

Diplôme Universitaire
« CEC en chirurgie cardiaque et en suppléances d'organes »
2024 – 2025

Stratégies de Cardioprotection:

- Cardioplégiques**
- Non cardioplégiques**



René FERRERA PhD
rene.ferrera@inserm.fr

Pascal CHIARI MD, PhD
pascal.chiari@chu-lyon.fr



Inserm U1060 « Cardioprotection », Université Claude Bernard, Lyon I
Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Louis Pradel, CHU de Lyon



Stratégies de Cardioprotection en Chirurgie Cardiaque

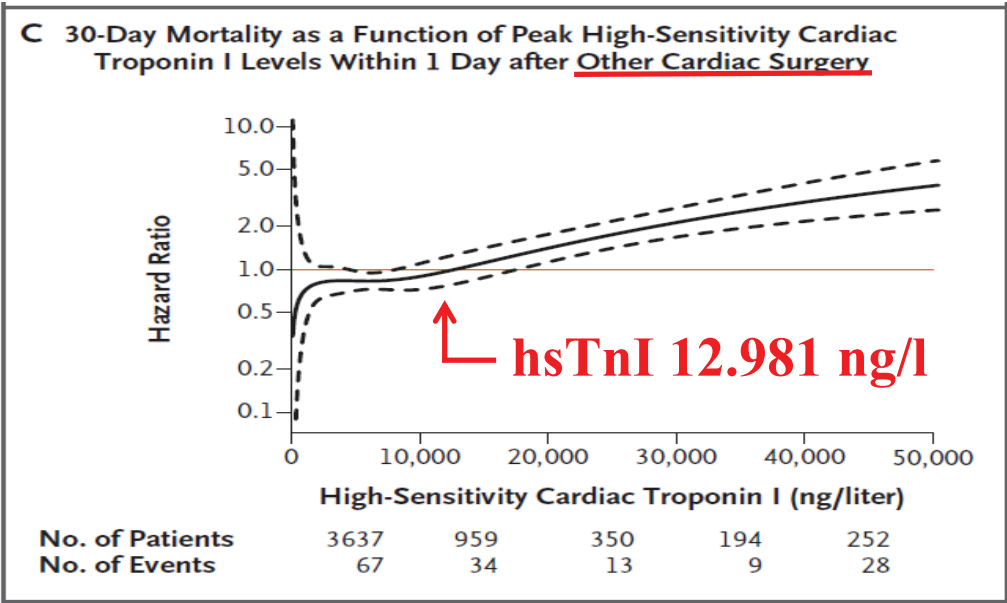
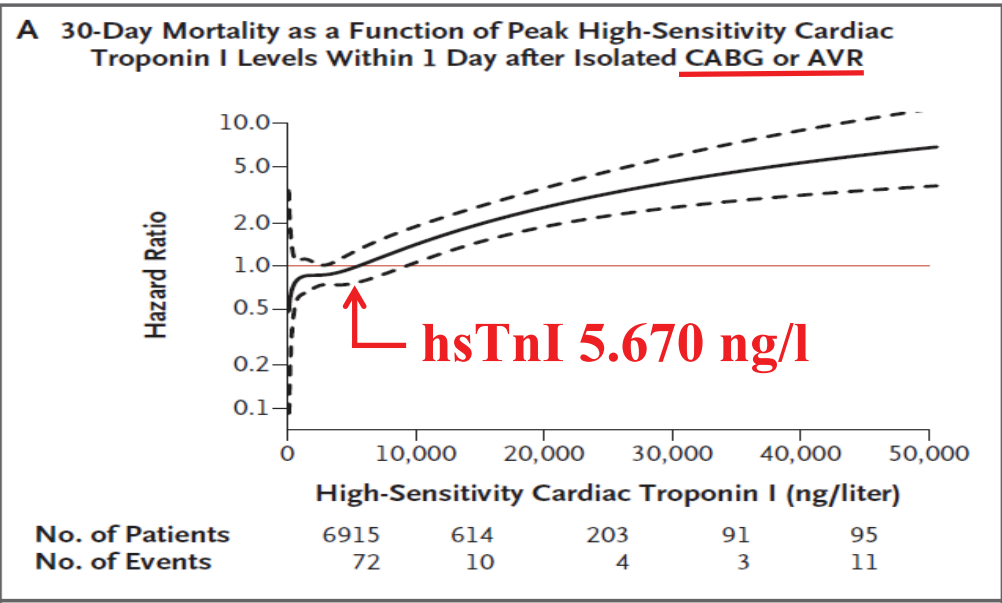
1. Introduction / Ischémie-Reperfusion Myocardique
2. Conditionnement Myocardique:
Préconditionnement / Postconditionnement / RIPC
3. Applications Cliniques du Conditionnement
 1. Halogénés
 2. RIPC
4. Autres Facteurs de Protection Myocardique
 1. Equilibre glycémique
 2. Conduite de la CEC au Déclampage Aortique
5. Protection Cardioplégique
6. Conclusion



