NOS ou d'une altération des voies de transduction du signal conduisant à l'activation de la e-NOS. L'expression de la e-NOS a longtemps été considérée comme constitutive. Cependant, plusieurs agents pharmacologiques ou situations physiologiques peuvent modifier son expression génique. Dans ce sens, l'expression de la e-NOS peut être augmentée par la prolifération endothéliale, l'exercice, les œstrogènes ou les statines. A l'inverse, son expression peut être diminuée par l'hypoxie des cytokines et en particulier le TNF-alpha. On peut donc aisément concevoir que l'ischémie-reperfusion où s'associent une hypoxie et une augmentation de la production de TNF-alpha soient associées à une dysfonction endothéliale en partie due à une diminution de l'expression de la e-NOS.

(2) Augmentation de la dégradation du monoxyde d'azote :

La biodisponibilité du NO résulte d'un équilibre dynamique entre sa production et son inactivation. Le NO possède une demi-vie brève, diffuse dans un rayon d'une centaine de micromètres et forme des complexes avec les protéines contenant des métaux de transition comme le fer, le soufre ou le cuivre, mais peut aussi se fixer aux résidus thiols de diverses protéines, donnant ainsi des formes de transport.

La dégradation du NO est essentiellement exercée par les anions superoxydes. Toute augmentation de la production de ce dernier se traduit par une diminution de la biodisponibilité du NO, responsable de l'apparition de la dysfonction endothéliale⁵⁵. Cependant, il s'agit là de relations complexes et l'interprétation des résultats est souvent délicate pour plusieurs raisons. En effet, les anions superoxydes peuvent exercer des effets propres sur l'endothélium indépendants de la baisse de la production de NO et il est donc difficile dans un contexte de stress oxydatif d'évaluer la part qui revient à la baisse de NO par rapport à celle liée aux effets directs des anions superoxydes. D'autre part, le NO jouant lui aussi un rôle inactivateur des anions superoxydes, il est possible qu'une baisse de production de NO soit elle-même un élément déclencheur d'un stress oxydatif. Enfin, ils peuvent modifier les structures membranaires par la peroxydation lipidique et donc interférer à ce niveau avec les voies de transduction conduisant à l'activation de la e-NOS. Ils peuvent également favoriser l'expression des molécules d'adhérence ou de facteurs chimiotactiques et donc participer à l'augmentation de l'adhésion leucocytaire caractéristique de la dysfonction endothéliale⁵².

La dysfonction endothéliale se caractérise également par une modification des interactions de la cellule avec les éléments figurés du sang. On retrouve l'expression de nombreuses molécules d'adhérence impliquées dans le phénomène de recrutement et de diapédèse des leucocytes⁵⁴. Ce phénomène couplé à l'activation des polynucléaires, la baisse de la sécrétion de NO participe à l'emballlement du processus inflammatoire et l'aggravation des lésions lors de la reperfusion.

d) Dysfonction mitochondriale

La mitochondrie est un des sièges principaux des lésions de l'ischémie. Comme nous l'avons vu, l'absence d'apport d'oxygène durant l'ischémie entraîne un blocage de la chaîne respiratoire, la production de radicaux libres et la consommation des antioxydants intracellulaires.

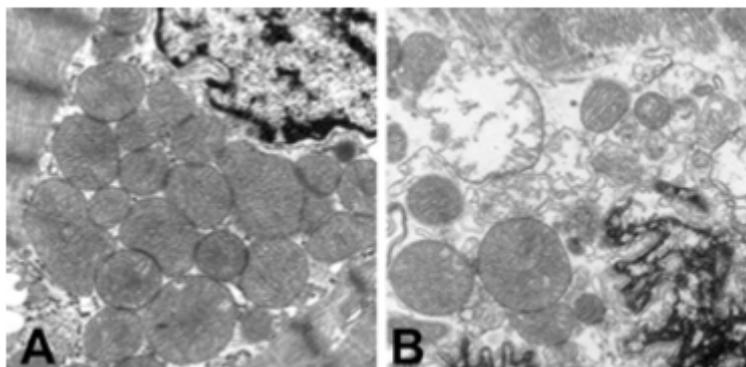


Figure 9 : Mitochondries normales (A) et après ischémie-reperfusion (B) en microscopie électronique

Un certain nombre d'études a également montré le rôle joué par la mitochondrie et notamment le *mitochondrial permeability transition pore* (PTP) dans la mort cellulaire, en particulier l'apoptose⁴⁰. Ce pore est responsable d'une augmentation brutale de la perméabilité de la membrane mitochondriale dont l'ouverture aboutit à une dépolarisation membranaire et un découplage de la phosphorylation oxydative, un relargage des ions et métabolites intermédiaires, ainsi qu'un œdème important mitochondrial. Le calcium intracellulaire, le phosphate inorganique et les oxydants sont reconnus comme des agonistes de l'ouverture du PTP. Au niveau pharmacologique, la cyclosporine A a démontré son rôle de bloqueur de l'ouverture du PTP⁵⁶. Il a été démontré que l'ouverture de ce pore était impliquée dans l'apoptose. Les perturbations intracellulaires et mitochondriales induites lors des lésions d'ischémie-reperfusion sont des facteurs favorisants de l'ouverture du PTP.

On peut donc entrevoir le rôle clé joué par la mitochondrie dans cette situation pathologique. Gottlieb a en effet démontré, dans un modèle d'ischémie-reperfusion chez le lapin, la part importante de morts cellulaires liées à l'apoptose^{57,58}.

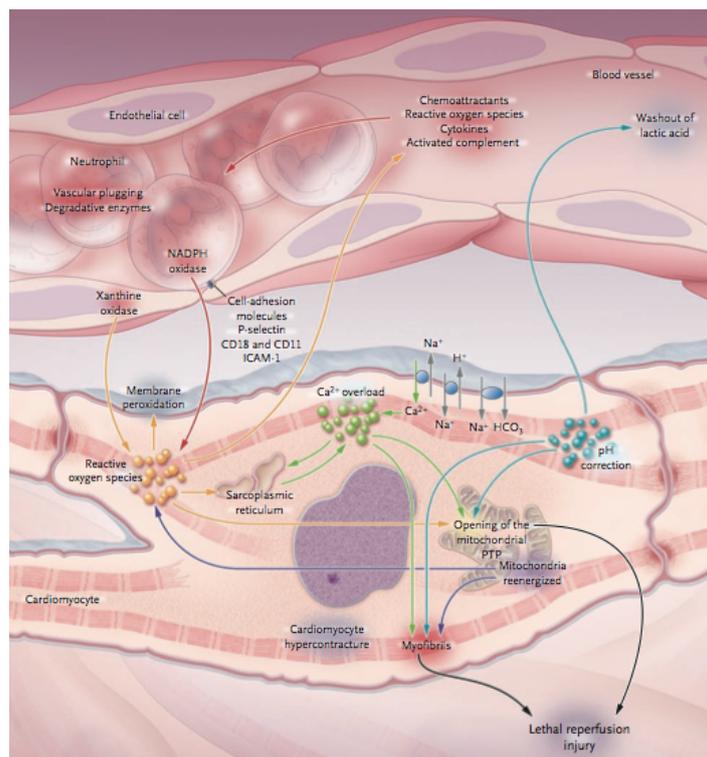


Figure 10 : mécanismes physiopathologiques d'établissement des lésions de reperfusion ⁵⁰

En conclusion, le syndrome d'ischémie-reperfusion est responsable d'une cascade d'évènements associant une déplétion des réserves énergétiques de la cellule, la production de radicaux libres, l'activation de l'inflammation, la dysfonction endothéliale, des modifications structurales de la membrane lipidique et de ses composants, l'ensemble de ces perturbations aboutit à des modifications structurales et fonctionnelles de la cellule pouvant entraîner sa mort par apoptose ou nécrose ⁵⁹. Le traitement d'une ischémie consiste à reperfusion, le traitement de la reperfusion doit s'atteler à lutter contre les divers processus que nous avons détaillés.

Une des principales problématiques du chirurgien cardiaque résulte du fait qu'il est responsable de l'établissement d'un syndrome d'ischémie-reperfusion du cœur qu'il cherche à protéger. Nous verrons plus loin de quels moyens et de quelles stratégies il dispose pour minimiser ces lésions.

C. La CEC et ses conséquences :

La circulation extracorporelle représente une des bases de la chirurgie cardiaque. Elle est indissociable de l'utilisation de solutions de cardioplégie étant donné la nécessité de maintenir la perfusion des organes lors de l'arrêt cardioplégique du cœur. On ne peut donc s'intéresser à l'ischémie-reperfusion myocardique au cours d'une chirurgie cardiaque sans connaître les conséquences engendrées par la circulation extracorporelle.

En effet, lors de la reperfusion myocardique au déclampage aortique, c'est la circulation extracorporelle qui va assurer la perfusion coronarienne. Il est donc important de comprendre les modifications physiopathologiques du sang qui vont se surajouter aux modifications locales liées au syndrome d'ischémie-reperfusion dans le myocarde.

1. L'inflammation :

La circulation extracorporelle génère une réaction inflammatoire généralisée touchant les principales cascades humorales et les principales cellules inflammatoires. Les causes de cette inflammation sont multiples : contact du sang avec des matériaux à biocompatibilité imparfaite, interface sans air, syndrome d'ischémie-reperfusion d'organes, hypothermie, réchauffement, traumatisme chirurgical, ou encore formation des complexes et par une protamine. On aboutit au syndrome de réponse inflammatoire systémique qui est une réaction inflammatoire généralisée non spécifique.

Marker	Tissue or soluble	Main features
IL-6	S	Peak at 75 min of reperfusion. From <0.1 to 110 pg/ml ^a
IL-8	S	Peak at 35 min of reperfusion. Increase \cong 500% of basal ^a
CD11b (blood neutrophils surface)	S	Peak at 25 min of reperfusion. Increase \cong 140% of basal ^a
Soluble ICAM	S	Peak at 10 min of reperfusion. Increase \cong 10% of basal ^a
CD62 (or P-selectin; platelet surface)	S	Peak at 75 min of reperfusion. Increase \cong 25% of basal ^a
IL-6 mRNA (myocardocytes)	T	Increased in 33% of patients undergoing CPB
IL-8 mRNA (myocardocytes)	T	Increased in 42% of patients undergoing CPB
TNF- α	S	Increased production by inflammatory cells during post-CPB reperfusion
ICAM, VCAM, PECAM	T	Increased endothelial expression in patients undergoing CPB
HLA-1, HLA-DR	T	Increased endothelial expression in patients undergoing CPB
NF-kB	T	Activation in both EC and cardiomyocytes during CPB-dependent inflammation

Figure 11 : marqueurs inflammatoires au décours d'une CEC⁶⁰

a) Réaction inflammatoire humorale :

L'activation à la cascade du complément est d'apparition très précoce lors de la mise en place d'une circulation extracorporelle. En effet, il a été démontré son activation dès la canulation des gros vaisseaux. La libération du C3a et C5a ou anaphylatoxine va aboutir à l'activation et au recrutement des polynucléaires neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires.

Les dosages expérimentaux réalisés par différentes équipes ont démontré la présence d'un orage cytokine au cours de la CEC. En effet, on observe une forte augmentation des taux sanguins circulants d'interleukine 6 et d'interleukine 1 qui sont des cytokines pro-inflammatoires. De manière moins constante, il a été également démontré une augmentation de l'expression du TNF α qui a lui-même une activité pro-inflammatoire.

b) Les réponses inflammatoires cellulaires :

L'activation humorale que nous avons précédemment décrite est à l'origine d'une activation des polynucléaires neutrophiles qui va être à l'origine d'une augmentation de leur capacité d'adhésion et de migration dans les tissus. Nous avons vu que l'action de ses polynucléaires activés va amplifier la réaction inflammatoire et la libération de cytokine.

2. Ischémie-reperfusion :

Une autre conséquence de la CEC responsable d'une activation de la cascade de l'inflammation est le problème des bas débits locaux régionaux. Ces bas débits vont être responsables de syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau de certains organes aboutissant à une réponse. Le bas débit splanchnique, classique en CEC, est également responsable d'une translocation bactérienne du tube digestif ischémique qui va amplifier la réponse inflammatoire systémique.

Les conséquences du syndrome d'ischémie-reperfusion décrites au niveau myocardique vont donc également au niveau périphérique de manière plus ou moins marquée en fonction de la tolérance des organes à l'ischémie.

3. Conséquences métaboliques :

La circulation extracorporelle entraîne également en plus du phénomène inflammatoire des perturbations métaboliques qui sont le reflet de bas débits locaux régionaux.

On observe d'importantes perturbations de l'équilibre acido-basique avec modification des tampons sanguins et augmentation de la lactatémie.

On observe également une augmentation de la sécrétion d'hormones de stress comme les catécholamines, le cortisol, la vasopressine, le glucagon, il en résulte donc une élévation des résistances vasculaires périphériques et une hyperglycémie.

4. Hémodilution

L'hémodilution résultant de l'emploi de la CEC entraîne une modification des propriétés rhéologiques ayant des conséquences sur la viscosité et la capacité de transport de l'O₂, particulièrement en cas d'hypothermie du fait d'une distribution inhomogène au dépend des zones à résistances vasculaires élevées (effet sludge), du fait d'une modification des capacités de distribution de l'O₂ aux tissus. Lors d'une cardioplégie sanguine ou lors de la reperfusion, ces modifications peuvent avoir une influence sur la qualité de la perfusion tissulaire

5. Conclusion

La CEC entraîne donc des modifications physiopathologiques au niveau de tous les tissus responsables de perturbations qui vont aboutir à un orage inflammatoire. Lors de la reperfusion, ces conséquences vont se surajouter, au niveau myocardique, aux conséquences locales liées au syndrome d'ischémie-reperfusion.

III. Les cardioplégies : principes généraux :

La cardioplégie est la méthode de cardioprotection la plus efficace et la plus utilisée en chirurgie cardiaque. La caractéristique la plus importante d'une solution de cardioplégie n'est pas d'améliorer le confort du chirurgien en lui permettant de travailler sur un cœur arrêté, flaccide et exsangue mais bien de limiter les conséquences d'une ischémie globale longue liée au clampage aortique et donc à l'interruption de la vascularisation coronaire.

Quelques critères clés sont à prendre en compte pour obtenir une « bonne » cardioplégie : elle doit premièrement permettre d'obtenir un arrêt rapide en diastole pour maintenir le myocarde relaxé et minimiser la consommation d'ATP. Deuxièmement, elle doit assurer une cardioprotection permettant de maintenir les cardiomyocytes dans un état de lésions réversibles et elle doit également permettre de limiter les lésions de reperfusion. Troisièmement, elle doit être rapidement réversible et permettre une récupération rapide de la fonction myocardique afin de permettre le sevrage de la CEC. Enfin, elle doit être peu toxique que ce soit au niveau myocardique ou au niveau des autres organes pour éviter les complications en fin d'intervention et dans les suites opératoires⁵.

A. Mécanisme d'action :

1. Arrêt électromécanique

Les lésions d'ischémie-reperfusion étant liées à une diminution des apports en oxygène et un épuisement des réserves énergétiques de la cellule, l'arrêt du fonctionnement cardiaque, pendant la période d'ischémie, permet de diminuer la consommation d'énergie d'un facteur 10. Les 10 % restants d'énergie consommée sont liés au métabolisme cellulaire de base du cardiomyocyte. C'est la maintien de cette activité qui va permettre la réversibilité.

On comprend donc que le fait d'arrêter l'activité électromécanique du cœur lui permet de tolérer des périodes d'ischémie globale plus longues. C'est un des principes de base de la cardioprotection par cardioplégie. Le point central de ce mécanisme est l'inhibition du couplage excitation-contraction. La plupart des agents cardioplégiques vont agir soit sur la phase excitation en perturbant le potentiel d'action, soit sur la contraction en perturbant les mécanismes calcium-dépendants.

a) Inhibition des canaux sodiques rapides

(1) Arrêt dépolarisé hyperkaliémique :

La cardioplégie hyperkaliémique est le gold standard pour obtenir un arrêt électromécanique en diastole. Les concentrations employées varient entre 15 et 40 mmol par litre.

Le principe est d'obtenir un potentiel de repos de la membrane cardiomyocytaire autour de -50mV, ce qui entraîne une inactivation des canaux sodiques rapides. La conséquence directe est le blocage du courant sodique rapide entrant responsable de la dépolarisation et donc de l'initiation du potentiel d'action. Cette inactivation est donc responsable d'un arrêt en diastole. A des concentrations en potassium supérieures à 30 mmol par litre, on observe une

activation des canaux calciques responsables d'une augmentation du calcium intracellulaire potentialisant ainsi le risque de surcharge calcique et donc de lésions d'ischémie-reperfusion⁶¹. Les solutions trop riches en potassium sont donc à éviter. En outre, à ce potentiel de membrane, on observe un maintien des courants ioniques pouvant aboutir à des effets secondaires. L'activité des canaux ioniques est contrôlée par des « gates » qui peuvent être soit activées soit inactivées de manière dépendante du voltage. Il a été démontré qu'à ce niveau de dépolarisation, on observe un maintien de courants ioniques sodiques et calciques entrants qui vont être responsables des perturbations ioniques observées dans les cardiomyocytes au cours de la cardioplégie hyperkaliémiques⁵. De plus, ces perturbations des gradients ioniques transmembranaires vont être responsables de l'augmentation de l'activité des pompes ATP dépendantes, notamment la Na/K-ATPase, ce qui va entraîner une augmentation de la consommation en ATP et participer à l'épuisement des réserves énergétiques cellulaires.

Bien qu'elle soit largement utilisée, la cardioplégie potassique a été reliée dans de nombreux travaux à de nombreuses perturbations⁶². Elle est notamment impliquée dans les déséquilibres ioniques et métaboliques post-cardioplégiques, le stunning myocardique, les arythmies post-cardioplégiques, l'œdème tissulaire, les lésions endothéliales, la production de radicaux libres ou encore la dysfonction myocardique lors de la reperfusion. Toutes ces complications semblent liées aux perturbations de l'homéostasie sodique et calcique avec notamment l'apparition de la surcharge calcique et sodique intracellulaire lors de la reperfusion dont nous avons déjà détaillé les effets dévastateurs sur le cardiomyocyte.

De ces constats, un certain nombre d'équipes ont recherché à obtenir l'arrêt cardiaque en diastole par des méthodes permettant un meilleur maintien des gradients ioniques, c'est-à-dire en empêchant le potentiel d'action tout en préservant la polarisation cellulaire.

(2) Arrêt polarisé ou hyperpolarisé

(a) Principe théorique

Devant les perturbations importantes entraînées par l'arrêt dépolarisé, il a été proposé comme alternative de provoquer un arrêt cardioplégique dans un état polarisé ou hyperpolarisé⁶¹. En effet, cet arrêt polarisé ou hyperpolarisé présente un certain nombre d'avantages théoriques :

1°) Il permet de maintenir un équilibre ionique transmembranaire physiologique.

2°) Les canaux ioniques transmembranaires voltage-dépendants se trouvent à l'état inactivé, en particulier les canaux sodium et les canaux calcium. De même, les pompes ATPases dépendantes sont peu activées et la consommation d'énergie est donc faible.

En conséquence, on observe, théoriquement, une diminution des flux des ions sodium et calcium. De fait, on peut aisément supposer une baisse de la surcharge sodique et calcique observée au cours du syndrome d'ischémie-reperfusion. Les bénéfices attendus sont multiples. Le métabolisme énergétique se trouve réduit, il y a donc une meilleure préservation des stocks énergétiques cellulaires. On observe également une baisse de la surcharge sodique cellulaire et par conséquent, une diminution de l'œdème cellulaire post-ischémique qui est impliqué dans le phénomène de no-reflow lors de la reperfusion. Enfin, la diminution de la surcharge calcique va être responsable d'une baisse de la contracture post-ischémique ainsi qu'une baisse de l'ouverture du MTP mitochondrial responsable de l'entrée de la cellule en apoptose. Il est donc légitime de penser que cet arrêt hyperpolarisé ou polarisé diminue la dysfonction ventriculaire post-ischémique ainsi que la perte de myocytes par mort cellulaire.

En outre, He et al ont démontré un effet protecteur de la cardioplégie hyperpolarisante sur la fonction endothéliale coronaire par rapport à une cardioplégie hyperkaliémique⁶³. En effet, la

cardioplégie hyperpolarisante entraîne l'hyperpolarisation endothéliale qui est responsable d'une vasorelaxation alors qu'une cardioplégie hyperkaliémique est responsable d'une dysfonction endothéliale avec vasoconstriction. Ce phénomène, lié à un maintien de la sécrétion des différents EDRF (NO, prostacycline et EDHF) est responsable d'une baisse des résistances vasculaires coronariennes et donc d'une meilleure perfusion lors de la reperfusion. L'effet direct de cette meilleure cardioprotection se manifeste par une reprise d'activité myocardique plus rapide, moins de troubles du rythme lors de la reprise de cette activité, et surtout une récupération plus rapide et de meilleure qualité de la fonction contractile ventriculaire.

(b) Agents utilisés :

(i) Adénosine

L'adénosine est un nucléoside formé par l'association d'adénine et de ribose. Elle est impliquée dans une multiplicité de fonctions physiologiques et physiopathologiques, en particulier dans le métabolisme énergétique ou grâce à des mécanismes de phosphorylations multiples. Elle va aboutir à la formation de l'ATP. De très nombreuses actions de l'adénosine sont impliquées dans l'homéostasie et la protection de l'organisme, au point qu'elle a été surnommée « *retaliatory metabolite* » (métabolite de représailles)⁶⁴.

Il a été démontré dans de nombreuses publications l'implication de l'adénosine dans la cardioprotection⁶⁴. La perfusion d'adénosine permet ainsi de diminuer la taille des infarctus par rapport à un groupe contrôle. Cet effet semble lié à la protection des lésions induites par la reperfusion : diminution des lésions de la microcirculation et des troubles de la vasorelaxation, diminution de l'adhésion des polynucléaires et des plaquettes, amélioration du métabolisme énergétique (amélioration du rendement énergétique par augmentation de l'uptake du glucose et par une stimulation de la glycolyse, diminution de la consommation énergétique par des effets inotropes et chronotropes négatifs). Le relargage d'adénosine endogène est également impliqué dans le phénomène du préconditionnement ischémique : ce phénomène correspond à une amélioration de la tolérance au syndrome d'ischémie-reperfusion après de brefs épisodes d'ischémie avant une ischémie plus longue. Nous détaillerons ce phénomène de manière plus importante ultérieurement dans notre exposé (Chapitre IV p.127).

C'est son effet chronotrope négatif qui nous intéresse particulièrement dans l'induction de l'arrêt cardioplégique. En effet, dès 1988, il a été montré que l'adénosine exerçait une action fortement dépressive sur le nœud auriculo-ventriculaire et le nœud sinusal, responsable d'une forte bradycardie⁶⁵. Belardinelli a ainsi obtenu un arrêt cardioplégique avec des fortes doses d'adénosine et a observé que cet arrêt était accompagné d'une hyperpolarisation des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire. Des travaux ultérieurs ont démontré l'augmentation de la cardioprotection liée à l'ajout d'adénosine au soluté de cardioplégie avec notamment une induction plus rapide de l'arrêt et une récupération de fonction myocardique plus rapide⁶⁶. Sur un modèle préclinique de CEC chez le babouin, Boehm a démontré qu'une solution de cardioplégie basée sur l'utilisation d'adénosine était au moins aussi efficace que la solution de cardioplégie de l'hôpital Saint Thomas (STH2). Cette étude suggérait également une meilleure préservation des stocks d'adénosine triphosphate bien que la différence n'ait pas été significative⁶⁷.

(ii) *Activateur des canaux potassiques ATP dépendants*

Les canaux potassium ATP-dépendants ont été décrits pour la première fois par Noma en 1983⁶⁸. Un certain nombre d'études ultérieures ont évoqué leur implication dans la cardioprotection⁶⁹. Cet effet se manifesterait par l'hyperpolarisation de la membrane cardiomyocytaire, aboutissant à une diminution de l'excitabilité membranaire. En conséquence, on observe donc une diminution de la contractilité par une baisse de la concentration en calcium intracellulaire et de ce fait, à une préservation des stocks énergétiques. Cet effet cardioprotecteur a été démontré grâce à l'utilisation de bloqueurs de ces canaux, comme le glibenclamide qui annule le bénéfice en termes de cardioprotection. De ces résultats, de nombreux travaux ont été menés pour évaluer l'intérêt de l'utilisation des activateurs des canaux potassiques ATP-dépendants en tant qu'agents de cardioplogie. Lawton a ainsi comparé l'utilisation du pinacidil à la solution STH2 sur des cœurs de lapins isolés perfusés. Elle a démontré que cet activateur des canaux potassiques ATP-dépendants était aussi efficace que la simple solution STH2⁷⁰. Toutefois, ces résultats restent controversés. Ainsi, Steenburg a réalisé une étude clinique sur des patients bénéficiant d'une chirurgie de pontage sur des cœurs à fonction ventriculaire préservée et avec des temps de clampage court (43 minutes). Il a démontré une cardioprotection équivalente mais, dans le groupe ayant bénéficié d'activateur des canaux potassiques (Nicorandil), les temps d'obtention de l'arrêt cardioplogique étaient relativement élevés et avaient nécessité pour 4 patients sur 25, de recourir finalement à une cardioplogie hyperkaliémique classique⁷¹.

Ces activateurs des canaux potassiques ne peuvent donc pas être considérés comme une véritable alternative aux solutés de cardioplogie existants, mais comme un appoint potentiel dans la stratégie de cardioprotection.

(iii) *Bloqueurs des canaux sodiques*

Le blocage des canaux sodiques rapides peut être, en théorie, une méthode efficace pour arrêter le cœur en inhibant la dépolarisation rapide lors de l'initiation du PA. On obtient ainsi une inhibition du potentiel d'action et donc un découplage excitation-contraction aboutissant à l'arrêt cardiaque. Ces bloqueurs des canaux sodiques, comme la procaine ou la lidocaïne, sont d'ailleurs utilisés depuis de nombreuses années dans les solutés de cardioplogie. Ainsi, la procaine est un des constituants de la solution de cardioplogie du Saint Thomas' Hospital (STH1) qui est largement utilisée dans les centres de chirurgie cardiaque⁵.

Outre leurs propriétés cardioplogiantes proprement dites, ces composés ont démontré un effet cardioprotecteur sur des cœurs de rats isolés perfusés soumis à une ischémie globale⁷². Cet effet cardioprotecteur résulterait de l'arrêt polarisé qui préviendrait l'activation des canaux calciques inhibant ainsi la libération de calcium intracellulaire et donc la surcharge calcique post-ischémique. Dans le même sens, Snabaïtis a démontré que l'utilisation expérimentale de tétrodontoxine à une concentration optimale a donné une meilleure protection qu'une solution hyperkaliémique⁷³. Les mesures effectuées des potentiels de repos lors de la conservation ont montré que le potentiel membranaire était de -70 mV et que l'on avait donc un arrêt polarisé. Les auteurs ont même démontré par la suite que l'association à des drogues inhibant l'influx de sodium comme le furosémide (bloqueur du co-transport NA/K/CL ou un inhibiteur de l'échange NA/H aboutissait à un arrêt polarisé qui conférait une meilleure récupération de fonction myocardique que la solution STH2⁷⁴.

b) Inhibition des mécanismes calcium dépendants

L'augmentation du calcium intracellulaire est un élément essentiel du couplage excitation-contraction. La diminution ou l'abolition de cette augmentation bloque les mécanismes de contraction et induit ainsi un arrêt cardiaque en diastole.

(1) Hypocalcémie

L'élimination complète du calcium extracellulaire abolit l'influx de calcium à travers les canaux calciques de type L, ce qui a pour conséquence d'inhiber le « *calcium induced calcium release (CICR)* » par le réticulum sarcoplasmique. La conséquence est un découplage excitation-contraction aboutissant à l'arrêt cardiaque en diastole. Toutefois, la perfusion myocardique avec des solutés extracellulaires contenant « zéro calcium » peut induire le *calcium paradox*. En effet, pendant la période sans calcium, l'échangeur Na/Ca entraîne un flux sortant de calcium dans le milieu extracellulaire en échange d'un flux entrant de sodium. Lors de la reperfusion, l'arrivée de calcium dans le milieu extracellulaire va entraîner un flux entrant massif de calcium dans la cellule aboutissant à une surcharge calcique majeure, responsable d'une contracture majeure des cardiomyocytes aboutissant au maximum au *stone-heart*. Un moyen de contrecarrer cet effet, peut être d'utiliser des solutions pauvres en sodium qui vont limiter le fonctionnement de l'échangeur Na/Ca. C'est en particulier le cas de la solution de Bretschneider⁵.

(2) Blocage direct des canaux calciques

Le blocage direct des canaux calciques de type L aboutit à une inhibition du CICR, responsable d'un arrêt cardiaque en diastole par découplage de la relation excitation-contraction. Ce blocage peut s'effectuer de plusieurs façons.

Le magnésium agit comme un bloqueur naturel des canaux calciques de type L lorsqu'il est employé à des concentrations extracellulaires importantes. Les travaux expérimentaux ont démontré qu'il pouvait être employé comme agent cardioprotecteur bien qu'il soit moins efficace que le potassium et qu'il nécessite des concentrations extracellulaires plus importantes. L'ensemble des données produites lors des travaux expérimentaux, laissent à penser qu'il est plus légitime d'employer le magnésium comme un additif aux autres solutions de cardioprotection étant donné ses effets intra-cellulaires : diminution de la surcharge calcique durant l'ischémie-reperfusion, augmentation de la protection sur les cœurs âgés ou immatures, augmentation de la disponibilité de l'ATP et réduction de l'utilisation d'ATP⁷⁵.

Une autre solution pour bloquer les canaux calciques est l'utilisation d'agents pharmacologiques comme les inhibiteurs calciques (Vérapamil, Diltiazem ou Nifédipine). Ces composés à de hautes concentrations sont capables d'agir comme des agents cardioprotecteurs et d'induire un arrêt cardiaque en diastole, et ceci avec des effets protecteurs comparables aux cardioprotecteurs hyperkaliémiques. Cependant, ces agents ont une affinité haute pour les canaux calciques de type L et possèdent en outre des effets inotropes négatifs prolongés. Il en résulte une moins bonne réversibilité de l'arrêt cardioprotecteur associée à une récupération de la fonction contractile de moins bonne qualité. Au total, les inconvénients posés par ces composés en font des agents peu acceptables pour l'utilisation clinique dans les solutés de cardioprotection.

(3) Inhibition directe des myofilaments par désensibilisation calcique

Une autre voie pour inhiber le couplage excitation-contraction est de bloquer directement l'effet du calcium sur la contraction des myofilaments. Ce phénomène peut être obtenu grâce

à l'utilisation du butanedione monoxide (BDM) qui entraîne une désensibilisation des myofibrilles au calcium en inhibant l'interaction actine/myosine. Cette molécule possède en outre des effets qui sont rapidement réversibles en faisant ainsi un agent cardioprotecteur potentiel. Des études expérimentales sur des cardioplogies basées sur le BDM ont démontré une cardioprotection équivalente à la solution STH2 malgré le maintien d'une activité électrique. Ce composé a également été étudié comme additif au soluté de cardioplogie hyperkaliémique et a démontré son efficacité dans la prévention de la contraction myocardique et dans la réduction de la consommation d'ATP. Ces propriétés intéressantes n'ont toutefois pas encore été évaluées en pratique clinique, ceci probablement à cause de sa toxicité⁵.

c) Inhibition de cibles cellulaires multiples

Une autre possibilité d'obtenir l'arrêt cardioplogique est d'utiliser des composés qui vont agir sur plusieurs des éléments impliqués dans le couplage excitation-contraction.

L'esmolol est un β -bloquant cardio-sélectif de très courte durée d'action utilisée en pratique clinique pour l'hypertension et la tachycardie. Il a démontré des effets cardioprotecteurs chez les patients présentant un angor instable ou encore durant une chirurgie cardiaque. En effet, cliniquement, il a été utilisé pour induire une profonde bradycardie pour permettre des pontages à cœur battant. Des études expérimentales ont démontré qu'à des concentrations hautes (1 mmol par litre), l'esmolol était capable d'induire un arrêt cardiaque en diastole et donc pouvait agir comme agent cardioplogique⁷⁶. Toutefois, l'action de ce composé ne peut se réduire à son simple effet chronotrope et inotrope négatif puisque l'utilisation d'autres β -bloquants à des doses équivalentes ne permet pas d'obtenir un arrêt cardiaque. En effet, il a été démontré expérimentalement que l'esmolol à dose millimolaire se comportait comme un inhibiteur des canaux calciques de type L ainsi que des canaux sodiques rapides. Ainsi, l'esmolol permet d'obtenir un effet inotrope négatif prononcé, une prévention du déclenchement du potentiel d'action par blocage des canaux sodiques rapides et donc l'induction d'un arrêt cardiaque en diastole. Un autre avantage est sa demi-vie excessivement brève liée à l'activité estérase des globules rouges qui permet une élimination rapide du composé et ce de manière indépendante de la clairance rénale ou hépatique contrairement à d'autres composés (lidocaïne ou inhibiteur calcique). Il a également été montré que la combinaison d'adénosine et d'esmolol pour induire un arrêt cardioplogique procurait une protection myocardique supérieure à la solution STH2 lors d'une ischémie prolongée⁷⁶.

Il existe donc un grand panel d'agents susceptibles d'induire un arrêt cardioplogique. La cardioplogie hyperkaliémique aboutissant à un arrêt dépolarisé reste encore actuellement le gold standard mais les nombreux inconvénients qu'elle génère ont abouti au développement de solutions alternatives qui nécessitent des évaluations cliniques à grande échelle. On peut toutefois supposer que la combinaison de l'effet de ces différents éléments pourra aboutir à un arrêt cardioplogique polarisé ou hyperpolarisé et laisser présager une cardioprotection supérieure et plus physiologique que la vieillissante cardioplogie hyperkaliémique.

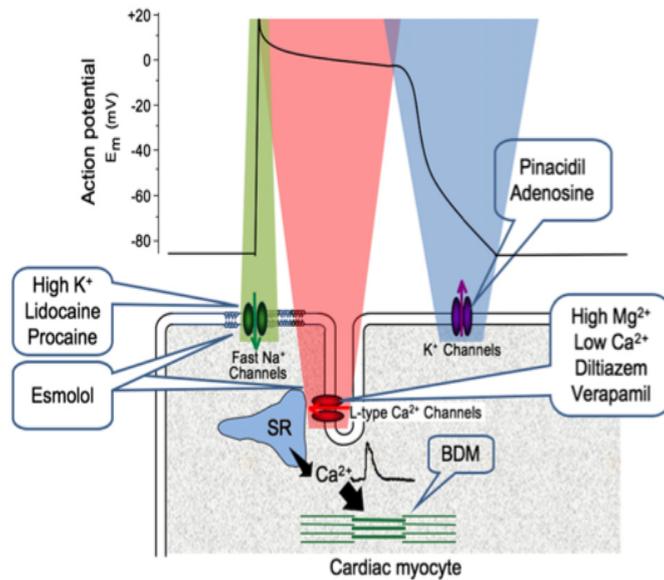


Figure 12 : agents cardioplégants : cibles cellulaires et leur influence sur le PA⁵

2. Lutte contre les lésions d'ischémie-reperfusion

Les solutés de cardioplégie ne sont pas uniquement constitués de substances entraînant l'arrêt cardiaque. En effet, un certain nombre de composés sont adjoints à l'agent cardioplégiant afin d'optimiser la cardioprotection en ciblant plus particulièrement les mécanismes impliqués dans le syndrome d'ischémie-reperfusion.

a) Troubles acido-basiques :

Lors de l'ischémie, la glycolyse anaérobie est responsable de la production d'une quantité importante de protons responsables d'une acidose importante. Cette acidose est responsable d'un ralentissement métabolique cellulaire par une perturbation des réactions enzymatiques. Au niveau myocardique, elle est en particulier responsable d'une inhibition de l'interaction entre le calcium et la troponine C responsable de troubles de la contractilité. Cette acidification cellulaire entraîne la mise en jeu des systèmes de tamponnements cellulaires qui vont avoir pour conséquence l'augmentation du flux entrant de sodium par deux mécanismes : l'échangeur Na/H^+ et le symporteur HCO_3^-/Na . Outre l'œdème cellulaire induit par cette accumulation de Na, on observe également une augmentation du calcium intracellulaire liée à l'activation de l'échangeur Na/Ca ⁷⁷. On voit ainsi que l'acidose est responsable d'une surcharge sodique et calcique dont les conséquences, nous l'avons vu, sont néfastes au cours de la reperfusion.

Pour limiter ce phénomène, l'ensemble des solutés de cardioplégie contient des tampons. Les principaux tampons utilisés sont : les bicarbonates (HCO_3^-), les phosphates (PO_4^{2-}), ou encore l'histidine⁷⁸. Il a été démontré dans de nombreuses études que cette adjonction de tampons améliorerait la récupération de fonction myocardique après un épisode ischémie-reperfusion.

Un cas particulier est représenté par la cardioplégie sanguine. En effet, il n'y a pas de tampon rajouté dans ces solutions puisque c'est le sang à travers tous ses composants qui va exercer son effet tampon⁷⁹.

b) Lutte contre l'œdème cellulaire :

L'ischémie-reperfusion est responsable d'un œdème cellulaire important objectivé par l'augmentation du poids du cœur après soumission à une ischémie-reperfusion. Pour essayer de diminuer cet œdème, un certain nombre de composés à pouvoir osmotique fort, ont été proposés dans les différentes solutions de cardioplégie. Les composés les plus utilisés sont le mannitol, le lactobionate, le raffinose ou encore l'HES. L'utilisation de ces composés dans les solutés de cardioplégie a montré une diminution des lésions d'ischémie-reperfusion⁸⁰. Il est cependant important de noter que leur effet « cardioprotecteur » n'est pas seulement lié à leur effet anti-œdémateux. En effet, ces composés ont démontré des propriétés anti-oxydantes en jouant le rôle de scavengers des radicaux libres. Ils permettent donc de lutter contre le stress oxydatif observé lors de la reperfusion⁸¹.

c) Lutte contre le stress oxydatif :

La production de radicaux libres au cours de l'ischémie-reperfusion aboutit à l'entrée dans un cercle vicieux auto-aggravatif responsable de multiples lésions cellulaires aboutissant à sa mort. Logiquement, un grand nombre de travaux expérimentaux puis cliniques ont démontré l'intérêt d'ajouter aux solutions de cardioplégie des composés susceptibles d'éliminer les radicaux libres et ainsi réduire le stress oxydatif et ses conséquences⁸².

Certains solutés de cardioplégie utilisent par exemple l'adjonction de glutathion, un composé aux propriétés naturellement anti-oxydantes. Il a été démontré que l'adjonction de ce composé aboutissait à une meilleure cardioprotection en diminuant l'adhérence des polynucléaires neutrophiles et la dysfonction endothéliale⁸³.

Un autre composé, la déféroxamine, un chélateur des ions fer, a également été étudié pour ses propriétés anti-oxydantes. En effet, l'interaction de métaux de transition (Fe, Cu) avec l'anion superoxyde ou le peroxyde d'hydrogène aboutit à la formation de radicaux hydroxyl. Sellke a ainsi démontré que l'adjonction de déféroxamine à un soluté de cardioplégie permettait de diminuer la dysfonction endothéliale induite par la reperfusion qui est en partie médiée par les radicaux libres⁵⁵. Toutefois, ces résultats sont controversés, certaines études ayant démontré l'absence d'effets bénéfiques de l'utilisation de déféroxamine⁸⁴.

D'autres travaux plus anciens ont évalué de manière expérimentale l'adjonction de superoxyde dismutase portée par du polyéthylène glycol (PEG-SOD) pour réduire les lésions induites par les radicaux libres. Les résultats obtenus laissaient supposer un effet bénéfique sur la cardioprotection⁸⁵. Il n'y a toutefois pas encore d'application clinique à son utilisation.

d) Troubles énergétiques :

Un point important de la physiopathologie du syndrome d'ischémie-reperfusion est la perturbation des différents métabolites du cycle de krebs. En effet, comme nous l'avons vu, un certain nombre des éléments le composant se retrouvent en concentration très basse, ce qui va perturber le rétablissement du métabolisme aérobie oxydatif lors de la reperfusion. Théoriquement, lors de la reperfusion, l'apport d'oxygène doit en principe permettre un rétablissement de la phosphorylation oxydative. Toutefois, divers travaux ont montré une accumulation d'acyl-CoA, preuve d'une oxydation incomplète des acides gras libres, pendant et au décours de l'ischémie. Se basant sur l'hypothèse du rétablissement d'une fonction normale du cycle de Krebs, de multiples expérimentales et cliniques ont évalué l'efficacité de l'adjonction de composants du cycle de Krebs au soluté cardioplégie⁸⁶.

Les résultats ont démontré que l'utilisation d' α -céto-glutarate ou de glutamate comme adjuvant des solutés de cardioplégie aboutissaient à une meilleure cardioprotection se manifestant par une meilleure récupération de fonction après cardioplégie⁸⁷⁸⁶.

L'histidine, qui est utilisée comme tampon dans certaines solutions de cardioplégie, a également démontré un intérêt quant à la préservation du métabolisme cellulaire lors de l'ischémie. En effet, Takeuchi a démontré que l'utilisation d'une cardioplégie contenant de l'histidine favorisait la glycolyse anaérobie et permettait ainsi de maintenir les stocks en ATP de la cellule durant la phase d'ischémie où la seule voie de synthèse d'énergie est la glycolyse anaérobie⁸⁸.

On perçoit donc que les solutés de cardioplégie regroupent de nombreux composants aux effets multiples sur l'ensemble de la chaîne responsable des lésions d'ischémie-reperfusion. Même si la clé de voûte de la cardioprotection par cardioplégie est l'arrêt électromécanique, il est important de noter que de multiples actions sont possibles grâce à l'adjonction de nombreux composés. C'est à ce titre que Demmy propose des cardioplégies « à la carte » adaptées à chaque patient, en particulier chez les patients à haut risque⁸⁹.

e) Limitation dysfonction endothéliale

Un des autres aspects ciblés par les stratégies d'amélioration des cardioplégies est la dysfonction endothéliale. L'élément central de cette dysfonction est la diminution de la production de NO.

Ainsi, la L-arginine, substrat de la NO synthase, permet expérimentalement une augmentation du flux coronaire et de la récupération de fonction post-ischémique^{90,21}. Cet effet bénéfique sur la cardioprotection a abouti à une évaluation clinique de la L-arginine en tant qu'adjuvant des solutions de cardioplégie. Un essai clinique prospectif randomisé utilisant un soluté de cardioplégie sanguine enrichi en L-arginine montrait une diminution du relargage de biomarqueurs de lésions myocardiques en postopératoire suggérant une augmentation de la protection myocardique. En 2010, la même équipe dans une étude s'intéressant au dosage optimal de la L-arginine à utiliser, retrouvait des résultats allant dans le même sens⁹¹.

Ces résultats, en faveur d'un effet bénéfique de la L-arginine en tant qu'adjuvant, ont entraîné son utilisation croissante dans les solutions de cardioplégie afin d'améliorer la qualité de la cardioprotection. On peut citer Coq et son équipe qui ont proposé l'adjonction de L-arginine et d'histidine modifiée à la solution de cardioplégie HTK avec des résultats encourageants⁹². On peut également citer la cardioplégie développée par le centre de résonance magnétique biologique et médicale de Marseille qui utilise la L-arginine comme adjuvant⁹³.

B. Classification des solutés de cardioplégie

Depuis Melrose et l'avènement de l'arrêt cardiaque électif au cours de la chirurgie cardiaque, beaucoup d'équipes ont travaillé pour proposer des solutions de cardioplégie de plus en plus efficaces³. L'évolution de la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu a permis d'arrêter le cœur dans les meilleures conditions possibles. A l'heure actuelle, deux grandes classes de cardioplégie sont utilisées dans les salles opératoires : les cardioplégies cristalloïdes et les cardioplégies sanguines.

1. Solutions cristalloïdes

Les cardioplégies cristalloïdes ou « cardioplégies blanches » sont des solutions ioniques dans lesquelles sont ajoutés des composés chimiques ayant des propriétés anti-oxydantes, tampons, anti-œdémateuses, énergétiques, ...

En fonction de leur composition ionique, on les divise en deux catégories. Les solutés de type extracellulaire présentent une composition ionique se rapprochant de la composition ionique

plasmatique. L'action cardioplégante est obtenue par des concentrations en potassium élevées (de 15 à 40 mmol par litre).

Les solutés intracellulaires se caractérisent par des concentrations ioniques plus proches de la composition ionique cytosolique (faible teneur en sodium, faible concentration en calcium). L'arrêt cardioplégique est également obtenu par une hyperkaliémie.

Ces solutions cristalloïdes ont fait largement la preuve de leur efficacité et de leur sécurité en chirurgie cardiaque. Ce sont des solutés encore largement employés dans les différents centres de chirurgie cardiaque. Leur emploi présente toutefois quelques inconvénients dont le chirurgien doit tenir compte.

Un des premiers inconvénients est leur cytotoxicité qui a été démontrée par Carpentier sur des cultures cellulaires endothéliales humaines⁹⁴. Les mécanismes impliqués dans cette cytotoxicité sont liés à l'effet toxique du potassium, à une acidification rapide du milieu de culture et à la libération de radicaux libres.

Un autre point négatif est le pouvoir tampon médiocre de ces solutions par rapport à du sang total par absence de l'effet tampon lié aux protéines et à l'hémoglobine.

Une autre limite importante est l'œdème cellulaire induit par ces solutions cristalloïdes. En effet, lors de l'ischémie, l'entrée massive de sodium du fait de l'arrêt des pompes Na/K-ATPase induit un œdème. De ce fait, les solutions extracellulaires, riches en Na, augmentent le risque d'œdème myocardique post ischémique. A l'opposé, les solutions intracellulaires possèdent l'avantage, d'une part de présenter de faibles concentrations en sodium et donc de limiter la surcharge cellulaire sodique et, d'autre part, le trou osmotique de la solution peut être compensé par des concentrations plus importantes d'agents anti-œdémateux comme le mannitol ou encore l'histidine. Cependant, les solutés intracellulaires du fait de concentrations calciques proches de 0, peuvent être responsables, lors de la reperfusion, du paradoxe calcique. En outre, les fortes concentrations de potassium rencontrées dans les solutés extracellulaires sont directement responsables de lésions endothéliales, responsable d'une dysfonction endothéliale.

L'absence totale d'oxygène dans ces solutés majeure de manière importante la dette ischémique. En effet, bien qu'elles soient toutes perfusées à basse température, elles ne peuvent totalement supprimer le métabolisme énergétique de base. Des études expérimentales sur cœur isolé, c'est-à-dire sans collatéralité possible, ont montré une perte de fonction ventriculaire pouvant aller jusqu'à 30 % après une heure d'ischémie.

Au total, ces solutés cristalloïdes ont démontré leur efficacité pour la réalisation de chirurgie cardiaque avec arrêt cardioplégique dans de nombreuses conditions. Toutefois, de multiples travaux expérimentaux ont démontré leurs limites. Pour repousser ces limites et ainsi ouvrir le champ à des interventions sur des patients de plus en plus fragiles, Buckberg a proposé comme alternative aux solutions cristalloïdes l'utilisation de solutions sanguines⁹⁵.

2. Solutions Sanguines

a) Caractéristiques

Dès 1979, Buckberg a démontré expérimentalement la supériorité de la protection myocardique par cardioplégie sanguine : fonction ventriculaire améliorée, compliance myocardique conservée et niveau d'enzymes myocardiques moins élevés en postopératoire⁹⁵. Divers travaux, tant expérimentaux que cliniques, ont confirmé ces résultats. Ces solutions sanguines sont par définition de type extracellulaire puisque leur composition est celle du

plasma. La technique la plus employée pour obtenir l'arrêt cardioplégique est l'adjonction de solution contenant du potassium à haute concentration afin d'obtenir un arrêt dépolarisé en diastole, comme le CP1B.

Component	Concentration
Potassium	0.8 mmol/ml
Magnesium	0.8 mmol/ml
Chloride	2.45 mmol/ml
Procaine	0.05 mmol/ml

Figure 13 : Composition du CP1B

Les avantages théoriques qui justifient l'emploi de ces solutions sanguines sont multiples. Elles permettent en particulier une bonne oxygénation myocardique pendant l'induction de l'arrêt cardioplégique. De plus, elles permettent une réoxygénation au moment de chaque réinjection de cardioplégie. En outre, la composition du sang total permet un meilleur effet tampon du fait de la présence des protéines et de l'hémoglobine (effet Haldane) qui vont ainsi limiter l'acidose métabolique. De plus, la présence de ces protéines permet une meilleure lutte contre l'œdème intracellulaire du fait de la pression oncotique⁹⁶.

b) Limites

Il existe néanmoins un certain nombre d'inconvénients théoriques. En effet, de très nombreux centres utilisent une cardioplégie sanguine froide. Une des principales critiques est liée aux modifications des propriétés physico-chimiques de sang à basse température. Ainsi, l'abaissement de la température sanguine est responsable d'une augmentation de la viscosité, qui peut être à l'origine de troubles de la répartition de la cardioplégie, notamment au niveau des zones pathologiques soumises à des anomalies de la microcirculation⁹⁷.

En outre, on observe à basses températures une modification de la courbe de dissociation de l'hémoglobine qui limite théoriquement l'utilisation de l'oxygène par les cellules⁹⁷. De très nombreux travaux ont étudié ces mécanismes afin d'apporter des solutions. Il a été démontré que le sang oxygéné à 4°C permettait d'assurer la demande myocardique en oxygène⁹⁸. Il a également été démontré que la répartition de la cardioplégie sanguine froide apparaissait supérieure à la répartition des solutés cristalloïdes. L'utilisation de sang dans la cardioplégie permettrait également une meilleure préservation de la fonction endothéliale, probablement liée à une cytotoxicité moindre⁹⁹.

3. Principaux solutés cristalloïdes :

a) Custodiol® ou HTK

Le Custodiol® ou HTK (Histidine-Tryptophane-Kétoglutarate) est un soluté de cardioplégie cristalloïde de type intracellulaire développé dans les années 60 par Bretschneider. Elle est caractérisée par une concentration en sodium basse, une absence de calcium et la présence d'un bloqueur des canaux sodiques rapides, la procaine. C'est la première solution de cardioplégie largement utilisée et ayant donné de bons résultats au cours des années 70⁵. Le principal problème posé par cette cardioplégie est l'absence de calcium qui peut être responsable du paradoxe calcique et également de lésions membranaires sévères lors de la reperfusion, notamment par la destruction des gap-junctions. De nombreux travaux ont démontré une supériorité des solutés de cardioplégie de type extracellulaire, en particulier le

STH2⁶¹. Toutefois, un travail de Michel et al. comparant les différentes solutions de préservation utilisées lors de greffes cardiaques, n'a pas retrouvé cette différence entre les solutés de type intracellulaire et les solutés de type extracellulaire¹⁰⁰.

CUSTODIOL®			
Bretschneider's HTK-Solution			
Composition			
1000 ml solution contains:			
Pharmacologically active ingredients:			
0.8766 g	sodium chloride	15.0	mmol
0.6710 g	potassium chloride	9.0	mmol
0.8132 g	magnesium chloride - 6 H ₂ O	4.0	mmol
3.7733 g	histidine hydrochloride - H ₂ O	18.0	mmol
27.9289 g	histidine	180.0	mmol
0.4085 g	tryptophan	2.0	mmol
5.4651 g	mannitol	30.0	mmol
0.0022 g	calcium chloride - 2 H ₂ O	0.015	mmol
0.1842 g	potassium hydrogen 2-oxopentandioate (synonym: potassium hydrogen 2-ketoglutarate)	1.0	mmol
Other ingredients			
Water for injection			
Potassium hydroxide solution			

Figure 14 : Composition Custodiol ®

Bien que cette solution ait été largement utilisée pendant de nombreuses années, elle est actuellement tombée en désuétude devant l'ensemble des limites qu'elle présente. Certaines équipes ont essayé de modifier quelque peu sa composition afin de l'améliorer. L'adjonction de L-arginine, de N-acétyl-cystéine et de déféroxamine semble améliorer la préservation de la fonction myocardique comparée au HTK de base⁸⁴.

b) Plegisol®

Ce soluté de cardioplégie utilisé pour la première fois en pratique clinique en 1975 par Braimbridge est un soluté de type extracellulaire caractérisé par des concentrations ioniques proches des concentrations plasmatiques et associé, pour obtenir l'arrêt cardioplégique, à des concentrations modérément élevées en potassium. Elle a été développée par Hearse et Braimbridge afin de minimiser les effets délétères des concentrations élevées en potassium rencontrées avec les solutés de type intracellulaire. Elles se caractérisent par des concentrations en potassium entre 16 (STH2) et 20 mmol par litre (STH1), des concentrations élevées en magnésium et une concentration normale en calcium⁵. Des tampons de type bicarbonate ou phosphate sont adjoints ainsi qu'un stabilisateur de membrane, la procaine (STH1). L'avantage de ce soluté est de limiter le risque de paradoxe calcique ainsi que l'agression endothéliale due aux concentrations élevées en potassium. Toutefois, l'absence d'imperméants ne permet pas de lutter efficacement contre l'œdème cellulaire.

Compound	Concentration (mmoles/l)
Sodium chloride	110.0
Potassium chloride	16.0
Magnesium chloride	16.0
Calcium chloride	1.2
Sodium bicarbonate	10.0
pH adjusted to 7.8	
Osmolarity = 320 mOsmoles/l H ₂ O	

Figure 15 : Composition Plegisol ®

Malgré la simplicité de sa composition, la STH a démontré un bon effet cardioprotecteur, ce qui en a fait la solution cristalloïde la plus utilisée de part le monde. Cependant, à l'heure

actuelle, le développement de nouvelles solutions de cardioplégie cristalloïde améliorées et des cardioplégies sanguines ont largement diminué son utilisation^{100 5}

c) Celsior®

Le Celsior® est un soluté cristalloïde de type extracellulaire développé par Ménasché et al. initialement pour la préservation des greffons cardiaques¹⁰¹. Il se caractérise par une concentration en potassium modérément élevée et par une concentration en calcium peu élevée. On retrouve également de fortes concentrations d'imperméants (Mannitol et Lactobionate) et le tamponnement se fait grâce à l'histidine. On y retrouve également l'adjonction d'antioxydants (glutathion) ainsi qu'un agent métabolique (glutamate)¹⁰⁰. La supériorité de ce soluté de cardioplégie par rapport aux autres solutions cristalloïdes reste sujet à controverse. En effet, Bical a démontré une non-supériorité du Celsior® comparée au STH, en particulier sur le métabolisme énergétique⁷⁹. Bocu a, quant à lui, démontré une non-supériorité par rapport à la solution de préservation de l'université du Wisconsin¹⁰². Ackeman n'a pas trouvé de différences en termes de cardioprotection à la phase aigüe de l'ischémie entre le Celsior® et le Custodiol®¹⁰³. Cependant, les travaux de Michel qui a comparé les solutions de préservation de greffons cardiaques les plus utilisées, ont mis en évidence une supériorité du Celsior® en termes de récupération de fonctions et ce de manière très importante. Le Celsior® est donc principalement utilisée au cours des transplantations cardiaques. Certains centres l'utilisent comme soluté de cardioplégie bien que le laboratoire le produisant ne le recommande pas.

Pour 1 litre de solution :

Glutathion	0,921 g	3 mmol
Mannitol	10,930 g	60 mmol
Acide Lactobionique	28,664 g	80 mmol
Acide glutamique	2,942 g	20 mmol
Hydroxyde de sodium	4,000 g	100 mmol
Chlorure de calcium dihydraté	0,037 g	0,25 mmol
Chlorure de potassium	1,118 g	15 mmol
Chlorure de magnésium hexahydraté	2,642 g	13 mmol
Histidine	4,650 g	30 mmol
Eau pour préparations injectables	qsp 1 litre	

Figure 16 : Composition Celsior®

d) Autres

Le soluté de cardioplégie parfait n'ayant pas encore été trouvé, en particulier pour la préservation des greffons cardiaques, la plupart des solutés de cardioplégie peuvent être améliorés localement avec « le cocktail maison ». Certaines équipes travaillent pour tenter d'améliorer les composés existants déjà alors que d'autres tentent de développer de nouveaux solutés en se basant sur les derniers concepts décrits expérimentalement.

La solution LYPS a, par exemple, été développée par l'équipe lyonnaise et se caractérise par une composition de type extracellulaire, avec une concentration élevée en potassium (20 mmol par litre). Elle comporte en plus des composés qui ont démontré leur effet cardioprotecteur lors de la reperfusion : le pyruvate, l'aspartate, le glutamate, et le glucose associé à de l'insuline. Le rôle de tampon est joué par l'AEPES, l'effet anti-œdémateux est obtenu par l'ajout de polyéthylène glycol (PEG). On retrouve également du glutathion (antioxydant) ainsi que de la chlorpromazine (stabilisateur de membrane)¹⁰⁴. Cette solution a

démontré sa supériorité par rapport aux solutions de préservation classiques que sont l'UW1, l'UW2 et la STH1. Il n'y a pas par contre de différences significatives par rapport au Celsior^{®100,104}.

La solution de l'université du Wisconsin (UW) est une solution de préservation d'organes largement employée et ayant démontré son efficacité, notamment dans la préservation des greffons rénaux. Elle a également démontré son efficacité dans la préservation du greffon myocardique. Il existe deux « versions » de cette solution : l'UW1 qui a une composition de type intracellulaire et l'UW2 dont la composition est de type extracellulaire et qui a été développée pour essayer de pallier aux problèmes liés aux solutions intracellulaires. Ces solutions ont toutefois démontré leur infériorité par rapport à d'autres solutés cristalloïdes comme le LYPS et le Celsior[®] en termes de cardioprotection, en particulier pour la préservation du greffon cardiaque¹⁰⁰.

Dans le souci de toujours améliorer la protection myocardique, l'équipe de Marseille a développé un soluté de cardioplégie, la solution du centre de résonance magnétique biologique et médicale (SRMBM) avec comme principale cible l'amélioration de la dysfonction endothéliale liée au syndrome d'ischémie-reperfusion⁹³. Les principales caractéristiques de cette solution sont l'ajout de L-arginine et d'adénosine, dont nous avons vu précédemment les effets sur le syndrome d'ischémie-reperfusion. La comparaison faite de cette cardioplégie avec le Celsior[®] a démontré une augmentation du flux coronaire et une meilleure préservation de l'intégrité cellulaire¹⁰⁵. Toutefois, tous ces résultats n'en sont encore qu'au stade expérimental. Il est donc nécessaire de procéder à une évaluation chez l'homme.

	Celsior®	Custodiol® (Bretschneider, HTK)	LYPS	STH1	Plégisol® (STH2)
Présentation	Poche 1L	Poches 5L, 2L, flacon 1L			Poche 1L
Laboratoire	Imtix Sangstat	Dr F. Köhler Chemie GmbH			Abbott
Ions (mmol/L)					
Na ⁺	100	15	110	144	116,5
K ⁺	15	10	20	20	15
Ca ²⁺	0,26	0,015	1	2,4	1,2
Mg ²⁺	13	4	4	16	16,3
Cl ⁻	41,5	50	150	200,8	138,5
SO ₄ ²⁻	1,2	4	0	0	1,3
Tampons (mmol/L)					
PO ₄ ³⁻	0	9	0	0	1,2
HCO ₃ ⁻	0	0	0	0	25
Histidine	30	198	0	0	0
Histidine HCl	0	18	0	0	0
Imperméants (mmol/L)					
Lactobionate	80	0	0	0	0
Mannitol	60	30	0	0	0
Colloïdes (g/L)					
PEG 8000	0	0	2	0	0
Antioxydants (mmol/L)					
Glutathion réduit	3	0	0	0	0
Oses, acides aminés, acides organiques (en g/L)					
Glucose	0	0	20	0	0
Aspartate	0	0	2	0	0
Glutamate	20	0	1,4	0	0
Alpha-cétoglutarate	0	1	0	0	0
Pyruvate	0	0	2,5	0	0
Tryptophane	0	2	0	0	0
Médicaments					
Chlorpromazine (mmol/L)	0	0	0,7	0	0
Insuline (UI/L)	0	0	250	0	0
Procaïne (mmol/L)	0	0	0	1	1
Propriétés physiques					
pH	7,3	6,8	7,2		7,5
Osmolarité (mOsmol/L)	320/360	314	300/320	380	320

Tableau 3 : récapitulatif des caractéristiques des principaux solutés de cardioplégie

C. Mode de délivrance :

La cardioplégie s'administre dans un délai le plus bref possible après le clampage aortique et la mise en place de la décharge ventriculaire. Cette décharge est primordiale pour éviter la distension ventriculaire responsable d'une augmentation de la tension pariétale, vectrice de souffrance myocardique par exacerbation de la consommation d'énergie.

Quelle que soit la composition du soluté de cardioplégie employée, il existe différentes modalités pour administrer cette cardioplégie et obtenir l'effet recherché : arrêt électromécanique et protection myocardique. Le site d'injection ainsi que les caractéristiques physiques de cette injection vont avoir une influence sur l'efficacité de la cardioprotection. Ce sont des paramètres importants à prendre en compte afin d'éviter d'ajouter des effets délétères à ceux déjà engendrés par le syndrome d'ischémie-reperfusion.

1. Les différentes voies de délivrance

Du point de vue technique, plusieurs voies anatomiques s'offrent aux chirurgiens pour administrer la cardioplégie.

Le choix doit être guidé par des considérations techniques (types d'intervention, voie d'abord employée, type de matériel disponible), mais également, par des considérations physiopathologiques liées au patient et sa pathologie. L'administration de la cardioplégie est un temps opératoire important dont la qualité va conditionner l'efficacité de la cardioprotection.

La séquence chirurgicale peut être résumer en une succession d'étapes : mise en place de la circulation extracorporelle, attente d'une stabilisation de cette CEC (débit constant, bon drainage veineux, état hémodynamique stable), clampage aortique, et induction de la cardioplégie.

Durant cette étape critique, deux éléments sont importants à surveiller. Il faut s'assurer d'une bonne décharge des cavités ventriculaires. En effet, les tensions pariétales entraînent de fortes consommations d'énergie et risquent donc d'aggraver la dette ischémique en cas de mauvaise décharge. Ensuite, il est important d'obtenir un arrêt cardioplégique rapide afin d'éviter un travail myocardique alors que la perfusion coronaire est interrompue.

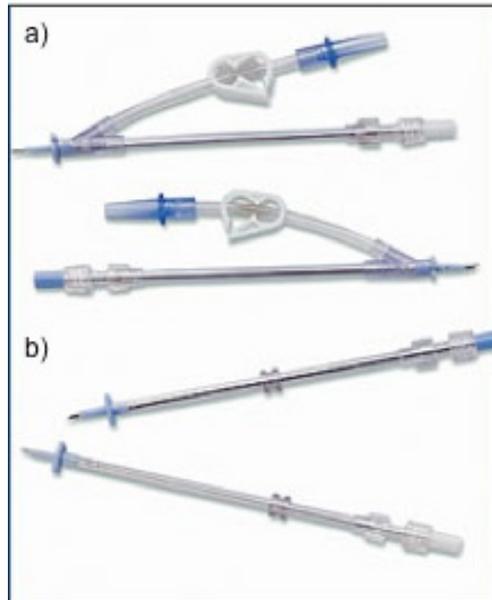
Ces éléments illustrent la nécessité d'un choix réfléchi de la voie d'administration en tenant compte des facteurs anatomiques et physiopathologiques du patient.

a) Voie antérograde

La cardioplégie antérograde est la voie de délivrance la plus physiologique et celle qui a été employée en premier. En effet, elle consiste à une injection de la solution de cardioplégie dans le réseau artériel coronaire. Cette administration peut se faire selon deux modalités : une injection dans la racine de l'aorte à l'aide d'un trocart ou une injection directe dans les ostia coronaires.

(a) Injection dans la racine de l'aorte

Cette technique consiste à injecter la solution de cardioplégie à travers un cathéter fixé au niveau de la racine de l'aorte (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La pression exercée par la solution de cardioplégie aboutit à une fermeture de la valve aortique, le seul lieu de passage possible pour la solution étant le réseau artériel coronaire.



a) Canules doubles permettant leur utilisation alternative pour la perfusion de cardioplégie ou pour la décharge ventriculaire
b) Canules simples

Figure 17 : Canules permettant les injections dans la racine aortique

La principale contre-indication est la présence d'une insuffisance aortique (IA). En effet, cette IA va être responsable d'une fuite du liquide de cardioplégie dans les cavités ventriculaires, entraînant une sous-perfusion du réseau coronaire par le soluté de cardioplégie et une distension ventriculaire aux effets délétères. Une autre contrainte est la nécessité d'éviter toute distorsion de l'aorte pouvant aboutir à une incontinence de la valve aortique : le cœur doit être en position anatomique, c'est-à-dire que toute chirurgie nécessitant une manipulation et une exposition du cœur dans une position non anatomique, comme par exemple une chirurgie de remplacement la valve mitrale, nécessite une interruption de l'exposition afin de réinjecter la cardioplégie dans des conditions optimales.

C'est une technique particulièrement bien adaptée pour les chirurgies ne nécessitant pas d'ouverture de la racine de l'aorte.

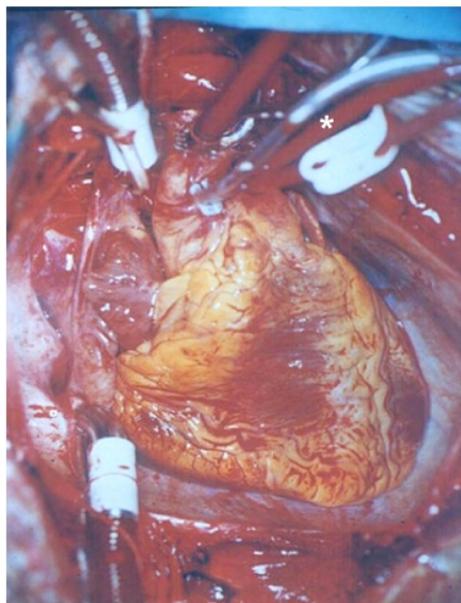


Figure 18 : cardioplégie antérograde dans la racine aortique

(a) **Injection sélective dans les ostia**

La deuxième possibilité offerte au chirurgien est l'injection directe dans les ostia coronaires grâce à des petites canules après ouverture de la racine aortique. Le principal avantage de cette technique est que l'injection s'effectue sous le contrôle de la vue, directement dans le réseau artériel coronaire. Il existe différentes modalités : perfusion successive du réseau coronaire gauche puis du réseau coronaire droit, ou injection simultanée grâce à deux canules les deux ostia en même temps.

Le volume de cardioplégie injectée dans chaque ostium est fonction de l'anatomie de la vascularisation coronaire. Elle est, par exemple de 2/3 dans l'ostium gauche en cas d'une distribution équilibrée sans dominance du réseau droit ou gauche. Il faut également tenir compte des lésions coronaires présentées par le patient : en cas de thrombose proximale de l'artère coronaire droite, tout le volume devra être injecté dans l'ostium gauche.

L'injection simultanée dans les 2 ostia permet, théoriquement, de se retrouver dans conditions plus physiologiques permettant d'obtenir un meilleur équilibre des pressions et des débits dans chaque réseau.

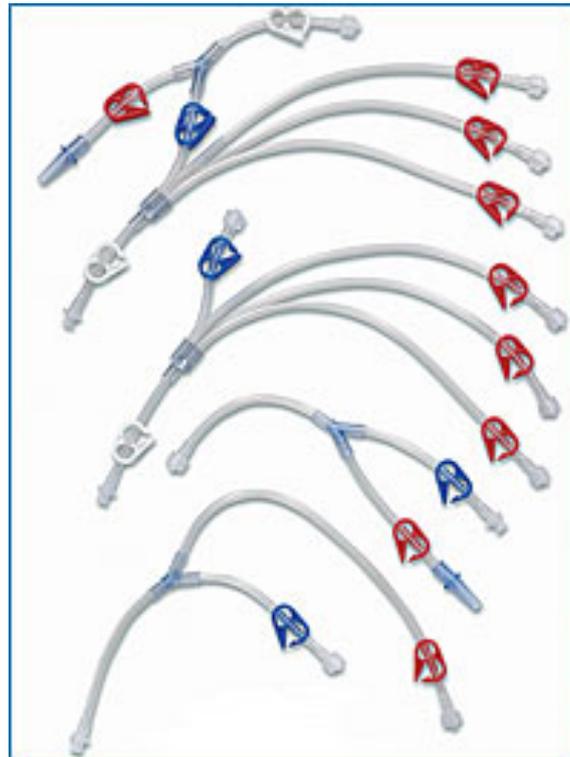


Figure 19 : Canules de perfusion antérograde dans les ostia

Elles possèdent plusieurs voies de sortie permettant d'injecter la cardioplégie simultanément dans les 2 ostia et les greffons

Cette technique permet de s'affranchir des problèmes liés à l'insuffisance aortique. C'est une technique particulièrement adaptée aux chirurgies nécessitant une ouverture de la racine de l'aorte comme le remplacement valvulaire aortique.

Lors de la réalisation de pontages, il est également possible de perfuser de la cardioplégie par les greffons libres lorsque l'anastomose coronaire distale est complétée.

Un autre avantage de cette technique est le moindre encombrement du champ opératoire. En effet, les canules de cardioplégie ne sont présentes dans le champ opératoire qu'au moment de la cardioplégie, ce qui améliore grandement le confort du chirurgien.

(b) Limites

Comme nous l'avons vu, la présence d'une insuffisance aortique importante est une contre-indication à l'emploi de la cardioplégie antérograde dans la racine de l'aorte. Le problème rencontré ne se pose qu'en cas d'insuffisance aortique de grade 1 ou 2. En effet, un grade plus haut nécessite un remplacement valvulaire aortique et donc aboutira à une ouverture de l'aorte et une cardioplégie antérograde par les ostia. En cas d'IA de grade 1 ou 2, il est important de surveiller la distension ventriculaire et le bon arrêt électromécanique du cœur. Tout signe de distension ou de persistance de l'activité électromécanique nécessite l'ouverture de la racine de l'aorte afin d'injecter directement la cardioplégie dans les ostia voire le changement de voie d'administration. Il est donc essentiel de bien connaître, avant l'intervention, l'état de continence de la valve aortique afin de proposer la meilleure solution possible.

La cardioplégie sélective dans les ostia coronaires n'est pas indemne de risques. Chez les patients athéromateux ou âgés, la mobilisation des ostia coronaires peut être responsable de lésions traumatiques. Ainsi Le chirurgien n'est pas à l'abri de « décrocher » une plaque calcifiée ostiale ou de provoquer une dissection, pouvant être responsables d'un infarctus per-opératoire.

Un autre écueil est représenté par l'emploi de la voie antérograde chez les patients porteurs de lésions coronariennes sévères. En effet, la présence de sténoses voire d'occlusions coronaires peut être responsable d'un « effet mosaïque » aboutissant à une protection myocardique inhomogène. Celle-ci peut alors se manifester par un stunning myocardique (se traduisant par une dysfonction ventriculaire temporaire) voire un infarctus du myocarde. Un grand nombre de travaux ont mis en évidence cette insuffisance de protection lors de l'administration de cardioplégie antérograde chez des patients coronariens ^{106,107}.

b) Voie rétrograde

L'utilisation de la voie rétrograde a été proposée pour remédier à ce problème de cardioprotection chez les patients présentant des lésions coronaires sévères ¹⁰⁸. Le principe est de cathétériser le sinus coronaire afin d'injecter la cardioplégie « à rétro ». Ceci permet de s'affranchir des lésions coronaires et ainsi une d'obtenir répartition homogène de la cardioplégie. Un grand nombre d'études expérimentales et cliniques ont démontré une supériorité de la voie rétrograde par rapport à la voie antérograde en termes de récupération de fonction et de relargage d'enzymes myocardiques ^{107,109}.

Il existe plusieurs modalités techniques pour employer cette voie rétrograde.

(1) Techniques d'injection

(a) Injection dans le sinus coronaire

On peut injecter la cardioplégie directement dans le sinus coronaire. Cette technique nécessite une double canulation cave pour permettre une ouverture de l'oreillette droite. Ensuite, on cathétérise directement le sinus coronaire sous le contrôle de la vue.

L'industrie a développé des cathéters à ballonnets que l'on peut introduire à travers l'oreillette droite sans nécessiter d'une canulation bi-cave, permettant ainsi de limiter la « lourdeur » du geste. L'introduction du cathéter dans le sinus coronaire se faisant « à l'aveugle » ou au mieux sous contrôle échographique ¹¹⁰.

(b) Injection dans l'oreillette droite

Une autre technique proposée a été la perfusion directe dans l'oreillette droite. Elle nécessite une canulation bi-cave associée à un « laquage » des veines caves et l'injection directe de la cardioplégie sous pression dans l'oreillette droite qui n'a d'autre chemin possible que la voie rétrograde par le sinus coronaire.

La contre-indication reste technique et est représentée par les communications inter-ventriculaires, les communications inter-auriculaires car elle devient inefficace.

Une autre limite de cette technique est le risque théorique de distension ventriculaire droite et donc de dysfonction post-opératoire¹¹¹.



Figure 20 : Canules de cardioplégie rétrograde

(2) Avantages

La cardioplégie rétrograde, chez le patient coronarien, semble supérieure à la cardioplégie antérograde en termes de cardioprotection. Elle permet une distribution plus homogène de la cardioplégie, mais aussi un lavage « à rétro » du lit artériel coronaire. Elle minimise ainsi, en théorie, le risque d'embolies gazeuses, fibrino-cruoriques ou calcaires grâce à leur récupération au niveau de la racine de l'aorte par une aspiration.

Un autre avantage avancé par certains auteurs est la possibilité de réaliser une cardioplégie continue, en particulier lors de l'utilisation d'une cardioplégie sanguine chaude dont nous détaillerons les principes ultérieurement¹⁰⁸.

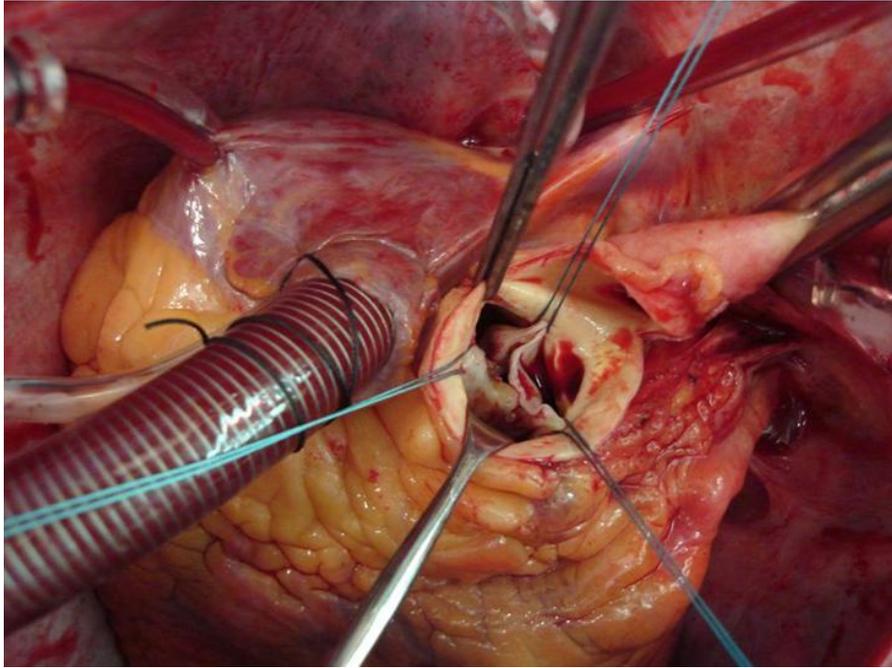


Figure 21 : Vue per-opératoire d'une cardioplégie rétrograde (canule en haut à gauche)

(3) Inconvénients

Un des inconvénients de la voie rétrograde résulte dans l'augmentation de la lourdeur du geste chirurgical. En effet, le sinus coronaire est une zone anatomique assez fragile, particulièrement chez le sujet âgé. Il existe donc un risque important de lésions traumatiques du sinus coronaire dont la réparation chirurgicale peut s'avérer délicate.

Ainsi, lors d'une intervention chirurgicale, l'apparition d'une lésion du sinus coronaire ou d'un hématome va nécessiter de changer de voie d'administration de la cardioplégie et de convertir en une cardioplégie antérograde. En outre, la voie rétrograde nécessite souvent une canulation bi-cave, majorant ainsi le risque de lésions iatrogènes lié à une dissection plus importante.

La protection du ventricule droit reste la plus grande controverse liée à l'utilisation de la cardioplégie rétrograde. En effet, diverses publications ont suggéré que la cardioplégie rétrograde ne protégeait pas de manière adéquate le septum interventriculaire et le ventricule droit ¹¹². Ce phénomène résulterait de l'obstruction des dernières collatérales du sinus coronaire par le ballon de la sonde (en particulier de la veine interventriculaire postérieure) et de la présence de shunt au niveau des veines de Thébésius. Toutefois, des travaux ultérieurs n'ont pas retrouvé les mêmes résultats ¹¹³.

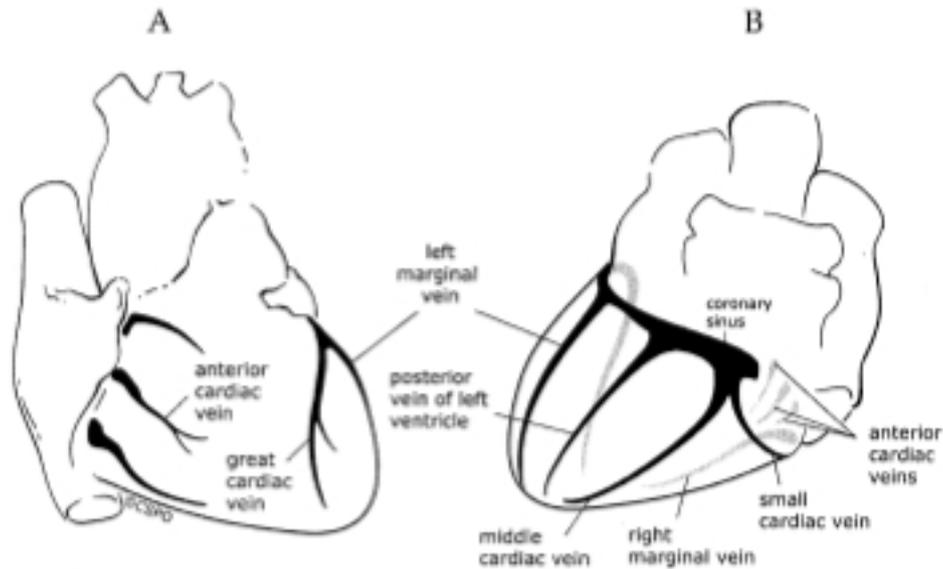


Figure 22 : drainage veineux myocardique en vue antérieure (A) et postérieure (B)

c) Technique combinée : induction antérograde puis maintien par rétrograde

Afin de pallier les limites des deux voies d'administration précédemment décrites, un certain nombre d'auteurs ont proposé l'utilisation de ces deux techniques simultanément. En effet, des travaux sur les variations anatomiques du drainage veineux cardiaque ont en partie expliqué les limites de la voie rétrograde¹¹⁴. Des travaux expérimentaux menés chez le chien ont démontré une meilleure cardioprotection liée à l'emploi de l'association d'une cardioplégie antérograde d'induction associée à une cardioplégie rétrograde d'entretien¹¹⁵.

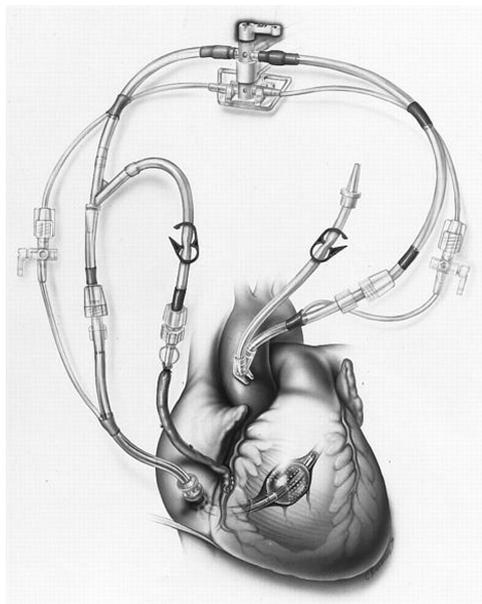


Figure 23 : Voie combinée

Buckberg a ainsi décrit une technique de cardioplégie antérograde combinée à une cardioplégie rétrograde où il retrouvait un arrêt cardioplégique rapide avec des volumes inférieurs, et une meilleure cardioprotection lors des reprises chirurgicales de pontage coronaire¹¹⁰. Dans le même esprit, Shirai s'est intéressé au mode de combinaison de ces techniques : combinées ou alternées. Il a observé que l'emploi de la technique alternée avec

induction cardioplégique antérograde, entretien par cardioplégie rétrograde permettait une meilleure récupération de fonction ventriculaire ¹¹⁶. Une étude rétrospective portant sur plus de 7000 patients suggérait que cette technique combinée permettait de diminuer le nombre de troubles du rythme supra-ventriculaire postopératoires ¹⁰⁹.

2. Caractéristiques de délivrance

a) Débits et pression de perfusion

Il est clairement établi que le contrôle du débit et de la pression de perfusion au cours d'une circulation extracorporelle a une influence directe sur les modifications physiopathologiques et les complications post-opératoires. Cependant, ces caractéristiques physiques sont un sujet peu étudié dans la littérature.

En 1985, Avery a étudié les conséquences sur la protection myocardique de l'administration de cardioplégie à différentes pressions. Il a observé une amélioration de la protection myocardique d'autant plus importante que la pression de perfusion était élevée ¹¹⁷. Quelques années plus tard, Molina et al. et observaient une meilleure protection myocardique lors de l'emploi de pressions aortiques moyennes supérieures à 110 mmHg et de débits supérieurs à 1500 ml par minute, malgré le traumatisme endothélial et endocardique ¹¹⁸. Il a également été observé qu'une meilleure pression de perfusion favorisait une répartition plus homogène de la cardioplégie, même en l'absence de lésions coronaires ¹¹⁹.

Cependant une publication ultérieure a quant à elle suggéré que les lésions vasculaires quelles soient endothéliales ou musculaires lisses entraînaient des effets délétères sur la préservation myocardique. Le mécanisme évoqué était une dysfonction endothéliale induite par la pression ¹²⁰.

Concernant la cardioplégie rétrograde, les travaux expérimentaux menés ont démontré la nécessité de pression de perfusion très inférieure avec un débit optimal aux alentours de 200 ml par minute ¹²¹.

La pratique habituelle recommande une pression de perfusion aux alentours de 80 mmHg avec un débit de 300 ml par minute pour la cardioplégie antérograde et un débit de 200 ml par minute avec des pressions entre 20 et 50 mmHg pour la cardioplégie rétrograde.

Il convient donc de souligner l'importance que revêt la surveillance des paramètres physiques de l'injection de la cardioplégie qui peuvent être responsables de lésions directes myocardiques et endothéliales responsables d'une diminution de la cardioprotection. On peut ainsi noter que les recommandations de l'HAS sur la conduite à tenir lors d'une CEC, indiquent la nécessité de surveillance de la pression de perfusion lors d'une cardioplégie rétrograde ainsi que le monitoring des pressions de perfusion de la cardioplégie lors d'interventions de chirurgie cardiaque pédiatrique.

b) Température

Une des premières techniques de protection myocardique employées a été l'hypothermie profonde générale. Avant l'apparition de la cardioplégie, le chirurgien cardiaque, pour protéger le myocarde lors de son geste, utilisait les propriétés protectrices du froid appliquées à l'ensemble de l'organisme grâce à la circulation extracorporelle ². Cette technique permettait à la fois de protéger le myocarde mais également le cerveau et les autres organes des conséquences de l'ischémie liée au bas-débit. Les complications observées ont favorisé le développement de techniques limitant la profondeur de l'hypothermie. Aujourd'hui, une

grande partie des interventions de chirurgie cardiaque s'effectuent en normothermie ou en hypothermie modérée (32 à 34°C).

L'évolution des techniques de cardioplégie s'est faite dans le même sens. La meilleure connaissance des phénomènes physiopathologiques liés au syndrome d'ischémie-reperfusion, ainsi que l'apparition de la cardioplégie sanguine ont permis de l'émergence des cardioplégies chaudes.

Le débat dans la littérature portant sur la meilleure température de cardioplégie à appliquer est encore vif. Alors que les cardioplégies cristalloïdes doivent obligatoirement être froides (4°C), les cardioplégies sanguines peuvent schématiquement être délivrées selon trois modes : froides (inférieures à 10°C), tièdes (au alentour de 30°C) ou chaudes (35-37°C).

Nous allons donc nous intéresser aux principes de base de ces différentes modalités ainsi qu'aux limites de chacune. La comparaison des résultats cliniques sera développée dans un chapitre ultérieur de ce travail (Chapitre IV.A.2,p.97).

(1) Cardioplégie froide

(a) Principes fondamentaux

Une étude sur cœur isolé-perfusé a démontré qu'un arrêt cardioplégique diminue d'un facteur 10 la consommation d'O₂ du myocarde, reflet de la production d'ATP. Si l'on surajoute une hypothermie à 10°C à ces cardiomyocytes, on obtient un gain de 10 % sur la consommation énergétique par ralentissement ou arrêt de mécanismes actifs liés au fonctionnement cellulaire basal.

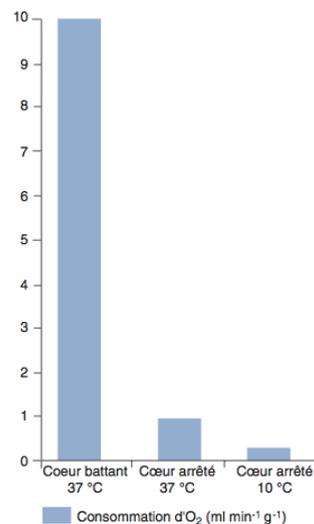


Figure 24 : Consommation myocardique d'O₂

L'emploi de l'hypothermie se base sur ce principe. Au niveau cellulaire, on observe que pour une température inférieure à 24°C, il y a une abolition des transports actifs membranaires et, de ce fait, une diminution de l'épuisement des stocks cellulaires en ATP. Néanmoins, il n'y a pas un arrêt total de la consommation en énergie donc on observe tout de même l'apparition d'une dette ischémiques. En théorie, il est nécessaire de réinjecter de l'oxygène toutes les demi-heures même en hypothermie profonde. Si l'on abaisse la température aux alentours de 4°C, ce qui est très difficile en pratique clinique, on observe un faible gain au niveau de la consommation énergétique et l'on voit apparaître des dégâts cellulaires importants : durcissement des membranes phospholipidiques et dénaturation des ATPases entre autres. Ces observations ont permis de déterminer une température optimale pour les cardioplégies

froides entre 10 et 15°C⁷⁵. Il est important de noter que la température d'injection (4°C) de la cardioplégie ne correspond pas à la température réelle au niveau du myocarde qui est de 12-15°C. Le réchauffement lors du trajet dans la tubulure ainsi que le réchauffement myocardique par l'air et les structures avec lesquelles il est en contact.

Hale et al. ont démontré que l'hypothermie lors de la reperfusion était associée à une diminution du phénomène de no-reflow. Il a observé une augmentation du débit coronaire et une diminution de la taille des infarctus myocardiques avec l'utilisation de cette cardioplégie hypothermique¹²².

Des travaux plus récents ont également suggéré que l'hypothermie myocardique est responsable d'une diminution de la dysfonction endothéliale par une activation de la voie Akt aboutissant à une augmentation de la production de NO et une diminution de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène¹²³. Cette protection aboutit à une limitation de l'agression mitochondriale qui permettrait d'inhiber l'entrée en apoptose du cardiomyocyte.

(a) Limites

Malgré ces résultats encourageants, de nombreuses publications ont mis en évidence des dysfonctionnements et des complications liés à l'utilisation de l'hypothermie. Un travail expérimental par l'équipe de Lahorra a obtenu des résultats suggérant que l'hypothermie pouvait être responsable d'une surcharge calcique intracellulaire aboutissant à une contracture myocardique¹²⁴.

La lutte contre la dysfonction endothéliale est également sujette à controverse. Un travail expérimental s'intéressant à la dysfonction endothéliale de cœurs de rats soumis à un stockage froid a démontré l'apparition d'une dysfonction endothéliale liée à un défaut de vasorelaxation particulièrement au niveau des artérioles distales¹²⁵. Une étude clinique, s'intéressant à la réaction inflammatoire chez des patients soumis à une CEC en hypothermie modérée ou en normothermie, a montré que l'adhésion leucocytaire n'était pas diminuée par l'emploi de l'hypothermie mais seulement différée dans le temps¹²⁶.

Un problème spécifique à l'emploi de cardioplégie sanguine froide est lié à la modification de viscosité du sang à basse température. En effet, plus la température baisse, plus le sang devient visqueux, ce qui peut aboutir à un effet de sludge responsable d'un défaut de protection myocardique par une difficulté à se distribuer dans les zones distales ou en aval d'une sténose⁹⁷.

D'autres travaux ont également retrouvé plus de dysfonctions ventriculaires post-ischémiques et de troubles du rythme lors de l'emploi de l'hypothermie¹²⁷⁻¹²⁹.

Cet ensemble de limitations a poussé un certain nombre d'équipes à s'affranchir de l'hypothermie et à utiliser des cardioplégies chaudes ou tièdes.

(2) Cardioplégie chaude

(a) Principes fondamentaux

L'utilisation de la cardioplégie sanguine chaude repose sur les observations faites lors de travaux s'intéressant à la cardioplégie sanguine froide. Il a notamment été constaté par l'équipe de Buckberg que la réinjection de cardioplégie sanguine pour maintenir l'arrêt électromécanique présentait un certain nombre d'avantages : meilleur tamponnement de l'acidose, meilleur maintien de la chaîne de production de l'ATP, restauration des métabolites du cycle de Krebs (en particulier le glutamate) et meilleure lutte contre l'œdème¹³⁰.

Une autre étude proposant une induction normothermique a également démontré une augmentation de la récupération métabolique après la perfusion ¹³¹.

Une autre proposition se basant sur une reperfusion sanguine chaude terminale avant le déclampage a démontré une meilleure récupération métabolique et fonctionnelle ¹³². Il été suggéré que cette reperfusion permettait un meilleur rétablissement des substrats énergétiques, une meilleure lutte contre l'acidose et également une meilleure lutte contre l'œdème, alors que le cœur est au repos et déchargé.

Ces constatations ont donc abouti à l'étude des effets de la cardioplégie sanguine normothermique. Mezzetti et al. ont comparé des patients bénéficiant d'une chirurgie mitrale isolée recevant soit de la cardioplégie sanguine normothermique antérograde, soit de la cardioplégie cristalloïde antérograde froide (4°C). Ces résultats montraient un stress oxydatif inférieur dans le groupe cardioplégie chaude avec des concentrations inférieures de glutathion réduit, des concentrations en vitamine C supérieures et des taux de lipides peroxydés inférieurs dans le sinus coronaire. Ils suggéraient également une moindre activation leucocytaire chez des patients du groupe cardioplégie sanguine normothermique ¹³³.

(a) Limites

Le débat entre la cardioplégie normothermique et la cardioplégie froide est loin d'être résolu. Beaucoup de résultats contradictoires sont retrouvés dans la littérature. Un certain nombre de détracteurs de la cardioplégie normothermique brandissent le risque d'une ischémie chaude aux conséquences plus que néfastes.

Un travail expérimental de Misare chez des chiens soumis à une occlusion coronaire aigue puis une cardioplégie sanguine chaude antérograde a retrouvé une dysfonction ventriculaire globale post-ischémique plus importante dans le groupe cardioplégie sanguine chaude. Ces conclusions suggéraient une cardioprotection moins importante par la cardioplégie sanguine chaude ¹³⁴. Ces résultats ont toutefois été contredits par les résultats de Hayashida qui s'intéressant à des patients bénéficiant de pontages coronariens retrouvaient à l'inverse une meilleure fonction ventriculaire post-ischémique dans le groupe de la cardioplégie chaude ou tiède ¹³⁵.