Troponine post-opératoire = Facteur pronostique

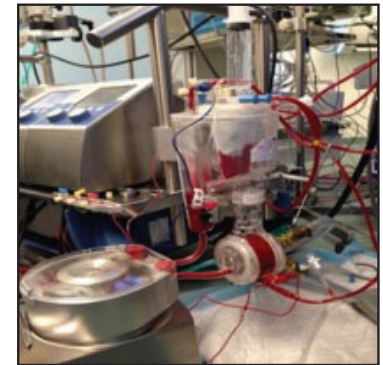
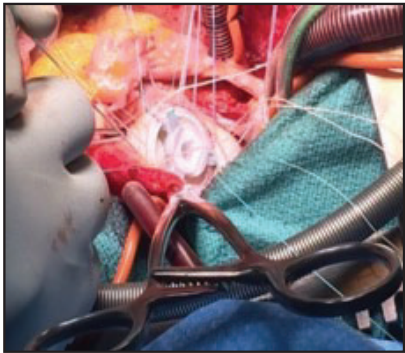
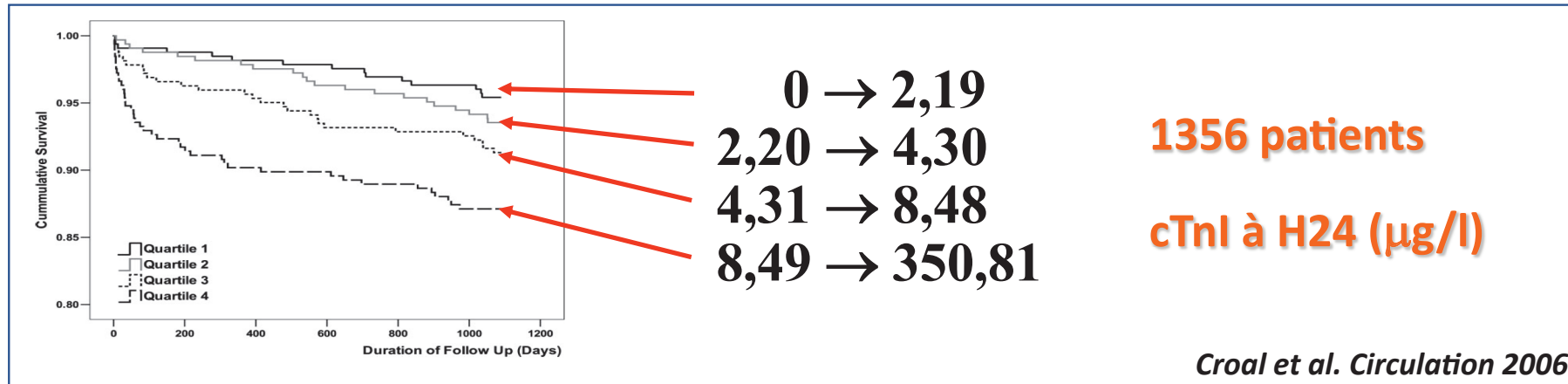
High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality

Troponine J 1 / Mortalité J 30



Troponine post-opératoire = facteur pronostique

Chirurgie **CARDIAQUE**

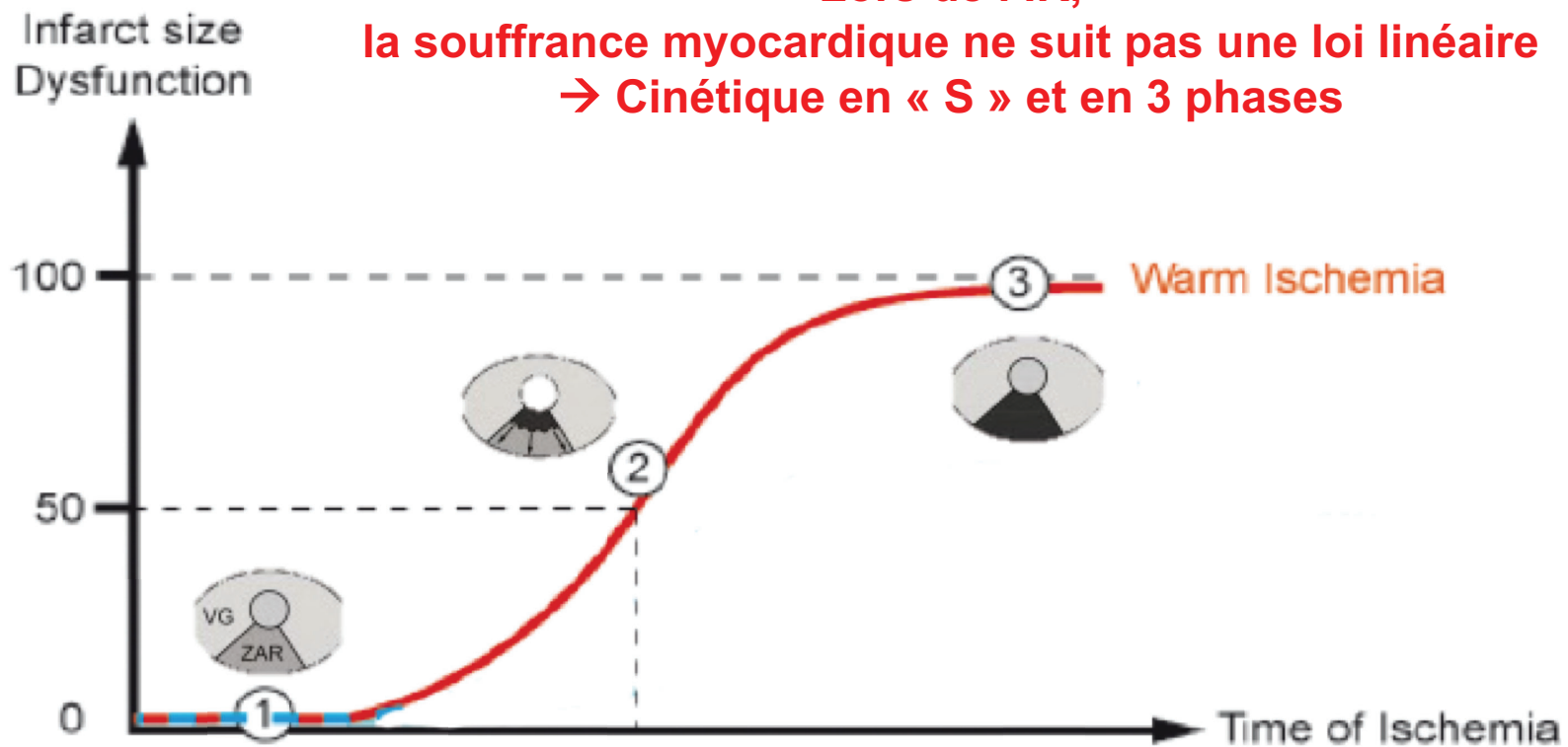


*1-
INTRODUCTION
AUX NOTIONS D'ISCHÉMIE
REPERFUSION*

L'ISCHEMIE – REPERFUSION (IR)