Une autre critique importante formulée contre la cardioplégie sanguine chaude découle des résultats d'une étude prospective randomisée sur la cardioplégie chaude. Les patients recevaient soit une cardioplégie sanguine chaude avec induction antérograde et entretien rétrograde, soit une cardioplégie sanguine froide. Tous les patients bénéficiaient de pontages coronariens et les deux groupes étaient comparables. Il n'était pas retrouvé de différences significatives au niveau de la mortalité, de l'incidence des infarctus postopératoires ou encore sur l'incidence de l'utilisation de ballons de contre-pulsion intra-aortique. En revanche, il était retrouvé une différence significative quant à l'incidence des événements neurologiques, en particulier des accidents vasculaires cérébraux péri-opératoires dans le groupe chaud. Ces observations ont abouti à un arrêt prématuré de cette étude ¹³⁶. Les auteurs concluaient que la cardioplégie sanguine chaude continue n'apportait pas de bénéfice par rapport à la cardioplégie sanguine froide pour la chirurgie élective de pontages coronariens avec des temps de clampage courts.

D'autres études cliniques n'ont pas retrouvé les mêmes résultats que Martin. L'essai clinique Warm Heart Investigator ne retrouvait pas de différences significatives sur les critères portant sur la cardioprotection, mais surtout ne retrouvait pas d'incidences accrues d'AVC ¹³⁷. D'autres publications se sont intéressées aux effets systémiques de la cardioplégie sanguine chaude. Ainsi, Christakis a mené une étude multicentrique prospective randomisée dans laquelle il comparait cardioplégie sanguine froide intermittente et cardioplégie sanguine

chaude. Ses résultats retrouvaient une baisse plus importante des résistances vasculaires périphériques nécessitant un emploi plus important de remplissage vasculaire et d'usage d' α -agonistes pour maintenir la pression de perfusion dans le groupe cardioplégie sanguine chaude. Il évoquait une activation plus importante du complément à cette température ainsi qu'une dégranulation plus importante des polynucléaires neutrophiles ¹³⁸.

Devant ces critiques de la cardioplégie sanguine chaude, certaines équipes se sont intéressées à l'emploi de cardioplégie tiède (aux alentours de 29°C). Il a d'abord été démontré que le fait de réduire la température de la cardioplégie n'altérait pas la consommation myocardique d'oxygène, mais pouvait réduire la production de lactate, reflet du fonctionnement anaérobie, et préserver la fonction myocardique ¹³⁵. L'année suivante, une étude clinique sur des patients bénéficiant de pontages coronariens suggérait même une meilleure protection myocardique avec une meilleure récupération de fonctions post-ischémiques ¹³⁹.

La plus grosse difficulté pour évaluer la cardioplégie sanguine chaude s'explique par une grande disparité des pratiques. En effet, chez les partisans de la cardioplégie chaude, la voie d'administration (antérograde ou rétrograde) ainsi que le mode de délivrance (continu ou intermittent) s'affrontent. De même, l'hématocrite et le débit de perfusion varient selon les équipes, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Defoe et al. ont, par exemple, démontré qu'un hématocrite bas au cours d'une CEC était lié à des complications postopératoires plus importantes ¹⁴⁰. Il a également été démontré que l'utilisation de cardioplégie avec une concentration d'hémoglobine supérieure à 8 g/dl avec un débit supérieur à 80 ml/minute permettait une meilleure récupération métabolique et fonctionnelle du myocarde ¹⁴¹. Une gestion différente de l'hématocrite de la CEC ou de la cardioplégie peut donc induire un biais lors de la comparaison entre plusieurs centres

Il n'y a donc pas une cardioplégie sanguine chaude mais des cardioplégies sanguines chaudes. Des essais ultérieurs de grandes envergures seront nécessaires pour définir la meilleure température, le meilleur mode de délivrance, ou encore les meilleures caractéristiques de délivrance.

c) Réinjection

(1) Intervalle

Il est rare que le temps de clampage soit très court justifiant la nécessité de procéder à des réinjections régulières de cardioplégie afin de maintenir une cardioprotection optimale.

La circulation collatérale non coronaire, notamment péricardique, est responsable d'un lavage progressif du lit coronaire au cours du clampage. Il en résulte un affaiblissement progressif des capacités de cardioprotection du soluté de cardioplégie. Au maximum, ce lavage progressif va aboutir à une reprise de l'activité électromécanique du cœur dont les conséquences vont être une accentuation majeure de la consommation d'ATP aboutissant à une exacerbation des lésions d'ischémie-reperfusion.

Il est également clairement établi que pour un tissu en ischémie, même en état d'hypothermie, il est nécessaire d'effectuer des réinjections d'oxygène toutes les demi-heures ¹⁴². De plus, plus la température du tissu va être élevée, plus la consommation en énergie va être élevée. Les intervalles de réinjection devront donc être plus courts.

Au regard de la littérature, il ne ressort aucune véritable recommandation quant à la durée optimale entre deux intervalles de réinjection en fonction de la cardioplégie. Toutefois, il est assez clairement admis par l'ensemble des auteurs que l'intervalle entre deux cardioplégies

froides, quelles soient sanguines ou cristalloïdes, ne doit théoriquement pas excéder une demi-heure¹⁴³.

Concernant la cardioplégie sanguine chaude, la plupart des auteurs s'accordent à proposer des intervalles de réinjection allant de 10 à 15 minutes¹⁴⁴. Il faut tout de même noter que les partisans de la cardioplégie sanguine continue proposent des interruptions de cardioplégies les plus courtes possibles comme, par exemple, le temps de réaliser une anastomose coronaire au cours de pontages.

(2) Événements nécessitant une réinjection

Les événements traduisant un défaut de protection myocardique doivent attirer l'attention du chirurgien. En effet, le principe fondamental de la cardioplégie étant l'arrêt électromécanique du cœur, il faut être très attentif à son maintien durant toute la durée du clampage aortique.

Ainsi, il faut s'astreindre à obtenir une absence totale d'activité électrique qui est recueillie par le monitoring électrocardiographique continu. Tout signe de reprise d'activité, même une légère trémulation de la ligne isoélectrique, doit, en principe, nécessiter la réinjection de cardioplégie jusqu'à obtenir l'activité électrique complète. En effet, une trémulation de la ligne isoélectrique peut être le reflet d'une fibrillation infra-clinique qui est fortement consommatrice d'énergie.

De même, tout signe de reprise de l'activité mécanique du cœur, en particulier des mouvements de reptation ou encore une reprise d'activité auriculaire, nécessite également une réinjection de soluté de cardioplégie. Ces éléments ne sont pas très sensibles rendant intéressant l'utilisation de systèmes de monitoring afin d'anticiper les réinjections.

Il est également nécessaire d'anticiper les réinjections de cardioplégie. Ainsi, avant d'entamer un geste technique nécessitant de longues minutes, il est judicieux de réinjecter la cardioplégie.

d) Place du monitoring

Afin d'assurer la sécurité du patient, un certain nombre de dispositifs permettent de monitorer un certain nombre de paramètres au cours d'une intervention de chirurgie cardiaque. Certains permettent de déceler ou de suspecter une souffrance myocardique débutante.

(1) Recommandations de HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un certain nombre de recommandations quant au système de surveillance obligatoire à mettre en œuvre au cours d'une CEC.

Un des premiers éléments de ce monitoring concernant la cardioplégie est la surveillance par des électrodes de surface des données électrocardiographiques continues portant sur deux dérivations. Comme nous venons de le voir, elles permettent de s'assurer d'une abolition de l'activité électrique et de ce fait mécanique du cœur.

Il est également recommandé d'associer à ce système un monitoring automatisé du segment ST qui permettra de déceler d'éventuels sus ou sous décalages de segment ST qui signent une souffrance myocardique.

Il est également recommandé lors de l'utilisation de cardioplégie rétrograde un monitoring de la pression de perfusion afin de s'assurer l'absence d'obstacle ou de limiter le risque de barotraumatismes lors de l'injection. Le monitoring de la pression de perfusion de la cardioplégie antérograde n'est recommandé que dans le cadre de la chirurgie cardiaque pédiatrique.

Cet ensemble de recommandations est opposable d'un point de vue médico-légal et représente le strict minimum pour la surveillance d'un arrêt cardioplégique. On peut retrouver dans la littérature d'autres dispositifs ou moyens de monitoring de la cardioplégie.

(2) Que peut-on monitorer?

Lors de l'utilisation d'une cardioplégie froide, il est communément admis que la température myocardique cible se trouve entre 10 et 15°C. Un moyen relativement simple et peu agressif peut être de monitorer la température de surface myocardique voire la température myocardique grâce à des sondes thermométriques. Le chirurgien considèrera sa cardioplégie comme efficace à partir du moment où ces capteurs lui donneront une température située entre 10 et 15°C. Toute augmentation de la température myocardique supérieure à 15°C nécessitera une réinjection de cardioplégie froide.

Un autre élément utilisable est la pHmétrie myocardique. En effet, la baisse du pH et l'augmentation de la concentration en lactate sont le reflet de la souffrance myocardique entraînée par l'ischémie et permettent ainsi d'anticiper les réinjections, avant l'apparition des signes cliniques¹⁴⁵.

Etant donné le développement de l'utilisation des échographies transœsophagiennes ou épicaudiques per-opératoires, quelques travaux ont proposé de monitorer la distribution de la cardioplégie par des techniques d'injection de microbulles. En effet, grâce à cette injection de microbulles, il est possible de suivre la répartition de manière homogène de la cardioplégie afin de s'assurer une protection homogène. L'échographie permet également de s'assurer de l'absence totale de contractions myocardiques, en particulier au niveau des zones inaccessibles à la vue du chirurgien.

Quelques travaux ont également proposé un monitoring métabolique grâce aux techniques de microdialyse en introduisant un cathéter par voie veineuse centrale au niveau du sinus coronaire pour suivre le relargage dans ce sinus coronaire, reflet du métabolisme myocardique, de métabolites susceptibles d'être le reflet d'une souffrance myocardique accrue. Ces travaux restent du domaine expérimental et ne permettent toutefois pas un monitoring en direct, mais un monitoring a posteriori.

On peut s'interroger sur les limites du monitoring actuellement recommandé. En effet, la cardioplégie antérograde étant encore largement employée, est-il licite de ne pas monitorer la pression de perfusion alors qu'il est obligatoire de monitorer la pression de perfusion systémique au cours de la CEC ?

D. Moyens d'évaluation et de surveillance :

1. Paramètres d'évaluation

a) Paramètres cliniques :

(1) Paramètres per-opératoires

L'examen clinique et sémiologique reste à l'heure actuelle un élément clé du raisonnement médical. Même si les signes sont imparfaitement spécifiques ou sensibles, il reste un élément d'évaluation incontournable. Un des signes cliniques les plus faciles à observer est l'arrêt cardiaque. En effet, lors de l'injection de la cardioplégie, l'arrêt mécanique du cœur constitue un bon élément pour juger de l'efficacité de l'injection de la cardioplégie. Il est important tout au long de l'intervention de surveiller cette absence totale de contractions, même légères, du

myocarde. Au cours de l'arrêt cardioplégique, un autre signe clinique important à évaluer par le chirurgien est l'absence de distension ventriculaire, que ce soit à l'aide de la vue ou de la palpation.

Une autre étape importante est la reprise d'activités après le déclampage, où l'observation du cœur permet de déceler des défauts de cardioprotection. Il peut être ainsi observé des troubles du rythme (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire ou fibrillation auriculaire), des troubles de la cinétique ventriculaire (dyskinésie, akinésie, hypokinésie globale ou segmentaire) ou au pire un *stone heart*. L'expérience du chirurgien permet ainsi d'identifier des problèmes de cardioprotection et de prendre les mesures adéquates.

(2) Paramètres post-opératoires

Une fois l'intervention terminée, un certain nombre de signes cliniques permet de surveiller les possibles complications liées au syndrome d'ischémie-reperfusion. Il est ainsi possible de déceler un syndrome de bas débit postopératoire dont une des causes peut être un défaut de cardioprotection. Les signes à rechercher sont alors : une tension basse, des marbrures, une tachycardie, une diurèse effondrée ou nulle, des signes d'œdème aigu du poumon, etc... Tous ces signes qui traduisent un bas débit et des signes d'insuffisance cardiaque aigue ne sont pas spécifiques à des défauts de cardioprotection, mais doivent alerter et aboutir à des examens complémentaires afin de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un défaut de protection myocardique.

b) Paramètres électrocardiographiques

L'ECG permet l'enregistrement des modifications de l'activité électrique cardiaque. Il est un outil de base des cardiologues, mais également du chirurgien cardiaque. En effet, toute modification électrocardiographique au cours ou au décours d'une chirurgie cardiaque avec arrêt cardioplégique peut être synonyme d'une souffrance myocardique liée à un défaut de protection.

Cette importance des paramètres électrocardiographiques justifie la surveillance constante de l'ECG au cours de l'intervention et durant la période post-opératoire immédiate, comme le recommande l'HAS. Après le séjour en réanimation, il est usuel de réaliser un électrocardiogramme tous les jours et en cas d'apparition de signes cliniques.

(1) Troubles de la repolarisation

Un des paramètres ECG important à surveiller est la modification éventuelle du segment ST. Les modifications rencontrées habituellement sont le sous et le sus-décalage qui traduisent une souffrance ischémique du cœur pouvant aboutir, si l'infarctus est en cours de constitution, à l'apparition de l'onde de Pardee et, quand la nécrose est installée, à l'apparition de l'onde Q de nécrose.

Un moment particulièrement critique est la période de reprise d'activité cardiaque après le déclampage aortique, où l'on doit particulièrement être attentif à l'absence de sus-décalage persistant.

(2) Troubles de la conduction

Les troubles de la conduction à type de bloc auriculo-ventriculaire peuvent être la cause de mort subite en postopératoire. En cas de protection myocardique insuffisante, le tissu conducteur peut être le siège de lésions d'ischémie-reperfusion aboutissant à l'apparition de blocs. Il n'est pas exceptionnel de rencontrer des patients qui, au décours de l'arrêt

cardioplégique, ont une reprise d'activité myocardique associée à un bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré.

Un risque important de trouble de la conduction se produit dans les jours suivants l'intervention, lorsque les lésions d'ischémie-reperfusion s'installent, en particulier l'œdème. Le bloc apparaît alors en différé, ce qui justifie la mise en place systématique d'électrodes d'entraînement épicaudiques durant la période postopératoire immédiate.

Il est également important de bien évaluer les modifications de l'aspect du QRS, en particulier l'apparition de blocs de branches gauches qui peuvent signer des troubles de la protection myocardique.

(3) Troubles du rythme

La surveillance électrocardiographie quotidienne permet également de dépister les troubles du rythme qui peuvent parfois être asymptomatiques.

Un trouble fréquent en postopératoire est le passage en fibrillation auriculaire qui peut avoir des conséquences cliniques importantes. En effet, l'œdème myocardique lié aux lésions de reperfusion, l'âge ou encore l'hypertrophie ventriculaire sont responsables de troubles de la relaxation ou de la compliance qui peuvent aboutir à des syndromes de bas débits liés à des défauts du remplissage ventriculaire par perte de la systole auriculaire.

Un autre signe d'alerte est la présence d'extrasystoles ventriculaires, en particulier lorsqu'elles sont polymorphes, qui peuvent traduire une souffrance myocardique.

De manière plus exceptionnelle, on peut rencontrer des troubles du rythme ventriculaire à type de tachycardie, voire de fibrillation ventriculaire nécessitant une réanimation cardiopulmonaire. On peut ainsi rencontrer de véritables orages arythmiques.

Il est important de noter que tous ces signes électrocardiographiques ne sont pas spécifiques d'un défaut de protection myocardique, mais entrent dans l'ensemble des perturbations physiopathologiques liées au patient, à sa pathologie et à l'intervention dont il a bénéficié. En effet, des troubles de la conduction ou des troubles du rythme peuvent se rencontrer du fait des perturbations électrolytiques rencontrées chez le patient (hyperkaliémie, hypokaliémie) et l'on peut également observer des sus-décalages liés à la réaction péricardique post-péricardotomie. Néanmoins, toute modification de l'ECG impose une recherche systématique de l'étiologie de celle-ci. Ce sont des signes d'alerte dont il faut absolument tenir compte.

c) Paramètres biochimiques :

Grâce aux progrès de la biochimie, les examens sanguins permettent un monitoring « biochimique » de la souffrance myocardique par l'utilisation de biomarqueurs spécifiques .

(1) Troponines I et T

Les troponines I et C font partie d'un complexe protéique participant à la régulation de l'interaction actine-myosine calcium dépendante (Figure 25).

Il existe une isoforme spécifiquement cardiaque de la troponine I et il a été montré que son élévation était hautement spécifique de lésions myocardiques ¹⁴⁶. La troponine T est également un marqueur sensible et spécifique de lésions myocardiques ¹⁴⁷.

Un avantage de ces marqueurs est une élévation relativement précoce en cas de souffrance myocardique, puisqu'il a été démontré que l'élévation commence dans les deux à quatre heures après l'apparition des symptômes et que le pic est généralement atteint dans les six heures ¹⁴⁸.

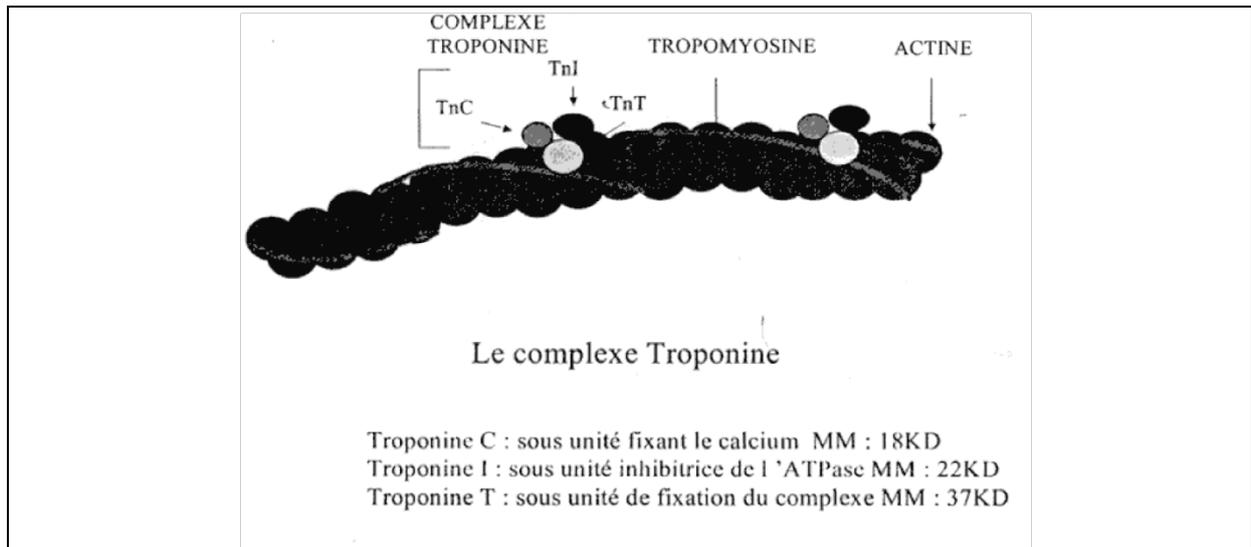


Figure 25 : interaction troponine-myofibrilles

Ces marqueurs sont également reconnus comme étant de bons facteurs pronostics : leur niveau est le reflet du risque de décès chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu ¹⁴⁹.

La majorité des études concernant la troponine I en tant que marqueur de lésions myocardiques ont été effectuées dans le cadre de syndromes coronariens aigus, c'est-à-dire de patients souffrant d'occlusions coronaires et donc d'ischémies régionales.

La chirurgie cardiaque est responsable d'une ischémie globale. Il était donc nécessaire d'évaluer ces marqueurs dans ce contexte. Ainsi, une élévation modérée des troponines après chirurgie cardiaque est commune. Cette élévation est liée aux lésions d'ischémie-reperfusion engendrées par l'ischémie globale lors du clampage aortique. Cependant, une élévation plus importante des troponines en postopératoire est corrélée au risque de présenter un événement cardiaque majeur : décès, infarctus ou syndrome de bas débit ¹⁵⁰.

Même si certaines études ont suggéré la supériorité de la troponine I au niveau de la spécificité et de la sensibilité, le choix ne dépend hélas pas du chirurgien mais souvent du choix du laboratoire de biochimie ¹⁵¹.

La principale limite de l'utilisation de ce marqueur en chirurgie cardiaque vient du fait que son élévation ne permet pas de discriminer une ischémie régionale d'une ischémie globale. Ainsi, une élévation de troponine sans onde Q à l'ECG en postopératoire de pontage coronarien ne permet pas de savoir si l'on a affaire à un défaut de protection au cours de l'arrêt cardioplégique ou à un infarctus lié à un embole coronaire ou à une thrombose de pontage. Il convient donc de ne pas utiliser un tel marqueur de manière isolée mais d'associer l'analyse de ces résultats avec d'autres paramètres d'évaluation.

(2) **Ck-MB**

Les créatines kinases (CK) sont des enzymes responsables de la catalyse de la réaction :



Ces enzymes sont retrouvées dans un grand nombre de tissus, en particulier au niveau musculaire. Il existe une forme rencontrée plus spécifiquement au niveau myocardique, la Ck-MB. Il est habituellement admis qu'un ratio Ck-MB/CK > 5 % est synonyme de lésions d'origine myocardique. La principale limite de ce marqueur est la difficulté de discrimination entre lésions musculaires squelettiques et lésions myocardiques. En effet, un patient de

chirurgie cardiaque qui va bénéficier d'une CEC longue va avoir, en postopératoire, un relargage de CPK lié à la fois à l'ischémie-reperfusion myocardique mais également à l'ischémie-reperfusion musculaire squelettique liée à la CEC et peut également avoir une rhabdomyolyse liée à sa position sur la table.

Ce marqueur est toujours utilisé dans le faisceau d'arguments orientant vers une souffrance myocardique, mais il n'est pas assez spécifique pour être utilisé seul ¹⁵².

(3) **BNP**

Le B-type natriuretic peptide ou BNP est une neurohormone de 32 acides aminés synthétisée par le myocarde ventriculaire en réponse à un stress pariétal ventriculaire (surcharge en volume en pression). Ce composé et son précurseur NT-proBNP peuvent être dosés de manière courante au laboratoire de biochimie. Il a clairement été démontré qu'une élévation du BNP (ou de son précurseur) avait une valeur diagnostic importante en cas d'insuffisance cardiaque congestive ¹⁵³. Ainsi, un BNP inférieur à 100 ng/l a une valeur prédictive négative de 90 % dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque alors qu'une valeur supérieure à 500 a une valeur prédictive positive de 90 % pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque congestive ¹⁴⁸.

La valeur du BNP permet une stratification des risques après syndrome coronarien aigu avec une forte corrélation entre risque de mort subite post-SCA et mort subite ¹⁵⁴.

Des travaux cliniques ont étudié les changements de concentration du BNP au cours et au décours de la chirurgie de remplacement valvulaire. Il a été observé une augmentation du BNP dans les trois groupes de patients (groupe 1 : pontage coronaire ; groupe 2 : remplacement valvulaire aortique ; groupe 3 : remplacement valvulaire mitral). Il était évoqué que le BNP pouvait jouer un rôle d'indicateur de la pression intracardiaque quelle que soit l'étiologie ¹⁵⁵. Toutefois, dans cette étude, tous les patients ont retrouvé leur fonction myocardique préopératoire quel que soit le niveau de BNP préopératoire ou postopératoire. Il était tout de même suggéré qu'une persistance d'un BNP élevé en postopératoire pouvait servir d'indicateur de l'apparition d'une défaillance ventriculaire.

Le BNP ou le NT-proBNP permettent d'identifier de manière précoce l'établissement d'une défaillance cardiaque. Ils sont donc très utiles à suivre en postopératoire.

(4) **Autres marqueurs**

On ne peut parler des biomarqueurs myocardiques en les restreignant au seul marqueur utilisé en pratique clinique de manière courante. Aucun marqueur n'est totalement spécifique et sensible. Il est donc nécessaire d'associer un ensemble d'éléments d'évaluation afin de pouvoir proposer un diagnostic, un pronostic et un traitement adapté.

Les éléments les plus employés actuellement sont les troponines, les CPK-MB et le BNP. Un certain nombre de nouveaux marqueurs sont en cours d'évaluation et seront très probablement des outils diagnostics utilisés en pratique courante dans les années à venir.

Il a été suggéré qu'un dosage de la CRP ultrasensible supérieure à 3 mg/l était associé à une augmentation du risque d'évènement cardiovasculaire. Toutefois, ces résultats sont controversés étant donné le grand nombre de pathologies pouvant avoir un effet sur cette CRP ¹⁴⁸. Son application à la chirurgie cardiaque paraît peu utile, les variations de la CRP étant très importantes après une CEC.

Certains travaux ont évoqué les possibilités de démasquer une ischémie par le dosage de l'albumine modifiée par l'ischémie. En effet, au cours d'une ischémie, on peut observer une modification du site de fixation des métaux sur la partie amino-terminale de l'albumine. Les

auteurs évoquent une très bonne valeur prédictive négative. Toutefois, une standardisation de ces dosages paraît difficile et son utilisation en chirurgie cardiaque où il y a une ischémie manifeste semble difficile à entrevoir.

La métabolomique a également été étudiée dans le diagnostic des syndromes coronariens aigus ou dans l'angine de poitrine. Le principe consiste à doser les différents composés d'une chaîne métabolique dans le sang (au niveau général ou au niveau du sinus coronaire). L'analyse du profil métabolique permet ainsi d'évaluer le niveau de souffrance myocardique. Cette technique est encore en cours d'évaluation et nécessite d'autres études afin de confirmer son intérêt ¹⁵⁶.

L'ensemble de ces nouveaux biomarqueurs laisse entrevoir la possibilité d'affiner le diagnostic de souffrance myocardique. Elles permettent d'espérer de démasquer ces problèmes d'ischémie de manière de plus en plus précoce afin de proposer une intervention thérapeutique de plus en plus précise et rapide. Le bémol étant que la plupart de ces biomarqueurs sont évalués dans le cadre de syndromes coronariens aigus où la question est : y a-t-il ischémie ou non. Le problème rencontré en chirurgie cardiaque n'est pas de savoir s'il y a ischémie puisque par définition, lors du clampage aortique et de l'arrêt cardioplégique, le cœur est en ischémie. Il sera important de suivre l'évaluation de ces nouveaux biomarqueurs afin de repérer ceux qui pourront servir de marqueurs du niveau d'ischémie permettant ainsi de démasquer rapidement les défauts de cardioprotection.

d) Paramètres d'imagerie et leurs limites :

L'accessibilité grandissante aux moyens d'imageries modernes a permis d'« amener » au lit du malade un grand nombre de moyens d'évaluation morphologiques et fonctionnels. Même si le *Gold Standard* de l'évaluation myocardique par des moyens d'imageries reste l'échocardiographie-Doppler, un certain nombre d'autres techniques prennent une part grandissante.

(1) Echocardiographie-Doppler

Dans le domaine de la pathologie cardiaque, l'échocardiographie est devenue un examen d'évaluation de routine au même titre que l'ECG. Il est impensable à l'heure actuelle d'imaginer un patient arrivé au bloc opératoire sans échographie.

Devant l'évolution des techniques chirurgicales et des exigences de surveillance, il est de plus en plus fréquent d'opérer des patients avec un contrôle per-opératoire par échographie transœsophagienne. En dehors des éléments anatomiques, en particulier lors de chirurgies de réparation mitrale, l'échocardiographie-Doppler apporte un certain nombre de paramètres d'évaluation de la fonction cardiaque.

Parmi les éléments du fonctionnement global myocardique analysable par l'échographie, l'évaluation de la fraction d'éjection est un des éléments les plus employés. Il est ainsi possible de monitorer la récupération de fonctions myocardiques dès la reprise d'activité myocardique et jusqu'au lit du patient. Ainsi, l'apparition d'une fraction d'éjection effondrée avec difficulté de sevrage de la CEC permet de suspecter un défaut de protection myocardique au cours de l'intervention.

La simple analyse de la fraction d'éjection n'est toutefois pas suffisante et l'échocardiographie permet une analyse plus fine. En effet, il est possible d'étudier la cinétique de contraction du massif ventriculaire de manière segmentaire afin de déceler une hypokinésie, une akinésie ou une dyskinésie. Le caractère global ou focalisé de ces troubles permet d'orienter la recherche étiologique. Ainsi, une hypokinésie globale avec une fraction

d'éjection effondrée fait fortement suspecter un problème de cardioprotection lors de la cardioplégie.

Grâce à l'échographie, il est également possible de rechercher des troubles myocardiques de la fonction diastolique à type de troubles de la relaxation ou de la compliance. L'apparition ou la majoration de ceux-ci pouvant être le reflet de lésions d'ischémie-reperfusion.

Un certain nombre de nouveaux modes d'évaluation de la fonction cardiaque par échographie sont en cours d'évaluation et permettront probablement d'affiner l'évaluation des conséquences d'un syndrome d'ischémie-reperfusion. Dans les travaux expérimentaux, l'échographie d'2D-Strain laisse présager une bonne évaluation quantitative et qualitative de la fonction ventriculaire d'un myocarde ischémique¹⁵⁷. D'autres avancées, en particulier l'apparition de produits de contrastes échographiques à base de microbulles, laissent présager leur utilisation pour évaluer la perfusion myocardique, en particulier lors de l'injection de la cardioplégie¹⁵⁸.

(2) IRM

L'IRM permet l'étude de l'anatomie cardiaque, des volumes, de la masse et de la fonction ventriculaire gauche (VG) et droite (VD) (ciné-IRM). Les logiciels permettent une mesure quantitative précise et rapide des paramètres de fonction VG. La qualité de l'imagerie permet le diagnostic des complications mécaniques après la survenue d'un syndrome coronaire aigu. L'étude de la fonction VG régionale segmentaire lors de l'IRM de stress sous dobutamine est validée pour la détection d'une ischémie myocardique, par comparaison à l'échocardiographie de stress¹⁵⁹.

L'imagerie dynamique de la perfusion myocardique permet une couverture anatomique complète du VG et une bonne résolution spatiale. La résolution temporelle permet de visualiser et d'étudier la distribution myocardique du gadolinium, directement liée à la perfusion myocardique. Cette méthode révèle les altérations de la microcirculation et de la perfusion tissulaire (phénomène de no-reflow) après recanalisation pharmacologique ou mécanique au décours d'un syndrome coronaire aigu. Les segments myocardiques qui présentent un défaut de perfusion en IRM après revascularisation ne récupèrent pas en termes de cinétique régionale lors du suivi¹⁶⁰.

L'imagerie directe en haute résolution de l'infarctus du myocarde est très sensible. La supériorité de l'IRM par rapport aux méthodes scintigraphiques est démontrée pour la mise en évidence des nécroses sous-endocardiques notamment. En effet, l'IRM permet de déterminer l'extension de la nécrose au sein de la paroi myocardique, du sous-endocarde vers le sous-épicaire. La probabilité de récupération fonctionnelle au décours d'un syndrome coronaire aigu est inversement et étroitement corrélée au degré d'extension transmurale de la nécrose. La technique du rehaussement tardif se positionne comme une méthode de référence clinique pour l'évaluation de la viabilité myocardique. Elle permet également le diagnostic étiologique en cas de cardiomyopathie dilatée avec dysfonction VG¹⁶⁰.

L'angioIRM permet également la recherche de thrombose coronaire et de sténose de manière satisfaisante.

Cette technique est un outil intéressant pour l'étude anatomique et fonctionnelle du myocarde mais se heurte à un certain nombre de limites pour son utilisation en chirurgie cardiaque pour la surveillance des effets de la cardioplégie.

Il existe un grand nombre de contre-indication, notamment la présence de défibrillateur ou de pacemaker. Cependant, la plus grande difficulté reste pratique. En post-opératoire, transporter un patient intubé et ventilé, avec de nombreux cathéters parfois une assistance circulatoire et

la laisser pendant 30 mn sans possibilité d'intervention dans l'IRM semble peu adapté et réalisable. De plus, il n'existe pas, à notre connaissance, d'évaluation de cette technique en post-opératoire de chirurgie cardiaque. Un autre problème est lié au manque d'appareil disponible actuellement.

(3) TDM

Le scanner ne permet qu'une analyse anatomique partielle. De plus, les contre-indications liées à la fibrillation auriculaire ou l'insuffisance rénale font qu'il n'a pas actuellement sa place dans la surveillance des patients ayant bénéficié d'une cardioplégie.

2. Critères d'évaluation

Lors d'une ischémie myocardique, l'ensemble des lésions observées se traduit par de multiples signes hémodynamiques, biochimiques ou encore échographiques. L'état des myocytes sous-jacents peut aller d'un état de mort cellulaire à un état de viabilité complète en passant par un stade de lésions réversibles, c'est-à-dire un myocyte « hibernant » en phase de récupération de la phase d'ischémie. Comme nous l'avons vu, la plupart des paramètres d'évaluation ne sont pas totalement spécifiques au syndrome d'ischémie-reperfusion.

Pour répondre à cette problématique du diagnostic et permettre d'évaluer les conséquences d'une ischémie, un grand nombre d'études ainsi que des recommandations édictées par les sociétés savantes européennes et américaines se sont efforcées de définir des ensembles physiopathologiques homogènes selon des critères cliniques, électrocardiographiques, biochimiques ou encore échographiques.

a) L'infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est défini par la perte de cardiomyocytes par nécrose à la suite d'une ischémie prolongée. De fait, la zone infarctée n'est pas régénérée et aboutit à une cicatrice fibreuse qui aura perdu ses capacités contractiles et qui aura donc, en fonction de son étendue, des conséquences fonctionnelles sur le myocarde. La difficulté rencontrée en chirurgie cardiaque est de soumettre le cœur à une ischémie globale durant l'intervention tout en évitant d'aboutir à des lésions irréversibles, synonymes d'IDM.

Etant donné l'absence de spécificités parfaites de l'ensemble des éléments d'exploration myocardique pour définir une nécrose, une conférence de consensus a édicté les critères de définition d'un infarctus du myocarde ¹⁶¹. Ainsi, une élévation de la troponine, si elle est hautement spécifique de lésions myocardiques, ne signe pas forcément un infarctus du myocarde. Elle peut également être observée au cours d'une myocardite.

En outre, un ECG présentant une sémiologie fortement évocatrice d'IDM, peut être mis en défaut s'il existe un bloc de branche gauche. De même, un infarctus de petite taille peut se présenter avec un électrocardiogramme normal. L'ECG est donc un examen sensible mais non spécifique en post-opératoire.

L'échocardiographie, un outil très utile dans le diagnostic d'ischémie myocardique, ne détecte des troubles de la cinétique ventriculaire que pour des infarctus touchant plus de 20 % de l'épaisseur pariétale. De plus, une mauvaise fenêtre échographique, fréquemment rencontrée en post-opératoire, peut d'autant plus limiter les capacités d'analyse de l'examen. La définition consensuelle actuelle de l'IDM peut se résumer en : présence de signes cliniques d'ischémie, modification électrocardiographique à type de sus-décalage ou d'apparition d'une onde Q, élévation des biomarqueurs myocardiques (troponine et Ck-MB).

La principale limite de cette définition est qu'elle est adaptée à des patients ambulatoires reçus dans les services de soins intensifs cardiologiques et non à des patients hospitalisés pour une chirurgie cardiaque. En effet, il paraît difficile d'évaluer l'apparition d'une douleur thoracique chez un patient surveillé en réanimation, intubé, ventilé, sédaté en réanimation après une chirurgie cardiaque. Ce constat explique l'utilisation d'une autre définition de l'infarctus du myocarde pour les patients hospitalisés basés sur les critères de Minnesota. L'infarctus du myocarde per-opératoire est défini : par l'apparition d'une nouvelle onde Q sur le CG et/ou un taux de troponine IC supérieur à 2,5 ng/ml et/ou un taux de CPK-MB supérieur à 100 ng/ml ou 4 fois supérieur à la normale. Ces critères permettent ainsi l'évaluation de l'apparition d'un infarctus du myocarde chez les patients inconscients en s'affranchissant des signes cliniques.

L'infarctus du myocarde signe fréquemment un défaut de protection myocardique responsable de lésions irréversibles. Néanmoins, les défauts de protection myocardique n'aboutissent pas systématiquement à un infarctus du myocarde, mais peuvent aboutir à des lésions réversibles. C'est la récupération potentielle de ces zones de lésions réversibles qui fait le pronostic de la récupération de fonction post-opératoire. L'optimisation des thérapeutiques dans le cadre d'un myocarde soumis à des lésions d'ischémie-reperfusion doit permettre de faire pencher la balance en faveur d'une récupération et d'une réparation ad integrum plutôt que d'une mort cellulaire par apoptose ou nécrose.

b) Les différentes formes de mauvaise protection myocardique

La lutte du cardiomyocyte pour sa survie lorsqu'il est soumis à une ischémie suivie d'une reperfusion ne se fait pas sans dommages collatéraux. Il a en effet été observé depuis quelques décennies le cardiomyocyte peut rester viable mais dans l'incapacité d'assurer son fonctionnement normal. On peut alors observer une période de latence où le cardiomyocyte reperfusé utilise toute son énergie et sa machinerie cellulaire pour « réparer les dégâts ». En fonction de l'intensité des lésions, c'est-à-dire des dégâts créés par l'intensité du syndrome d'ischémie-reperfusion, on peut distinguer deux entités physiopathologiques assez proches : la sidération myocardique et l'hibernation myocardique.

(1) La sidération myocardique

La sidération myocardique est observée après une phase d'ischémie dont la durée n'aboutit pas à la nécrose cardiomyocytaire mais qui est suffisamment longue pour perturber durablement le fonctionnement du myocyte. Les premières observations, réalisées sur des modèles expérimentaux de ligature d'artères coronaires chez le chien, constataient l'apparition d'une dysfonction ventriculaire lors de la reperfusion. Il était également observé une récupération progressive de cette fonction dans les jours suivants cette ischémie-reperfusion. L'analyse de la dysfonction ventriculaire observée lors de cette sidération myocardique révélait des troubles de la fonction systolique liés à des perturbations de la contractilité myocardique, mais également des perturbations de la fonction diastolique liés à des troubles de la relaxation et de la compliance.

Les premières hypothèses permettant d'expliquer cette sidération myocardique ou *stunned myocardium* se basent sur les troubles métaboliques et fonctionnels observés lors de la reperfusion. En effet, une des premières explications est l'épuisement des réserves énergétiques par consommation de l'ATP. Après une phase d'ischémie, les réserves en ATP sont effondrées et il a été démontré que le rétablissement des stocks énergétiques prenait plusieurs jours. Parmi les explications, on retrouve d'une part des problèmes de resynthèse de

l'ATP à partir de ses précurseurs et d'autre une dysfonction mitochondriale liée à des perturbations de la chaîne respiratoire dues au stress oxydatif ¹⁶².

Ces hypothèses sont confortées par les examens histologiques réalisés sur ces zones ischémiques puisque l'on retrouve une diminution voire une disparition des granules de glycogène ainsi qu'un œdème mitochondrial important prouvant l'atteinte de la chaîne de production d'énergie. Cette association de réserves énergétiques basses associées à un défaut de production peut expliquer la dysfonction ventriculaire : le cardiomyocyte présente une dette énergétique qui ne lui permet pas d'assurer son activité contractile.

On retrouve également une implication de la surcharge calcique. Celle-ci est responsable d'une contracture myofibrillaire, aboutissant à une baisse de la contractilité et aux troubles de la compliance et de la relaxation observés.

Des travaux plus récents se sont également intéressés au rôle joué par l'inflammation et ont impliqué l'orage cytokinique et les polynucléaires activés dans ces perturbations de fonctions ⁶⁰. Te Velthuis a également démontré le rôle dépressur de la fonction myocardique du TNF α au décours d'une CEC ¹⁶³.

La dysfonction mitochondriale lors de la reperfusion est également impliquée du fait de son rôle central dans le phénomène pro-apoptotique. Les lésions mitochondriales associées à la surcharge calcique favorisent l'ouverture du mPTP qui aboutit au « suicide » cellulaire. Cette entrée dans le cycle pro-apoptotique est impliquée dans la dysfonction ventriculaire post-ischémique et fait l'objet d'une recherche de cibles thérapeutiques. Il a ainsi été démontré que les agonistes des canaux potassium ATP-dépendants mitochondriaux diminuaient l'apoptose par inhibition de l'ouverture du mPTP et favorisaient ainsi la cardioprotection ¹⁶⁴.

La part de cette dysfonction après une période d'ischémie peut expliquer seule les complications à type de bas débit ou d'insuffisance cardiaque postopératoire alors que le nombre de myocytes nécrosés est peu important. Une étude autopsique sur des patients porteurs de cardiopathie ischémique a ainsi démontré que l'insuffisance cardiaque de ces mêmes patients n'était pas expliquée par la seule quantité de myocarde nécrosés mais par la perte de fonction de cardiomyocytes sidérés.

Ce côté réversible de la sidération myocardique peut être objectivé lors d'injections de substances inotropes où l'on observe une récupération de fonction. La plupart des travaux expérimentaux s'accordent pour estimer que le délai de récupération total de la fonction myocardique est d'environ une semaine ¹⁶². Il est important d'avoir ces notions en tête lors d'une chirurgie cardiaque avec arrêt cardioplégique, lorsque l'on se retrouve confronté à un cœur qui a visiblement souffert au décours de l'intervention. En effet, une dysfonction ventriculaire précoce après la reprise d'activité au moment du sevrage de la CEC, peut être la manifestation d'une sidération myocardique. Le challenge est alors d'optimiser la thérapeutique afin de permettre au myocarde de récupérer dans les meilleures conditions possibles et éviter la bascule vers la perte de fonction définitive. Ainsi, la mise en place d'une assistance circulatoire temporaire durant quelques jours permet d'évaluer les capacités de récupération myocardique.

(2) *Hibernation myocardique*

Contrairement à la sidération myocardique, le concept d'hibernation myocardique est beaucoup moins bien étudié. Ses mécanismes physiopathologiques sont moins bien connus du fait de l'absence de modèle expérimental ¹⁶⁵.

On observe une dysfonction ventriculaire associée à des perturbations du métabolisme énergétique dans les régions où le flux coronaire est abaissé. Ce phénomène semble être une

adaptation myocardique lorsque l'apport d'oxygène et de nutriment est faible. Une des principales caractéristiques le différenciant de la sidération myocardique est la récupération complète de fonction lors du rétablissement d'un flux coronaire normal.

Ainsi, l'hibernation myocardique est caractérisée par une inadéquation entre les besoins et les apports alors que la sidération myocardique est caractérisée par des perturbations importantes du métabolisme alors que les apports sont normaux.

Une réserve contractile est également retrouvée lors de l'administration de substances inotropes. Néanmoins, dans la pratique clinique, l'utilisation de supports inotropes à doses élevées, chez les patients ayant potentiellement une partie de leur myocyte en hibernation, va aggraver l'inadéquation entre apports et besoins. Le bénéfice obtenu se solde alors rapidement par une aggravation de la dysfonction par une souffrance cardiomyocytaire accrue.

Ces notions de sidération ou d'hibernation myocardique sont des éléments importants à connaître et à prendre en compte lors d'une chirurgie cardiaque. En effet, en fonction des indications opératoires, un certain nombre de patients peuvent avoir les régions myocardiques en situation de sidération ou d'hibernation. L'utilisation de supports hémodynamiques autres qu'inotropiques peut avoir un effet bénéfique en permettant de récupérer des zones hibernantes au lieu d'aggraver la dysfonction. De même, en fin d'intervention sur des patients à risque de sidération ou d'hibernation myocardique, il est important de ne pas hésiter à utiliser ses supports comme par exemple la mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique qui facilitera la récupération myocardique d'une part en diminuant la post-charge et donc le travail myocardique, d'autre part en améliorant la perfusion coronaire lors de la diastole.

La cardioplégie ne peut donc pas être limitée uniquement au soluté de cardioplégie. Elle doit être envisagée comme une stratégie globale dont le but est de lutter contre les conséquences du syndrome d'ischémie-reperfusion. Il est important d'accorder la plus grande importance au bon choix et à la surveillance de l'administration de cette cardioplégie afin d'éviter la catastrophe représentée par le « stone-heart ». Ce dernier correspond à un arrêt cardiaque irréversible en diastole, traduisant un défaut majeur de protection myocardique.

Alors que la standardisation des procédures par des protocoles touche tout le monde moderne, il n'est pas possible de proposer une cardioplégie standardisée applicable à tous les patients. En effet, comme nous l'avons vu, chaque soluté, chaque voie d'administration, chaque caractéristique d'administration présentent des avantages et des inconvénients qu'il convient d'adapter au patient et l'intervention. L'approche personnalisée doit rester la règle : une réflexion et une discussion doivent être menées avant l'intervention en association avec le cardiologue et l'anesthésiste afin d'optimiser la prise en charge du patient avant, pendant et après l'intervention.

IV. Stratégies de cardioplégie :

A. Choix du soluté et de la technique de cardioplégie :

1. Cristalloïde vs sang :

Depuis l'avènement de la cardioplégie sanguine par Buckberg, beaucoup d'encre a coulé dans la littérature pour déterminer si la cardioplégie sanguine était supérieure à la cardioplégie cristalloïde. En effet, du point de vue expérimental, la cardioplégie sanguine a démontré sa supériorité à la cardioplégie cristalloïde pour de maintes raisons. Les explications les plus souvent avancées sont que la cardioplégie sanguine est plus physiologique, que son pouvoir tampon est supérieur, qu'elle n'est pas directement cytotoxique et surtout qu'elle permet un bien meilleur rapport d'oxygène. Même si la cardioplégie sanguine est largement utilisée dans les centres de chirurgie cardiaque, elle n'a pourtant pas poussé la cardioplégie cristalloïde vers la sortie. Une des principales raisons résulte du fait que les résultats des études cliniques ne sont pas aussi probants que les résultats expérimentaux. De nombreuses études cliniques prospectives randomisées sont publiées dans la littérature, mais peinent à démontrer une supériorité flagrante de la cardioplégie sanguine (Cf Annexe 1).

a) Mortalité et infarctus du myocarde per-opératoire

En effet, la grande majorité des études réalisées ne retrouvent pas de différences en termes de mortalité ou d'infarctus péri-opératoire. Une méta-analyse reprenant 34 de ces études cliniques n'a pas retrouvé non plus de différence significative sur les critères de mortalité et d'infarctus péri-opératoire.

La grande hétérogénéité des techniques de cardioplégie rend difficile l'interprétation des résultats. En effet, la cardioplégie sanguine est prise dans son ensemble alors que la voie de délivrance est variable d'un groupe à l'autre. Toutefois, les analyses statistiques complètes réalisées lors de cette étude ne trouvent pas d'influence de la température ou de la voie de délivrance. Il paraît toutefois difficile de comparer une cardioplégie cristalloïde froide antérograde ou rétrograde à une cardioplégie combinée sanguine froide¹³⁹.

Un autre écueil est l'absence d'un grand nombre d'études évaluant les conséquences à long terme de l'utilisation d'un type de cardioplégie. En effet, la plupart des études se limitent à suivre le patient en postopératoire immédiat ou durant le temps d'hospitalisation¹⁶⁶.

b) Syndrome de bas-débit post-opératoire

Il est rapporté dans un grand nombre d'essais cliniques une baisse significative de l'incidence du syndrome de bas débit post-opératoire dans le groupe cardioplégie sanguine. La méta-analyse de ces études retrouve cette même différence en faveur de la cardioplégie sanguine avec cependant quelques limites. En effet, les données sur le syndrome de bas débit de grands essais cliniques portant sur plus de 1000 patients n'ont pu être récupérées par les auteurs^{143,167}. Les résultats obtenus manquent donc de puissance statistique. Une autre limite de cette méta-analyse est liée à la grande disparité de la définition du syndrome de bas débit postopératoire. En effet, certains auteurs définissent, par exemple, le bas débit par la nécessité

d'un support par inotrope ou par ballon de contre-pulsion aortique alors que d'autres se basent sur une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm de mercure ou une saturation veineuse en oxygène inférieure à 60 %.

c) Paramètres biochimiques de souffrance myocardique

La méta-analyse de Guru retrouve également une baisse statistiquement significative de la concentration en CK-MB à la 24^{ème} heure mais pas de différence à la 48^{ème} heure ¹⁶⁶. On peut émettre les mêmes critiques concernant le manque de données récupérées. On peut également s'interroger, au vu des progrès dans l'utilisation des biomarqueurs, sur l'utilisation des CPK-MB en tant que marqueurs de souffrance myocardique étant donné leur manque de spécificité.

L'ensemble de ces résultats laisse toutefois entrevoir une supériorité de la cardioplégie sanguine : l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs est inférieure dans les groupes bénéficiant d'une cardioplégie sanguine, même si le seuil de significativité n'est pas atteint.

d) Autres critères d'évaluation

Certaines études cliniques réalisées permettent de mettre en évidence un apport bénéfique de l'utilisation de la cardioplégie sanguine sur des critères « mineurs » pouvant être le reflet d'une meilleure cardioprotection. Il est notamment retrouvé dans un certain nombre d'études une diminution de l'incidence des troubles du rythme et des troubles de la conduction après utilisation d'une cardioplégie sanguine plutôt que d'une cardioplégie cristalloïde ¹¹⁶. De même, Rinne retrouvait une nécessité de défibrillation au moment de la reprise d'activité myocardique chez 100 % des patients ayant bénéficié d'une cardioplégie cristalloïde froide alors qu'elle n'était nécessaire que pour la moitié des patients ayant bénéficié d'une cardioplégie sanguine froide ¹⁶⁸. Isomura retrouvait les résultats allant dans le même sens avec une reprise d'activité sinusale spontanée chez 90 % de patients ayant bénéficié d'une cardioplégie sanguine chaude contre 15,4 % pour les patients ayant bénéficié d'une cardioplégie cristalloïde froide ¹⁶⁹.

Un autre élément intéressant a été donné par une étude portant sur 140 patients bénéficiant de pontages en urgence dans le cadre d'un angor instable. Cette étude retrouvait une incidence significativement plus élevée de décès, d'infarctus du myocarde et de syndromes de bas-débit ¹⁷⁰. Il faut cependant mettre ces résultats en perspective : cette étude date de 1986 et la prise en charge médicale de l'angor instable ainsi que la prise en charge chirurgicale et réanimatoire de ce type de patients ont bénéficié de progrès significatifs et il est peu probable que l'on retrouve une mortalité aussi élevée à l'heure actuelle.

On peut également remarquer que la plupart des grands essais cliniques tentant de comparer la cardioplégie sanguine et la cardioplégie cristalloïde ne porte quasi exclusivement que sur des patients pontés. Ces résultats sont donc à interpréter dans le cadre de patients présentant une cardiopathie ischémique.

e) Limite : études peu fréquentes sur les chirurgies autres que les pontages

On retrouve effectivement peu d'essais cliniques évaluant ces deux types de cardioplégie dans le cadre d'autres types d'interventions sur des cœurs indemnes de coronaropathie comme dans le cas du remplacement valvulaire aortique. Ovrum a réalisé une étude comparant 345 patients consécutifs bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique associé ou non à des pontages.

Les protocoles d'injection de cardioplégie étaient identiques dans les deux groupes. Il ne retrouvait aucune différence significative que ce soit en termes de mortalité, d'infarctus du myocarde, de syndrome de bas débit ou encore de durée d'hospitalisation. Il concluait qu'il n'y avait pas d'intérêt à employer en routine la cardioplégie sanguine pour les patients devant bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique¹⁷¹.

En regardant de plus près ces résultats, on peut tout de même remarquer une part plus importante de blocs auriculo-ventriculaires ayant nécessité un pacing externe dans le groupe cardioplégie cristalloïde (1,2 % des patients) par rapport aux patients ayant bénéficié d'une cardioplégie sanguine (4,7 %), avec un petit p à la limite de la significativité. On peut faire également faire le même type de constat concernant le taux de transfusion sanguine qui était supérieur dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une cardioplégie cristalloïde (28,3 % vs 37,8 %).

Ces résultats n'ont pas été retrouvés par l'équipe norvégienne de Braathen qui a comparé 80 patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique. Le protocole très rigoureux était élaboré pour que la seule différence entre les patients porte sur le type de cardioplégie. En effet, tous les patients ont bénéficié du même type de CEC, du même protocole de cardioplégie, du même intervalle entre deux réinjections (20 minutes). Tous les patients présentant des sténoses coronaires supérieures à 50 % ou toute autre pathologie valvulaire associée étaient exclus selon le protocole. Au total, tous ces patients présentaient donc un rétrécissement aortique isolé et ont bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique sous CEC avec une cardioplégie sanguine ou cristalloïde antérograde intermittente. Dans les deux groupes, les caractéristiques préopératoires ainsi que per-opératoires étaient comparables. Les résultats obtenus constataient une différence significative avec des taux de troponine et de CPK-MB supérieurs dans le groupe cristalloïde et cette supériorité des biomarqueurs était retrouvée chez tous les patients ayant bénéficié de la cardioplégie cristalloïde. Les auteurs concluaient que la souffrance myocardique était supérieure lors de l'utilisation d'une cardioplégie cristalloïde. Il est intéressant de noter que malgré le petit effectif de chaque des bras, il était retrouvé une différence significative importante. Toutefois, une fois de plus, il n'était pas retrouvé de différence sur les critères majeurs que sont le nombre d'infarctus per-opératoires et la mortalité per-opératoire¹⁷².

Au total, la cardioplégie sanguine semble supérieure à la cardioplégie cristalloïde, que ce soit du domaine expérimental ou clinique. Toutefois, le bénéfice réel pour les malades est difficile à expliciter. En effet, les progrès de la prise en charge médicale préopératoire par les cardiologues, per-opératoire par les anesthésistes et postopératoire par les réanimateurs, ont abouti à une baisse très importante de la mortalité per-opératoire durant les dernières décennies. Le nombre d'évènements dans les séries est donc faible rendant les conclusions statistiques difficiles à interpréter.

D'un point de vue pratique, il existe également une grande variabilité inter-centre et inter-chirurgical, compliquant encore l'analyse des résultats. Ces disparités ont d'ailleurs été pointées dans l'étude randomisée d'Ovrum qui démontrait une différence significative en termes d'évènements cardiovasculaires en fonction des chirurgiens. Un grand nombre d'évènements per-opératoires peuvent perturber le bon déroulement du protocole de cardioplégie. L'expérience et l'expertise du chirurgien vont guider ses choix pour s'adapter à la situation et proposer la meilleure solution.

Le bénéfice de l'emploi d'une cardioplégie sanguine semble intellectuellement et cliniquement intéressant, mais en l'état actuel des choses, aucun élément ne permet de privilégier la cardioplégie sanguine de manière formelle. Le débat sur l'utilisation du type de cardioplégie peut sembler légèrement dépassé si l'on veut améliorer la prise en charge des

patients de chirurgie cardiaque. En effet, il existe à l'heure actuelle un certain nombre de pistes intéressantes pour améliorer les conséquences directes de l'emploi de la cardioplégie. On peut citer, par exemple, l'emploi d'une cardioplégie hyperpolarisante ou encore le préconditionnement ischémique¹⁷³

2. Sang chaud vs sang froid :

Le débat sur l'utilisation de la cardioplégie sanguine chaude est encore sujet à de vives controverses dans la littérature. Du point de vue théorique, on risque de soumettre le myocarde à la délétère « ischémie chaude ». Toutefois, Lichtenstein a ébranlé le dogme de l'hypothermie à la fin des années 80 en démontrant les effets néfastes que nous avons décrit précédemment et en démontrant que l'on pouvait administrer une cardioplégie sanguine chaude à un patient même lors de clampage aortique long¹⁷⁴.

Le concept de cardioplégie sanguine chaude a d'abord débuté par l'utilisation d'une induction sanguine chaude qui laissait entrevoir une amélioration du métabolisme myocardique, en particulier chez les patients en phase aiguë d'ischémie. Une publication de Rosencrans démontrait que chez des patients en phase aiguë d'infarctus, en choc cardiogénique, la réalisation de pontage après induction avec une cardioplégie sanguine chaude enrichie en glutamate améliorait la récupération de fonctions postopératoires avec en particulier l'usage moins fréquent d'inotropes et surtout une diminution significative du nombre de décès postopératoires¹³¹. D'autres publications prônaient l'utilisation d'une reperfusion sanguine chaude avant le déclampage aortique, afin de rétablir le métabolisme myocardique oxydatif et permettre le « rinçage » des métabolites toxiques avant la reprise de fonction. La suite logique était donc d'administrer une cardioplégie sanguine du début à la fin.

Se basant sur le principe que les lésions d'ischémie-reperfusion sont grandement liées à l'établissement d'un métabolisme anaérobie et à un épuisement des réserves énergétiques, Brown a étudié l'administration d'une cardioplégie sanguine chaude chez le chien en débutant par une induction antérograde et en entretenant avec une cardioplégie sanguine chaude rétrograde continue. Ces résultats montraient une amélioration de la fonction ventriculaire postopératoire tant du point de vue diastolique que systolique. Il retrouvait de moindres modifications du segment ST ainsi que moins de troubles du rythme. Le principe fondamental de cette technique est donc de maintenir durant l'arrêt cardioplégique le cœur en métabolisme aérobie¹²⁹. Toutefois, certaines autres publications ont retrouvé des résultats opposés avec une baisse de la contractilité amenant les auteurs à conclure que la cardioplégie sanguine chaude pourrait potentialiser les lésions de l'ischémie aiguë^{175,176}.

Une des études majeures, le Warm Heart Trial, s'est intéressée à des patients devant bénéficier de pontages coronariens. L'administration de cette cardioplégie sanguine chaude se faisait de manière antérograde et continue chez l'immense majorité des patients. En effet, seuls 73 patients ont bénéficié d'une cardioplégie rétrograde¹³⁷. Dans l'absolu, cette cardioplégie sanguine n'était pas systématiquement continue, puisque chez un certain nombre de patients elle était interrompue durant la confection de l'anastomose distale car le champ opératoire était « noyé » dans le sang. Les end-points principaux de ce travail étaient la survenue d'un décès ou l'apparition d'un infarctus per-opératoire défini par l'apparition d'une onde Q à l'électrocardiogramme. Les end-points secondaires étaient l'apparition d'un syndrome de bas débit postopératoire ou d'un infarctus défini de manière enzymatique sur une série de prélèvements consécutifs dosant les CK-MB.

Les résultats montraient une mortalité supérieure dans le groupe cristalloïde (2,5 % VS 1,4 %) mais cette différence n'était pas statistiquement significative. De même, il n'était pas retrouvé de différence significative du point de vue de la survenue d'infarctus per-opératoire. En

revanche, il était retrouvé un nombre de syndromes de bas débit postopératoires significativement supérieurs dans le groupe cardioplégie sanguine froide. De même, il était retrouvé une incidence significativement supérieure d'infarctus postopératoires définis sur des critères enzymatiques. Un autre élément retrouvé était l'absence de différence significative au niveau du nombre d'accidents vasculaires cérébraux postopératoires. En effet, Martin avait été contraint d'arrêter prématurément son étude devant l'apparition d'une incidence significativement supérieure d'AVC dans le groupe cardioplégie sanguine chaude¹³⁶. Ces résultats ont été infirmés par nombre d'études postérieures¹⁷⁷.

Les résultats tardifs du Warm Heart Trial ont été publiés quelques années plus tard. Seuls les patients d'un seul des trois centres avaient été suivis, limitant la qualité des résultats. L'analyse statistique ne retrouvait pas de différence significative sur la mortalité tardive. En revanche, ce travail a permis de démontrer que la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs péri-opératoires à type d'infarctus du myocarde ou de syndromes de bas débit grevait de manière significative le pronostic à long terme de ces malades. Il ne retrouvait pas d'impact sur la survie à long terme des infarctus du myocarde per-opératoires définis de manière enzymatique. Le manque de spécificité du dosage des CK-MB par rapport aux troponines peut expliquer ce résultat¹⁷⁸. En effet, l'élévation des troponines en postopératoire (supérieur à 1,6 mmol/l), même si elle ne correspond pas à la définition biochimique d'un infarctus du myocarde, entraîne de manière significative une surmortalité à long terme¹⁷⁹.

Calafiore s'est intéressé à la cardioplégie sanguine chaude intermittente devant l'interruption fréquente de la cardioplégie sanguine chaude continue dans la pratique lors de la réalisation des anastomoses distales. Il a publié une étude rétrospective des premiers patients opérés avec cette technique et comparé à un groupe de patients ayant bénéficié d'une cardioplégie sanguine froide classique. Malgré les limites que l'on peut faire devant l'emploi d'une stratégie rétrospective, un certain nombre de résultats ont permis de faire évoluer les pratiques. En effet, il retrouvait de manière significative une diminution du nombre de décès, une diminution du nombre de syndromes de bas débit, ainsi qu'une diminution du taux d'enzyme myocardique en postopératoire immédiat chez les patients ayant bénéficié de la cardioplégie sanguine chaude intermittente. D'autres prélèvements sanguins suggéraient une diminution des lésions d'ischémie-reperfusion par des taux significativement plus bas de glutathion ou encore de lactate¹⁴⁴. Toutefois, ces résultats ont été contredits par des travaux ultérieurs. En effet, Pöling a étudié par des techniques de microdialyse, des patients ayant bénéficié de pontages coronariens et a comparé l'emploi d'une cardioplégie sanguine chaude ou froide. Il retrouvait des marqueurs de stress oxydatif plus importants dans le groupe cardioplégie sanguine chaude, en particulier pour les temps de clampage longs et concluait que la cardioplégie sanguine chaude était utile mais pour des temps de clampage courts¹⁴⁵.

Devant cette littérature contradictoire, Fan et al. ont réalisé une méta-analyse des grands essais cliniques randomisés comparant cardioplégie sanguine chaude et cardioplégie sanguine froide¹⁷⁷. Ils ont retenu 41 essais cliniques, ce qui correspondait à un total de 5879 patients avec 2944 patients randomisés pour le groupe cardioplégie chaude et 2935 pour le groupe cardioplégie froide (2007 patients pour la cardioplégie sanguine froide et 928 patients pour la cardioplégie cristalloïde froide).

La majorité des études concernaient des pontages coronaires puisque seulement 7 études étudiaient les remplacements valvulaires ou les chirurgies combinées. Les analyses statistiques ne trouvaient pas de différence, une fois de plus, en termes d'infarctus per-opératoire ou de mortalité per-opératoire (Cf Annexe n°2).

Il ne retrouvait pas non plus de différence significative sur les syndromes de bas débit postopératoires, mais la principale limite de cette analyse était la grande disparité quant à la

définition des syndromes de bas débit postopératoires. De plus, certaines études n'étudiaient pas la survenue de syndromes de bas débit postopératoires. Dans le même sens, il n'était pas retrouvé de différence significative quant à l'usage de pompes de contre-pulsion intra-aortique.

Il n'était pas retrouvé non plus dans cette méta-analyse de différence significative quant à la survenue d'AVC alors que l'étude de Martin précédemment citée faisait partie des études retenues dans ce travail.

Il n'y avait pas non plus de différence quant à la survenue de fibrillations auriculaires postopératoires. On retrouvait en revanche un index cardiaque significativement supérieur chez les patients ayant bénéficié d'une cardioplégie sanguine chaude. On retrouvait également des enzymes cardiaques plus élevées en postopératoire chez les patients ayant bénéficié d'une cardioplégie froide. Les analyses statistiques réalisées ne retrouvaient pas d'influence du niveau température ou du mode de délivrance (antérograde ou rétrograde, continu ou intermittent). La cardioplégie sanguine chaude n'apparaît donc pas délétère et semble amener un bénéfice sur des critères « mineurs ».

3. Antérograde versus rétrograde :

La voie d'administration de la cardioplégie est encore un sujet qui a été largement débattu dans la littérature. On retrouve une littérature assez riche et contradictoire, mais certaines indications semblent bien validées.

Dans le domaine de la coronaropathie, en particulier en cas de thrombose, l'évaluation des deux techniques, antérograde ou rétrograde, a montré leur efficacité et leurs limites. En effet, Partington a étudié sur un modèle expérimental canin, avec ou sans ligature de l'équivalent de la IVA. Ces résultats montraient que la cardioplégie antérograde permettait une bonne protection du ventricule droit, mais une protection moins bonne du ventricule gauche, en particulier dans le territoire dépendant de l'IVA. La cardioplégie rétrograde, quant à elle, aboutissait à une protection moyenne du ventricule droit alors que la protection et la récupération de la fonction ventriculaire gauche était meilleure, que la coronaire soit ligaturée ou non. La technique combinée permettait d'allier l'avantage des deux sans en avoir les inconvénients, c'est-à-dire bonne protection myocardique se manifestant par une meilleure récupération de la fonction ventriculaire droite et gauche ¹¹⁵.

Dans un autre travail, le même auteur s'intéressait au flux capillaire coronaire toujours dans le même modèle. Lorsque la coronaire n'était pas ligaturée, la cardioplégie antérograde permettait d'obtenir un flux coronaire supérieur à la cardioplégie rétrograde. En revanche, lors de la ligature de cette coronaire, la qualité du flux coronaire lors de la cardioplégie était nettement inférieure à celui de la cardioplégie rétrograde. Du point de vue de la nutrition du ventricule droit, il retrouvait une nette infériorité de la cardioplégie rétrograde par rapport à la cardioplégie antérograde. Il concluait donc que la cardioplégie rétrograde était très probablement supérieure en termes de cardioprotection en cas de réseau coronaire bouché. Il remarquait par ailleurs qu'elle permettait une meilleure perfusion des couches sous-endocardiques qui sont particulièrement sensibles à l'ischémie. De même, la protection du septum interventriculaire était supérieure avec l'emploi de la cardioplégie rétrograde. Il concluait également que la cardioplégie rétrograde entraînait une moins bonne protection du ventricule droit ¹⁸⁰.

La moins bonne protection du ventricule droit lors de l'emploi de cardioplégie rétrograde a été confirmée par des nombreux travaux. Grâce à l'utilisation de l'échographie de contraste, Allen a observé une moins bonne perfusion du ventricule droit d'un point de vue

échographique mais également par observation du retour par l'ostium coronaire droit lors de remplacement valvulaire aortique¹¹². Aronson retrouvait les mêmes résultats sur la protection du ventricule droit¹⁸¹. Ce problème de mauvaise perfusion du ventricule droit a été en partie expliqué, dans des travaux ultérieurs, par la difficulté de mise en place et de maintien du cathéter dans le sinus coronaire ou encore les variations anatomiques du réseau veineux cardiaque^{114,182}.

Malgré ce problème de protection du ventricule droit, on ne retrouve pas véritablement d'infériorité de la cardioplégie rétrograde par rapport à la cardioplégie antérograde dans les études cliniques. En effet, une grande majorité de publications mettent en avant la meilleure distribution de la cardioplégie chez les patients présentant une coronaropathie sévère, le bénéfice engendré étant supérieur au problème de protection du ventricule droit^{183,184}. Un des autres avantages avancés par certains auteurs serait, en particulier lors d'un remplacement valvulaire aortique, la possibilité de répéter rapidement les injections de cardioplégie sans avoir à lever l'exposition et ainsi arrêter la procédure chirurgicale. Salerno a ensuite fait évoluer ce concept en proposant la réalisation de cardioplégie sanguine chaude rétrograde continue, le principe étant de maintenir un métabolisme cardiaque aérobie durant le clampage aortique et l'arrêt cardioplégique par apport continu de sang oxygéné et riche en substrat énergétique¹⁰⁸.

L'utilisation d'une voie combinée, couplant une induction de cardioplégie antérograde et un entretien par une cardioplégie rétrograde, permet s'affranchir en partie des défauts et des inconvénients des deux techniques. On obtient ainsi une bonne protection ventriculaire droite grâce à la cardioplégie antérograde, associée à une distribution homogène de la cardioplégie dans le tissu myocardique ventriculaire gauche en cas de sténoses coronaires. De nombreux travaux ont démontré un bénéfice clinique à l'utilisation de la voie combinée^{116,185,186}. Parmi les avantages observés lors de l'emploi de la technique combinée, on retrouve une baisse de la mortalité précoce, en particulier chez les patients présentant un mauvais VG et une coronaropathie, une meilleure récupération de fonctions et une baisse du nombre d'accidents vasculaires cérébraux¹⁸⁷.

Le choix de la technique de cardioplégie se présentant au chirurgien propose de multiples modalités qui peuvent lui permettre de faire face à la plupart des situations afin de réaliser son geste dans les meilleures conditions et en s'assurant de la meilleure protection myocardique possible. Il n'existe aucun soluté de cardioplégie parfait, aucune voie d'administration parfaite et de ce fait, il est nécessaire de s'adapter à chaque situation pour faire son choix.

B. Particularités physiopathologiques liées au patient

1. Facteurs généraux :

a) Âge

Du fait du vieillissement de la population, la part des patients âgés en chirurgie cardiaque augmente de façon constante. De plus, la première cause de mortalité dans cette catégorie de patients est d'origine cardiovasculaire.

La sénescence entraîne des modifications structurelles et fonctionnelles des cardiomyocytes. Au niveau histologique, on observe une fibrose par accumulation de collagènes associée à une raréfaction du nombre de cardiomyocytes. Ces derniers présentent une hypertrophie compensatrice, responsable d'une hypertrophie ventriculaire, notamment au niveau septal.

Dans le même temps, on observe une diminution de la VO₂max liée à des défauts d'extraction de l'oxygène. Les conséquences directes de ces modifications sont l'apparition de troubles de la relaxation, une sensibilité accrue à l'ischémie sous-endocardique, et une baisse du volume d'éjection systolique. Le corollaire est l'apparition d'une difficulté d'adaptation à l'exercice ou au stress¹⁸⁸.

Du point de vue vasculaire, on observe un épaississement pariétal qui se caractérise par une hyperplasie intimale et une fibrose de la média avec une augmentation du rapport collagène sur élastine. La conséquence directe est l'apparition d'une baisse de la compliance vasculaire associée à une dysfonction endothéliale. Cette dernière est liée à une baisse de la production de NO par baisse de la synthèse de la eNOS, par une augmentation de la production de radicaux libres au cours du processus de sénescence et par une augmentation de la production de vasoconstricteurs. La baisse de compliance et de vasoréactivité aboutit à une augmentation des résistances vasculaires périphériques, en particulier au niveau aortique, responsable d'une augmentation de la post-charge majorant le travail du myocarde vieilli¹⁸⁹.

Au niveau de la vascularisation coronaire, on observe également des modifications à la fois qualitative et quantitative. En effet, au cours du vieillissement, il a été démontré une baisse de la densité artériolaire coronaire et une baisse de la densité de la microvascularisation. Ceci combiné aux modifications qualitatives de la paroi vasculaire, on aboutit à une réduction du débit coronaire associé à une baisse de la réserve coronaire. De plus, la baisse de compliance artérielle est responsable d'un élargissement du différentiel entre la pression systolique et diastolique avec notamment une baisse de la pression artérielle diastolique qui est responsable d'une baisse de la perfusion coronaire étant donné que celle-ci se fait en diastole.

Au total, toutes les conditions sont réunies pour favoriser l'installation d'une ischémie. Les modifications du fonctionnement cellulaire lié à l'âge vont être responsables d'une augmentation de la vulnérabilité à l'ischémie. Il a en effet été démontré que le cardiomyocyte âgé souffre d'une baisse de la tolérance au stress, d'une baisse des fonctions mitochondriales, et d'une augmentation de la susceptibilité à l'apoptose et à la nécrose. En effet, le vieillissement est rattaché à une augmentation du stress oxydatif, une augmentation des altérations de l'ADN et de la production quantitative et qualitative des protéines¹⁹⁰. Une des cibles privilégiées est la mitochondrie. En effet, lors du vieillissement, la production des radicaux libres est augmentée au niveau mitochondrial, du fait d'altérations de la chaîne respiratoire. Un cercle vicieux mitochondrial s'établit : l'ADN mitochondriale proche du site de production des radicaux libres va subir des mutations aboutissant à la production de protéines de la chaîne respiratoire altérée, ce qui entraîne la production d'une quantité plus importante de radicaux libres qui vont altérer l'ADN mitochondriale et les protéines avoisinantes. De plus, il est démontré, une augmentation de l'expression de la NADPH oxydase et la baisse d'expression de molécules anti-oxydantes comme la SOD.

Au cours de l'ischémie, ce processus va être amplifié par les mécanismes que nous avons vus précédemment. Il a été ainsi démontré que l'on observait un seuil d'ischémie identique entre des rats soumis à une ischémie-reperfusion d'âges différents, mais que leur tolérance était moindre avec une récupération des fonctions myocardiques plus tardives chez les rats âgés¹⁹¹. L'élévation du calcium intracellulaire était également plus importante et plus prolongée dans les cardiomyocytes âgés, favorisant la surcharge calcique lors de la reperfusion.

Au total, on observe donc une baisse de la cardioprotection liée à l'âge. La mitochondrie est reconnue, dans la littérature, comme la voie centrale de la cardioprotection. Les modifications de ses fonctions liées à l'âge font partie intégrante de cette baisse de la tolérance au syndrome d'ischémie-reperfusion.

Ces données suggèrent que l'emploi de cardioplégie chez un patient âgé doit prendre en considération cette baisse de tolérance à l'ischémie liée aux modifications structurelles du myocarde et des vaisseaux.

b) Athérosclérose

L'athérosclérose est rencontrée chez un grand nombre de patient de chirurgie. Elle est considérée comme une maladie inflammatoire¹⁹².

La constistution de la plaque d'athérome est responsable de l'activation de cellules immunitaires (lymphocytes et monocytes) qui entraîne l'apparition d'un phénotype endothéliale pro-inflammatoire¹⁹³. L'expression des molécules d'adhérence et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires aboutissent à la création d'un cercle vicieux local associant recrutement de cellules proinflammatoires, dysfonction endothéliale et production de grandes quantités de radicaux libres¹⁹⁴.

Ces perturbations aboutissent à une modification des propriétés de la paroi vasculaire, notamment des défauts de vasorelaxation NO-dépendante. Associé au rétrécissement de calibre, le risque d'hypoperfusion du lit d'aval est majoré, particulièrement après une agression comme l'ischémie.

c) Diabète

Depuis l'étude de Framingham, le diabète est reconnu comme un important facteur de risques cardiovasculaires¹⁹⁵. Cette pathologie touche un grand nombre de patients puisqu'on estimait en 2007 à plus de 35 millions le nombre de patients atteints aux Etats-Unis. Les différentes études épidémiologiques laissent penser que la prévalence de cette pathologie devrait doubler dans les vingt prochaines années. La corrélation qui existe entre ce risque cardiovasculaire et le diabète explique que le patient diabétique représente une part importante des patients rencontrés en chirurgie cardiaque. Les modifications physiopathologiques complexes induites par le diabète ont des conséquences importantes, ce qui justifie l'intégration du diabète dans les scores pronostics préopératoires tels que l'Euroscore. Par souci de clarté, nous ne décrirons que les modifications physiopathologiques rencontrées au cours du diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant. En effet, celui-ci représente plus de 90 % des patients présentant un diabète et une pathologie cardiovasculaire¹⁹⁶.

Le diabète de type 2 se caractérise par un syndrome d'insulinorésistance, c'est-à-dire une inefficacité de l'insuline aboutissant à une hyperinsulinémie compensatrice. L'apparition de l'hyperglycémie, principal facteur de dépistage et de diagnostic, n'apparaît que lorsque les capacités d'excrétion d'insuline des cellules β du pancréas ne peuvent maintenir une hypersécrétion d'insuline suffisante pour maintenir la normoglycémie du patient. On observe donc au cours du DNID une hyperglycémie, une dyslipidémie et différentes anomalies métaboliques. Les complications vasculaires du diabète s'expliquent de manières multifactorielles. D'une part, la baisse de sensibilité des différentes cellules notamment endothéliales à l'insuline vont entraîner une perte des propriétés protectrices de l'insuline au niveau vasculaire. En effet, elle est reconnue pour avoir des vertus vasodilatatrices, anti-inflammatoires et anti-athérogéniques¹⁹⁷.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont la dysfonction endothéliale et le stress oxydatif qui interagissent de manière intime. En effet, on observe une baisse de la vasodilatation endothélium-dépendante chez les patients DNID dont les causes sont multiples. Le manque d'efficacité de l'insuline sur son récepteur aboutit à un défaut de phosphorylation de la eNOS et donc une diminution d'activité de celle-ci. L'augmentation de la glycémie

associée à l'augmentation du TNF α est responsable d'une augmentation de la production de l'inhibiteur de la eNOS appelée ADMA.

L'hyperinsulinémie entraîne également une augmentation de l'expression de l'endothéline 1 et de molécules d'adhérence comme VCAM-1 et E-sélectine par la cellule endothéliale, favorisant le recrutement et la migration des polynucléaires neutrophiles activés. La réaction inflammatoire locale est alors auto-amplifiée participant à la majoration des lésions de reperfusion¹⁹⁶.

Le stress oxydatif quant à lui est lié à l'augmentation de l'expression de la NADPH oxydase sous l'effet de l'hyperglycémie et de l'augmentation des acides gras non estérifiés circulants. Il s'ensuit une cascade d'évènements associant l'augmentation de la production des radicaux libres mitochondriaux, l'augmentation de l'activité de la voie NF κ B aboutissant à une majoration de l'expression des cytokines proinflammatoires telles que TNF α , IL-6, IL-8 et IL-1 β . L'augmentation de la production des radicaux libres va également entraîner une baisse de la production du NO comme nous l'avons décrit précédemment¹⁹⁸.

Un autre effet rencontré, conséquence d'une association d'une hyperglycémie et de la production de radicaux libres, est la production de produits de glycation avancée (PGA). Ces derniers stimulent les voies de production de cytokines pro-inflammatoires et de protéines d'adhérence. Par l'activation du récepteur RAGE, ces PGA entraînent une majoration de la production des radicaux libres, perpétrant ainsi le cercle vicieux observé : amplification du stress oxydatif, amplification de leur réaction pro-inflammatoire ainsi que modification de la cellule et la matrice extracellulaire. Toutes ces perturbations ne vont pas être sans conséquence sur la tolérance au syndrome d'ischémie-reperfusion que subira le myocarde du patient diabétique au cours d'une intervention de chirurgie cardiaque avec arrêt cardiopulvétaire.

Les modifications physiopathologiques vasculaires, la présence d'athérosclérose coronarienne fréquente chez le patient diabétique, et l'effet de certains traitements antidiabétiques vont entraîner une diminution de la cardioprotection naturelle des cardiomyocytes. Ainsi les perturbations entraînées par l'ischémie-reperfusion ne vont faire qu'aggraver le cercle vicieux formé par le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale et l'état pro-inflammatoire existant préalablement¹⁹⁹.

Ceci met en exergue les particularités du management des patients DNID lors d'une intervention de chirurgie cardiaque. On entrevoit, par exemple, l'importance du contrôle glycémique ou encore l'importance de la gestion du traitement antidiabétique oral préopératoire.

d) HTA

L'hypertension artérielle est une pathologie fréquente puisqu'il est estimé qu'elle touche environ 10 % de la population adulte, avec une prévalence qui augmente avec l'âge (supérieur à 20 % chez les patients de plus de 65 ans). Cette pathologie se manifeste au niveau vasculaire par des modifications structurelles et fonctionnelles qui vont avoir des conséquences directes sur le myocarde et sa perfusion.

On observe au niveau de la paroi vasculaire un épaississement portant principalement sur la média. Les études biochimiques et histologiques montrent une augmentation des protéines de la matrice extracellulaire, en particulier du collagène. La principale conséquence est une augmentation de la rigidité vasculaire liée à un défaut de distensibilité²⁰⁰. Il a également été démontré que cet épaississement de la média se faisait aux dépens de la lumière. On aboutit donc à des vaisseaux dont le diamètre est peu augmenté mais dont le calibre interne est diminué et dont la distensibilité est amoindrie. Au niveau coronaire, ces modifications se

manifestent par des troubles hémodynamiques intracoronaires et surtout par une baisse de la réserve coronaire²⁰¹. Ces derniers sont aggravés dans les hypertensions artérielles avancées lorsque vient se surajouter l'hypertrophie ventriculaire gauche, conséquence directe de l'augmentation de la post-charge²⁰².

Au niveau fonctionnel, on retrouve une fois de plus une dysfonction endothéliale marquée. Un certain nombre d'études ont retrouvé comme facteurs favorisants un défaut dans le gène de la NOS, une augmentation de l'expression de ADMA, une diminution de l'effet de la bradykinine et enfin une augmentation de l'activité locale du système rénine angiotensine²⁰³. L'angiotensine II, en particulier, est un puissant vasoconstricteur qui va être responsable d'une inhibition de la NOS et va également par un mécanisme complexe augmenter la production de radicaux libres responsables d'un stress oxydatif qui, comme nous l'avons vu, majore la dysfonction endothéliale.

Au total, chez le patient hypertendu, la vascularisation myocardique s'effectue dans un réseau coronaire dont les parois sont rigidifiées, épaissies, avec des troubles de la vasorelaxation aboutissant à des troubles hémodynamiques intra-coronaires et une baisse de la réserve coronaire. Ceci se manifeste, au niveau clinique, par des ischémies silencieuses ou des troubles du rythme.

De plus, l'HTA entraîne l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique qui va aboutir également à des modifications physiopathologiques majeures comme nous le verrons ultérieurement (chapitre IV.B.2, p.107)

Il paraît évident qu'au cours d'une intervention de chirurgie cardiaque, cette modification des propriétés vasculaires devra être prise en compte d'une part lors de la conduite de la CEC et d'autre part lors de la perfusion du soluté de cardioplégie.

e) Pathologies rénales

En raison sa fonction d'épuration et de son implication dans de nombreux processus de régulation, le rein entretient des relations étroites avec le système cardiovasculaire. Il intervient notamment dans la régulation de la pression artérielle et peut être à l'origine d'une hypertension dont nous avons vu les conséquences sur le cœur et les vaisseaux.

Les patients rencontrés en chirurgie cardiaque présentent fréquemment des insuffisances rénales modérées à terminales. Certaines de leurs co-morbidités sont responsables de dégradation de la fonction rénale, particulièrement le diabète. En France, il représente la première cause d'insuffisance rénale terminale.

Nous nous intéresserons donc principalement aux problèmes posés par l'insuffisance rénale modérée ou sévère au cours d'une chirurgie cardiaque.

Certaines des modifications liées à l'insuffisance rénale comme les troubles métaboliques vont pouvoir être gérés au cours et au décours de la CEC. En effet, les problèmes d'hyperkaliémie rencontrés chez ces patients vont nécessiter un monitoring précis pour éviter les troubles du rythme.

Les défauts d'épuration peuvent également être responsables de l'accumulation de métabolites toxiques ou encore de l'augmentation de la demi-vie de drogues pouvant avoir un effet néfaste sur la fonction cardiaque.

L'anémie liée à un défaut de synthèse d'érythropoïétine par le rein pathologique va être un facteur aggravant du syndrome d'ischémie-reperfusion. En effet, l'anémie peut limiter l'apport d'oxygène aux tissus après l'ischémie, en particulier au niveau myocardique, et il a

également été observé un remodelage ventriculaire à type d'hypertrophie rapidement après l'apparition de l'anémie, caractéristique de l'insuffisance rénale chronique ²⁰⁴.

De plus, cette insuffisance rénale va être aggravée par la circulation extracorporelle elle-même. Il est clairement établi que la CEC entraîne une dégradation de la fonction rénale de manière aiguë durant la période post-opératoire dont les causes sont multiples et complexes. On peut citer dans les mécanismes impliqués : Le syndrome de bas-débit pendant la CEC et donc le syndrome d'ischémie-reperfusion rénal, le syndrome inflammatoire, l'hémolyse parfois rencontrée...

Du point de vue physiopathologique, il a été mis en évidence dans de nombreux travaux l'existence d'une dysfonction endothéliale, d'un état pro-inflammatoire, et d'une activation plaquettaire ²⁰⁵. Ces phénomènes vont faire le lit du cercle vicieux qui s'installe lors de la reperfusion.

Il se surajoute à ces processus physiopathologiques, la présence importante d'athérome chez ces patients. En effet, la coronaropathie athéromateuse est une cause importante de mortalité chez les patients insuffisants rénaux chroniques. L'insuffisance rénale est à l'origine de l'apparition de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hyperhomocystéinémie, l'hypertension artérielle ou encore un état prothrombotique ²⁰⁶. On a observé en particulier chez les patients dialysés, d'importantes calcifications coronariennes qui sembleraient le reflet d'un athérome coronarien important.

L'interaction entre le rein et le cœur est très étroite et la défaillance de l'un ou de l'autre entraîne des conséquences directes négatives sur l'autre. Une insuffisance rénale aiguë ou chronique entraîne des modifications physiopathologiques pouvant aboutir à une défaillance cardiaque et inversement : ce lien pathologique est appelé syndrome cardio-rénal (CRS). Une classification existe et se base sur la séquence physiopathologique d'installation des troubles (organe touché en premier et caractère aigu ou chronique de cette atteinte principalement) ²⁰⁷. Les CRS 3 et 4 concernent les défaillances cardiaques secondaires à une insuffisance rénale aiguë ou chronique lié à un ensemble de perturbations comprenant un relargage cytokinique, une activation de cellules immunitaires ou encore une rétention hydrosodée. L'entrée dans ce cercle vicieux peut majorer les conséquences du syndrome d'ischémie-reperfusion.

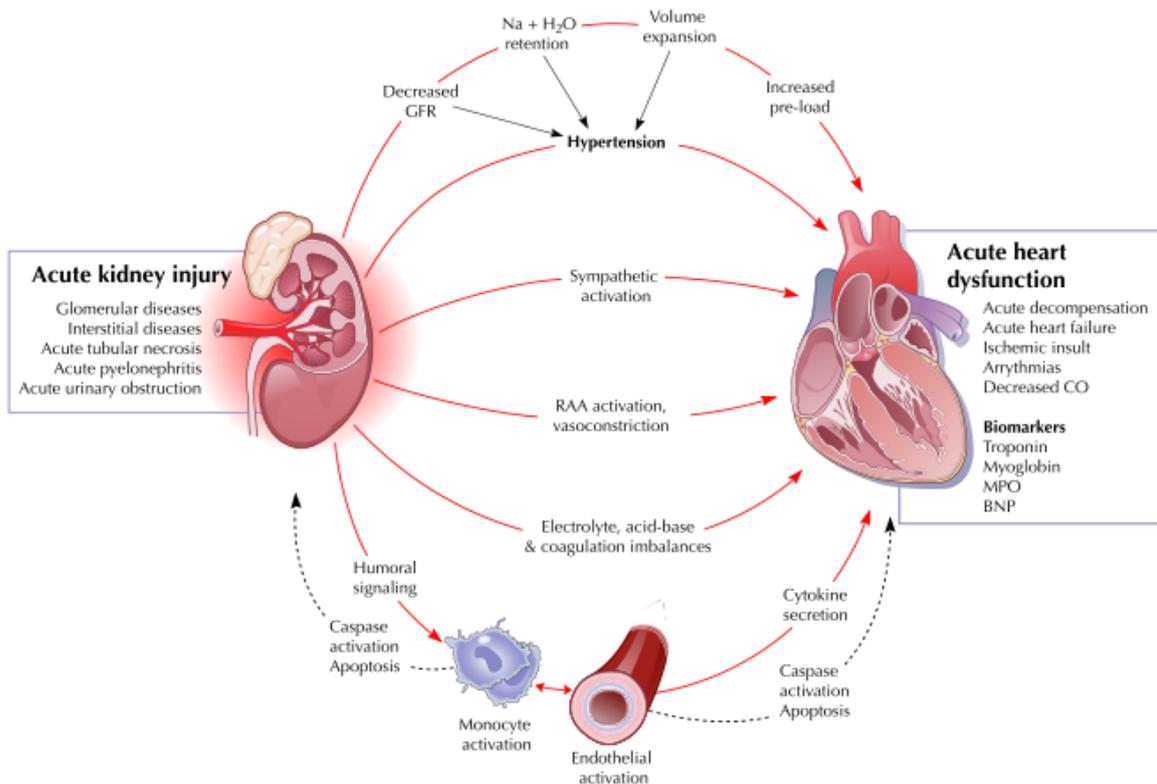


Figure 27 : CRS de type 3 (insuffisance rénale aigue causant une insuffisance cardiaque aigue)

Au total, ces patients insuffisants rénaux présentent fréquemment une coronaropathie qui peut être responsable d'ischémie myocardique, une dysfonction endothéliale, un état pro-inflammatoire et une activation plaquettaire²⁰⁸. Il est donc important de manager ces patients avant, pendant et après la CEC afin de minimiser les conséquences des lésions de reperfusion.

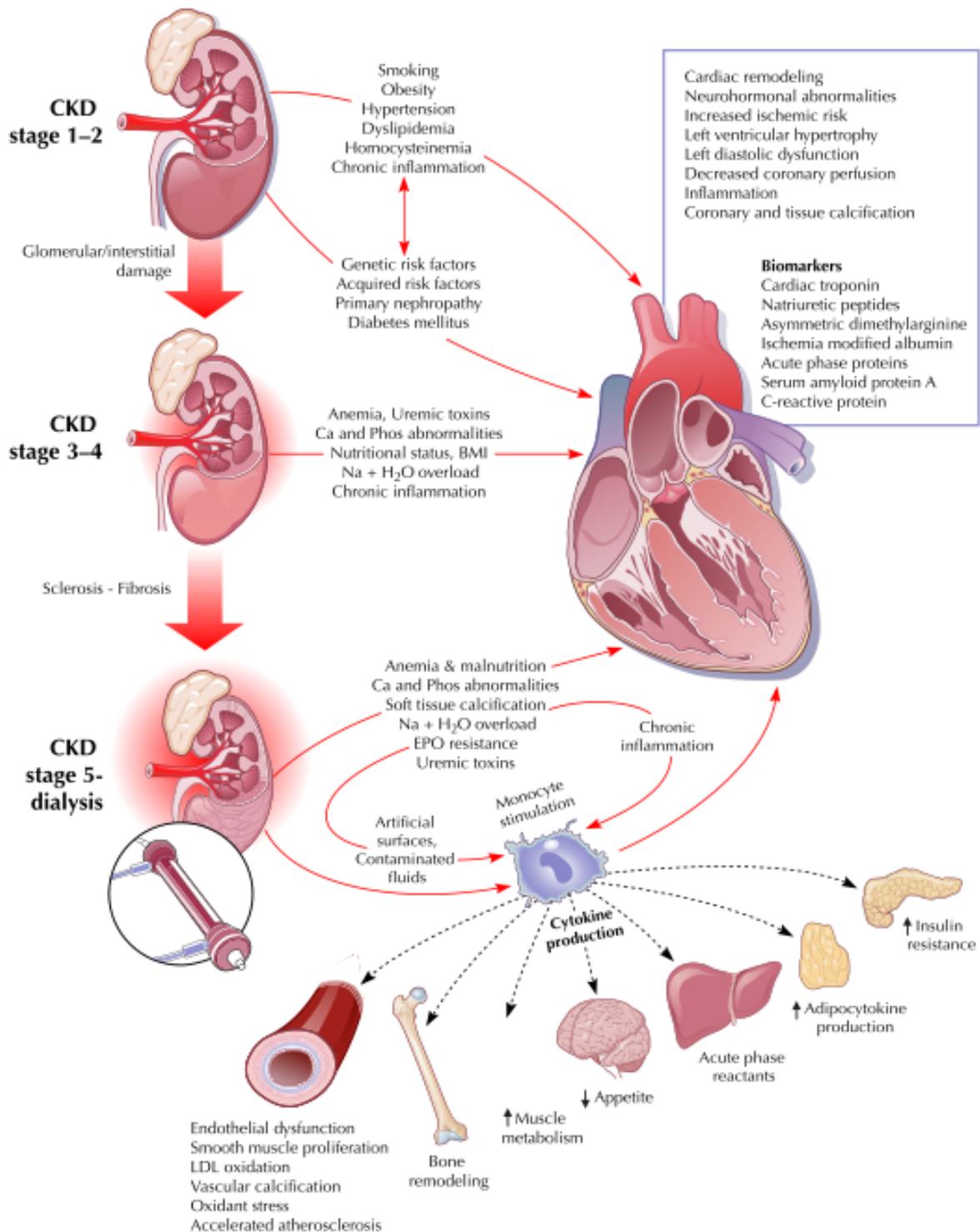


Figure 28 : CRS de type 4 (insuffisance rénale chronique causant une insuffisance cardiaque aigue)

2. Facteurs myocardiques :

En plus des facteurs généraux, les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque présentent également des modifications physiopathologiques myocardiques liées à la pathologie dont ils sont atteints. En effet, un patient soumis à une ischémie chronique liée à une pathologie coronarienne aura des modifications du fonctionnement myocardique différent d'un patient souffrant d'un rétrécissement aortique et indemne de coronaropathie. Ces différences nécessitent un abord différent de la stratégie de cardioprotection.

a) Patients ischémiques

La présence de lésions responsables d'une ischémie chronique du myocarde représente un problème majeur fréquemment rencontré en chirurgie cardiaque. La stratégie de cardioprotection doit être adaptée aux perturbations physiopathologiques qui ont une influence capitale sur la tolérance d'un épisode d'ischémie aigue.