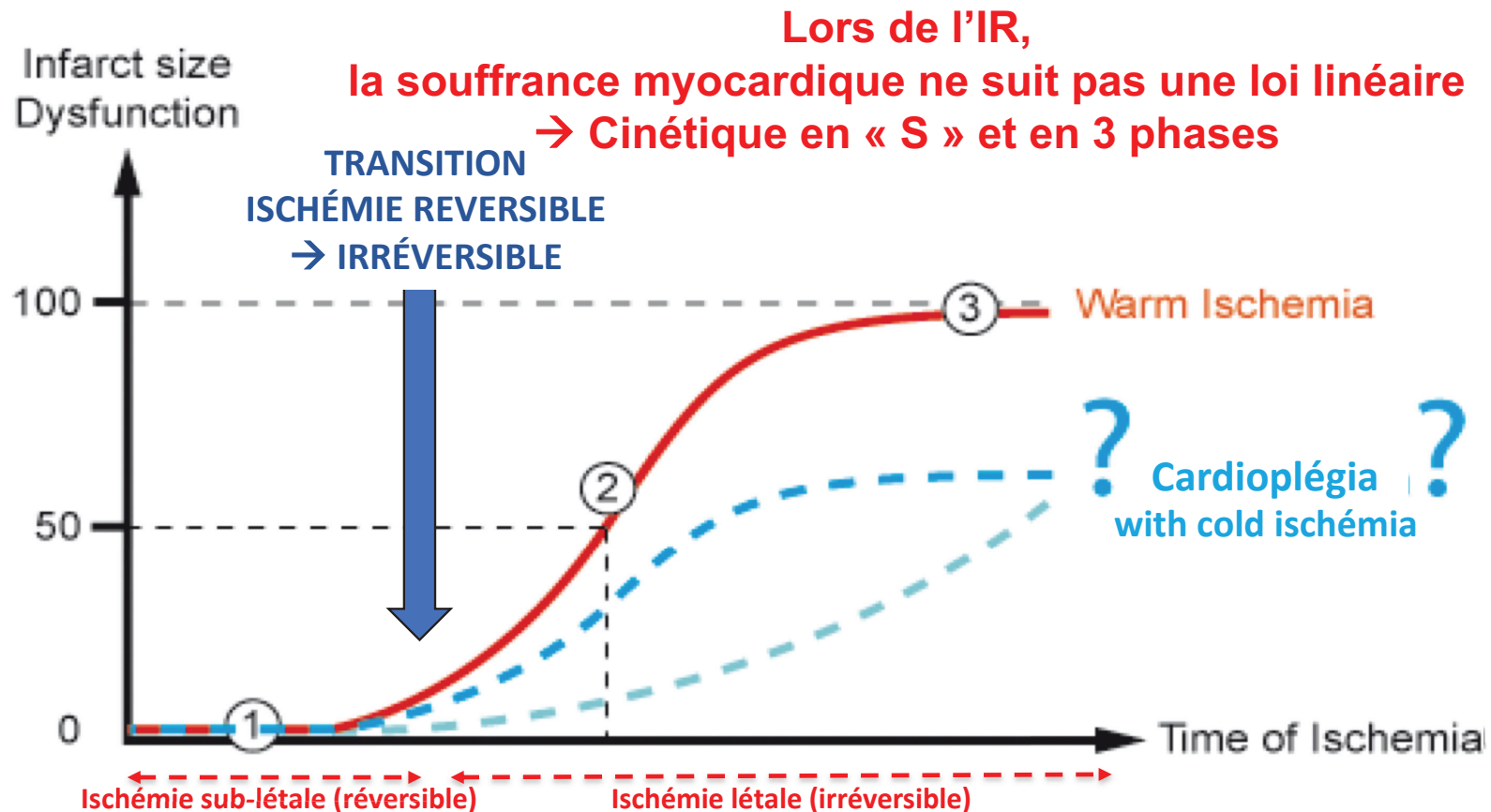
- ◆ L'ischémie (I) myocardique peut être défini comme une diminution sévère (ou arrêt) de l'apport d'oxygène et de nutriments aux cellules.
- ◆ La reperfusion (R) est le retour « salvateur » de la perfusion.