Les patients porteurs de sténoses ou d'occlusions coronaires présentent des zones myocardiques susceptibles d'être hypoperfusées. Cette hypoperfusion entraîne une baisse des apports d'oxygène perturbant le métabolisme énergétique. On observe une baisse du métabolisme oxydatif avec une accumulation d'acétyl-CoA par dégradation des acides gras libres responsable d'un blocage de la pyruvate déshydrogénase aboutissant à la conversion du pyruvate en lactate plutôt qu'en acétyl-CoA²⁰⁹.

Dans ces zones soumises à une ischémie chronique, il a été décrit une baisse de l'activité mécanique liée à une hibernation myocardique²¹⁰. Cet état représente un système d'autopréservation myocardique qui se caractérise par l'établissement d'un équilibre précaire où les cardiomyocytes se protègent des dommages cellulaires causés par l'ischémie chronique en diminuant leur consommation d'énergie. Il a toutefois été décrit une raréfaction cellulaire associée à des signes d'apoptose en relation avec des épisodes d'ischémie répétée liée, par exemple, aux augmentations de l'activité physique²¹¹.

Ce phénomène d'hibernation myocardique a été caractérisé plus précisément du point de vue histologique et moléculaire. On observe une raréfaction de l'appareil contractile, une augmentation de l'accumulation de glycogène, une diminution du réticulum sarcoplasmique et l'expression d'un phénotype embryonnaire^{212,213}. Il semblerait donc que les cardiomyocytes hibernants soient soumis à une dédifférenciation cellulaire. Celle-ci permettrait de diminuer les besoins énergétiques de la cellule et donc une meilleure tolérance de l'ischémie.

Le rétablissement d'un flux coronaire suffisant par un geste de revascularisation permet de récupérer la fonction contractile mais cette récupération est sous dépendance des lésions structurelles des cardiomyocytes. En effet, la raréfaction cardiomyocytaire est souvent associée à un remaniement de la matrice extracellulaire, en particulier de la fibrose, dont l'importance conditionne la récupération totale de fonction. Toutefois, ces altérations sont différentes des altérations rencontrées lors d'un épisode ischémique aigu puisqu'il n'est pas retrouvé de nécrose myocytaire et qu'il n'y a pas non plus d'infiltration de cellules pro-inflammatoires.

On peut donc comprendre au regard de ces éléments que l'ischémie aigue entraînée par l'arrêt cardioplégique risque de déstabiliser l'équilibre précaire au niveau du myocarde hibernant. Cette problématique est particulièrement vraie dans les zones myocardiques où il n'est pas envisagé de geste de revascularisation. En effet, le syndrome d'ischémie-reperfusion engendré par l'arrêt cardioplégique risque d'entraîner une dysfonction cardiomyocytaire importante avec risque de nécrose ou de non récupération de la fonction pré-opératoire.

Hypertrophie ventriculaire gauche

Depuis l'étude de cohorte de Framingham, il est clairement établi que l'hypertrophie ventriculaire gauche est un des facteurs de risque cardiovasculaire majeur. Cette hypertrophie semble s'établir en réponse à une augmentation du travail ventriculaire gauche, comme lors d'une hypertension artérielle ou un rétrécissement aortique serré. Toutefois, ce mécanisme adaptatif apparaît comme imparfait puisqu'il a été démontré une forte association entre la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction ventriculaire post-ischémique après chirurgie cardiaque²¹⁴.

Dès 1981, Sink évoquait une sensibilité supérieure du myocarde hypertrophique à l'ischémie avec notamment une baisse en phosphate de haute énergie (ATP) associée à une activité mitochondriale importante²¹⁵. Des études ultérieures ont retrouvé des troubles importants de la bioénergétique cardiomyocytaire, se traduisant par une baisse des concentrations en ATP associées à une hausse des concentrations en ADP, en particulier au niveau des zones sous-endocardiques²¹⁶.

Au total, les modifications du métabolisme cellulaire aboutissent à une baisse des concentrations de phosphate à haute énergie, une augmentation du nombre de protons associée à une augmentation importante du calcium intracellulaire. On retrouve également une baisse de l'extraction d'acide gras libre et une augmentation de l'extraction de glucose. Des études *in vitro* ont également démontré une baisse de la capacité d'extraction et de transport du glucose, une baisse de la sensibilité à l'insuline.

Une autre explication de ce virage métabolique peut être apportée par le remodelage subi par le myocarde hypertrophique. En effet, on observe au niveau ultra structural une hyperplasie et un slippage cardiomyocytaires associés à une modification interstitielle avec en particulier des dépôts importants de collagène responsables d'une fibrose interstitielle et péri-vasculaire. Il existe dans ce phénomène une implication importante de l'angiotensine II et de l'aldostérone. On observe également une raréfaction de la densité capillaire qui, associée à la fibrose périvasculaire, aboutit à une baisse de la réserve coronaire²¹⁷. L'ensemble de ces modifications entraîne à une augmentation de la distance entre le cardiomyocyte et le lit capillaire, ce qui aboutit à une diminution de la disponibilité de l'oxygène et des métabolites énergétiques comme les acides gras libres et le glucose. Cette diminution des apports en oxygène peut expliquer l'orientation du métabolisme énergétique vers la glycolyse.

Au total, le myocarde hypertrophique semble posséder des réserves énergétiques assez faibles qui diminuent sa tolérance à l'ischémie. Il est donc important de bien évaluer le niveau d'hypertrophie ventriculaire en préopératoire afin d'adapter la stratégie de cardioplogie. Certaines études ont suggéré l'évaluation du niveau d'hypertrophie par le suivi du NT-Pro-BNP qui serait le reflet du niveau de trouble métabolique au niveau des cardiomyocytes²¹⁸. Ce niveau abaissé de tolérance à l'ischémie va en particulier nécessiter, lors de l'induction de la cardioplogie, un arrêt rapide et complet afin de limiter le risque de dysfonction post-ischémique. De plus, les défauts de protection des couches sous-endocardiques, liés à la présence d'un gradient de perfusion endo-épicaire, nécessitent la plus grande attention. Il est ainsi particulièrement important de s'assurer une tension pariétale la plus basse possible par une décharge ventriculaire efficace afin de ne pas majorer la souffrance sous-endocardique.

a) Dysfonction ventriculaire gauche

La dysfonction ventriculaire gauche, d'origine ischémique dans 2/3 des cas, est un problème majeur de santé publique dont l'incidence ne cesse de croître. Les indications de chirurgie cardiaque concernant des patients atteints d'une dysfonction ventriculaire plus ou moins sévère augmentent régulièrement. C'est une pathologie lourde avec une mortalité allant de 30 à 40 % dans l'année qui suit le diagnostic et une mortalité annuelle aux environs de 10% malgré les progrès des thérapeutiques médicales²¹⁹.

Du point de vue physiopathologique, la principale caractéristique de la dysfonction ventriculaire est une perturbation majeure du métabolisme énergétique du cardiomyocyte. Le myocarde est ainsi considéré comme «an engine out of fuel»²²⁰. Ces perturbations métaboliques touchent toutes les voies de production d'ATP de la cellule.

En premier lieu, le cardiomyocyte présente une baisse de ses capacités d'extraction des substrats énergétiques touchant les acides gras libres puis, avec l'évolution de la pathologie, l'extraction du glucose liée à l'apparition d'une insulino-résistance. On observe également une diminution de la β -oxydation au profit de la glycolyse aérobie dont le rendement énergétique est inférieur.

Les perturbations touchent également la mitochondrie. La diminution de la production d'ATP est liée à des modifications des composants de la chaîne respiratoire (complexes I, II, III, IV ou l'ATP synthase)²²¹. On observe également une diminution des capacités de régulation par l'ADP et l'ATP : l'augmentation de leur concentration n'exerce plus un effet de rétrocontrôle positif sur la production d'ATP. De même, l'augmentation importante de l'ADP libre lors de l'exercice est impliquée dans la diminution de la réserve inotropique du myocarde dysfonctionnel.

Le transfert de l'ATP produit par l'intermédiaire de la créatine phosphate est également perturbé avec une diminution de la concentration en créatine et créatine phosphate. Au total, la dysfonction ventriculaire est donc responsable d'une diminution de la production d'ATP et également d'une diminution de la réserve métabolique nécessaire lors de l'exercice. En conséquence, ces troubles de la production d'énergie sont responsables de la diminution de la fonction contractile responsable de la symptomatologie.

Il existe également des troubles de l'homéostasie calcique responsable de perturbation du couplage excitation-contraction. Un des éléments clés de celui-ci est le recaptage du Calcium cytosolique par le réticulum sarcoplasmique par l'activation de pompes Ca^{2+} ATP dépendantes (SERCA). La importance et la rapidité de ce recaptage a une influence directe sur la relaxation et la quantité de Ca^{2+} disponible pour la contraction suivante : l'intégrité de ce système conditionne directement la fonction cardiaque que ce soit pendant la diastole (relaxation) ou pendant la systole (inotropisme dépendant de la quantité de calcium libéré pendant la phase du *Calcium Induced Calcium Release*)²²². De nombreux travaux expérimentaux ont démontré des perturbations du métabolisme calcique liées essentiellement à une baisse d'activité des SERCA principalement liée à des modifications de leur expression, en particulier dans certaines cardiomyopathies primitives²²³. Ces troubles de recaptage du Ca^{2+} peuvent expliquer la moindre tolérance du syndrome d'ischémie-reperfusion dont une des composantes est la surcharge calcique cytosolique²²⁴.

Il a également été démontré que le myocarde d'un cœur défaillant souffrait d'un défaut d'approvisionnement en substrat énergétique avant et après une ischémie-reperfusion. Cette baisse des réserves métaboliques entraîne une baisse de la tolérance au syndrome d'ischémie-reperfusion et est responsable des perturbations de l'état hémodynamique du patient en postopératoire²¹¹.

Lors d'une chirurgie cardiaque avec arrêt cardioplégique sur un myocarde présentant une dysfonction ventriculaire, la prise en compte de ces perturbations s'avère donc essentielle. Des travaux cliniques ont démontré l'intérêt du rétablissement d'un métabolisme énergétique et des réserves énergétiques avant clamping. Cimochofski a proposé l'emploi d'un support métabolique pour des patients opérés de pontages coronariens avec dysfonction ventriculaire sévère (fraction d'éjection entre 10 et 34 %). Le support métabolique consistait dans la supplémentation en glucose - insuline - potassium, aspartate - glutamate et triiodothyronine (T3) de la solution de cardioplégie. Ce management métabolique a permis de diminuer la mortalité opératoire d'un facteur 3 et d'améliorer de la réponse aux agents inotropes²²⁵.

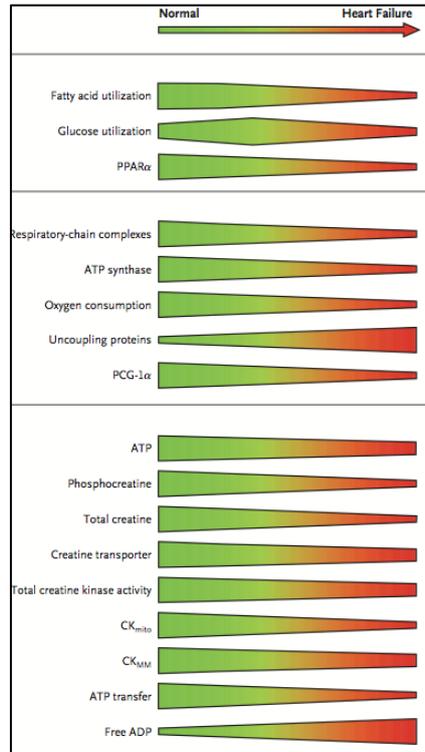


Figure 29 : Modification du métabolisme cardiomyocytaire

3. Effets des principaux médicaments :

Une grande majorité des patients adressés en chirurgie cardiaque se présentent avec un certain nombre de pathologies et de comorbidités pour lesquelles ils prennent un traitement médicamenteux. La plupart de ces traitements vont interférer avec les mécanismes mis en jeu lors d'une agression. Certains vont améliorer la tolérance de ces agressions alors que d'autres peuvent les aggraver. Nous allons succinctement décrire les conséquences que peuvent avoir les principales classes thérapeutiques rencontrées chez les patients de chirurgie cardiaque.

a) Bêtabloquants

Les bêtabloquants sont des molécules qui ont de nombreuses indications cardiologiques étant donné qu'ils font partie de l'ordonnance type des patients coronariens ou encore insuffisants cardiaques^{226,227}. Un grand nombre de patients se présentent donc à la chirurgie sous traitement bêtabloquant.

La recommandation de ce traitement au décours d'un syndrome coronarien aigu est liée à ses propriétés pharmacologiques. En effet, ils sont reconnus pour diminuer la consommation et donc les besoins en énergie des cellules myocardiques, notamment par leur effet chronotrope négatif. Toutefois, les études publiées n'arrivent pas à mettre en évidence de manière forte des effets directs sur le syndrome d'ischémie-reperfusion. Certains bêtabloquants, comme le Metoprolol et le Carvedilol, ont montré des effets directs avec une diminution de la dysfonction endothéliale et une diminution du stress oxydatif^{228,229}. Cependant, il semblerait que ces molécules joueraient le rôle de *scavengers* des radicaux libres et que par conséquent, ce ne soit pas l'effet bêtabloquant proprement dit qui soit responsable de leur protection contre les lésions de reperfusion.

Les bêtabloquants ont un effet vasculaire périphérique pouvant s'avérer gênant chez les patients dysautonomiques comme les diabétiques. En effet, cet action vasculaire peut entraîner dans ce cas une instabilité hémodynamique au cours de la CEC.

b) Inhibiteur calcique

Les inhibiteurs calciques qui sont également largement employés chez les patients de chirurgie cardiaque. De part leurs mécanismes d'actions (inhibition des canaux calciques), ils semblent intéressants, du point de vue physiopathologique pour lutter contre les lésions de reperfusion. Nous avons vu qu'au niveau cellulaire, lors de la reperfusion, qu'il existait une accumulation de calcium intracellulaire dont une des causes est l'ouverture des canaux calciques lors de la phase précoce de l'ischémie.

La Nifédipine notamment a démontré des effets en termes de réduction de la taille des infarctus dans les zones ischémiques à risque. Elle a également montré qu'elle permettait de diminuer l'incidence des troubles du rythme²³⁰. Cependant, d'autres antagonistes calciques comme le Diltiazem n'ont pas démontré les mêmes effets bien qu'expérimentalement, ils diminueraient l'apoptose des cardiomyocytes soumis à une ischémie-reperfusion²³¹.

Les hypothèses quant aux mécanismes d'actions de cette cardioprotection seraient liées à la voie du NO²³². En effet, leurs actions vasodilatatrices permettraient de lutter contre le phénomène de *no-reflow* rencontré lors des lésions d'ischémie-reperfusion²³⁰.

Le traitement préopératoire par inhibiteurs calciques semble, au vu de la littérature, majorer la cardioprotection au cours de l'installation des lésions de reperfusion. Des études expérimentales montrent qu'en revanche l'application de ce traitement au cours de l'ischémie n'entraîne pas d'amélioration²³³. La question qui se pose alors est de savoir s'il y a un intérêt à poursuivre ou à arrêter un traitement par inhibiteurs calciques chez un patient avant une intervention de chirurgie cardiaque avec arrêt cardioplégique.

c) Axe rénine angiotensine

L'axe rénine angiotensine aldostérone est un système complexe impliqué entre autre dans la régulation de la pression artérielle. Ce système agit sur de multiples organes notamment le rein, le cœur et les vaisseaux. Ce système est impliqué dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Il existe deux grandes classes thérapeutiques agissant sur ce système : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Ces médicaments ont de larges indications (HTA, insuffisance cardiaque, protéinurie, diabète...) et sont donc fréquemment rencontrés en chirurgie cardiaque. Des études expérimentales ont montré une implication de l'angiotensine II dans la production de radicaux libres et l'inhibition de la synthèse de NO. Il est donc légitime de s'interroger sur le potentiel effet cardioprotecteur potentiel des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II. En 1988, Dzau suggérait l'effet cardioprotecteur des IEC²³⁴. D'autres études ont démontré une réduction de la taille des infarctus chez des rats soumis à une ischémie-reperfusion sous traitement par IEC. Plus récemment, Zhu a étudié les effets d'un prétraitement par Losartan et Captopril sur le syndrome d'ischémie-reperfusion. Il a observé une baisse de la mortalité, une baisse de la taille des infarctus, une baisse des troubles du rythme ventriculaire liés à la reperfusion²³⁵.

L'explication physiologique de cette cardioprotection semblerait passer par une amélioration de la vasorelaxation endothélium dépendante et donc par la voie du NO. Un certain nombre de travaux ont mis en évidence une amélioration de la cardioprotection par l'adjonction de IEC ou ARA2 dans la phase aiguë de l'ischémie²³⁶⁻²³⁸.

Ces éléments laissent à penser que le prétraitement par IEC ou ARA peut avoir un effet bénéfique sur le syndrome d'ischémie-reperfusion et suggère donc l'importance du maintien de ces traitements en préopératoire d'une chirurgie cardiaque²³⁵. Cependant, ce bénéfice

potentiel est à mettre en balance avec les problèmes rencontrés pour maintenir la stabilité hémodynamique au cours de l'anesthésie et de l'intervention en présence de ces traitements.

d) Statines

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase plus connue sous le nom de statines sont surtout connus pour leurs effets hypocholestérolémiant. Ils se sont largement imposés dans la prise en charge des patients hypercholestérolémiques et athéromateux.

Toutefois, les bénéfices cliniques apportés par ces médicaments ne peuvent se réduire à leur effet sur le métabolisme lipidique. Dès 1995, Anderson et al. montraient un effet d'un prétraitement par statine sur la vasodilatation endothélium dépendante²³⁹. Quelques années plus tard, une étude in vitro sur des cellules endothéliales humaines démontraient une *up-regulation* de la eNOS induite par un traitement par statines. Les statines semblent donc exercer un effet bénéfique sur la dysfonction endothéliale. Cette action s'explique par une action à de multiples niveaux de la voie de synthèse du NO. En effet, les statines sont responsables de la baisse de production de superoxyde et donc une diminution du stress oxydatif. Les statines diminuent l'expression de molécules d'adhérence par l'endothélium vasculaire, ce qui aboutit à une baisse de l'accumulation des leucocytes ainsi qu'à une baisse de l'activation plaquettaire. Il a été également démontré que les statines ont des propriétés anti-inflammatoires en diminuant la production d'interleukines 6 et 8. Au total, ce rétablissement de la fonction endothéliale explique cette amélioration de la cardioprotection rencontrée chez les patients traités au long cours par statine²⁴⁰. Il est également démontré que les statines entraînent une diminution de la mortalité, des infarctus et des troubles du rythme en post-opératoire²⁴¹.

Toutefois, le traitement pré-opératoire par statines a été impliqué dans certains travaux comme un facteurs de risque de rhabdomyolyse massive au cours d'une CEC. Il est donc important de peser le rapport bénéfice/risque de leur maintien en pré-opératoire²⁴².

e) Antiagrégants

Les antiagrégants plaquettaires sont une classe thérapeutique que l'on retrouve chez pratiquement tous les patients de chirurgie cardiaque. L'aspirine et le clopidogrel sont les deux molécules les plus fréquemment utilisées.

Leurs principales propriétés s'exercent au niveau des plaquettes dans le but de limiter leur activation et leur adhérence aux parois vasculaires afin de prévenir le phénomène de thrombose aiguë. Cette action plaquettaire peut donc permettre de prévenir les thromboses vasculaires, en particulier au niveau de la microcirculation liée au phénotype pro-thrombotique rencontré au niveau de l'endothélium vasculaire dans les zones soumises à une ischémie-reperfusion.

Certaines études ont soulevé l'hypothèse que ces médicaments pourraient avoir des effets bénéfiques sur le syndrome d'ischémie-reperfusion par des voies indépendantes de leur action plaquettaire.

Ikonomidis suggère que l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine par une inhibition de la cyclo-oxygénase, serait responsable d'une baisse de la sécrétion d'interleukines 6, cytokine pro-inflammatoire impliquée dans un syndrome d'ischémie-reperfusion²⁴³. D'autres études ont démontré une baisse de l'expression de V-CAM ainsi qu'une baisse de la sécrétion de TNF α chez les patients soumis à un traitement par aspirine²⁴⁴.

Certaines publications ont retrouvé un effet bénéfique du traitement par clopidogrel sur le syndrome d'ischémie-reperfusion par une augmentation de la sécrétion de NO²⁴⁵. Toutefois,

cette implication des antiagrégants sur l'augmentation de la synthèse de NO reste controversée²⁴⁶.

f) Conclusion

Il est très rare à l'heure actuelle de rencontrer des patients vierges de tout traitement médicamenteux. Il est donc nécessaire de connaître précisément l'influence que peut avoir ce traitement sur la cardioprotection.

Hormis dans les situations d'urgence, il est possible de modifier le traitement des patients quelques semaines voire quelques mois avant l'intervention de chirurgie cardiaque, réalisée la plupart du temps de manière réglée ou semi réglée. On peut donc légitimement s'interroger sur le traitement optimal dont doit bénéficier le patient afin de minimiser les conséquences propres à l'intervention. Comme il existe une ordonnance type pour les patients coronariens, on peut se demander s'il n'existe pas une ordonnance type pour les patients qui vont bénéficier d'une chirurgie cardiaque avec arrêt cardioplégique.

C. Particularités physiopathologiques liées au type d'intervention :

La stratégie de cardioplégie devant être employée lors d'une intervention se doit de s'adapter à la fois à la pathologie du patient et aux contraintes techniques liées au geste opératoire.

1. Chirurgie électorale

a) Chirurgie pontages coronaires

La chirurgie de pontages coronaires s'adresse à des patients qui, par définition, présentent une coronaropathie le plus souvent sévère. Les indications chirurgicales sont portées sur des patients présentant des lésions pluri-tronculaires plus ou moins associées à une dysfonction ventriculaire.

La présence fréquente de plusieurs facteurs de risque entraîne des perturbations physiopathologiques interagissant avec les mécanismes du syndrome d'ischémie-reperfusion.

L'athérome coronaire va lui aussi être responsable de modifications physiopathologiques telles que la dysfonction endothéliale ou l'établissement d'une inflammation locale. Cet ensemble d'éléments physiopathologiques va être responsable d'une tolérance à l'ischémie myocardique moindre.

En outre, certaines zones myocardiques subissant une ischémie chronique vont être en état d'hibernation. Ce myocarde hibernant est d'ailleurs recherché lors du bilan préopératoire par une échographie de stress. En effet, cet examen permet de démasquer les zones hibernantes du fait de leur réponse aux inotropes. Ainsi, en rétablissant un flux coronaire normal par le geste de revascularisation, il est possible d'améliorer la fonction myocardique à long terme²⁴⁷. Néanmoins, avant de pouvoir rétablir ce flux coronaire normal, il est nécessaire de faire subir à ces zones hibernantes un syndrome d'ischémie-reperfusion. L'hibernation myocardique étant un fragile équilibre permettant aux myocytes de survivre, toute la difficulté étant de limiter au maximum l'ischémie pour permettre à ce myocarde fragilisé de supporter le clampage aortique.

Une autre problématique, largement étudiée dans la littérature, est liée à la présence de sténoses ou d'occlusions coronaires. En effet, la voie d'administration de la cardioplégie a une importance majeure. La voie antérograde par la racine de l'aorte pose pour principal problème la difficulté d'une distribution homogène de la cardioplégie, particulièrement dans les zones en aval des sténoses ou des occlusions¹¹⁵. On peut donc constater que par l'utilisation d'une cardioplégie antérograde, on risque de s'exposer à une mauvaise cardioprotection dans des zones déjà fragilisées et en équilibre précaire. La cardioplégie rétrograde paraît théoriquement plus adaptée en permettant une meilleure protection globale du myocarde se traduisant une meilleure récupération de fonction postopératoire^{106,108,115,180,182}.

Dans le même sens, du point de vue technique, il peut s'avérer judicieux de réaliser les anastomoses distales avant les anastomoses proximales afin de pouvoir, lorsque la suture est complétée, injecter de la cardioplégie en aval de la sténose par l'intermédiaire du greffon, notamment si une voie antérograde a été privilégiée.

Une autre solution à proposer pour les patients présentant une cardiopathie ischémique sévère est la cardioplégie combinée associant une induction antérograde sanguine chaude puis un entretien par une cardioplégie continue rétrograde sanguine chaude. En effet, la cardioplégie sanguine continue permet, en théorie, le maintien d'un métabolisme aérobie pendant la durée du clampage et permet également d'apporter en continu des substrats énergétiques aux cardiomyocytes^{115,116,248}. Un autre avantage intéressant lié à l'emploi d'une cardioplégie rétrograde est la possibilité de lavage des coronaires à rétro, ce qui permettrait d'évacuer les emboles distaux liés aux manipulations des coronaires pendant les pontages.

L'utilisation d'une reperfusion sanguine chaude avant le déclampage est une autre stratégie utile chez ces patients. En effet, elle permet au myocarde, et particulièrement au myocarde hibernant, de rétablir un métabolisme aérobie, d'éliminer les déchets toxiques accumulés pendant l'ischémie, et un rétablissement des stocks énergétiques en ATP et en substrats, alors que le cœur est encore arrêté et au repos, et donc peu consommateur d'énergie²⁴⁹.

Les patients coronariens ont donc des zones myocardiques en état précaire, particulièrement sensibles à l'ischémie. Les myocytes hibernants peuvent retrouver un fonctionnement normal après rétablissement d'un flux coronaire normal. Il est donc important d'user du maximum de stratégies, lors de la cardioplégie, pour limiter la souffrance de ces zones et permettre ainsi de récupérer une fonction myocardique au minimum égale à la fonction préopératoire.

D'un point de vue technique, l'emploi de la voie d'abord antérograde peut parfois s'avérer délicate. En effet, la présence d'une insuffisance aortique modérée fait courir le risque, lors de la perfusion de la cardioplégie, d'une distension ventriculaire qui va principalement faire souffrir les couches sous-endocardiques. La présence d'une IA peut donc nécessiter l'ouverture de la racine aortique. Il convient toutefois de bien évaluer la qualité des tissus du patient avant d'envisager de convertir une cardioplégie antérograde dans la racine de l'aorte en une cardioplégie antérograde sélective dans les ostia coronaires. D'une part, on risque de se placer dans une situation difficile pour la fermeture de l'aortotomie sur une aorte fréquemment athéromateuse et fragilisée. D'autre part, l'introduction des canules de cardioplégie sélective dans des ostia coronaires calcifiés et athéromateux n'est pas sans risque embolique. Cette situation doit être envisagée dès l'échographie préopératoire afin d'adapter sa stratégie de cardioplégie.

b) Chirurgie valvulaire aortique

La chirurgie valvulaire aortique regroupe un certain nombre d'indications : le remplacement valvulaire aortique pour rétrécissement aortique serré qui est l'intervention de chirurgie

cardiaque la plus pratiquée, le remplacement valvulaire aortique pour insuffisance aortique, les chirurgies de la racine de l'aorte ainsi que les plasties de la valve aortique. Du point de vue physiopathologique, on peut schématiquement les regrouper en chirurgie du rétrécissement aortique ou chirurgie de l'insuffisance aortique.

(1) Chirurgie de rétrécissement aortique

Le remplacement valvulaire aortique pour rétrécissement aortique est l'intervention de chirurgie cardiaque la plus souvent pratiquée. Elle touche majoritairement le patient âgé et la principale étiologie, dans les pays développés, est le rétrécissement aortique calcifié dégénératif ou maladie de Monckeberg.

Le principal facteur de risque rencontré chez ces patients est l'âge, étant donné qu'une grande majorité des patients ont un âge approchant voire dépassant les 80 ans. La principale conséquence va être une fragilité tissulaire accrue qui pourra conditionner la voie de délivrance de la cardioplégie.

D'un point de vue pratique, la voie antérograde semble à privilégier étant donné que l'exposition de la valve aortique permet un accès aux ostia coronaires.

Lors de l'emploi d'une voie rétrograde, la fragilité tissulaire expose au risque de lésions du sinus coronaire. Les difficultés de réparation d'une lésion du sinus coronaire rendent périlleuses l'emploi de la cardioplégie rétrograde chez un patient âgé. De même, si l'on ne dispose pas d'une canule de cardioplégie rétrograde auto-gonflable, la nécessité d'une canulation bicave augmente d'autant plus le risque de lésions tissulaires difficilement réparables chez des patients qui présentent souvent des oreillettes d'une fragilité excessive rendant l'hémostase parfois fort compliquée.

L'âge est un facteur à prendre également en compte du point de vue de la cardioprotection étant donné, qu'il a déjà été démontré, que le niveau de tolérance à l'ischémie est abaissé chez les personnes âgées¹⁸⁹. De ce fait, il est particulièrement important de respecter les temps de réinjection de cardioplégie.

Ces patients se présentent également de manière systématique avec une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique plus ou moins importante. Cette HVG est responsable de modifications du métabolisme de base, en particulier énergétique, des cardiomyocytes les rendant moins tolérants à l'ischémie²¹⁵. Cette HVG est également responsable d'une mauvaise perfusion des couches sous-endocardiques majorant ainsi le risque de souffrance de ces zones lors du clampage aortique.

L'augmentation de la masse ventriculaire proprement dite nécessite l'emploi d'un volume de cardioplégie supérieur. De même, lors de l'emploi d'une cardioplégie sanguine froide, le temps de refroidissement et donc le volume nécessaire de cardioplégie va être augmenté. Il est donc excessivement important de prendre son temps lors de l'administration d'une cardioplégie chez un patient présentant un RA serré pour ne pas augmenter la morbi-mortalité d'une intervention dont les résultats sont très satisfaisants. En effet, la fréquence, les bons résultats, les faibles complications de ce type d'intervention ne doivent pas aboutir à un « glissement » des pratiques.

(2) Chirurgie de l'insuffisance aortique

La chirurgie de l'insuffisance aortique concerne généralement des patients jeunes ayant eu une endocardite à bas bruit ou présentant des maladies dystrophiques de l'aorte, comme la maladie annulo-ectasiente ou le syndrome de Marfan.

La principale caractéristique physiopathologique que présentent ces patients est la distension ventriculaire gauche. En effet, les IA vieillies aboutissent à une augmentation du volume ventriculaire qui va être responsable d'une souffrance des couches sous-endocardites et qui aboutit, dans les cas les plus avancés, à une dysfonction ventriculaire importante.

Dans le cas des dystrophies du tissu élastique, on peut observer une fragilité du tissu artériel, en particulier aortique, importante qui nécessite des précautions lors de l'emploi d'une cardioplégie antérograde sélective pour éviter une dissection de la coronaire droite et gauche.

Cette potentielle fragilité tissulaire doit faire envisager également l'emploi d'une cardioplégie rétrograde avec précautions.

c) Chirurgie Valvulaire mitrale

Devant la régression du rhumatisme articulaire aigu, la quasi-totalité des indications de chirurgie mitrale relèvent de l'insuffisance mitrale de grade élevé. A l'heure actuelle, la chirurgie de réparation de la valve mitrale ou plastie mitrale domine largement les indications. Cette technique permettant de conserver l'appareil valvulaire mitral peut nécessiter des réparations complexes et difficiles nécessitant parfois plusieurs épisodes de clampage et donc d'ischémie-reperfusion pour parvenir au résultat escompté. On peut schématiquement classer les insuffisances mitrales en deux catégories : les insuffisances mitrales conséquences directes ou indirectes d'une cardiopathie ischémique et les insuffisances mitrales « sur cœur sain » (rupture de cordage, endocardite, maladie de Barlow, ...).

La principale caractéristique des patients insuffisants mitraux va être une dilatation ventriculaire gauche qui, du point de vue de la cardioprotection, risque d'entraîner une souffrance des couches sous-endocardiques. De plus, il se rajoute fréquemment une dysfonction ventriculaire gauche, responsable de troubles du métabolisme énergétique. Ces modifications physiopathologiques peuvent justifier l'emploi de cardioplégie sanguine chaude continue afin de maintenir un métabolisme aérobie et de limiter l'épuisement des stocks énergétiques cardiomyocytaires.

D'un point de vue technique, la cardioplégie rétrograde est particulièrement adaptée à la chirurgie mitrale. En effet, la double canulation veineuse permet aisément une ouverture sans risque de l'oreillette droite et donc une canulation du sinus coronaire sous le contrôle de la vue. Un autre avantage de la cardioplégie rétrograde lors d'une chirurgie mitrale est la possibilité de réinjecter de la cardioplégie sans avoir à lever l'exposition qui est parfois difficile à obtenir dans ce type de chirurgie. En effet, l'exposition de la valve mitrale entraîne fréquemment une luxation de l'anneau aortique aboutissant à une insuffisance aortique majeure qui empêche l'utilisation de la cardioplégie antérograde par la racine de l'aorte. En conséquence, lors de l'emploi d'une cardioplégie antérograde, il est nécessaire de lever l'exposition afin de rétablir les rapports anatomiques normaux de l'anneau aortique et de récupérer la continence de la valve aortique¹¹³. Cette possibilité de ne pas toucher à l'exposition lors de l'injection de la cardioplégie facilite également l'emploi de cardioplégie rétrograde continue lors de ce type d'intervention.

L'exposition peut être également directement responsable de défauts de cardioprotection. En effet, la traction exercée sur l'oreillette droite peut entraîner des lésions de l'artère coronaire droite. En conséquence, on peut aboutir à une mauvaise protection du myocarde perfusé par le réseau droit lors de l'emploi d'une voie antérograde voire à un infarctus par obstruction de la coronaire droite.

De plus, dans le cadre des chirurgies mitrales associées à une cardiopathie ischémique, l'emploi de la cardioplégie rétrograde permet une distribution plus homogène de la

cardioplégie, en particulier en cas de patients présentant des thromboses coronaires non revascularisables. En cas de chirurgie combinée, la cardioprotection se doit d'être optimale du fait d'un temps d'ischémie long sur ce myocarde fragilisé. La réalisation des anastomoses distales avant le geste mitral présente 2 avantages : la possibilité de perfuser la cardioplégie dans les greffons et la limitation de la mobilisation myocardique après le geste mitral qui peut entraîner des lésions myocardiques notamment après remplacement valvulaire. La présence de la cardiopathie ischémique aggrave le pronostic opératoire de manière nette et justifie une stratégie de cardioprotection agressive²⁵⁰.

Dans le cas de chirurgie mitrale par thoracoscopie ou avec utilisation de la robotique, il existe également des cathéters de cardioplégie rétrograde que l'on peut introduire grâce à une voie d'abord veineuse centrale²⁵¹.

d) Chirurgie valvulaire tricuspide

La chirurgie de la valve tricuspide est une intervention peu fréquente puisqu'il a été réalisé moins de deux cents gestes sur la valve tricuspide durant l'année 2008 selon la base de données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. Chez l'adulte, on distingue deux grandes classes d'indication : les chirurgies pour lésion directe de la valve tricuspide telles que l'on peut les rencontrer après une endocardite stérilisée ou les insuffisances tricuspides dites fonctionnelles, conséquence d'une dilatation de l'anneau mitral.

D'un point de vue de la stratégie de cardioplégie, la voie de délivrance la plus facile à réaliser et la plus accessible est la voie rétrograde. En effet, la nécessité d'ouverture de l'oreillette droite pour accéder à la valve tricuspide permet d'exposer aisément le sinus coronaire et ainsi de délivrer la cardioplégie, sous le contrôle de la vue, sans avoir à lever l'exposition. Toutefois, les patients porteurs d'une insuffisance tricuspide voient leur ventricule droit se dilater avec le temps et de ce fait, celui-ci risque d'être plus fragile aux conséquences d'une ischémie-reperfusion. Comme nous l'avons déjà évoqué, la cardioplégie rétrograde a été largement associée à des défauts de protection du ventricule droit. Chez les patients indemnes de pathologie coronaire, on peut donc privilégier la voie antérograde afin de minimiser le risque de souffrance ventriculaire droite. En revanche, pour les patients porteurs de lésions coronaires voire d'une cardiopathie ischémique, notamment dans les insuffisances tricuspides fonctionnelles, la voie combinée semble plus adaptée.

e) Chirurgie de Redux

La constante amélioration de l'espérance de vie de la population générale et des patients après une chirurgie cardiaque aboutit à une augmentation croissante des reprises chirurgicales chez ces patients. Outre les difficultés techniques liées à la symphyse péricardique, la principale problématique est la cardioprotection de ces patients.

Quelle que soit la pathologie initiale, la resternotomie comporte un risque important de plaies cardiaques. Si une telle plaie se produit, le cœur n'étant pas libéré de ses adhérences péricardiques, le clampage aortique et la mise en place d'une cardioplégie sont impossibles avant de longues minutes, aboutissant à une souffrance myocardique importante.

Pour pallier ce risque, un certain nombre de chirurgiens mettent en place une CEC par voie fémorale afin d'une part de pouvoir « vider le cœur » au moment de l'ouverture sternale et, d'autre part pouvoir induire une hypothermie générale. Le principal souci lié à l'hypothermie générale est le risque de passage en fibrillation ventriculaire dont les conséquences seront alors une souffrance myocardique accrue. En effet, dans ces conditions, le ventricule gauche ne peut être déchargé, ce qui entraîne une distension ventriculaire importante responsable

d'une souffrance des couches sous-endocardiques. Cette problématique des reprises chirurgicales se manifeste par un risque opératoire significativement plus important lors de la deuxième intervention²⁵².

La situation la plus difficile à gérer du point de vue de la cardioprotection est la reprise de pontage coronaire avec des greffons thoraciques internes perméables. Hormis le risque de sections ou de lésions du pontage lors de l'ouverture, la principale difficulté est la gestion de la cardioplégie. En effet, l'artère thoracique interne naissant de l'artère sous-clavière, durant la CEC, ce pontage continue à alimenter le réseau coronaire entraînant un lavage progressif de la cardioplégie tout au long de l'intervention. En conséquence, on peut observer des reprises d'activités précoces ou un réchauffement myocardique lors de l'emploi d'une cardioplégie froide.

Une première approche consiste à disséquer et clamber les greffons mammaires lors de la cardioplégie afin d'éviter ce phénomène de lavage du lit coronaire. Le principal problème de cette approche est le risque de léser un pontage encore perméable ou de provoquer une embolie en « décrochant une plaque d'athérome » lors de la mobilisation de ce pontage²⁵³. Certaines équipes considèrent que cette dissection de l'artère mammaire interne est périlleuse et préfèrent ne pas disséquer cette artère et se baser sur d'autres techniques de cardioprotection. On peut parfois entendre cette phrase triviale qui résume bien cette stratégie : « mammaire vue, mammaire foutue ». Toutefois, cette approche « No Touch » nécessite fréquemment une hypothermie générale afin d'éviter que la zone perfusée par la mammaire interne ne souffre d'ischémie chaude lors du clamage.

Du point de vue de la voie de délivrance, la voie antérograde dans la racine de l'aorte est la voie la plus facile d'accès. Par ailleurs, elle permet une injection de cardioplégie dans les troncs coronaires et dans les greffons veineux dont la suture proximale se situe sur la racine de l'aorte. La cardioplégie antérograde associée à une hypothermie modérée permet ainsi une bonne protection. Toutefois, comme nous l'avons déjà précisé, la distribution homogène de la cardioplégie est moins bonne chez le patient coronaropathe.

En conséquence, l'emploi d'une cardioplégie rétrograde s'avère utile chez ce type de patients. En effet, à une meilleure distribution de la cardioplégie s'ajoute la possibilité de laver à rétro le lit coronaire et les greffons, minimisant le risque d'infarctus postopératoire lié à des embols. De plus, l'emploi de cette voie de cardioplégie en continu permet de lutter contre la perfusion des territoires alimentés par la mammaire interne.

La reprise chirurgicale des patients en chirurgie cardiaque présente donc une complexité supérieure et différentes approches sont possibles. En cas de présence de greffons mammaires internes perméables, la stratégie d'une cardioplégie sanguine froide rétrograde semble présenter un certain nombre d'avantages théoriques et pratiques. Kaul, dans une de ses rétrospectives, retrouvait une amélioration de la mortalité à court et long terme des patients opérés selon cette méthode²⁵². Toutefois, d'autres équipes ont publié des résultats utilisant une hypothermie modérée associée à une cardioplégie sanguine antérograde avec clamage de la mammaire interne associée également à de bons résultats. En effet, les reprises chirurgicales étant fréquemment des remplacements aortiques chez des patients précédemment pontés, la cardioplégie antérograde permet d'éviter une dissection trop agressive et dangereuse péricardique, ce qui explique ces résultats.

f) Transplantation

La transplantation reste à l'heure actuelle le traitement de référence des insuffisances cardiaques terminales²⁵⁴. Le principal problème rencontré à l'heure actuelle est la pénurie de

greffons. En effet, le délai moyen d'attente d'un greffon pour un patient inscrit sur liste, en France, est de neuf mois.

La particularité de la transplantation cardiaque nécessite une cardioprotection poussée à son paroxysme. En effet, le greffon cardiaque va être soumis à une ischémie pendant plusieurs. Toutefois, il est important de noter que le greffon est normalement sain ce qui lui procure, théoriquement, une tolérance supérieure à l'ischémie. Dans ces conditions, il baigne dans un liquide de préservation qui permet de maintenir l'arrêt de son activité électromécanique et de minimiser au maximum la consommation d'énergie grâce au stockage en hypothermie. Il peut également contenir des adjuvants permettant de limiter au maximum les lésions d'ischémie-reperfusion jusqu'au déclampage dans le thorax du receveur.

Du point de vue physiopathologique, le greffon, lors de l'état de mort encéphalique du donneur, est soumis à des modifications extrêmes avec en particulier un orage catécholaminergique et la libération de nombreux médiateurs. La conséquence directe est l'apparition d'une dysfonction endothéliale avec expression de molécules d'adhésion, diminution de la synthèse de NO. Ces facteurs vont se surajouter et diminuer d'autant plus la tolérance du greffon à l'ischémie qu'il va subir lors du transport ²⁵⁵.

Dans le cadre de la transplantation, la cardioplégie sanguine est à proscrire. En effet, pour des raisons immunologiques, on ne peut arrêter le cœur du donneur avec une cardioplégie sanguine à la base de son propre sang. En effet, il paraît inconcevable de mettre en contact lors de la reperfusion du greffon le sang du donneur et du receveur.

Les solutions de préservation sont donc de type cristalloïde associées à un certain nombre d'adjuvants permettant de lutter contre le syndrome d'ischémie-reperfusion. Du point de vue expérimental, il a été démontré la supériorité de ces solutions cristalloïdes, dans le cadre de la transplantation cardiaque, à la cardioplégie sanguine avec une diminution nette de la production de radicaux libres lors de la reperfusion ²⁵⁶.

Etant donné les conditions extrêmes auxquelles va être soumis le greffon durant le transport, toutes les techniques permettant une préservation maximale sont associées. En effet, de grandes quantités de liquide de préservation sont injectées au niveau coronaire afin d'obtenir un arrêt électromécanique parfait et durable le temps du transport. Une des conditions favorables à ce maintien de l'arrêt électromécanique est l'absence de circulation collatérale non coronaire qui permet ainsi d'éviter le lavage progressif du lit coronaire par la circulation collatérale. De plus, le stockage en hypothermie avec un soluté à 4°C permet de minimiser d'autant plus la dette ischémique liée à l'absence de vascularisation coronaire.

La cardioplégie sanguine a sa place dans la greffe cardiaque au moment de la reperfusion. En effet, avant de déclamper l'aorte, la perfusion d'une cardioplégie sanguine chaude permet de réapprovisionner le myocarde en substrat énergétique et en oxygène, de réchauffer progressivement le cœur et de laver le lit coronaire des substances toxiques, notamment les radicaux libres, alors que le cœur est encore arrêté et donc peu consommateur d'énergie. Cette stratégie permet de récupérer les zones de myocarde hibernant et de protéger les zones de myocarde sidéré ²⁵⁷. Lors de la reprise d'activité, il est essentiel d'assister le cœur suffisamment longtemps afin de lui permettre de récupérer au maximum du temps d'ischémie avant de sevrer la CEC.

2. Chirurgie en Urgence

a) Substratum physiopathologique

Les interventions réalisées en urgence posent des problèmes physiopathologiques différents de la chirurgie réglée. En effet, du fait de l'urgence, la plupart des patients sont dans un état hémodynamique précaire. L'urgence vitale nécessite une intervention qui ne permet pas de préparer le myocarde dans les meilleures conditions.

L'état de choc est responsable de l'établissement d'un cercle vicieux au niveau du métabolisme énergétique myocardique. Le bas débit, conséquence directe de l'état de choc, est responsable d'une hypoperfusion coronaire responsable d'une diminution des apports en substrat et en oxygène du myocarde. Dans ces conditions, une ischémie modérée s'établit. Dans le même temps, les catécholamines endogènes et exogènes employées pour maintenir une perfusion suffisante, vont aboutir à une augmentation de la consommation en oxygène et en substrat du myocarde. On se retrouve donc dans une situation où il se crée progressivement une dette ischémique avec un myocarde devant travailler plus avec moins de substrats énergétiques et d'oxygène.

La première stratégie de préservation myocardique, dans ces conditions, est de limiter l'aggravation de la dette ischémique majorant la perte de fonctions. Dans ces conditions, la mise en place d'une CEC totale associée à une bonne décharge ventriculaire présente plusieurs avantages. La décharge ventriculaire diminue la tension pariétale, diminuant ainsi la consommation d'énergie, et abaisse le travail myocardique du fait de l'absence d'éjection par le ventricule gauche. De plus, le débit sanguin assuré par la CEC permet d'améliorer l'état hémodynamique en cas de choc. La perfusion coronaire se trouve alors améliorée.

Ce temps de CEC avant le clampage permet en effet au myocyte de rétablir un métabolisme normal, de refaire des réserves en ATP avant le clampage aortique.

b) Particularités en fonction des interventions

(1) Dissections aiguës de l'aorte

La dissection aortique de type A est une urgence chirurgicale classique mais peu fréquente, dont on recense environ trois cents cas par an en France. Elle est grevée d'une mortalité opératoire lourde, environ 20 %, pour les patients qui arrivent jusqu'au bloc opératoire. C'est une urgence absolue qui nécessite une intervention chirurgicale dans les plus brefs délais lorsque le diagnostic est posé.

La contre-indication formelle au clampage aortique nécessite la réalisation d'un arrêt circulatoire avec réalisation d'une anastomose aortique ouverte. De ce fait, cette intervention se réalise, en générale, en hypothermie modérée avec une perfusion cérébrale sélective selon les opérateurs et la cardioplégie sera donc de principe froide. Dans ce cas, le rétablissement du métabolisme énergétique myocardique est difficilement envisageable étant donné la nécessité de la réalisation du geste dans les plus brefs délais. Le remplacement au minimum de la racine de l'aorte permet d'exposer les ostia coronaires et justifie, pour un gain de temps, de réaliser la première injection de cardioplégie de manière antérograde dans les ostia. La cardioplégie rétrograde peut s'envisager en cas de dissection des ostia coronaires ou pour entretenir la cardioplégie au cours d'une intervention où les réinjections devront être fréquentes.

(2) Complications aiguës d'un IDM

Les complications aiguës des infarctus, que ce soit la communication inter-ventriculaire ou l'insuffisance mitrale post-infarctus, sont des urgences chirurgicales grevées d'une lourde mortalité. Dans ces conditions, une partie du myocarde est nécrosée mais une autre partie est sidérée et peut donc potentiellement récupérer. Le principal problème est donc d'éviter de majorer les lésions ischémiques faisant basculer le myocarde sidéré vers la nécrose. Dans ces cas, la CEC permet la diminution du travail myocardique ainsi que de rétablir une pression et un débit de perfusion suffisant permettant à une partie des zones myocardiques en souffrance de récupérer partiellement. En effet, les zones sidérées ont une perfusion coronaire résiduelle grâce à la collatéralité.

Dans ce type d'indication, la cardioplégie sanguine chaude continue présente le principal avantage de permettre de maintenir au maximum un métabolisme aérobie et diminuer ainsi les conséquences de l'ischémie¹⁰⁸. De plus, ces pathologies sont par définition des patients coronariens, la cardioplégie rétrograde est de principe plus adaptée pour une meilleure répartition et protection myocardique durant l'intervention.

La reperfusion sanguine chaude paraît être un élément également intéressant qui a démontré son efficacité dans la littérature, dans le but d'une récupération plus rapide et plus importante de la fonction ventriculaire.

De même, l'emploi d'une assistance circulatoire temporaire de type ballon de contre-pulsion intra-aortique semble licite afin d'améliorer la perfusion coronaire et diminuer le travail myocardique par abaissement de la post-charge lors de la reprise du travail myocardique²⁵⁸.

Lors de la prise en charge de ces complications de l'infarctus, l'établissement d'un arrêt cardioplégique au pire moment doit nécessiter la mise en place de toutes les stratégies pouvant diminuer les conséquences de l'ischémie-reperfusion et facilitant la récupération du myocarde sidéré. Ainsi, il ne faut pas hésiter à employer les assistances circulatoires (ECLS ou Impella) le temps de récupération du myocarde sidéré.

(3) Endocardite aiguë

Les endocardites infectieuses sur prothèse ou sur valve native sont des pathologies de plus en plus rencontrées en chirurgie cardiaque. La problématique du traitement d'une endocardite infectieuse en phase aiguë est liée au fait d'une intervention avec un arrêt cardioplégique dans des conditions physiopathologiques et anatomiques difficiles. En effet, les patients se présentent en état de syndrome de réponse inflammatoire systémique voire de chocs septiques. La forte réaction inflammatoire associée au bas débit sont des conditions qui vont se surajouter aux lésions induites par le syndrome d'ischémie-reperfusion lié à l'arrêt cardioplégique.

Outre les difficultés de gestion de la CEC liées à la vasoplégie de ces malades, on peut également se retrouver dans des situations où les lésions anatomiques sont complexes et nécessitant un arrêt cardioplégique long. Il est donc nécessaire de s'assurer une cardioprotection optimale.

Une autre problématique fréquemment rencontrée lors des endocardites est liée aux endocardites sur prothèse. En effet, on se retrouve dans des conditions de redux avec toutes les difficultés liées à un patient instable, en état de choc hémodynamique avec un état de vasoplégie important. Dans ces cas-là, la nécessité d'une CEC en hypothermie est fréquente du fait des risques liés à la resternotomie, aboutissant à l'emploi fréquent d'une cardioplégie froide lors de ces interventions.

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de privilégier une stratégie de cardioplégie. En effet, on ne retrouve pas de publications de série de patients importantes.

Le choix de la stratégie de cardioplégie doit donc prendre en compte un grand nombre d'éléments afin de s'adapter au maximum aux problèmes physiopathologiques posés par la pathologie du patient. Dans les situations à haut risque, liées aux facteurs de risques du patient ou à l'urgence, l'emploi de cardioplégie sanguine paraît plus adapté et plus « physiologique »

D. Devenir de la cardioplégie

Dans un grand nombre de cas, la cardioplégie délivrée se retrouve directement après son passage dans le lit coronaire dans le réservoir de cardiectomie de la CEC. De ce fait, les composants de la cardioplégie ainsi que des médiateurs libérés par le myocarde au cours de l'ischémie peuvent se retrouver dans la circulation générale et entraîner des effets sur les organes « périphériques ».

1. Problématique

a) Toxicité

Les solutés de cardioplégie contiennent un certain nombre de composants, parfois à des concentrations élevées (particulièrement pour les agents cardioplégants) qui peuvent potentiellement atteindre le seuil sanguin de toxicité et avoir des conséquences générales. L'adjonction fréquente d'anesthésiques locaux de type procaïne ou lidocaïne à des concentrations élevées peut aboutir à des concentrations circulantes de ces composés supérieures à leurs concentrations toxiques, les effets secondaires systémiques pouvant se manifester par une toxicité neurologique responsable de crises convulsives. Un certain nombre de travaux expérimentaux ou cliniques ont démontré, lors de l'emploi de solutés de cardioplégie contenant l'un de ces composés, que l'on obtenait des doses très supérieures au seuil toxique communément admis⁵.

L'adénosine qui est de plus en plus employée dans les solutés de cardioplégie, a démontré qu'à hautes doses, elle était responsable d'une hypotension liée à un effet vasorelaxant important.

b) Volémie

L'utilisation de la cardioplégie est responsable, particulièrement lors de l'emploi de solutés de cristalloïdes, d'apports d'un volume de solution important, dépassant fréquemment le litre. Ce volume va se surajouter au priming de la CEC.

Ce surplus de liquide cristalloïde va participer à une augmentation de l'hémodilution qui peut être responsable d'un certain nombre de complications. Il est démontré qu'un hémocrite trop bas lors d'une CEC est responsable de dysfonctions d'organes en postopératoire, particulièrement au niveau rénal. De plus, l'hémodilution est également responsable d'une coagulopathie qui peut rendre l'hémostase chirurgicale compliquée et être responsable d'une morbidité non négligeable.

Il est également démontré que la qualité du soluté de remplissage utilisé lors de la CEC est responsable d'une certaine morbidité. En effet, on peut observer une même majoration de l'œdème interstitiel lors de l'emploi de solutés de remplissage cristalloïdes. Ainsi, cet œdème interstitiel peut être responsable au niveau pulmonaire d'un abaissement du rapport PaO₂/FiO₂ qui reflète la dysfonction de l'organe qui ne peut assurer une hématose correcte.

c) Ischémie-reperfusion : médiation humorale

Au cours de la reperfusion, le myocarde sécrète un grand nombre de cytokines et de médiateurs qui vont participer à l'établissement du cercle vicieux responsable des lésions observées au niveau cardiomyocytaire. Ces médiateurs, relargués dans la circulation générale, peuvent potentiellement avoir des effets néfastes à distance au niveau des autres organes. Il est toutefois difficile de distinguer les lésions liées à la circulation extracorporelle et les lésions induites par le relargage des médiateurs par le myocarde. Peu de travaux ont étudié ces conséquences systémiques du relargage de cytokines ou de substances toxiques dans la circulation générale après arrêt cardioplégique.

Le TNF-alpha est, par exemple, sécrété de manière très importante par le myocarde au cours de l'ischémie-reperfusion⁴². Cette sécrétion vient se surajouter à la sécrétion de TNF liée à la circulation extracorporelle²⁵⁹. Les conséquences délétères clairement établies de taux élevés de TNF-alpha peuvent permettre de postuler qu'une limitation de ce relargage de TNF dans le sang par le myocarde pourrait avoir un rôle bénéfique.

L'action locale des radicaux libres au niveau myocardique est clairement établie et fait partie d'un des mécanismes clés des lésions d'ischémie-reperfusion⁴⁸. Le passage dans la circulation systémique de ces radicaux libres peut potentiellement également entraîner des lésions au niveau périphérique, dans des organes déjà fragilisés par les perturbations engendrées par la CEC.

L'apoptose est également une voie de mort cellulaire fortement impliquée dans les lésions d'ischémie-reperfusion. L'activation de différentes voies de signalisation comme la voie des caspases est responsable de la mort cellulaire d'un grand nombre de cardiomyocytes⁵⁹. On peut s'interroger sur l'effet périphérique du relargage de médiateurs pro-apoptotiques dans la circulation générale lors de la reperfusion. En effet, sur le terrain excessivement inflammatoire post-CEC, les médiateurs peuvent potentiellement induire l'apoptose de cellules d'organes différents.

Toutes ces considérations étant difficiles voire impossibles à démontrer au niveau clinique, l'expérimentation permettrait d'affirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'une action néfaste systémique du relargage des médiateurs impliqués dans le syndrome d'ischémie-reperfusion myocardique. D'un point de vue pratique, un moyen de minimiser ces conséquences néfastes potentielles est la récupération dans le *Cell Saver* (Cf chapitre IV.D.2.b) de la cardioplégie afin d'éliminer le volume supplémentaire et d'éliminer une partie des médiateurs pro-inflammatoires cardiopresseurs ou pro-apoptotiques.

2. Moyens de limiter les conséquences systémiques

Deux techniques sont principalement utilisées pour tenter de limiter les potentielles conséquences systémiques de la cardioplégie : l'hémofiltration et la récupération directe de la cardioplégie.

a) Hémofiltration per-opératoire :

L'hémofiltration est une technique d'épuration extra-rénale largement employée dans le domaine de l'anesthésie-réanimation, en particulier dans les chocs septiques. Elle permet la récupération à travers une membrane eau et de composés de faibles poids moléculaires. C'est une technique qui est parfois employée au cours d'une chirurgie cardiaque. Le principal inconvénient est qu'elle a un pouvoir d'épuration inférieur à l'hémodialyse qui s'effectue par

diffusion. Toutefois, l'hémodialyse est difficilement applicable en salle d'opération étant donné la durée des interventions.

Lors de l'emploi d'une grande quantité de solutés cristalloïdes, l'hémofiltration va permettre de récupérer une partie du volume du priming et de la cardioplégie. Cette utilisation permet ainsi d'éviter une hémodilution excessive et un maintien de la pression oncotique du plasma.

L'utilisation de cardioplégie sanguine, où de faibles volumes sont injectés afin d'obtenir l'arrêt cardioplégique, limite le volume que l'on peut récupérer par hémofiltration et, de ce fait, limite ainsi la quantité de médiateurs potentiellement récupérables.

L'hémofiltration peut donc être un outil utile en chirurgie cardiaque mais semble plus adaptée à la problématique des cardioplégies cristalloïdes.

b) Récupération

La technique la plus efficace afin d'éviter les complications d'un retour du liquide de cardioplégie dans la circulation générale est de la récupérer directement après son passage myocardique (au niveau du sinus coronaire ou de l'oreillette droite lors d'une cardioplégie antérograde ou au niveau de la racine de l'aorte, lors d'une cardioplégie rétrograde) par une aspiration de type *Cell Saver*. Cette technique permet donc d'éliminer la quasi-totalité du volume de cardioplégie associée aux médiateurs libérés par le myocarde et potentiellement délétères, tout en récupérant les globules rouges.

Lors de l'administration d'une cardioplégie cristalloïde, cette récupération va permettre d'éviter l'hémodilution liée aux quantités de liquide injecté et ainsi diminuer ses conséquences directes.

Chez le patient insuffisant rénal, cette stratégie permet également de limiter le risque d'hyperkaliémie liée à la quantité de potassium élevée apportée par les cardioplégies hyperkaliémiques.

Cette stratégie peut s'avérer utile dans le cas de patient fragile de minimiser les effets systémiques de la cardioplégie. On peut également supposer que le fait d'éliminer des médiateurs du syndrome d'ischémie-reperfusion permette également de limiter une atteinte des autres organes qui sont déjà la cible de perturbations liées à l'utilisation de la CEC.

E. Reperfusion sanguine chaude

Dans la physiopathologie du syndrome d'ischémie-reperfusion, la reperfusion est souvent décrite comme un « coup de grâce ». En effet, la période d'ischémie peut être comparée à un chaos métabolique où le fonctionnement cellulaire est perturbé dans sa globalité. La reperfusion ne va faire qu'amplifier et accélérer les dommages liés à l'ischémie.

Lors du syndrome d'ischémie-reperfusion, une partie des myocytes va évoluer inexorablement vers la nécrose alors qu'une partie peut encore récupérer.

A partir de ce concept, la théorie de la reperfusion contrôlée a été développée. L'idée se base sur le principe qu'une reperfusion de sang « améliorée » peut faire basculer les myocytes encore viables vers la récupération et non vers la nécrose ou l'apoptose²⁴⁹.

Pour lutter contre le syndrome d'ischémie-reperfusion, deux voies sont possibles : la première étant de diminuer au maximum les conséquences de l'ischémie et la deuxième étant d'essayer de diminuer celles de la reperfusion sanguine. La lutte contre l'ischémie est réalisée grâce à l'obtention de l'arrêt électromécanique du cœur plus ou moins associé à l'hypothermie. Le contrôle de la qualité de la reperfusion est une voie qui n'est pas utilisée par tous les centres

de chirurgie cardiaque. Les résultats expérimentaux ont démontré que le temps d'ischémie n'était plus le principal facteur de lésions myocardiques lors de l'emploi d'une reperfusion contrôlée.

Une lutte efficace contre le syndrome de reperfusion passe par la compréhension de la physiopathologie de l'établissement de ces lésions.

L'utilisation de fortes doses de magnésium qui va lutter contre l'entrée de calcium dans la cellule, l'utilisation de bloqueurs des canaux calciques ou encore l'utilisation d'agents hyper polarisants permettant de laisser à l'état fermé les canaux calciques lents peuvent être utilisés pour lutter contre la surcharge calcique²⁶⁰.

La lutte contre l'œdème intracellulaire, qui va perturber le fonctionnement et les échanges de la cellule, est également une cible importante. En effet, cet œdème est impliqué notamment dans le phénomène de No-Reflow responsable d'un défaut de perfusion des territoires distaux, entraînant une perte de fonction ventriculaire voire une nécrose myocardique.

La régulation de l'équilibre acido-basique doit être la plus efficace possible afin de permettre un fonctionnement cellulaire normal. En effet, l'acidose est responsable de modifications du rendement et du fonctionnement des enzymes intracellulaires. Une surcharge en protons cytosoliques va favoriser l'œdème via l'échangeur Na/H⁺ en majorant la surcharge sodique.

Une autre cible est la lutte contre le syndrome inflammatoire. L'accumulation de polynucléaires neutrophiles activés est responsable de lésions endothéliales, de relargages de radicaux libres ainsi que d'occlusions coronaires distales. Il a par exemple été démontré qu'une reperfusion contrôlée avec filtrage des polynucléaires permettait d'améliorer la récupération de fonction ventriculaire²⁶¹.

Le stress oxydatif est également fortement impliqué le mécanisme lésionnel lors de la reperfusion. Différents moyens d'actions sont disponibles : l'utilisation de *scavengers* des radicaux libres permettant de capter et d'éliminer un certain nombre de radicaux libres mais également un contrôle strict de la pression partielle en oxygène afin d'apporter de l'oxygène nécessaire au fonctionnement du métabolisme aérobie. En effet, en cas de surcharge en oxygène, il va y avoir une accélération de formation de radicaux libres dérivés de l'oxygène dont nous avons vu plus haut les conséquences.

Les contraintes physiques lors de la reperfusion sont également un élément important pour minimiser les lésions endothéliales. En effet, lors de la reperfusion, les dégâts sont déjà en voie de constitution au niveau de la paroi vasculaire. L'administration de la reperfusion à une pression trop élevée sur un endothélium endommagé va majorer les lésions préexistantes et amplifier les dégâts liés au syndrome d'ischémie-reperfusion. De même, le contrôle de la température est un élément important où il faut trouver un équilibre entre la protection apportée par une hypothermie et le meilleur fonctionnement du métabolisme cellulaire en normothermie.

Dans une revue de la littérature, Buckberg décrivait que l'utilisation de la reperfusion contrôlée permettait d'améliorer la fonction myocardique, de diminuer le relargage d'enzymes myocardiques et d'augmenter la tolérance à l'ischémie²⁴⁹. De plus, il constatait une amélioration de la cinétique du septum jusqu'alors considérée comme une complication normale de la cardioplégie et de la chirurgie cardiaque. Il considérait également que la présence d'un symptôme paradoxal était le reflet de la qualité de la cardioprotection.

D'un point de vue clinique, un certain nombre d'études ont démontré que l'utilisation d'une reperfusion contrôlée permet d'améliorer la qualité de la cardioprotection et donc des suites

opératoires avec une récupération de fonctions plus rapide, la moindre utilisation d'inotropes et une amélioration de la mortalité^{260,262}.

L'amélioration de la composition du reperfusate afin de limiter les effets délétères de la reperfusion fait l'objet de travaux s'intéressant à d'autres organes sièges de lésion d'ischémie-reperfusion, notamment le cerveau après arrêt circulatoire, les membres inférieurs après ischémie aiguë. Les premiers résultats laissent aussi entrevoir une diminution des lésions et une récupération de fonction plus importante, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques²⁴⁹.

F. Voies de recherche :

1. Préconditionnement ischémique

a) principes

Le pré-conditionnement ischémique a été décrit pour la première fois par Murry en 1986. Il a observé que des chiens soumis à des brefs épisodes d'ischémie coronaire de quelques minutes avant une ischémie plus longue permettaient de diminuer la taille des infarctus. Il expliquait ce phénomène par un maintien des stocks énergétiques cellulaires et l'activation de voies endogènes cardioprotectives. Ce concept ouvre des perspectives en chirurgie cardiaque où l'ischémie myocardique est établie à un moment donné par le chirurgien lors du clampage aortique, ce qui potentiellement peut permettre d'établir de brefs épisodes d'ischémie avant le clampage « définitif » avec arrêt cardioplégique.

Les travaux expérimentaux de nombreuses équipes se sont efforcés de comprendre les mécanismes de cette cardioprotection accrue apparaissant lors d'un preconditionnement ischémique. La lutte contre les lésions d'ischémie-reperfusion s'effectue dès la phase ischémique par une tolérance accrue puis se poursuit durant la reperfusion.

(1) Tolérance ischémique

(a) Diminution de la conductance membranaire

Le maintien des gradients ioniques transmembranaires est très coûteuse en énergie et contribue à la déplétion de stocks d'ATP durant la phase ischémique. Il a été démontré dans d'autres organes, comme le cerveau, que le preconditionnement ischémique diminuait la conductance membranaire et donc la consommation d'ATP liée aux transports actifs²⁶³.

(b) Limitation de la consommation d'énergie

Le preconditionnement ischémique réduit la demande énergétique cellulaire au cours de l'ischémie²⁶⁴. Des cœurs de chiens preconditionnés *in vivo* consommaient l'ATP plus lentement que les témoins lors des 20 premières minutes d'ischémie soutenue. Bien que le taux de dégradation de ce nucléotide augmentât progressivement dans les deux groupes au fur et à mesure que l'ischémie progressait, le *pool* des nucléotides adényliques était encore supérieur dans le tissu preconditionné à la fin d'une période de 40 minutes²⁶⁵. Il était observé une baisse de la dégradation de l'ATP associée à une diminution de la glycolyse.

A cette diminution du métabolisme, s'associe une amélioration des transferts de l'ATP vers les sites d'utilisation²⁶⁶.

(c) Diminution des troubles électrolytiques

Le preconditionnement ischémique a un effet direct sur le maintien de l'homéostasie ionique intracellulaire et de l'équilibre acide-base à la suite d'une ischémie prolongée. L'accumulation

intracellulaire de Na⁺ et l'acidose étaient évitées dans les hépatocytes de rat préconditionné soumis à une anoxie soutenue²⁶⁷.

(2) Tolérance de la reperfusion

(a) Lutte contre le stress oxydatif

Un certain nombre de travaux ont retrouvé une diminution de la production des radicaux libres après préconditionnement ischémique²⁶⁸.

(b) Préservation de l'intégrité mitochondriale

Les mitochondries jouent un rôle important dans la production d'énergie par phosphorylation oxydative, la création intracellulaire de ROS, l'homéostasie du calcium et la libération de facteurs inducteurs de l'apoptose. Ces fonctions confèrent aux mitochondries un rôle central dans la détermination du devenir cellulaire après un stress²⁶⁹. Les canaux potassiques ATP-dépendants mitochondriaux sont impliqués dans la régulation de l'apoptose induite par le stress oxydatif, jouent un rôle-clé dans la régulation des taux de calcium et d'ATP, et sont donc une cible thérapeutique potentielle¹⁶⁴²⁷⁰. En effet, l'activation des canaux potassiques ATP-dépendants mitochondriaux après préconditionnement ischémique apparaît protectrice^{69,271}.

Un autre mécanisme de protection possible est l'inhibition des pores de transition de perméabilité mitochondriale²⁷². Dans un modèle de coeur de rat perfusé, le préconditionnement ischémique inhibait l'ouverture initiale des mPTP après 30 minutes d'ischémie globale²⁷³.

(c) Réservation de la microcirculation

Le phénomène de *no-reflow* lors de la reperfusion d'un tissu ischémique peut inhiber le retour complet à une perfusion nutritive. Plus de 30 % du lit vasculaire peuvent rester non perfusés, ce qui potentialise encore l'atteinte ischémique. Le gonflement postischémique des cellules endothéliales, la surexpression des molécules d'adhésion, la biodisponibilité réduite du monoxyde d'azote et l'activation des plaquettes et des neutrophiles sont des facteurs contributifs²⁷⁴. Kharbanda et al. ont ainsi démontré la préservation de la fonction endothéliale de vasorégulation dans le muscle squelettique de l'avant-bras humain préconditionné à la suite d'une ischémie par garrot²⁷⁵.

(d) Diminution de l'inflammation

Le préconditionnement ischémique permet une diminution de la réponse inflammatoire après une ischémie. Il a été démontré que le préconditionnement ischémique diminuait la sécrétion de TNF α ²⁷⁶. Il entraîne également une diminution de l'activation et du recrutement des leucocytes²⁷⁵.

Au total, le préconditionnement ischémique améliore la tolérance au syndrome d'ischémie-reperfusion. Ce résultat est obtenu grâce à des actions multiples touchant tous les mécanismes physiopathologiques impliqués : épuisement des réserves énergétiques, dysfonction mitochondriale, stress oxydatif, dysfonction endothéliale, inflammation...

b) Mécanisme d'action

De très nombreux travaux se sont attachés à préciser les voies de signalisation intracellulaire impliquées dans le préconditionnement afin de d'identifier des cibles pharmacologiques pouvant donner lieu au développement de drogues améliorant la cardioprotection²⁷⁷.

Un certains nombres de l'éléments déclencheurs ont été identifiés comme médiateurs déclenchant les voies de signalisation intracellulaire aboutissant à l'effet cardioprotecteur :

l'adénosine, la bradykinine, les opioïdes, ou encore les endocannabinoïdes. Leur action simultanée semble nécessaire pour induire la transduction du signal²⁷⁸.

Plusieurs voies de signalisation ont été incriminées dans les résultats du préconditionnement ischémique. La protéine Kinase C (PKC) semble jouer un rôle clé dans l'élaboration des mécanismes d'activation induits. La phosphorylation et l'activation de la Pi3 Kinase vont entraîner la phosphorylation d'Akt et secondairement de la GSK-3β. Ces mécanismes d'activation de la voie Akt vont alors participer aux modulations du métabolisme énergétique des cardiomyocytes en les protégeant de l'apoptose²⁷⁹. L'implication de la voie GSK-3β peut expliquer les effets multiples du preconditionnement ischémique, celle-ci étant un point de convergence de nombreuses voies de signalisation intracellulaire²⁸⁰.

La difficulté d'étude des voies de signalisation explique les zones d'ombres qui entourent les mécanismes d'action du preconditionnement ischémique.

La découverte d'un preconditionnement « retardé », appelé *Second Window Of preconditioning (SWOP)* dans la littérature, démontre que les mécanismes mis en jeu s'étalent dans le temps rendant leur compréhension plus complexes. Il est, en effet, difficile de faire la part entre les transducteurs des signaux et les effecteurs terminaux²⁷⁸.

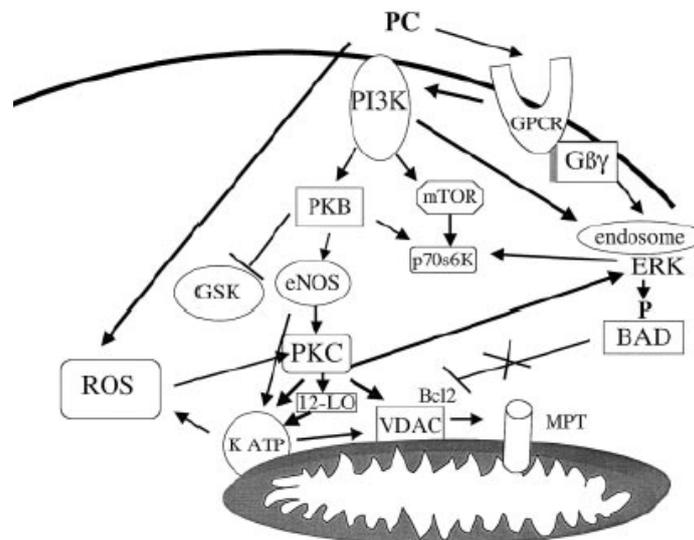


Figure 30 : Les voies d'activation du preconditionnement ischémique (Murphy et al. 2003)

c) Preconditionnement ischémique en clinique

En 1993, Yellon démontrait chez des patients bénéficiant de pontages coronariens que le preconditionnement par des clampages de deux minutes suivis de reperfusion de deux minutes aboutissait à une augmentation des concentrations en ATP dans des biopsies myocardiques réalisées au cours de l'intervention. Ces résultats suggéraient une efficacité de ce preconditionnement ischémique chez l'homme²⁸¹.

Yellon et al. ont ensuite démontré que l'établissement de brefs épisodes d'ischémie dans le territoire de l'artère circonflexe avait les mêmes effets sur la limitation de la taille de l'infarctus provoqué par ligature de l'équivalent canin de l'artère interventriculaire antérieure²⁸². Ces résultats démontrent une capacité d'actions à distance qui ont ouvert la voie à de nombreux travaux ayant démontré qu'un preconditionnement appliqué à différents organes (intestins, reins, muscles squelettiques) était capable d'augmenter la cardioprotection²⁷⁷.

Ces travaux ont permis un passage du préconditionnement ischémique du laboratoire vers le bloc opératoire. L'utilisation d'un brassard à tension permet de réaliser un préconditionnement ischémique par des épisodes brefs d'ischémie du membre supérieur lors de son gonflage.

Un certain nombre d'essais cliniques ont été menés pour évaluer les effets du préconditionnement ischémique chez l'homme. Malgré des problèmes méthodologiques (peu d'essais cliniques randomisés), un effet bénéfique du préconditionnement serait retrouvé²⁸³. Toutefois, la confirmation de ces résultats par des grands essais randomisés s'avère nécessaire avant de pouvoir confirmer l'efficacité du préconditionnement ischémique en pratique clinique²⁸⁴.

Study	Surgical details	Cardiac protection	N	Protocol I/R	Effect
Yellon et al. [23]	Elective CABG	ICCF	14	3'2' (2x) Aortic clamping	Improved myocardial ATP levels.
Perrault et al. [49]	Elective CABG	Warm cardioplegia	20	3'2' (1x) Aortic clamping	Higher CK-MB at operation.
Jenkins et al. [24]	Elective CABG	ICCF	33	3'2' (2x) Aortic clamping	Less troponin-T at 72 h.
Lu et al. [50]	AVR/MVR	Cold crystalloid cardioplegia	30	2'3' (2x) Aortic clamping	Improved myocardial ATP levels, less CK-MB released, improve myocardial contractility.
Cremer et al. [51]	Elective CABG	Cold blood cardioplegia	14	5'10' (2x) Aortic clamping	No difference in CKMB/troponin-T.
Kaukoranta et al. [52]	Elective CABG	Normothermic retrograde cardioplegia	41	5' (1x) Aortic clamping	No difference in CKMB/troponin-T.
Szmagala et al. [53]	Elective CABG	ICCF	56	4'6' (1x) Aortic clamping	Less troponin-T at 1 h.
Wu et al. [54]	Elective CABG	Cold blood cardioplegia	40	2'3' (2x) Aortic clamping	Improved LV function but no difference in trop-I or CKMB.
Wu et al. [55]	Elective CABG	Cold blood cardioplegia	40	2'3' (2x) Aortic clamping	Improved LV function.
Laurikka et al. [56]	Elective CABG	Off-pump	32	2'3' (2x) Aortic clamping	Improved LV function, less trop-I but no difference in CK-MB.
Teoh et al. [25]	Elective CABG	ICCF	30	3'2' (2x) Aortic clamping	Less troponin-T at 72 h.
Wu et al. [57]	Elective CABG	Cold blood cardioplegia	86	2'3' (2x) Aortic clamping	Less VF/VT and lower inotrope score.
Ghosh and Galinanes [58]	Elective CABG	ICCF vs. cold blood cardioplegia vs. Off-pump	120	5'5' (1x) Aortic clamping	Less trop-T only in patients undergoing off-pump surgery.
Wu et al. [59]	Elective CABG	Cold blood cardioplegia	86	2'3' (2x) Aortic clamping	Less heart rate variability.
Codispoti et al. [60]	Elective CABG	ICCF ± hypothermia	104	3'2' (2x) Aortic clamping	Less trop-T only in patients undergoing off-pump surgery.
Ji et al. [61]	Elective CABG	Cold blood cardioplegia	40	2'3' (2x) Aortic clamping	Less trop-I at 6 and 12 h post-surgery.

ICCF, intermittent cross-clamp fibrillation; I/R, ischaemia/reperfusion times referring to the preconditioning protocols; AVR, aortic valve replacement; MVR, mitral valve replacement; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia.

Tableau 4 : Etudes évaluant le préconditionnement ischémique

Study	Patient selection	N	Protocol I/R	Effect
Gunaydin et al. [30]	Adults elective CABG	8	Arm 3'2' (2x) 300 mmHg	No effect on LDH
Cheung et al. [32]	Children with CHD	37	Leg 5'5' (4x) 15 mmHg > SBP	Reduced 30 h Trop-T, improved airway, inotrope
Iliodromitis et al. [35]	Adults elective PCI	41	Both arms 5'5' (3x) 200 mmHg	Increased CK/Trop-I
Hausenloy et al. [33]	Adults elective CABG	58	Arm 5'5' (3x) 200 mmHg	43% Reduced 72 h Trop-T
Ali et al. [34]	Adults elective AAA	82	Legs 10' 200 mmHg	40% Reduced 7 days Trop-I, less renal dysfunction
Hoole et al. [36]	Adults elective PCI	242	Arm 5'5' (3x) 200 mmHg	61% Reduced median Trop-T, less 6 months MACCE

I/R, ischaemia/reperfusion times referring to the preconditioning protocols; MACCE, major adverse cardiac and cerebral events; CHD, congenital heart disease.

Tableau 5 : Etudes évaluant le remote preconditioning

2. Post-conditionnement ischémique

a) Principe

Le post-conditionnement ischémique a été décrit pour la première fois par Zaoh. Le principe étant d'enchaîner de brefs épisodes d'ischémie après le début de la reperfusion succédant un épisode d'ischémie plus long. Les résultats montraient une diminution de la taille de l'infarctus d'environ 30 %²⁸⁵. Cet effet a suscité de nombreux travaux puisqu'il correspond à une situation clinique courante : la revascularisation en phase aigüe d'un infarctus du myocarde.

b) Mécanisme d'action

Un certain nombre de travaux ont démontré que les voies du post-conditionnement se rapprochaient de celles du préconditionnement, en particulier la voie d'Akt.²⁸⁶

L'étude des mécanismes de cette cardioprotection a révélé la mise en jeu de composants de la voie RISK (*Reperfusion Injury Salvage Kinase*) qui semblerait influencer l'ouverture du mPTP. Il a été démontré que l'activation de cette voie par l'insuline, l'atorvastatine ou l'érythropoïétine, diminuait la taille des infarctus, ouvrant ainsi des perspectives thérapeutiques importantes²⁸⁷.

Agents which protect against reperfusion injury by up-regulating the RISK pathway	Receptor	RISK Pathway	
		P13K-Akt	Erk 1/2
Adenosine agonists (A1/A2a/A3 receptor)	G-protein coupled		✓
Bradykinin	G-protein coupled	✓	✓
Cardiotrophin-1 (CT-1)	gp130	✓	✓
Fibroblast growth factor (FGF)	T.K		✓
Insulin	T.K	✓	✓
Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)	T.K	✓	✓
Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)	Ser Thr kinase		✓
Urocortin	T.K	✓	✓
Atorvastatin	n/a	✓	

Figure 31 : Agents impliqués dans le post-conditionnement

Un certain nombre de facteurs de croissance interagissent avec des récepteurs membranaires capables d'activer les voies de cardioprotection endogènes et peuvent donc être potentiellement des cibles thérapeutiques pour limiter les lésions d'ischémie-reperfusion²⁸⁸.

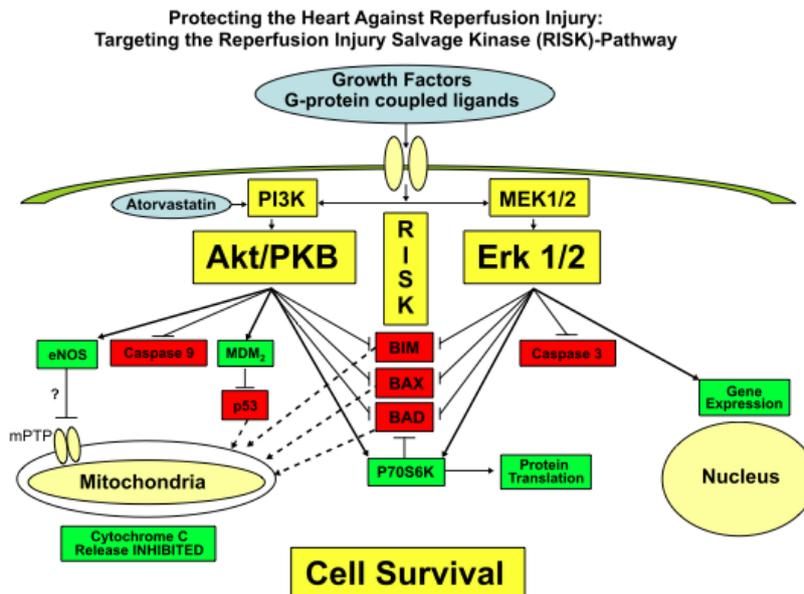


Fig. 4. Hypothetical scheme showing the potential anti-apoptotic mechanisms through which activation of the pro-survival PI3K–Akt and Erk 1/2 kinase cascades, which comprise the RISK pathway, protect the heart against lethal reperfusion-induced injury. Growth factors, G-protein-coupled receptor ligands and atorvastatin administered during the first few minutes of reperfusion initiate cardio-protection by activating the RISK pathway, which then protects against the apoptotic and necrotic components of reperfusion-induced cell death. The scheme portrays the important anti-apoptotic mechanisms that have been implicated in mediating cellular survival associated with the recruitment of these kinase cascades. Signalling through the PI3K–Akt and/or the MEK1/2–Erk 1/2 cascades results in: (1) phosphorylation and inactivation of caspases 3 and 9, which inhibits apoptosis; (2) phosphorylation and inactivation of the pro-apoptotic proteins BIM, BAX, BAD and p53, one consequence of which is to prevent the release of mitochondrial cytochrome *c* in response to an apoptotic stimulus (shown by dashed arrows); (3) phosphorylation and activation of eNOS (endothelial nitric oxide synthase), producing nitric oxide which may protect by inhibiting opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP); (4) phosphorylation and activation of p70S6K which can protect by inactivating BAD or regulating protein translation; and (5) regulating the expression of genes concerned with cellular survival.

Figure 32 : Risk pathway (Hausenloy et al. 2009)

c) En pratique

Bien que l'emploi du post-conditionnement de manière directe ne paraisse pas adapté à une pratique courante en chirurgie cardiaque, la compréhension de ces mécanismes afin de cibler de potentielles molécules capables de majorer la cardioprotection semble utile dans l'optique d'améliorer les cardioplégies²⁸⁹.

Certaines applications cliniques de l'emploi de telles molécules sont en cours d'évaluation. Il a été démontré expérimentalement que la ciclosporine A bloquait l'ouverture du mPTP entraînant ainsi une meilleure tolérance au syndrome d'ischémie-reperfusion²⁹⁰.

Les voies concernant l'adénosine ou la régulation de sa concentration sont également largement étudiées. En effet, les solutés de cardioplégie contenant de l'adénosine sont de plus en plus employés avec des résultats très encourageants. On peut également citer l'utilisation d'un composé permettant d'augmenter la concentration d'adénosine : l'acadésine²⁷⁷. Une grande étude multicentrique randomisée évaluant les effets de l'adjonction d'acadésine aux solutés de cardioplégie est en cours. Le but est d'évaluer l'effet sur la morbi-mortalité, en particulier le décès, l'infarctus per-opératoire ou les accidents vasculaires cérébraux.

La découverte du pré et du post-conditionnement ischémique ouvre donc des perspectives de prise en charge du syndrome d'ischémie-reperfusion venant se surajouter aux techniques de cardioprotection existantes déjà.

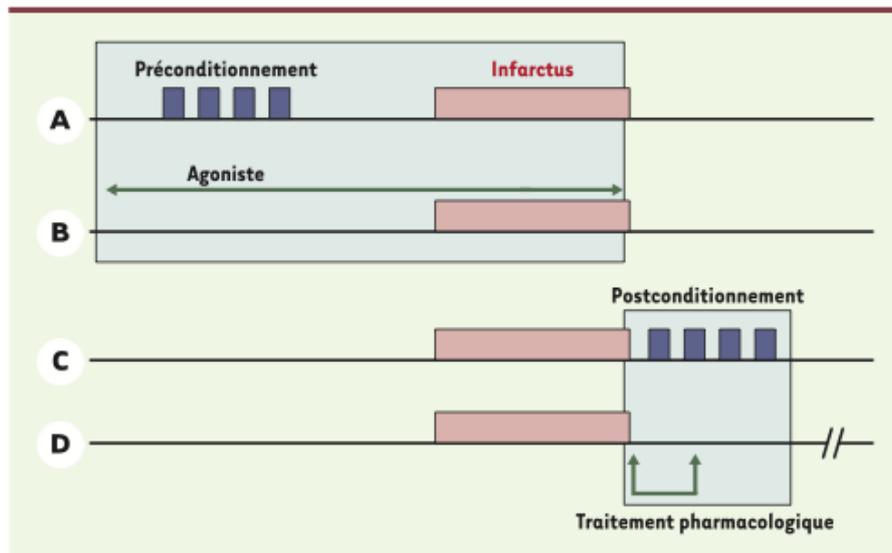


Figure 2. Évolution des stratégies de protection anti-ischémique. La réalisation d'ischémies brèves (préconditionnement, **A**) avant une ischémie plus prolongée s'applique à l'animal de laboratoire, mais n'est pas réalisable chez l'homme. L'administration d'un agent pharmacologique (agoniste, **B**) au long cours, ayant démontré expérimentalement un effet préconditionnant, est réalisable. L'idée est de protéger en permanence le myocarde chez des patients coronariens, de façon à ce qu'ils soient en « état préconditionné » en cas d'infarctus (exemple de l'étude IONA). Une perspective d'avenir consisterait à intervenir au moment de la reperfusion par la réalisation d'ischémie brèves (« postconditionnement », **C**) ou par l'administration d'un traitement pharmacologique protecteur (**D**) au début de la reperfusion.

Figure 33 : évolution de la stratégie de protection anti-ischémique (Argaud et al. 2004)

En effet, ces processus permettent d'exploiter le potentiel de cardioprotection endogène. Les cardioplégies actuelles dans leur immense majorité ont surtout un effet diminuant les conséquences de l'ischémie alors que les phénomènes impliqués dans le pré et le post-conditionnement ischémique permettent de lutter contre les conséquences directes de la reperfusion tout en améliorant la tolérance à l'ischémie. La combinaison de ces deux approches laisse donc présager une amélioration de la cardioprotection des patients de chirurgie cardiaque.

V. Etude clinique :

A. Introduction :

Le service de chirurgie cardiaque du CHU de Bordeaux réalise plus de 1700 CEC par an. Les interventions qui y sont réalisées touchent tout le domaine de la chirurgie cardiaque : chirurgie valvulaire, chirurgie de revascularisation coronaire, chirurgie de l'aorte, chirurgie congénitale, transplantation cardiaque ou encore mise en place d'assistance circulatoire qu'elle soit de courte ou de longue durée.

Les stratégies de cardioplégie employées dans le service sont de trois types : cristalloïde de type Celsior® comme soluté, sang froid auquel est adjoint du CP1B pour obtenir l'arrêt cardioplégique ou sang chaud et CP1B. La voie de délivrance employée dans le service est la voie antérograde intermittente dans la racine de l'aorte ou sélective dans les ostia en fonction du type d'intervention. La cardioplégie rétrograde, qu'elle soit continue intermittente, sanguine ou cristalloïde, est exceptionnellement employée dans le service. Les résultats expérimentaux et cliniques retrouvés dans la littérature comme nous l'avons vu plus haut, laissent entrevoir une supériorité des cardioplégies sanguines par rapport aux cardioplégies cristalloïdes.

Dans le but d'évaluer nos protocoles de cardioplégies, nous avons décidé de réaliser une étude rétrospective portant sur les patients ayant bénéficié de pontages coronariens isolés durant la période s'étendant de janvier 2008 à janvier 2010.

B. Objectif : Comparaison des différentes stratégies de cardioplégie :

La cardioprotection conditionne le pronostic des patients opérés en chirurgie cardiaque. Le but du travail est de comparer nos stratégies de cardioplégie.

L'évolution de la démographie des patients opérés en chirurgie cardiaque laisse présager une évolution vers des interventions réalisées sur des patients présentant de plus en plus de comorbidités nécessitant d'une cardioprotection la plus efficace possible. La connaissance des limites potentielles de nos stratégies peut donc permettre d'optimiser nos prises en charge.

De plus, le Celsior® est une solution cristalloïde développée pour la préservation d'organes et n'a pas été développée et évaluée en tant que soluté de cardioplégie lors d'une chirurgie cardiaque « classique ». Comme beaucoup de solutés de cardioplégie, il n'a pas d'AMM dans cette indication. Il est donc nécessaire de s'interroger sur ces qualités de cardioprotection durant une chirurgie cardiaque conventionnelle.

C. Matériel et méthode :

1. Population étudiée :

Tous les patients opérés de pontages coronaires sous circulation extracorporelle avec clampage aortique et arrêt cardioplégique ont été répertoriés à partir de la base de données utilisée dans le service. Celle-ci est remplie de manière prospective pour chaque patient dès son arrivée au bloc opératoire. Sur la période allant de janvier 2008 à janvier 2010, un total de 705 patients a été identifié. 172 d'entre eux ont bénéficié d'une cardioplégie à base de Celsior®, 294 d'une cardioplégie sang + CP1B normothermique et 251 d'une cardioplégie sang froid à 4°C + CP1B. La voie de délivrance pour tous les patients était une voie antérograde intermittente.

2. Procédure chirurgicale :

Lors de l'emploi d'une cardioplégie sanguine froide ou d'une cardioplégie cristalloïde par Celsior®, une circulation extracorporelle était mise en place. Le drainage veineux était assuré par une simple canule atrio-cave introduite au niveau de l'auricule droit. La canulation artérielle était réalisée au niveau de l'aorte ascendante au pied du tronc artériel brachio-céphalique. L'injection de la cardioplégie était réalisée grâce à une canule de type DLP introduite au niveau de l'aorte ascendante. La décharge ventriculaire gauche était assurée soit par aspiration au niveau de la canule de cardioplégie après la distribution de celle-ci, soit par mise en place d'une canule de drainage introduite dans le ventricule gauche par la veine pulmonaire supérieure droite.

Lors de l'utilisation d'une cardioplégie sanguine chaude, une mini circulation extracorporelle ou MECC était employée avec une technique de canulation similaire.

Les CEC étaient conduites en hémodilution modérée avec une valeur de l'hématocrite supérieure à 25 %, un débit de 2,5 l/minute/m², avec une pression artérielle moyenne entre 50 et 80 mm de mercure. Dans le groupe celsior et cardioplégie sanguine froide, la CEC était conduite en hypothermie générale modérée à 34°C. Le clampage aortique était effectué au moment où la température était stabilisée à 34°C. Le réchauffement était amorcé lors de la confection de la dernière anastomose coronaire distale.

La cardioplégie sanguine était préparée en mélangeant du sang oxygéné avec du CP1B.

3. Critères d'évaluation:

Les paramètres étudiés sont des critères usuels d'évaluation des solutés de cardioplégie retrouvés dans la littérature. Les critères majeurs étudiés sont la mortalité per-opératoire et les infarctus per-opératoires.

Les marqueurs biochimiques de souffrance myocardique sont également comparés : troponine I, CPK-MB et BNP postopératoire. D'autres paramètres reflétant les suites postopératoires mais de manière moins spécifique sont également étudiés : délai d'extubation, séjour en réanimation, usage de catécholamine, rapport PaO₂/FiO₂.

4. Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en moyenne et écart type, et les variables catégorielles sont exprimées en fréquence ou en pourcentage. Les comparaisons sont effectuées au moyen

d'un test de Student pour les variables continues et d'un test de Fischer pour les variables catégorielles.

Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives pour des valeurs de $p < 0,05$.

D. Résultats :

1. Population

D'un point de vue démographique, les trois populations sont comparables (Tableau 6).

Il n'y avait pas de différence significative au niveau de l'âge moyen et sexe.

Il n'y a également pas de différence concernant les facteurs de risques cardiovasculaires et les comorbidités : diabète, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, broncho-pneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale et obésité.

La fonction cardiaque pré-opératoire était également comparable avec des fractions d'éjection autour de 55 % dans les trois groupes. De même, le pourcentage de patients ayant eu un IDM récent est également comparable : 8 % dans le groupe sang froid, 10 % dans le groupe sang chaud et 10 % dans le groupe Celsior®.

Démographie			
(%)	CP1Bf	CP1Bc	Celsior
Hommes	77	81	81
FEVG	55	56	53
Diabète	45	47	48
AOMI	17	19	19
BPCO	10	14	11
IDM RECENT	8	10	10
IRC (créat > 200)	1.7	1.5	1.7
Obésité	24	17	23
			NS

CP1Bf= hypothermique
CP1Bc= normothermique

Tableau 6 : Données démographiques

Au niveau des critères de gravité, les 3 groupes étaient comparables sur les critères suivants : pourcentage d'un infarctus récent, pourcentage de chirurgie en urgence, Euroscore additif et logistique. Au total, la proportion de patients considérés comme à haut risque (Euroscore supérieur à 9) était également comparable avec une fréquence de 14 % dans le groupe CP1B froid, 13 % dans le groupe CP1B chaud et 13 % dans le groupe Celsior® (Tableau 8)

Critères de gravité			
	CP1Bf	CP1Bc	Celsior
Euroscore	4.9±2.5	4.9±3.9	5.1±3.3
Euroscore > 9 (%)	14	13	13
Euroscore Log	5.6±7	5.8±6	5.6±7
Urgence (%)	22	21	20
			NS

Tableau 8 : Critères de gravité

2. Paramètres chirurgicaux :

Le temps de clampage est comparable dans les trois groupes avec 45,7 minutes \pm 10,8 dans le groupe CP1B froid, 52,4 minutes \pm 20,3 dans le groupe CP1B chaud, 47,5 minutes \pm 20,3 minutes dans le groupe Celsior®.

Les temps de CEC sont également comparables : 77,6 \pm 27 dans le groupe CP1B froid, 77,6 \pm 25,4 dans le groupe CP1B chaud et 85,9 \pm 32,8 dans le groupe Celsior®. De même, le nombre de pontages réalisés lors de la procédure est également comparable entre les différents groupes de patients : 2,49 \pm 0,79 dans le groupe CP1B froid, 2,63 \pm 0,8 dans le groupe CP1B chaud, 2,54 \pm 0,8 dans le groupe Celsior® (Figure 34)

Le saignement post-opératoire évalué par le recueil du volume récupéré dans les drains péricardiques et pleuraux n'est pas significativement différents 576ml \pm 356 dans le groupe Celsior®, 506ml \pm 317 dans le groupe sang chaud et 515ml \pm 280 dans le groupe sang froid.

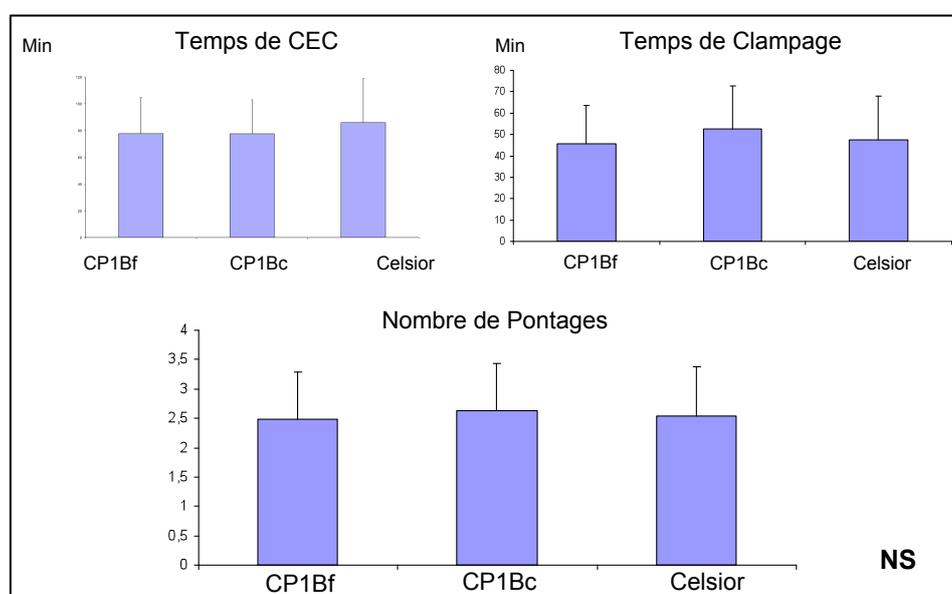


Figure 34 : Paramètres chirurgicaux

Le volume de cardioplégie injectée était significativement plus important dans le groupe Celsior® (1011ml \pm 362) comparé aux groupes sang chaud (21ml \pm 8) et sang froid (20ml \pm 7).

3. Résultats postopératoires :

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la mortalité : 1,19 % dans le groupe sang froid, 1,17% dans le groupe sang chaud et 1,15% dans le groupe Celsior®.

Quatre chocs cardiogéniques ont été recensés : aucun dans le groupe Celsior®, 2 dans le groupe sang chaud et 2 dans le groupe sang froid. Il n'y a pas de différence significative entre ces différents groupes quant à la survenue d'un choc cardiogénique. Parmi les 4 patients, 3 ont été opérés en urgence en phase aigue d'infarctus et l'on peut attribuer un des chocs cardiogéniques à un infarctus per-opératoire.

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les trois groupes sur les marqueurs myocardiques que sont la troponine, les CPK-MB et le BNP postopératoire (Figure 36).

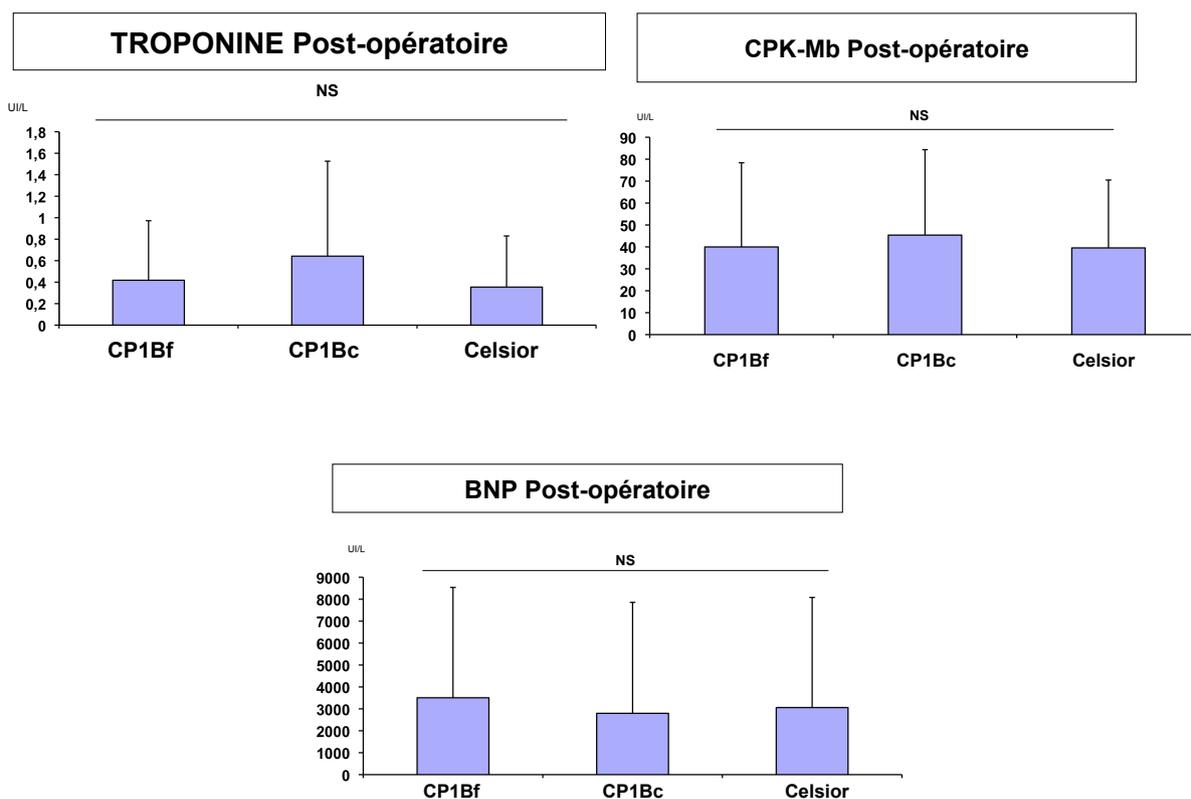


Figure 36 : Enzymes myocardiques

En revanche, on retrouve un certain nombre de différences sur les marqueurs de la fonction pulmonaire. Le délai d'extubation est significativement plus long ($p < 0,01$) dans le groupe Celsior® ($8,2 \text{ heures} \pm 5,9$ vs $5,9 \pm 4,6$ dans le groupe CP1B froid et $4,6 \text{ heures} \pm 4,2$ dans le groupe CP1B chaud). De même, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est significativement inférieur ($p < 0,01$) dans le groupe celsior (306 ± 114 vs 412 ± 160 dans le groupe CP1B froid et 372 ± 141 dans le groupe CP1B chaud) (Figure 38).

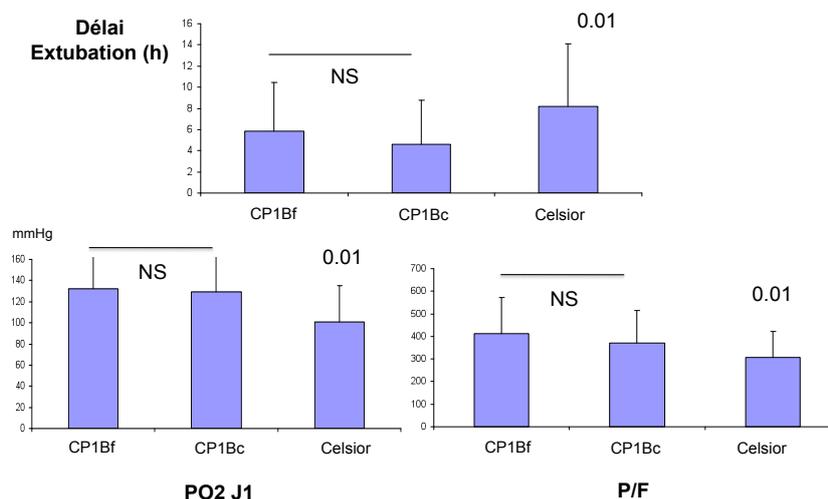


Figure 38 : paramètres respiratoires

La consommation de noradrénaline en postopératoire est également supérieure de manière significative dans le groupe celsior par rapport aux cardioplégies sanguines (6,7 % pour le CP1B froid, 8,2 % pour le CP1B chaud et 16,7 % pour le celsior - $p < 0,01$).

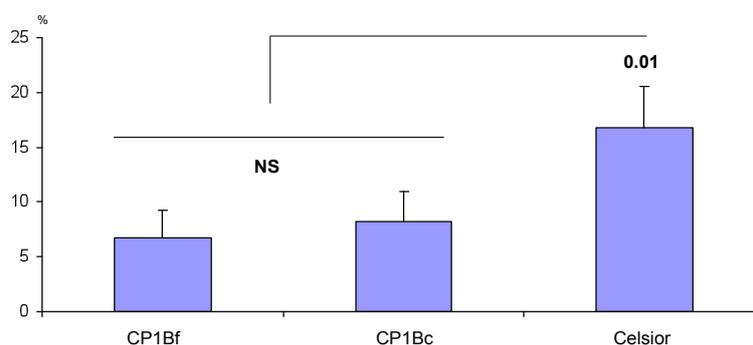


Figure 40 : Consommation de noradrénaline

E. Discussion

La faible mortalité observée dans notre série ne permet pas de dégager la supériorité d'un type de cardioplégie. La principale limite peut être liée aux caractéristiques propres de la population de patients étudiés. En effet, la grande majorité des patients sont considérés comme ayant un risque opératoire faible. De ce fait, le nombre d'évènements n'est pas suffisamment élevé pour pouvoir voir émerger statistiquement une différence en termes de cardioprotection. De même, le peu de patients opérés en urgence ne permet pas de retrouver les résultats observés dans la littérature, notamment la supériorité de la cardioplégie sanguine chaude par rapport aux autres types de cardioplégie. La réalisation d'une étude portant sur les patients à haut risque, notamment opérés en phase aiguë d'infarctus, est à envisager afin d'évaluer les différences potentielles entre les trois stratégies de cardioplégie. En effet, chez les patients à haut risque, le myocarde, comme nous l'avons vu, est beaucoup plus sensible à l'ischémie et se défend moins bien contre les lésions d'ischémie-reperfusion. S'il existe une différence en termes de cardioprotection entre nos trois stratégies, celle-ci devrait être démasquée chez ces patients plus sensibles en termes de cardioplégie.

Concernant les signes biologiques de souffrance myocardique, nos résultats diffèrent de ceux retrouvés dans la littérature. En effet, les taux de marqueurs myocardiques comme la troponine, les CPK-MB et le BNP sont identiques dans les trois groupes. La même critique

concernant la démographie de la population étudiée peut expliquer ces résultats. De plus, les temps de clampage relativement peu élevés peuvent également expliquer ces résultats.

Le Celsior® a une AMM en France pour la préservation des organes, mais pas pour une utilisation comme soluté de cardioplégie. Bien que le laboratoire le produisant ne le préconise pas, ces résultats laissent supposer une non-infériorité par rapport aux solutions sanguines chez le patient à bas risque dans cette utilisation. Une évaluation de son utilisation en tant que soluté de cardioplégie chez le patient à haut risque s'avère néanmoins nécessaire. Les études retrouvées dans la littérature se sont employées à étudier son effet cardioprotecteur dans le cadre d'une transplantation cardiaque. Par définition, le greffon cardiaque est un cœur sain qui doit en théorie être moins sensible au syndrome d'ischémie-reperfusion. Il n'y a aucune donnée concernant l'emploi du Celsior® et myocarde pathologique.

L'augmentation de l'emploi d'amine vasopressive de type noradrénaline dans le groupe Celsior® met en avant un potentiel effet vasculaire de ce dernier. En effet, la quantité moyenne de Celsior® injectée avoisinant le litre de solution cristalloïde, on peut s'interroger sur les conséquences de cette augmentation de volume. L'hémodilution engendrée peut être en partie responsable de cet effet. Il est clairement démontré que le niveau d'hématocrite, lors d'une CEC, conditionne la morbi-mortalité postopératoire. Une hémodilution trop importante peut avoir un effet vasoplégique qui peut expliquer cette nécessité d'emploi plus fréquent de noradrénaline. De plus, l'effet cytotoxique des solutions cristalloïdes peut être responsable d'un relargage plus important de cytokine pro-inflammatoire pouvant engendrer également une vasoplégie. Le glutathion présente également des propriétés vasodilatatrices pouvant nécessiter l'utilisation de noradrénaline²⁹¹. Toutefois, la décision d'emploi de noradrénaline chez un patient est variable d'un intervenant à l'autre. En effet, la décision ne se base pas uniquement sur des critères objectifs et cette variation dans la pratique peut biaiser les résultats.

Le volume important apporté par la cardioplégie au Celsior® peut expliquer les conséquences observées au niveau pulmonaire. En effet, la différence significative observée sur la diminution du rapport PaO₂/FiO₂ peut être causée par une augmentation de l'hémodilution responsable d'un œdème interstitiel aboutissant à des perturbations de l'hématose au niveau pulmonaire. Cette perturbation de l'hématose est probablement la cause de l'augmentation du délai d'extubation observé chez les patients bénéficiant d'une cardioplégie au Celsior®. Toutefois, la décision d'extubation est également une décision variable en fonction des intervenants ou des situations. La décision d'extubation peut être retardée par des critères autres que pulmonaires comme par exemple lors de la persistance d'un saignement postopératoire. De même, les habitudes de l'équipe d'anesthésie-réanimation varient d'un intervenant à l'autre, certains prônant l'extubation sur table alors que d'autres préfèrent attendre quelques heures. Néanmoins, l'association d'une augmentation du délai d'extubation et une diminution du rapport PaO₂/FiO₂ laisse entrevoir les conséquences systémiques potentielles de l'emploi de ce type de cardioplégie.

Le Celsior® semble donc au moins aussi efficace que les cardioplégies sanguines en termes de cardioprotection chez les patients à bas risque opératoire, mais il n'est pas indemne de complications systémiques. D'un point de vue économique, le coût de ce soluté (150€ la pache de Celsior® contre 6€ l'ampoule de CP1B) associé aux surcoûts liés aux complications qu'ils engendrent (séjours en réanimation plus longs, délais d'extubation plus longs, hémofiltration per-opératoire) doit être pris en compte. Au total, l'emploi du Celsior® n'entraîne pas de surmortalité mais est potentiellement vecteur d'une morbidité postopératoire dont il faut tenir compte.

VI. Conclusion et perspectives

Malgré les limites de notre étude clinique, les résultats obtenus s'inscrivent dans la continuité des résultats retrouvés dans la littérature. En effet, la supériorité d'une technique d'une cardioplégie par rapport aux autres est difficile à établir sur des critères forts que sont la mortalité ou l'apparition d'un infarctus per-opératoire. La nécessité évoquée dans certaines publications de comparer des groupes de plusieurs milliers de patients afin de retrouver une différence significative démontre que le bénéfice attendu est peu important si l'on s'intéresse à l'ensemble des patients²⁹². Dans le cas des malades à faible risque (EuroSCORE < 9), quel que soit le type de cardioplégie employée, les mécanismes impliqués dans la cardioprotection et donc la tolérance au syndrome d'ischémie-reperfusion semble suffisamment efficace pour permettre une bonne tolérance de l'arrêt cardioplégique. En revanche, les patients à hauts risques (EuroSCORE > 9) présentent des modifications physiopathologiques liées à leur pathologie et leurs co-morbidités ayant des conséquences directes sur les mécanismes de cardioprotection. En conséquence, la tolérance de leur myocarde à l'ischémie puis à la reperfusion est amoindrie, laissant penser que le bénéfice potentiel de certaines stratégies de cardioplégie puisse apparaître de manière plus franche.

L'évaluation de nos stratégies de cardioplégie au cours d'une étude prospective randomisée chez les patients à hauts risques permettrait d'étudier les capacités de cardioprotection du Celsior®. En effet, comme nous l'avons déjà expliqué, le Celsior® est un soluté de préservation développé pour protéger des cœurs sains que sont les greffons cardiaques¹⁰⁰. Il n'a jamais été étudié, à notre connaissance, en tant que soluté de cardioplégie sur cœur pathologique.

Il est donc nécessaire dans la démarche d'assurance qualité d'évaluer nos stratégies de cardioplégie afin de continuer à améliorer la prise en charge des patients de chirurgie cardiaque. Les recherches expérimentales et cliniques menées pour comprendre les mécanismes physiopathologiques mis en jeu au cours d'un arrêt cardioplégique permettent d'envisager un nombre important d'actions dans le but d'améliorer la cardioprotection.

A l'heure actuelle, Il ne semble pas émerger de solution de cardioplégie parfaite utilisables chez tous les malades, dans toutes les conditions, avec un effet cardioprotecteur maximal. Les travaux de recherches s'intéressant à l'amélioration de la qualité de ces solutés ne démontrent que des gains potentiels peu importants. Le développement des solutions de cardioplégie plus physiologiques, telles que les cardioplégies polarisantes ou hyperpolarisantes, est séduisant du point de vue intellectuel, mais le gain qu'elles apportent en pratique ne leur permet pas encore de supplanter les cardioplégies classiques hyperkaliémiques⁵. La cardioprotection en chirurgie cardiaque ne peut être réduite au simple soluté de cardioplégie employé et à la période per-opératoire.

Durant l'intervention, les différentes armes dont dispose le chirurgien (soluté de cardioplégie, voie de délivrance, température) permettent la mise en place de stratégies variées pouvant s'adapter aux conditions physiopathologiques liées aux patients et aux conditions techniques liées à l'intervention. Le concept d'*Integrated cardioplegia* se base sur la nécessité de proposer une stratégie de cardioplégie qui s'adapte au patient et non l'inverse, en particulier chez le patient à haut risque, en combinant les différentes techniques de cardioplégie

précédemment décrites (voie combinée, délivrance continue, reperfusion sanguine chaude)²⁴⁹. Un élargissement de ce concept aux périodes pré et post-opératoire semble envisageable.

Les nombreux travaux s'intéressant à l'action de divers traitement (statines, IEC, ARAII) sur le syndrome d'ischémie-reperfusion laisse entrevoir la possibilité de proposer une « préparation » à l'intervention dont le but est de rétablir une physiologie myocardique la plus proche de la normale^{228,231,237,238,240,293}.

La découverte du phénomène de pré-conditionnement ischémique et l'étude de ses mécanismes majorent les possibilités d'action avant l'ischémie, particulièrement en chirurgie cardiaque où l'on sait à quel moment va se produire l'ischémie. En effet, il permet d'accroître la cardioprotection « endogène ». De plus, sa simplicité d'utilisation (un brassard à tension) permet d'envisager son utilisation en pratique courante²⁸².

Le post-conditionnement, quant à lui, a ouvert les possibilités d'action après l'ischémie. L'étude de cibles thérapeutiques visant à favoriser celui-ci permet à de nouveaux outils pharmacologiques de voir le jour donnant ainsi une capacité d'intervention supplémentaire²⁷⁷.

Le développement de certaines techniques de monitoring lors de la perfusion de la cardioplégie semble également un élément permettant d'améliorer la prise en charge en identifiant les patients pour laquelle la répartition homogène de la cardioplégie n'est pas réalisée. En effet, la cardioplégie pour être efficace doit perfuser toutes les zones que l'on veut protéger et le fait de s'en assurer en per-opératoire peut permettre d'éviter des défauts de cardioprotection per-opératoire²⁹⁴.

L'amélioration de la protection myocardique au cours d'une chirurgie cardiaque passe donc probablement par une prise en charge globale multidisciplinaire (cardiologues, chirurgiens, anesthésistes réanimateurs) élargie dans le temps. En effet, l'optimisation de la prise en charge à chaque étape laisse présager une amélioration de la cardioprotection, particulièrement chez les patients à haut risque.

VII. Références

1. Le Gallois, J. Expériences sur le principe de la vie, notamment sur le siège de ce principe ; suivies du rapport fait à la première classe de l'Institut sur celles relatives aux mouvements du cœur. (1812).
2. BIGELOW, W., LINDSAY, W. & GREENWOOD, W. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Annals of surgery* **132**, 849-866 (1950).
3. Melrose, D., Dreyer, B., Bentall, H. & Baker, J. ELECTIVE CARDIAC ARREST. *The Lancet* **266**, 21-23 (1955).
4. Bretschneider, H., Hubner, G. & Knoll, D. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *Journal of Cardiovascular Surgery* **16**, 241-260 (1975).
5. Chambers, D.J. & Fallouh, H.B. Cardioplegia and cardiac surgery: Pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacology & Therapeutics* **127**, 41-52 (2010).
6. Wang, J. et al. Does normothermic normokalemic simultaneous antegrade/retrograde perfusion improve myocardial oxygenation and energy metabolism for hypertrophied hearts? *Ann. Thorac. Surg* **83**, 1751-1758 (2007).
7. Cheng, D., Bainbridge, D., Martin, J. & Novick, R. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* **102**, 188-203 (2005).
8. Barandona, L. et al. Off-pump coronary artery bypass surgery in very high-risk patients: Adjustment and preliminary results. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* **7**, 789-793 (2008).
9. Stamou, S. et al. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass versus the conventional approach in high-risk patients. *Annals of Thoracic Surgery* **79**, 552-557 (2005).
10. Masters, C., Reid, S. & Don, M. Glycolysis - New concepts in an old pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry* **76**, 3-14 (1987).
11. Erecinska, M. & Wilson, D. Regulation of cellular energy metabolism. *Journal of Membrane Biology* **70**, 1-14 (1982).
12. Schulz, H. Beta oxidation of fatty acids. *Biochimica et Biophysica Acta - Lipids and Lipid Metabolism* **1081**, 109-120 (1991).
13. Krebs, H. THE INTERMEDIATE METABOLISM OF CARBOHYDRATES. *The Lancet* **230**, 736-738 (1937).
14. Slater, E. The mechanism of the conservation of energy of biological oxidations. *European Journal of Biochemistry* **166**, 489-504 (1987).
15. Ernster, L. & Schatz, G. Mitochondria: A historical review. *Journal of Cell Biology* **91**, (1981).
16. Opie, L. *The heart. Physiology and metabolism*. (New York, 1991).
17. Wong, K. Physiology and pharmacology of hypothermia. *Western Journal of Medicine* **138**, 227-232 (1983).
18. Davies, P. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* **75**, 519-61

- (1995).
19. Furchgott, R. & Zawadzki, J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**, 373-376 (1980).
 20. Palmer, R., Ferrige, A. & Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327**, 524-526 (1987).
 21. Moncada, S., Palmer, R. & Higgs, E. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews* **43**, 109-142 (1991).
 22. Schulz, R., Rassaf, T., Massion, P., Kelm, M. & Balligand, J. Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis. *Pharmacology and Therapeutics* **108**, 225-256 (2005).
 23. Busse, R. et al. EDHF: Bringing the concepts together. *Trends in Pharmacological Sciences* **23**, 374-380 (2002).
 24. Ebnet, K. & Vestweber, D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation: The selectins and the chemokines. *Histochemistry and Cell Biology* **112**, 1-23 (1999).
 25. Hynes, R. Integrins: Versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* **69**, 11-25 (1992).
 26. Issekutz, A., Rowter, D. & Springer, T. Role of ICAM-1 and ICAM-2 and alternate CD11/CD18 ligands in neutrophil transendothelial migration. *Journal of Leukocyte Biology* **65**, 117-126 (1999).
 27. Muller, W. & Randolph, G. Migration of leukocytes across endothelium and beyond: Molecules involved in the transmigration and fate of monocytes. *Journal of Leukocyte Biology* **66**, 698-704 (1999).
 28. Jennings, R. Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *The American Journal of Cardiology* **24**, 753-765 (1969).
 29. Braunwald, E. & Kloner, R. Myocardial reperfusion: A double-edged sword? *Journal of Clinical Investigation* **76**, 1713-1719 (1985).
 30. Wood, J. et al. Biochemical and morphological correlates of acute experimental myocardial ischemia in the dog. IV. Energy mechanisms during very early ischemia. *Circ Res* **44**, 52-61 (1979).
 31. Taegtmeyer, H. & de Villalobos, D. Metabolic support for the postischemic heart. *The Lancet* **345**, 1552-1555 (1995).
 32. Jennings, R. & Reimer, K. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annual Review of Medicine* **42**, 225-246 (1991).
 33. Dennis, S., Gevers, W. & Opie, L. Protons in ischemia: Where do they come from; Where do they go to? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **23**, 1077-1086 (1991).
 34. Rouslin, W. Mitochondrial complexes I, II, III, IV, and V in myocardial ischemia and autolysis. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* **13**, (1983).
 35. Adrogué, H. & Madias, N. Management of life-threatening acid-base disorders (First of Two Parts). *New England Journal of Medicine* **338**, 26-34 (1998).
 36. Carden, D.L. & Granger, D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathol* **190**, 255-266 (2000).
 37. Vandenberg, J., Metcalfe, J. & Grace, A. Mechanisms of pHi recovery after global ischemia in the perfused heart. *Circ Res* **72**, 993-1003 (1993).
 38. Karmazyn, M., Gan, X., Humphreys, R., Yoshida, H. & Kusumoto, K. The myocardial Na⁺-H⁺ exchange: Structure, regulation, and its role in heart disease. *Circulation Research* **85**, 777-786 (1999).
 39. Noma, A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* **305**, 147-148 (1983).
 40. Lemasters, J.J. et al. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common

- mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **1366**, 177-196 (1998).
41. Marber, M., Latchman, D., Walker, J. & Yellon, D. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* **88**, 1264-1272 (1993).
 42. Meldrum, D. Tumor necrosis factor in the heart. *American Journal of Physiology* **274**, (1998).
 43. Hearse, D. Reperfusion of the ischemic myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **9**, 605-616 (1977).
 44. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews* **82**, 47-95 (2002).
 45. Valko, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **39**, 44-84 (2007).
 46. Zweier, J.L. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *Journal of Biological Chemistry* **263**, 1353-1357 (1988).
 47. McCord, J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med* **312**, 159-163 (1985).
 48. Zweier, J. & Talukder, M. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovascular Research* **70**, 181-190 (2006).
 49. Yoshida, T. et al. Glutathione peroxidase knockout mice are susceptible to myocardial ischemia reperfusion injury. *Circulation* **96**, (1997).
 50. Yellon, D. & Hausenloy, D. Myocardial reperfusion injury. *New England Journal of Medicine* **357**, (2007).
 51. Wan, S. et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **112**, 806-811 (1996).
 52. GRANGER, D.N. Ischemia-Reperfusion: Mechanisms of Microvascular Dysfunction and the Influence of Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Microcirculation* **6**, 167-178 (1999).
 53. Garcia-Dorado, D. & Oliveras, J. Myocardial oedema: A preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovascular Research* **27**, 1555-1563 (1993).
 54. Ma, X., Weyrich, A., Lefer, D. & Lefer, A. Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circulation Research* **72**, 403-412 (1993).
 55. Sellke, F., Shafique, T., Ely, D. & Weintraub, R. Coronary endothelial injury after cardiopulmonary bypass and ischemic cardioplegia is mediated by oxygen-derived free radicals. *Circulation* **88**, 395-400 (1993).
 56. Reichek, N. & Parcham-Azad, K. Reperfusion injury putting the genie back in the bottle? *J. Am. Coll. Cardiol* **55**, 1206-1208 (2010).
 57. Gottlieb, R.A., Burlinson, K.O., Kloner, R.A., Babior, B.M. & Engler, R.L. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J. Clin. Invest* **94**, 1621-1628 (1994).
 58. Kajstura, J. et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Laboratory Investigation* **74**, 86-107 (1996).
 59. Fliss, H. & Gattinger, D. Apoptosis in Ischemic and Reperfused Rat Myocardium. *Circ Res* **79**, 949-956 (1996).
 60. Anselmi, A. et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **25**, 304-311 (2004).

61. Chambers, D. & Hearse, D. Developments in cardioprotection: 'Polarized' arrest as an alternative to 'depolarized' arrest. *Annals of Thoracic Surgery* **68**, 1960-1966 (1999).
62. Sloots, K. & Dobson, G. Normokalemic adenosine-lidocaine cardioplegia: Importance of maintaining a polarized myocardium for optimal arrest and reanimation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **139**, 1576-1586 (2010).
63. He, G. & Yang, C. Superiority of hyperpolarizing to depolarizing cardioplegia in protection of coronary endothelial function. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **114**, 643-650 (1997).
64. Ely, S. & Berne, R. Protective effects of adenosine in myocardial ischemia. *Circulation* **85**, 893-904 (1992).
65. Belardinelli, L., Giles, W. & West, A. Ionic mechanisms of adenosine actions in pacemaker cells from rabbit heart. *Journal of Physiology* **405**, 615-633 (1988).
66. Schubert, T., Vetter, H., Owen, P., Reichart, B. & Opie, L. Adenosine cardioplegia. Adenosine versus potassium cardioplegia: Effects on cardiac arrest and postischemic recovery in the isolated rat heart. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **98**, 1057-1065 (1989).
67. Boehm, D. et al. Adenosine cardioplegia: reducing reperfusion injury of the ischaemic myocardium? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **5**, 542-545 (1991).
68. Noma, A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* **305**, 147-148 (1983).
69. Garlid, K.D. et al. Cardioprotective Effect of Diazoxide and Its Interaction With Mitochondrial ATP-Sensitive K⁺ Channels : Possible Mechanism of Cardioprotection. *Circ Res* **81**, 1072-1082 (1997).
70. Lawton, J.S., Sepic, J.D., Allen, C.T., Hsia, P. & Damiano, R.J. Myocardial Protection With Potassium-Channel Openers Is as Effective as St. Thomas' Solution in the Rabbit Heart. *Ann Thorac Surg* **62**, 31-38 (1996).
71. Steensrud, T., Nordhaug, D., Elvenes, O., Korvald, C. & Sørli, D. Superior myocardial protection with nicorandil cardioplegia. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **23**, 670-677 (2003).
72. Tyers, G., Todd, G. & Niebauer, I. Effect of intracoronary tetrodotoxin on recovery of the isolated working rat heart from sixty minutes of ischemia. *Circulation* **50**, 175-180 (1974).
73. Snabaitis, A., Shattock, M. & Chambers, D. Comparison of polarized and depolarized arrest in the isolated rat heart for long-term preservation. *Circulation* **96**, 3148-3156 (1997).
74. Snabaitis, A.K., Shattock, M.J. & Chambers, D.J. LONG-TERM MYOCARDIAL PRESERVATION: EFFECTS OF HYPERKALEMIA, SODIUMCHANNEL, AND Na⁺/K⁺/2Cl⁻ COTRANSPORTINHIBITION ON EXTRACELLULAR POTASSIUM ACCUMULATION DURING HYPOTHERMIC STORAGE. *J Thorac Cardiovasc Surg* **118**, 123-134 (1999).
75. Hearse, D., Stewart, D. & Braimbridge, M. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **75**, 877-885 (1978).
76. Fallouh, H.B. et al. Esmolol cardioplegia: the cellular mechanism of diastolic arrest. *Cardiovascular Research* **87**, 552 -560 (2010).
77. Castellá, M., Buckberg, G.D., Saleh, S., Tan, Z. & Ignarro, L.J. A new role for cardioplegic buffering: should acidosis or calcium accumulation be counteracted to salvage jeopardized hearts? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **126**, 1442-1448 (2003).
78. Kresh, J., Nastala, C. & Bianchi, P. The relative buffering power of cardioplegic solutions. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **93**, 309-311 (1987).

79. Bical, O. et al. Effects of two different crystalloid cardioplegic solutions assessed by myocardial pH, tissue lactate content and energy metabolism. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **10**, 417-421 (1996).
80. Ferreira, R. et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia. *Ann Thorac Surg* **48**, 77-83 (1989).
81. Dunphy, G. et al. The effects of mannitol, albumin, and cardioplegia enhancers on 24-h rat heart preservation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **276**, H1591-1598 (1999).
82. Menaschie, P., Grousset, C., Gauduel, Y., Mouas, C. & Piwnica, A. Prevention of hydroxyl radical formation: A critical concept for improving cardioplegia. Protective effects of deferoxamine. *Circulation* **76**, 180-185 (1987).
83. Nakamura, M. et al. Glutathione reverses endothelial damage from peroxynitrite, the byproduct of nitric oxide degradation, in crystalloid cardioplegia. *Circulation* **102**, (2000).
84. Koch, A. et al. Deferoxamine, the newly developed iron chelator LK-614 and N- α -acetyl-histidine in myocardial protection. *Interact CardioVasc Thorac Surg* **10**, 181-184 (2010).
85. Galinanes, M., Qiu, Y., Ezrin, A. & Hearse, D. PEG-SOD and myocardial protection: Studies in the blood- and crystalloid- perfused rabbit and rat hearts. *Circulation* **86**, 672-682 (1992).
86. Kjellman, U. et al. Addition of α -ketoglutarate to blood cardioplegia improves cardioprotection. *Annals of Thoracic Surgery* **63**, 1625-1634 (1997).
87. Pisarenko, O., Solomatina, E. & Studneva, I. Protective effect of glutamic acid on cardiac function and metabolism during cardioplegia and reperfusion. *Basic Research in Cardiology* **78**, 534-543 (1983).
88. Takeuchi, K. et al. Improved protection of the hypertrophied left ventricle by histidine-containing cardioplegia. *Circulation* **92**, (1995).
89. Demmy, T., Haggerty, S., Boley, T. & Curtis, J. Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation. *Annals of Thoracic Surgery* **57**, 648-651 (1994).
90. Amrani, M., Chester, A., Jayakumar, J., Schyns, C. & Yacoub, M. L-arginine reverses low coronary reflow and enhances postischaemic recovery of cardiac mechanical function. *Cardiovascular Research* **30**, 200-204 (1995).
91. Carrier, M., Perrault, L.P., Fortier, A., Bouchard, D. & Pellerin, M. L-arginine supplemented nondiluted blood cardioplegia: a clinical trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **51**, 283-287 (2010).
92. Koch, A. et al. Myocardial Protection With the Use of L-arginine and N-[α]-acetyl-histidine. *Transplantation Proceedings* **41**, 2592-2594
93. Desrois, M. et al. Limitation of myocardial and endothelial injury of the rat heart graft after preservation with Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMB) solution. *Transplant International* **21**, 276-283 (2008).
94. Carpentier, S., Murawsky, M. & Carpentier, A. Cytotoxicity of cardioplegic solutions: evaluation by tissue culture. *Circulation* **64**, (1981).
95. Buckberg, G. Update on current techniques of myocardial protection. *Annals of Thoracic Surgery* **60**, 805-814 (1995).
96. Velez, D.A. et al. All-Blood (Miniplegia) Versus Dilute Cardioplegia in Experimental Surgical Revascularization of Evolving Infarction. *Circulation* **104**, I-296-302 (2001).
97. Sakai, A. et al. Role of red blood cells in the coronary microcirculation during cold blood cardioplegia. *Cardiovascular Research* **22**, 62-66 (1988).
98. Buckberg, G. A proposed 'solution' to the cardioplegic controversy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **77**, 803-815 (1979).
99. Murphy, C.O., Pan-Chih, Gott, J.P. & Guyton, R.A. Microvascular Reactivity After

- Crystalloid, Cold Blood, and Warm Blood Cardioplegic Arrest. *Ann Thorac Surg* **60**, 1021-1027 (1995).
100. Michel, P., Vial, R., Rodriguez, C. & Ferrera, R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **21**, 1030-1039 (2002).
 101. Menasché, P. et al. Experimental evaluation Celsior®, a new heart preservation solution. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **8**, 207-213 (1994).
 102. Boku, N. et al. A comparative study of cardiac preservation with Celsior or University of Wisconsin solution with or without prior administration of cardioplegia. *J. Heart Lung Transplant* **25**, 219-225 (2006).
 103. Ackemann, J., Gross, W., Mory, M., Schaefer, M. & Gebhard, M. Celsior versus custodiol: early postischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5 degrees C. *Ann. Thorac. Surg* **74**, 522-529 (2002).
 104. Michel, P., Hadour, G., Rodriguez, C., Chiari, P. & Ferrera, R. Evaluation of a new preservative solution for cardiac graft during hypothermia. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **19**, 1089-1097 (2000).
 105. Desrois, M. et al. Comparative effects of celsior and a new cardioplegic solution on function, energy metabolism, and intracellular ph during long-term heart preservation. *Transplantation Proceedings* **34**, 1259-1261 (2002).
 106. Noyez, L. et al. Retrograde versus antegrade delivery of cardioplegic solution in myocardial revascularization: A clinical trial in patients with three-vessel coronary artery disease who underwent myocardial revascularization with extensive use of the internal mammary artery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **105**, 854-863 (1993).
 107. Onorati, F. et al. Does antegrade blood cardioplegia alone provide adequate myocardial protection in patients with left main stem disease? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **126**, 1345-1351 (2003).
 108. Salerno, T. et al. Retrograde continuous warm blood cardioplegia: A new concept in myocardial protection. *Annals of Thoracic Surgery* **51**, 245-247 (1991).
 109. Arom, K., Emery, R., Petersen, R. & Bero, J. Evaluation of 7,000+ patients with two different routes of cardioplegia. *Annals of Thoracic Surgery* **63**, 1619-1624 (1997).
 110. Buckberg, G., Drinkwater, D. & Laks, H. A new technique for delivering antegrade/retrograde blood cardioplegia without right heart isolation. *Eur J Cardiothorac Surg* **4**, 163-167 (1990).
 111. Fabiani, J.N., Deloche, A., Swanson, J. & Carpentier, A. Retrograde cardioplegia through the right atrium. *Ann. Thorac. Surg* **41**, 101-102 (1986).
 112. Allen, B.S. et al. Retrograde cardioplegia does not adequately perfuse the right ventricle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* **109**, 1116-1124; discussion 1124-1126 (1995).
 113. Menasché, P. et al. Metabolic and functional evidence that retrograde warm blood cardioplegia does not injure the right ventricle in human beings. *Circulation* **90**, (1994).
 114. Ruengsakulrach, P. & Buxton, B.F. Anatomic and hemodynamic considerations influencing the efficiency of retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* **71**, 1389-1395 (2001).
 115. Partington, M., Acar, C., Buckberg, G. & Julia, P. Studies of retrograde cardioplegia. II. Advantages of antegrade/retrograde cardioplegia to optimize distribution in jeopardized myocardium. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **97**, 613-622 (1989).
 116. Shirai, T. et al. ANTEGRADE AND RETROGRADE CARDIOPLEGIA: ALTERNATE OR SIMULTANEOUS? *J Thorac Cardiovasc Surg* **112**, 787-796 (1996).
 117. Avery, M., Ybarra, J. & Estrello, R. Effects of varied cardioplegic perfusion pressure on myocardial preservation with critical coronary stenosis. *Annals of Thoracic Surgery* **40**,

- 469-474 (1985).
118. Molina, J. et al. Physical and mechanical effects of cardioplegic injection on flow distribution and myocardial damage in hearts with normal coronary arteries. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **97**, 870-877 (1989).
 119. Aldea, G. et al. Heterogeneous delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **99**, 345-353 (1990).
 120. Katayama, O. et al. Effect of cardioplegia infusion pressure on coronary artery endothelium and cardiac mechanical function. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **11**, 751-762 (1997).
 121. Rao, V. et al. Optimal flow rates for integrated cardioplegia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **115**, 226-235 (1998).
 122. Hale, S.L., Dae, M.W. & Kloner, R.A. Hypothermia during reperfusion limits 'no-reflow' injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research* **59**, 715 -722 (2003).
 123. Shao, Z. et al. Therapeutic hypothermia cardioprotection via Akt- and nitric oxide-mediated attenuation of mitochondrial oxidants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **298**, H2164-2173 (2010).
 124. Lahorra, J.A. et al. Rapid Cooling Contracture With Cold Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* **63**, 1353-1360 (1997).
 125. Kevelaitis, E., Nyborg, N.C.B. & Menasché, P. Coronary endothelial dysfunction of isolated hearts subjected to prolonged cold storage: patterns and contributing factors. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **18**, 239-247 (1999).
 126. Le Deist, F. et al. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion: A clinical study. *Circulation* **92**, (1995).
 127. Landymore, R. et al. Influence of systemic hypothermia on systolic and diastolic functional recovery after continuous warm antegrade blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* **8**, 493-498 (1994).
 128. Yau, T. et al. Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **105**, 833-844 (1993).
 129. Brown, W. et al. Warm blood cardioplegia: Superior protection after acute myocardial ischemia. *Annals of Thoracic Surgery* **55**, 32-42 (1993).
 130. Mauney, M.C. & Kron, I.L. The Physiologic Basis of Warm Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* **60**, 819-823 (1995).
 131. Rosenkranz, E., Buckberg, G., Laks, H. & Mulder, D. Warm induction of cardioplegia with glutamate-enriched blood in coronary patients with cardiogenic shock who are dependent on inotropic drugs and intra-aortic balloon support. Initial experience and operative strategy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **86**, 507-518 (1983).
 132. Teoh, K., Christakis, G. & Weisel, R. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **91**, 888-895 (1986).
 133. Mezzetti, A. et al. Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium, , , *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **109**, 787-795 (1995).
 134. Misare, B., Krukenkamp, I., Lazer, Z. & Levitsky, S. Recovery of postischemic contractile function is depressed by antegrade warm continuous blood cardioplegia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **105**, 37-44 (1993).
 135. Hayashida, N. et al. The optimal cardioplegic temperature. *Annals of Thoracic Surgery* **58**, 961-971 (1994).
 136. Martin, T. et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia:

- Myocardial benefit and neurologic threat. *Annals of Thoracic Surgery* **57**, 298-304 (1994).
137. The Warm Heart Investigators Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *The Lancet* **343**, 559-563 (1994).
 138. Christakis, G. et al. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Annals of Thoracic Surgery* **54**, 449-459 (1992).
 139. Hayashida, N. et al. Tepid Antegrade and Retrograde Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* **59**, 723-729 (1995).
 140. DeFoe, G. et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic Surgery* **71**, 769-776 (2001).
 141. Yau, T. et al. Optimal delivery of blood cardioplegia. *Circulation* **84**, (1991).
 142. Roberts, A.J. Cardioplegic additives : the importance of optimization of dose. *Myocardial protection in cardiac surgery* 321 (1987).
 143. Guru, V., Omura, J., Alghamdi, A., Weisel, R. & Fremes, S. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation* **114**, (2006).
 144. Calafiore, A.M. et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg* **59**, 398-402 (1995).
 145. Pöling, J. et al. Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis during bypass surgery with cold blood- or Calafiore cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* **30**, 597-603 (2006).
 146. Adams, J.E. et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* **88**, 101-106 (1993).
 147. Ohman, E.M. et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N. Engl. J. Med* **335**, 1333-1341 (1996).
 148. Jaffe, A.S., Babuin, L. & Apple, F.S. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J. Am. Coll. Cardiol* **48**, 1-11 (2006).
 149. Antman, E.M. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med* **335**, 1342-1349 (1996).
 150. Neshar, N. et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann. Thorac. Surg* **85**, 1348-1354 (2008).
 151. Bonnefoy, E. et al. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest* **114**, 482-486 (1998).
 152. Adams, J.E., Abendschein, D.R. & Jaffe, A.S. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* **88**, 750-763 (1993).
 153. Maisel, A.S. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med* **347**, 161-167 (2002).
 154. de Lemos, J.A. et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* **345**, 1014-1021 (2001).
 155. Georges, A. et al. Changes in type B natriuretic peptide (BNP) concentrations during cardiac valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* **25**, 941-945 (2004).
 156. Sabatine, M. et al. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. *Circulation* **112**, 3868-3875 (2005).
 157. Reant, P. et al. Experimental Validation of Circumferential, Longitudinal, and Radial 2-Dimensional Strain During Dobutamine Stress Echocardiography in Ischemic Conditions. *Journal of the American College of Cardiology* **51**, 149-157 (2008).
 158. Zaroff, J. et al. The relationship between immediate outcome after cardiac surgery, homogeneous cardioplegia delivery, and ejection fraction. *Chest* **106**, 38-45 (1994).
 159. Hendel, R.C. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic

- Resonance Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* **48**, 1475-1497 (2006).
160. Garot, J., Ohanessian, A. & Hovasse, T. IRM et scanner cardiaque dans la cardiopathie ischémique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* **57**, 359-364 (2008).
 161. Antman, E. et al. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *Journal of the American College of Cardiology* **36**, 959-969 (2000).
 162. Braunwald, E. & Kloner, R. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* **66**, 1146-1149 (1982).
 163. Te Velthuis, H. et al. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **110**, 1663-1669 (1995).
 164. Akao, M., Ohler, A., O'Rourke, B. & Marban, E. Mitochondrial ATP-Sensitive Potassium Channels Inhibit Apoptosis Induced by Oxidative Stress in Cardiac Cells. *Circ Res* **88**, 1267-1275 (2001).
 165. Bolli, R. Myocardial 'stunning' in man. *Circulation* **86**, 1671-1691 (1992).
 166. Jacob, S., Kallikourdis, A., Sellke, F. & Dunning, J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* **7**, 491-498 (2008).
 167. Øvrum, E. et al. Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* **128**, 860-865 (2004).
 168. Rinne, T., Pehkonen, E., Kaukinen, S. & Tarkka, M. Comparison of cardioprotection with crystalloid and blood cardioplegia in CABG patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth* **7**, 679-683 (1993).
 169. Isomura, T., Hisatomi, K., Sato, T., Hayashida, N. & Ohishi, K. Interrupted warm blood cardioplegia for coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* **9**, 133-138 (1995).
 170. Christakis, G.T. et al. Reducing the risk of urgent revascularization for unstable angina: a randomized clinical trial. *J. Vasc. Surg* **3**, 764-772 (1986).
 171. Øvrum, E. et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomised study of 345 aortic valve patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **In Press, Corrected Proof**,
 172. Braathen, B. & Tønnessen, T. Cold blood cardioplegia reduces the increase in cardiac enzyme levels compared with cold crystalloid cardioplegia in patients undergoing aortic valve replacement for isolated aortic stenosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **139**, 874-880 (2010).
 173. Fallouh, H.B. & Chambers, D.J. Is blood versus crystalloid cardioplegia relevant? Significantly improved protection may require new cardioplegic concepts! *Interact CardioVasc Thorac Surg* **7**, 1162-1163 (2008).
 174. Lichtenstein, S.V., El Dalati, H., Panos, A. & Slutsky, A.S. LONG CROSS-CLAMP TIME WITH WARM HEART SURGERY. *The Lancet* **333**, 1443 (1989).
 175. Ko, W. et al. Ischemic tolerance of the arrested heart during warm cardioplegia. *Eur J*

- Cardiothorac Surg* **7**, 295-299 (1993).
176. Landymore, R., Marble, A. & Fris, J. Effect of intermittent delivery of warm blood cardioplegia on myocardial recovery. *Ann Thorac Surg* **57**, 1267-1272 (1994).
 177. Fan, Y., Zhang, A., Xiao, Y., Weng, Y. & Hetzer, R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* **37**, 912-919 (2010).
 178. Femes, S.E. et al. Late Results of the Warm Heart Trial : The Influence of Nonfatal Cardiac Events on Late Survival. *Circulation* **102**, III-339-345 (2000).
 179. Mohammed, A.A. et al. Prospective, Comprehensive Assessment of Cardiac Troponin T Testing After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* **120**, 843-850 (2009).
 180. Partington, M. et al. Studies of retrograde cardioplegia. I. Capillary blood flow distribution to myocardium supplied by open and occluded arteries. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **97**, 605-612 (1989).
 181. Aronson, S. et al. Myocardial distribution of cardioplegic solution after retrograde delivery in patients undergoing cardiac surgical procedures. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **105**, 214-221 (1993).
 182. Zaroff, J. et al. The Relationship Between Immediate Outcome After Cardiac Surgery, Homogeneous Cardioplegia Delivery, and Ejection Fraction. *Chest* **106**, 38 -45 (1994).
 183. Menasche, P., Subayi, J. & Piwnica, A. Retrograde coronary sinus cardioplegia for aortic valve operations: A clinical report on 500 patients. *Annals of Thoracic Surgery* **49**, 556-564 (1990).
 184. Yau, T. et al. Which techniques of cardioplegia prevent ischemia? *Annals of Thoracic Surgery* **56**, 1020-1028 (1993).
 185. Chocron, S. et al. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin I release. *Annals of Thoracic Surgery* **62**, 481-485 (1996).
 186. Casthely, P.A. et al. Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: A correlative study with three different myocardial protection techniques, , , *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **114**, 254-260 (1997).
 187. Kaul, T.K. et al. CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH AN EJECTION FRACTION OF TWENTY PERCENT OR LESS. *J Thorac Cardiovasc Surg* **111**, 1001-1012 (1996).
 188. Bernhard, D. & Laufer, G. The aging cardiomyocyte: A mini-review. *Gerontology* **54**, 24-31 (2008).
 189. Boengler, K., Schulz, R. & Heusch, G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovascular Research* **83**, 247-261 (2009).
 190. Judge, S. & Leeuwenburgh, C. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* **292**, (2007).
 191. Abete, P. et al. Ischemic threshold and myocardial stunning in the aging heart. *Experimental Gerontology* **34**, 875-884 (1999).
 192. Lusa, A.J. Atherosclerosis. *Nature* **407**, 233-241 (2000).
 193. Tedgui, A. & Mallat, Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol. Rev.* **86**, 515-581 (2006).
 194. Puddu, P., Puddu, G.M., Cravero, E., De Pascalis, S. & Muscari, A. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis. *J Biomed Sci* **16**, 112-112
 195. Kannel, W. & McGee, D. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* **59**, 8-13 (1979).
 196. De Vriese, A., Verbeuren, T., Van De Voorde, J., Lameire, N. & Vanhoutte, P. Endothelial dysfunction in diabetes. *British Journal of Pharmacology* **130**, 963-974 (2000).

197. Beckman, J., Creager, M. & Libby, P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management. *Journal of the American Medical Association* **287**, 2570-2581 (2002).
198. Boodhwani, M. et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes. *Circulation* **116**, (2007).
199. Lee, T. & Chou, T. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **88**, 531-537 (2003).
200. Schwartzkopff, B. et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* **88**, 993-1003 (1993).
201. Wangler, R., Peters, K., Marcus, M. & Tomanek, R. Effects of duration and severity of arterial hypertension and cardiac hypertrophy on coronary vasodilator reserve. *Circulation Research* **51**, 10-18 (1982).
202. Weber, K., Sun, Y. & Guarda, E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension* **23**, 869-877 (1994).
203. Frohlich, E. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* **34**, 782-789 (1999).
204. Levin, A. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *American Journal of Kidney Diseases* **34**, 125-134 (1999).
205. Landray, M. et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Platelet Activation in Patients with Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. *American Journal of Kidney Diseases* **43**, 244-253 (2004).
206. Goodman, W.G. et al. Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* **342**, 1478-1483 (2000).
207. Ronco, C., Haapio, M., House, A.A., Anavekar, N. & Bellomo, R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* **52**, 1527-1539 (2008).
208. Jacobson, S., Egberg, N., Hylander, B. & Lundahl, J. Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. *American Journal of Nephrology* **22**, 42-47 (2002).
209. Lopaschuk, G.D. & Stanley, W.C. Glucose Metabolism in the Ischemic Heart. *Circulation* **95**, 313-315 (1997).
210. Vanoverschelde, J. et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* **87**, 1513-1523 (1993).
211. Turer, A.T. et al. Metabolomic Profiling Reveals Distinct Patterns of Myocardial Substrate Use in Humans With Coronary Artery Disease or Left Ventricular Dysfunction During Surgical Ischemia/Reperfusion. *Circulation* **119**, 1736-1746 (2009).
212. Ausma, J. et al. Chronic ischemic viable myocardium in man: Aspects of dedifferentiation. *Cardiovascular Pathology* **4**, 29-37
213. Capasso, J. et al. Chronic nonocclusive coronary artery constriction impairs ventricular function, myocardial structure, and cardiac contractile protein enzyme activity in rats. *Circulation Research* **70**, 148-162 (1992).
214. Friehs, I. & Del Nido, P. Increased susceptibility of hypertrophied hearts to ischemic injury. *Annals of Thoracic Surgery* **75**, (2003).
215. Sink, J., Pellom, G. & Currie, W. Response of hypertrophied myocardium to ischemia. Correlation with biochemical and physiological parameters. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **81**, 865-872 (1981).
216. Zhang, J. et al. Bioenergetic abnormalities associated with severe left ventricular hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation* **92**, 993-1003 (1993).

217. Weber, K. & Brilla, C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* **83**, 1849-1865 (1991).
218. Scolletta, S. et al. NT-proBNP changes, oxidative stress, and energy status of hypertrophic myocardium following ischemia/reperfusion injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **61**, 160-166 (2007).
219. Ho, K., Pinsky, J., Kannel, W. & Levy, D. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *Journal of the American College of Cardiology* **22**, (1993).
220. Neubauer, S. The failing heart - An engine out of fuel. *New England Journal of Medicine* **356**, 1140-1151 (2007).
221. Stanley, W.C., Recchia, F.A. & Lopaschuk, G.D. Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiol. Rev.* **85**, 1093-1129 (2005).
222. Meyer, M. et al. Phospholamban-to-SERCA2 ratio controls the force-frequency relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **276**, H779-785 (1999).
223. Dally, S., Corvazier, E., Bredoux, R., Bobe, R. & Enouf, J. Multiple and diverse coexpression, location, and regulation of additional SERCA2 and SERCA3 isoforms in nonfailing and failing human heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **48**, 633-644 (2010).
224. Talukder, M.A.H. et al. Is reduced SERCA2a expression detrimental or beneficial to postischemic cardiac function and injury? Evidence from heterozygous SERCA2a knockout mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* **294**, H1426-1434 (2008).
225. Cimochoowski, G.E., Harostock, M.D. & Foldes, P.J. Minimal operative mortality in patients undergoing coronary artery bypass with significant left ventricular dysfunction by maximization of metabolic and mechanical support, , *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **113**, 655-666 (1997).
226. 2009 WRITING GROUP TO REVIEW NEW EVIDENCE AND UPDATE THE 2005 GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WRITING ON BEHALF OF THE 2005 HEART FAILURE WRITING COMMITTEE et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* **119**, 1977-2016 (2009).
227. Antman, E.M. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* **117**, 296-329 (2007).
228. Kalaycioglu, S., Sinci, V., Imren, Y. & Öz, E. Metoprolol prevents ischemia-reperfusion injury by reducing lipid peroxidation. *Japanese Circulation Journal* **63**, 718-721 (1999).
229. Ma, X. et al. Carvedilol, a new beta adrenoreceptor blocker and free radical scavenger, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **277**, 128-136 (1996).
230. Crome, R., Hearse, D. & Manning, A. Ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias: Beneficial actions of nifedipine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **8**, 1249-1256 (1986).
231. Crenesse, D. et al. Diltiazem reduces apoptosis in rat hepatocytes subjected to warm hypoxia-reoxygenation. *Pharmacology* **65**, 87-95 (2002).

232. Asanuma, H. et al. Nifedipine limits infarct size via NO-dependent mechanisms in dogs. *Basic Research in Cardiology* **96**, 497-505 (2001).
233. Foster, E., DeJong, D., Connelly, C. & Apstein, C. Failure of nifedipine and reperfusion to reduce infarct size relative to region at risk as measured by NADH fluorophotography. *Circulation* **70**, 506-512 (1984).
234. Dzau, V. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* **77**, (1988).
235. Zhu, B. et al. Comparative effects of pretreatment with captopril and losartan on cardiovascular protection in a rat model of ischemia-reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology* **35**, 787-795 (2000).
236. Gurevitch, J. et al. Captopril in cardioplegia and reperfusion: Protective effects on the ischemic heart. *Annals of Thoracic Surgery* **63**, 627-633 (1997).
237. Leva, C. et al. The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: An isolated rat heart model. *Journal of Cardiac Surgery* **21**, 44-49 (2006).
238. Podesser, B. et al. Optimizing ischemia/reperfusion in the failing rat heart - Improved myocardial protection with acute ACE inhibition. *Circulation* **106**, (2002).
239. Anderson, T. et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *New England Journal of Medicine* **332**, 488-493 (1995).
240. Bauer, T. et al. Effect of chronic statin pretreatment on hospital outcome in patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **53**, 132-136 (2009).
241. Liakopoulos, O. et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis of over 30 000 patients. *European Heart Journal* **29**, 1548-1559 (2008).
242. Wilhelmi, M. et al. Massive postoperative rhabdomyolysis following combined CABG/abdominal aortic replacement: A possible association with HMG-CoA reductase inhibitors. *Cardiovascular Drugs and Therapy* **16**, 471-475 (2002).
243. Ikonomidis, I. et al. Increased Proinflammatory Cytokines in Patients With Chronic Stable Angina and Their Reduction By Aspirin. *Circulation* **100**, 793-798 (1999).
244. Weber, C., Erl, W., Pietsch, A. & Weber, P. Aspirin inhibits nuclear factor- κ B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation* **91**, 1914-1917 (1995).
245. Heitzer, T. et al. Clopidogrel Improves Systemic Endothelial Nitric Oxide Bioavailability in Patients With Coronary Artery Disease: Evidence for Antioxidant and Antiinflammatory Effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **26**, 1648-1652 (2006).
246. Kanko, M., Ozden, M., Maral, H. & Acil, C. Effect of clopidogrel on nitric oxide levels in an ischemia reperfusion model. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **48**, 797-801 (2006).
247. Heusch, G. & Schulz, R. Characterization of hibernating and stunned myocardium. *European Heart Journal* **18**, (1997).
248. Elwatidy, A.M. et al. Antegrade crystalloid cardioplegia vs antegrade/retrograde cold and tepid blood cardioplegia in CABG. *Ann Thorac Surg* **68**, 447-453 (1999).
249. Buckberg, G.D. Controlled reperfusion after ischemia may be the unifying recovery denominator. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **140**, 12-18.e2 (2010).
250. Seipelt, R.G. et al. Combined mitral valve and coronary artery surgery: ischemic versus non-ischemic mitral valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg* **20**, 270-275 (2001).
251. Lebon, J. et al. The Endovascular Coronary Sinus Catheter in Minimally Invasive Mitral and Tricuspid Valve Surgery: A Case Series. *Journal of Cardiothoracic and Vascular*

Anesthesia In Press, Corrected Proof,

252. Kaul, T., Fields, B., Wyatt, D., Jones, C. & Kahn, D. Reoperative coronary artery bypass surgery: early and late results and management in 1300 patients. *Journal of Cardiovascular Surgery* **36**, 303-312 (1995).
253. Vistarini, N., Aubert, S., Leprince, P. & Pavie, A. A simplified surgical approach for aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* **36**, 404-406 (2009).
254. Hunt, S. et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *Journal of the American College of Cardiology* **46**, (2005).
255. Stoica, S.C., Goddard, M. & Large, S.R. The endothelium in clinical cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* **73**, 1002-1008 (2002).
256. Charniot, J. et al. Oxidative Stress Implication After Prolonged Storage Donor Heart with Blood Versus Crystalloid Cardioplegia and Reperfusion Versus Static Storage. *Journal of Surgical Research* **160**, 308-314 (2010).
257. Nataf, P. et al. Myocardial protection by blood cardioplegia and warm reperfusion in heart transplantation. *Annals of Thoracic Surgery* **53**, 525-526 (1992).
258. Khalid, L. & Dhakam, S. A review of cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Current Cardiology Reviews* **4**, 34-40 (2008).
259. Casey, L. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Annals of Thoracic Surgery* **56**, (1993).
260. Rudd, D.M. & Dobson, G.P. Early reperfusion with warm, polarizing adenosine-lidocaine cardioplegia improves functional recovery after 6 hours of cold static storage. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery In Press, Corrected Proof*,
261. Sawa, Y. et al. Evaluation of leukocyte-depleted terminal blood cardioplegic solution in patients undergoing elective and emergency coronary artery bypass grafting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **108**, 1125-1131 (1994).
262. Fontan, F. et al. Modifying myocardial management in cardiac surgery: a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* **6**, 127-136 (1992).
263. Stenzel-Poore, M.P. et al. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states. *The Lancet* **362**, 1028-1037 (2003).
264. Jennings, R.B., Sebbag, L., Schwartz, L.M., Crago, M.S. & Reimer, K.A. Metabolism of Preconditioned Myocardium: Effect of Loss and Reinstatement of Cardioprotection. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **33**, 1571-1588 (2001).
265. Murry, C., Richard, V., Reimer, K. & Jennings, R. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* **66**, 913-931 (1990).
266. Pucar, D. et al. Cellular Energetics in the Preconditioned State. *Journal of Biological Chemistry* **276**, 44812 -44819 (2001).
267. Carini, R., Grazia De Cesaris, M., Splendore, R., Bagnati, M. & Albano, E. Ischemic preconditioning reduces Na⁺ accumulation and cell killing in isolated rat hepatocytes exposed to hypoxia. *Hepatology* **31**, 166-172 (2000).
268. Chen, S., Li, G. & Long, L. [Clinical research of ischemic preconditioning on lung protection]. *Human Yi Ke Da Xue Xue Bao* **24**, 357-359 (1999).
269. Green, D. & Reed, J. Mitochondria and apoptosis. *Science* **281**, 1309-1312 (1998).
270. McPherson, C., Pierce, G. & Cole, W. Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K⁺ channels involves high- energy phosphate preservation. *American Journal of Physiology*

- *Heart and Circulatory Physiology* **265**, (1993).
271. Jerome, S., Akimitsu, T., Gute, D. & Korthuis, R. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* **268**, (1995).
 272. Hausenloy, D.J., Maddock, H.L., Baxter, G.F. & Yellon, D.M. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovascular Research* **55**, 534 -543 (2002).
 273. Javadov, S.A. et al. Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart. *The Journal of Physiology* **549**, 513 -524 (2003).
 274. Rezkalla, S.H. No-Reflow Phenomenon. *Circulation* **105**, 656-662 (2002).
 275. Kharbanda, R.K. et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation* **103**, 1624-1630 (2001).
 276. Shinoda, M. et al. Tumor necrosis factor suppression and microcirculatory disturbance amelioration in ischemia/reperfusion injury of rat liver after ischemic preconditioning. *J. Gastroenterol. Hepatol* **17**, 1211-1219 (2002).
 277. Kharbanda, R.K. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischaemia-reperfusion injury. *Heart* **96**, 1179 -1186 (2010).
 278. YELLON, D.M. & DOWNEY, J.M. Preconditioning the Myocardium: From Cellular Physiology to Clinical Cardiology. *Physiol. Rev.* **83**, 1113-1151 (2003).
 279. Murphy, E., Tong, H. & Steenbergen, C. Preconditioning: is the Akt-ion in the PI3K pathway? *J. Mol. Cell. Cardiol* **35**, 1021-1025 (2003).
 280. Grimes, C.A. & Jope, R.S. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog. Neurobiol* **65**, 391-426 (2001).
 281. Yellon, D.M., Alkhulaifi, A.M. & Pugsley, W.B. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* **342**, 276-277 (1993).
 282. Hausenloy, D.J. & Yellon, D.M. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc. Res* **79**, 377-386 (2008).
 283. Kharbanda, R.K., Nielsen, T.T. & Redington, A.N. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet* **374**, 1557-1565 (2009).
 284. Rahman, I. & Bonser, R.S. Remote ischaemic preconditioning: the current best hope for improved myocardial protection in cardiac surgery? *Heart* **95**, 1553-1555 (2009).
 285. Zhao, Z. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* **285**, H579-588 (2003).
 286. Hausenloy, D.J. & Yellon, D.M. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc. Res* **61**, 448-460 (2004).
 287. Yellon, D.M. & Opie, L.H. Postconditioning for protection of the infarcting heart. *The Lancet* **367**, 456-458 (2006).
 288. Hausenloy, D.J. & Yellon, D.M. Cardioprotective growth factors. *Cardiovascular Research* **83**, 179 -194 (2009).
 289. Ferrera, R., Bopassa, J., Angoulvant, D. & Ovize, M. Post-conditioning protects from cardioplegia and cold ischemia via inhibition of mitochondrial permeability transition pore. *J. Heart Lung Transplant* **26**, 604-609 (2007).
 290. Halestrap, A.P., Connern, C.P., Griffiths, E.J. & Kerr, P.M. Cyclosporin A binding to mitochondrial cyclophilin inhibits the permeability transition pore and protects hearts from ischaemia/reperfusion injury. *Mol. Cell. Biochem* **174**, 167-172 (1997).
 291. Fonteles, M. et al. Glutathion improves bradykinin induced vasodilatation that is

- impaired in diabetic rabbit kidneys. *FASEB Journal* **12**, (1998).
292. Mallidi, H.R. et al. The short-term and long-term effects of warm or tepid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* **125**, 711-720 (2003).
293. Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J. & Liao, J. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* **97**, 1129-1135 (1998).
294. Soltesz, E. et al. Image-guided quantification of cardioplegia delivery during cardiac surgery. *Heart Surgery Forum* **10**, 273-278 (2007).

Annexes

Annexe 1 : récapitulatif des principales études comparant les cardioplegies cristalloïdes et sanguines d'après Jacobs et al. (2008):

Author, date and country Study type (level of evidence)	Patient group	Outcomes	Key results	Comments
Guru et al., (2006), Circulation, Canada, [2] Meta-analysis of RCTs (level 1a)	Meta-analysis of 34 randomised controlled trials	Low output syndrome LOS	Decreased for BCP (OR, 0.54; 95% CI 0.34–0.84; $P=0.006$) 879 patients, 10 trials	The LOS and CK-MB data suffered due to the lack of data from the two largest studies that had 1000 and 1400 patients in. Thus only 10 trials available for the LOS data and 7 for CK-MB The lack of the Ovrum study in the low output syndrome category is curious as Ovrum collected data on IABP use and inotrope use and Guru successfully contacted Ovrum for their study, but clearly did not ask for these data which presumably would all have been available The other large study by Martin also presented IABP use, MI and Inotrope use, although they did not respond to contact by Guru et al.
	Total 5044 patients. 2582 patients received blood cardioplegia and 2462 patients received crystalloid cardioplegia	Incidence of MI	OR 0.78; 95% CI 0.54–1.13 4316 patients, 23 trials	
	– Most trials assessed at least 1 co-intervention including temperature (warm vs. cold), timing (intermittent vs. continuous), and/or route of delivery (antegrade, antegrade/retrograde) – Elective CABG surgery trials ($n=18$). Valve ($n=16$)	Incidence of death CKMB release after surgery at 24 h	OR 0.80; 95% CI 0.46–1.40 4022 patients, 17 trials Reduced with blood cardioplegia WMD 5.9 U/l; 95% CI 1.6–10.2; $P=0.007$; 821 patients, 7 trials	
Ovrum et al., (2004), J Thorac Cardiovasc Surg, Norway, [3] PRCT (level 1b)	1440 consecutive patients who had lone CABG by one of two surgeons from Jan 2000–April 2003. Bypass at 32°. Cardioplegia given as follows: 500–800 ml initially and 100–300 ml given if electrical activity seen 2.5% redo operations 19% within 1 week of first symptoms All postoperative care unified for all patients Groups: Crystalloid antegrade cardioplegia group CCP, $n=719$; temp 4–6° (Mean 810 ml given) Blood antegrade cardioplegia group BCP, $n=721$; 20 mmol/l Potassium, temp 6–10°, (Mean 817 ml given)	Perioperative MI %	C 0.4 to B 0.9 P -value 0.48	The largest RCT performed Informed consent was not obtained from the patients 'as both methods of myocardial protection are universally accepted' No differences also seen in groups with age over 70, EF <0.5, redo operation, and higher EuroSCORE or bypass times
		Hospital mortality, 30 days %	CCP 0.4% (3 patients) BCP 0.6% (4 patients) $P=0.071$	
		Postoperative AF %	CCP 28.5% BCP 30.3% $P=0.49$	
		Stroke %	CCP 1.1% BCP 0.7% $P=0.46$	
		Ventilatory support (h)	CCP 1.8 ± 1.3 BCP 1.9 ± 1.1 $P=0.26$	
		Inotropic support > 30 min %	CCP 0.7% BCP 2.5% $P=0.07$	
Martin et al., (1994), Ann Thorac Surg, USA, [4] PRCT (level 1b)	1001 patients having elective coronary artery bypass from March 1991–July 1992. RCT designed to study warm blood cardioplegia vs. cold blood cardioplegia with systemic hypothermia BCP (493 patients): initial warm induction antegrade of high potassium solution (20 mEq/l). Then continuous retrograde warm blood cardioplegia with low potassium (10 mEq/l) with CPB at 37°	Q wave infarction	BCP 1.4% CCP 0.8% $P=NS$	The second largest PRCT The confounding factor is that the benefit in neurological outcome is likely to have been from the systemic hypothermia rather than cardioplegic solution, and there were no non-neurologically difference outcomes The following discussion implies that this study had to be stopped early due to the adverse neurological event
		Mortality	BCP 1.0% CCP 1.6% $P=NS$	
		Aortic cross-clamp time	BCP 46 ± 23 min CCP 40 ± 21 min $P=NS$	
		Neurological events	BCP 4.5% CCP 1.4% $P<0.005$	

Author, date and country Study type (level of evidence)	Patient group	Outcomes	Key results	Comments
	CCP (508 patients): intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia (8°, 23 mEq/l Potassium) and CPB at 28°. 1 l initially then intermittently with slush cooling of the myocardium	Stroke Inotropic agents	BCP 3.1% CCP 1.0% <i>P</i> <0.02 BCP 14.8% CCP 14.4% <i>P</i> =NS	rate although this is not mentioned in the paper
Rinne et al., (1993), J Cardiothorac Vasc Anesth, Finland, [5] PRCT (level 1b)	100 patients elective (CABG): Antegrade intermittent cold blood cardioplegia (BCP) Antegrade intermittent cold crystalloid cardioplegia (CCP)	CK-MB values Myocardial infarctions	– After 1 h (58.8±26.7 vs. 74.5±31.5 U/l, <i>P</i> =0.0098 by <i>t</i> -test – similar in both after 10 h (BCP: 3/51 v CCP: 3/49, <i>P</i> =0.68)	– Short time follow-up The study period covered the time from commencement of anaesthesia to the first postoperative morning Spontaneous conversion in half of BCP patients but none of the CCP patients
Shanewise et al., (1998), J Thorac Cardiovasc Surg, USA, [6] PRCT (level 1b)	61 patients undergoing re-operative CABG. All patients cooled to 25°. All cardioplegia given 600 ml antegrade and 600 ml retrograde and 200 ml retrograde every 20 min and 100 ml down every graft with Plegisol with 18 mEq/l Potassium Randomised to Blood cardioplegia 4:1 with plegisol <i>n</i> =31 Crystalloid cardioplegia <i>n</i> =30	Regional wall motion as measured by TOE pre- and post-bypass	No significant differences in regional wall motion abnormalities	Small study 5 patients had un-interpretable TOE studies No postoperative outcome measures
Sirlak et al., (2003), Int J Cardiol, Turkey, [7] PRCT (level 1b)	100 patients having first time elective coronary artery bypass grafting. Systemic temperature 32° Both groups received initial bolus of 10–15 ml/kg antegrade then every 20 min 400 ml BCP group was temp 32–34°, and potassium concentration was 16 mEq/l CCP was at 4–6°. Potassium 16 mEq/l	Death Inotropes Low cardiac output ICU stay Hospital stay CK, CK-MB, LDH and Troponin T levels Conduction defects	None BCP 2 CCP 3 BCP 2 CCP 3 BCP 31±8 days CCP 35±10 days BCP 8.4±1.7 days CCP 14.4±3.1 days (<i>P</i> =0.004) No significant differences BCP 8% CCP 24% <i>P</i> =0.019	Incidence of conduction disturbances was significantly increased in the crystalloid CP group (<i>P</i> =0.019)
Brat et al., (2000), Acta Medica, Czechoslovakia, [8] PRCT (level 1b)	60 patients undergoing CABG with left ventricular ejection fraction < 35% Cold blood cardioplegia vs. cold crystalloid cardioplegia Antegrade/intermittent	Death Myocardial Infarction	No death in either group No significant differences	In the early hours after operation in the group with blood cardioplegia they found significantly better haemodynamic data (LVSWI, RVSWI) and significantly lower enzyme release
Gasior et al., (2000), J Cardiovasc Surg, (Torino) Poland, [9]	– 122 patients CABG Patients randomised to cold BCP or cold CCP delivered by	The following parameters were measured: – left ventricular	The results of clinical assessment in both groups showed improvement of quality of life. The constant	There were no significant differences in postoperative left ventricular systolic function between subgroups

Author, date and country Study type (level of evidence)	Patient group	Outcomes	Key results	Comments
PRCT (level 1b)	intermittent antegrade and retrograde infusion Randomised groups further divided into normal and low EF groups – Group I (47 patients, LVEF <40%) and group II (75 patients, LVEF >40%)	ejection fraction (LVEF) – Left ventricular wall motion score index (WMSI), and area asynergy (AA)	improvement of LVEF and WMSI was observed in group I in contrast to group II	
Isomura et al., (1995), Eur J Cardiothorac Surg, Japan, [10] PRCT (level 1b)	55 patients had CABG Warm BCP (n=29) or cold CCP (n=26) antegrade	Myocardial oxygen extraction Rhythm CK-MB or MDA release	The warm group was significantly greater than in the cold group 1 min after reperfusion (P<0.02) The heart returned to sinus rhythm spontaneously in 90% of the patients with warm cardioplegia and 15.4% of those with a cold heart (P<0.01) Not significant in either group	
Lajos et al., (1993), Circulation, USA, [11] PRCT (level 1b)	163 patients (CABG) – CCP (group 1) Antegrade/intermittently – Warm BCP (group 2) antegrade high potassium blood cardioplegia then continuous retrograde blood cardioplegia – Cold BCP. (group 3) antegrade/retrograde	Supraventricular tachycardia ECG changes Lactate dehydrogenase and total CPK and isoenzyme (MB) studies Oxygen consumption	Warm BCP 29% Cold CCP 22% Cold BCP 18% Not significant (NS) Showed identical levels (NS) Warm heart 1.3–1.6 ml O ₂ /100 ml flow Cold heart 0.5–0.6 ml O ₂ /100 ml flow	No differences in cardiac output, cardiac index, left ventricular stroke work index 2 deaths in warm BCP and 3 of 4 strokes were in warm BCP group
Hendriks et al., (1999), J Thorac Cardiovasc Surg, Belgium, [12] PRCT (level 1b)	– 62 patients undergoing elective CABG but with EF below 40% Randomised to CCP or BCP but both given antegrade cold intermittent – Cardiac troponin I before the operation, immediately after unclamping, at 6, 9, 12, and 24 h, and daily thereafter for 5 days	Myocardial infarction Cardiac troponin I	None in either group Aprotinin administration was associated with lower cardiac troponin I release in both groups. No between group difference	
Elwatidy et al., (1999), Ann Thorac Surg, Saudi Arabia, [13] PRCT (level 1b)	128 patients undergoing CABG, CPB at 25–28° – Group I (n=47) antegrade/retrograde BCP. 1 l of 4:1 cardioplegia given 16 mEq/l potassium at 37°. Then continuous retrograde cardioplegia 8 mEq/l potassium tepid (28–32°). At the end, 1 l of warm blood cardioplegia given retrograde as a hotshot	Low cardiac output Spontaneous defibrillation CK-MB levels	Group I 6.3% Group II 15% Group III 12% P=NS Group I 95% Group II 2.5% Group III 14.6% Lower in group I vs. the other 2 groups, (P=0.0013, 0.04)	Tepid blood cardioplegia showed superiority in metabolic and functional recovery, whereas crystalloid cardioplegia had the highest incidence of postoperative arrhythmias. There was no significant statistical difference between the 3 groups in hospital mortality and morbidity

Author, date and country Study type (level of evidence)	Patient group	Outcomes	Key results	Comments
	<ul style="list-style-type: none"> – Group II (n=40) antegrade/retrograde cold BCP with topical cooling. 8° 1 l initially 16 mEq/l then 500 ml of retrograde every 20 min, low potassium then 1 l of warm retrograde cardioplegia at the end – Group III (n=41) antegrade CCP with topical cooling, temp 4°, 10 mmEq/l of Potassium. 1 l initially then 250 ccs after each distal anastomosis 	<ul style="list-style-type: none"> ICU stay, ventilation time, or hospital complications Post-op arrhythmia 	<ul style="list-style-type: none"> There was no significant difference between the 3 groups in Group I 14.7% Group II 12.5% Group III 29% P=NS 	
Biagioli et al., (1993), Ann Thorac Surg, Italy, [14] PRCT (level 1b)	<ul style="list-style-type: none"> 96 patients undergoing elective CABG CCP 55 patients received antegrade intermittent cold cardioplegia BCP 41 patients antegrade-retrograde cold blood cardioplegia, and 'hot shot' reperfusion 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiac enzymes MI Myocardial function 	<ul style="list-style-type: none"> Lower in BCP group BCP 1/41 CCP 2/55 Improved in both groups but better in BCP group 	
Mullen et al., (1987), Ann Thorac Surg, Canada, [15] PRCT (level 1b)	<ul style="list-style-type: none"> 80 patients undergoing elective first time CABG Intermittent cold antegrade cardioplegia – BCP/CCP 	<ul style="list-style-type: none"> LV performance better LV systolic function 	<ul style="list-style-type: none"> (Higher LV stroke work index at a similar LV end-diastolic volume index [EDVI]) (P=0.01) (Similar systolic blood pressures at smaller LV end-systolic volume indexes [ESVI]) (P=0.04), and improved LV diastolic function 	Intraoperatively, blood cardioplegia resulted in significantly warmer LV and RV temperatures (left ventricle: 15.5±0.2 °C with blood cardioplegia and 12.6±0.3 °C with crystalloid cardioplegia (P<0.0001))
Ibrahim et al., (1999), Eur J Cardiothorac Surg, UK, [16] PRCT (level 1b)	<ul style="list-style-type: none"> 50 patient undergoing CABG with an EF <40% Cold cardioplegia in both groups – CCP (n=25) – BCP (n=25) 	<ul style="list-style-type: none"> Haemodynamic data Mortality Early postoperative ventricular dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> Similar in both groups No deaths in either groups Recovered significantly (P=0.043) more rapidly (by 2 h) in the blood-based St. Thomas' cardioplegia group of patients 	
Wandschneider et al., (1994), J Cardiovasc Surg, (Torino) Austria, [17] PRCT (level 1b)	<ul style="list-style-type: none"> Group A (53 patients) BCP combined ante- and retrograde cold blood Group B (47 patients) CCP combined ante- and retrograde cold blood 	<ul style="list-style-type: none"> Hospital stay Myocardial infarction 30-day-mortality Inotrope use 	<ul style="list-style-type: none"> Did not differ between the two groups BCP 3.7% CCP 6.3%; P<0.01 BCP 0% CCP 3.2%; P<0.01 More frequent in CCP 	
Fremes et al., (1984), J Thorac Cardiovasc Surg, [18] PRCT (level 1b)	<ul style="list-style-type: none"> 90 patients undergoing elective CABG BCP (n=43) CCP (n=47) – Antegrade/intermittent cold cardioplegia 	<ul style="list-style-type: none"> Myocardial infarction Cardiac production of lactate 	<ul style="list-style-type: none"> BCP 0 CCP5 P=0.06 BCP 0.5±0.9 mmol/l; CCP 0.9±0.9 mmol/l; P<0.05 	They conclude that blood cardioplegia may improve the clinical results in patients with unstable angina and in other high-risk patients

Author, date and country Study type (level of evidence)	Patient group	Outcomes	Key results	Comments
		Myocardial performance	Better with blood cardioplegia ($P < 0.01$ by multivariate analysis)	
Pichon et al., (1997), Circulation, France, [19] PRCT (level 1b)	70 patients undergoing elective CABG Cold antegrade intermittent cardioplegia Randomised to CCP/BCP	Total Tnl release Myocardial infarction	CCP 11.2 ± 8.9 BCP 7.8 ± 8.6 μg , $P < 0.02$ 3 patients in each group had ECG evidence of perioperative myocardial infarction	- The need for electrical defibrillation after aortic unclamping was related to a higher release of CTnl
Jin et al., (1995), Circulation, UK, [20] PRCT (level 1b)	64 patients undergoing aortic valve replacement with or without CABG Antegrade (CCP, 21 patients) Antegrade/retrograde cold (CBP, 23 patients) Continuous retrograde warm (BCP, 20 patients)	Contraction velocity LV peak circumferential wall stress before and after cross-clamp removal Inotropic drug	Significant from 0.5 h with CBP; however, no significant increase occurred until 12 h with CCP and until 20 h with warm BCP There was a similar fall in at constant LV end-diastolic dimension in each group 9 patients after CBP 14 after CCP 18 after warm BCP	LV stroke work index was maintained with CBP throughout the postoperative period with less inotropic
Christakis et al., (1986), J Vasc Surg, [21] PRCT (level 1b)	140 patients undergoing urgent CABG for unstable angina BCP ($n = 70$) CCP ($n = 70$) Cold Antegrade/intermittent	Operative mortality rate Myocardial infarction LOS	BCP 0% CCP 5%; $P < 0.05$ BCP 4% CCP 13.5% $P < 0.05$ BCP 10% CCP 19% $P < 0.05$	A multivariate analysis identified the type of cardioplegic protection ($P = 0.008$) and age ($P = 0.05$) as significant independent predictors of postoperative morbidity
Iverson et al., (1984), J Cardiovasc Thorac Surg, USA, [22] PRCT (level 1a)	207 consecutive patients undergoing CABG randomised to: BCP 101 patients antegrade cold blood cardioplegia CCP 106 patients intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegia	Left ventricular work index CK	Slight but significant improvement with blood cardioplegia Slight but significant improvement with blood cardioplegia	
Jacquet et al., (1999), Ann Thorac Surg, Belgium, [23] PRCT (level 1b)	200 patients undergoing elective CABG 1995–1996 BCP 108 patients intermittent antegrade blood cardioplegia. 1400 ml. Systemic normothermia CCP 92 patients antegrade and retrograde cold crystalloid cardioplegia with systemic hypothermia. 500 ml induction 14 mEq/l. Potassium antegrade then 500 ml retrograde. Additional 500 ml CCP every 60 min	Deaths Q-Wave MI Stroke VF on cross-clamp release Vasoconstrictors on bypass	CCP 3/92 BCP 3/108 CCP 5/92 BCP 5/108 CCP 2/92 BCP 2/108 CCP 15/92 BCP 4/108 $P = 0.01$ CCP 15/92 BCP 57/108 $P = 0.0001$	No differences in IABP use or inotrope usage

Annexe 2 : Récapitulatif des principales études comparant cardioplégies chaudes et et froides d'après Fan et al. (2010) :

Author	Year	Surgery type	No. of patients (warm group)	No. of patients (cold group)	Warm cardioplegia temperature (°C)	Cold cardioplegia temperature (°C)	Timing of cardioplegia delivery	Routes of cardioplegia delivery
Yau et al. [6]	1992	CABG	48	CB: 26	37	5	Intermittent	W: antegrade + retrograde C: antegrade
Lajos et al. [7]	1993	CABG	54	CB: 54 CC: 55	37	NR	W/CB: continuous C: intermittent	W/CB: retrograde CC: antegrade
Yau et al. [8]	1993	CABG	43	CB: 64	37	5	Intermittent	W: antegrade + retrograde C: antegrade + retrograde
Ali and Kinley [9]	1994	CABG, Valve	38	CB: 38	37	10	Intermittent	Antegrade
Rashid et al. [10]	1994	CABG	137	CB: 144	37	4-6	W: continuous C: intermittent	Retrograde
Martin et al. [11]	1994	CABG	493	CC: 508	≥35	≤8	W: continuous C: intermittent	W: retrograde CC: mixed
Warm Heart Investigator [12]	1994	CABG	860	CB: 872	37	5-8	continuous/intermittent	W: antegrade + retrograde C: antegrade + retrograde
Yuan et al. [13]	1994	Valve	10	CC: 10	37	4	W: continuous C: intermittent	W: antegrade + retrograde C: antegrade
Pelletier et al. [14]	1994	CABG	100	CB: 100	NR	NR	Intermittent	Antegrade
Hayashida et al. [15]	1994	CABG	48	CB: 24	W: 37 L: 29	8	Intermittent	W: antegrade + retrograde C: antegrade + retrograde
Rashid et al. [16]	1995	CABG	58	CB: 50	37	8	W: continuous C: intermittent	Retrograde
Anderson et al. [17]	1995	Valve	8	CB: 12	37	4	W: continuous C: intermittent	Retrograde
Hayashida et al. [18]	1995	CABG	28	CB: 14	W: 37 L: 29	9	Intermittent	Retrograde
Maccherini et al. [19]	1995	CABG	50	CB: 50	37	4-8	W: continuous C: intermittent	W: retrograde C: NR
Jin et al. [20]	1995	Valve	20	CB: 23 CC: 21	37	CB: 6 CC: 4	W: continuous C: intermittent	W: retrograde CB: retrograde/antegrade CC: antegrade
Pepper et al. [21]	1995	Valve	15	CB: 17 CC: 15	37	4	Intermittent	W/CB: retrograde CC: antegrade
Isomura et al. [22]	1995	CABG	29	CC: 26	36-37	4	Intermittent	Antegrade
Christakis et al. [23]	1996	CABG	26	CB: 26	37	5-8	Intermittent	Antegrade
Landymore et al. [24]	1996	CABG	20	CB: 20	37	8	Intermittent	Antegrade
Gozal et al. [25]	1996	CABG	20	CB: 16	33.5	10	W: continuous C: intermittent	Retrograde
Engelman et al. [26]	1996	CABG	93	CB: 37	W (1): 37 W (2): 32	8-10	Intermittent	Retrograde
Curtis et al. [27]	1996	CABG	40	CB: 38	NR	4	W: continuous C: intermittent	Retrograde
Chello et al. [28]	1997	CABG	20	CB: 20	37	5	Intermittent	Antegrade
Honkonen et al. [29]	1997	CABG	15	CB: 14	37	5-7	W: continuous C: intermittent	Retrograde
Bouchart et al. [30]	1997	CABG, Valve	20	CB: 20 CC: 20	37	4	W: continuous C: intermittent	Retrograde/antegrade
Fiore et al. [31]	1998	CABG	25	CB: 27	29	4	Intermittent	Antegrade
Astrorri et al. [32]	1998	CABG	10	CB: 10	36-37	4	W: continuous C: intermittent	W: antegrade + retrograde C: antegrade
Jacquet et al. [33]	1999	CABG	108	CC: 92	37	NR	Intermittent	W: antegrade CC: retrograde/antegrade
Simeone et al. [34]	1999	CABG	22	CB: 21	34-35	4-8	W: continuous C: intermittent	W: retrograde CB: retrograde + antegrade
Elwatidy et al. [35]	1999	CABG	47	CB: 40 CC: 41	28-30	CB: 8 CC: 4	L: continuous C: intermittent	L/CB: retrograde/antegrade CC: antegrade
Chocron et al. [36]	2000	CABG	45	CB: 45	37	8	Intermittent	Antegrade
Bical et al. [37]	2001	CABG	15	CB: 15	37	4	Intermittent	Antegrade
Ascione et al. [38]	2002	Valve	19	CB: 16	34	6-8	Intermittent	Antegrade
Franke et al. [39]	2003	CABG	100	CB: 100	33	4	Intermittent	Antegrade
Ferreira et al. [40]	2003	CABG	8	CC: 9	33-35	4	Intermittent	Antegrade
Chello et al. [41]	2003	CABG	20	CB: 20	37	5	Intermittent	Antegrade
Sirlak et al. [42]	2003	CABG	50	CC: 50	32-34	4-6	Intermittent	Antegrade
Baron et al. [43]	2003	CABG	48	CB: 21	37	15	W (1)/C: intermittent W (2): continuous	W (1)/C: antegrade W (2): retrograde
Sirvinkas et al. [44]	2005	CABG	101	CC: 55	W: 37	4	Intermittent	Antegrade

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.