**Lors de l'IR,
la souffrance myocardique ne suit pas une loi linéaire
→ Cinétique en « S » et en 3 phases**



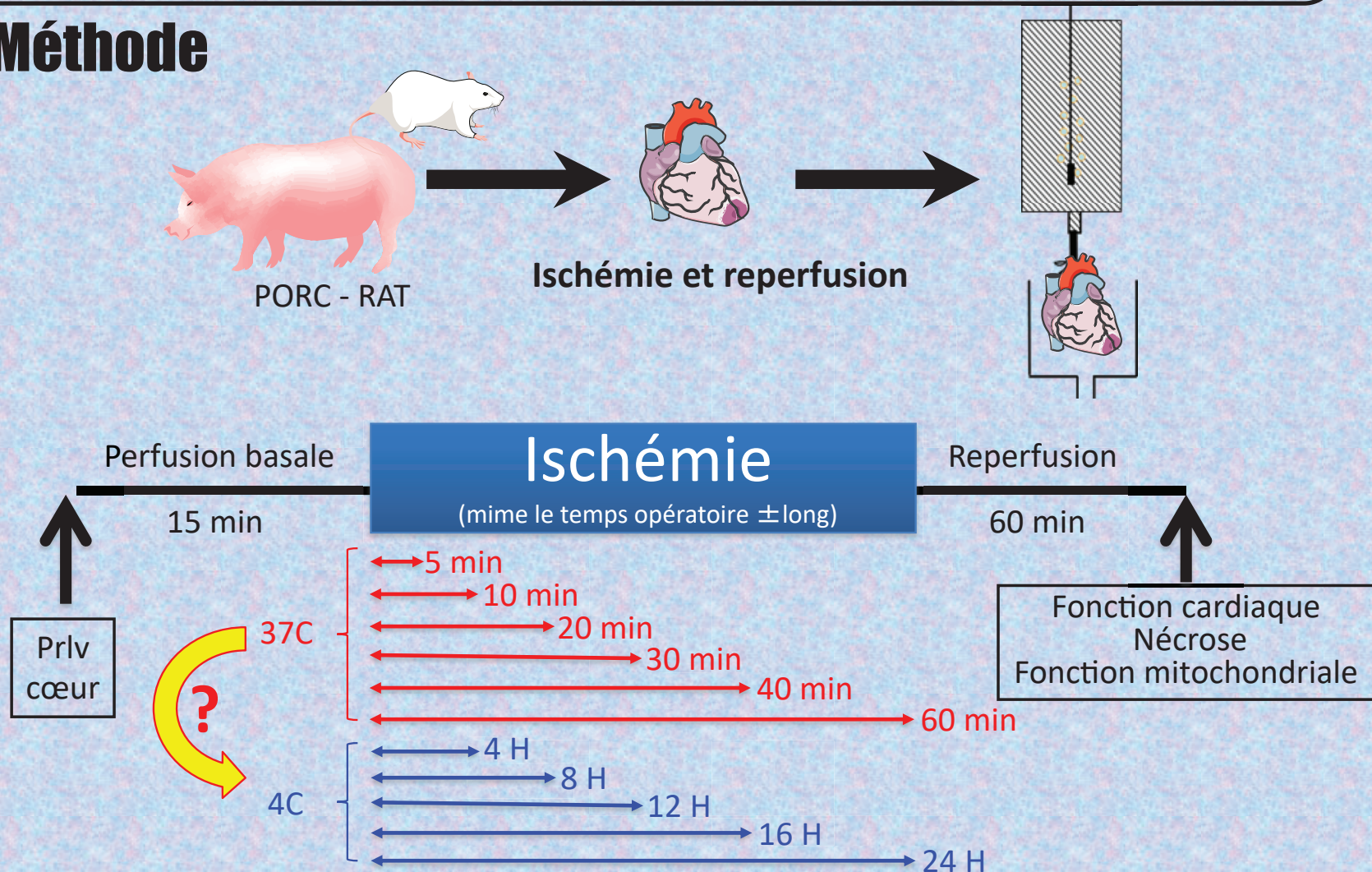
L'ISCHEMIE – REPERFUSION (IR)

- ◆ L'ischémie (I) myocardique peut être défini comme une diminution sévère (ou arrêt) de l'apport d'oxygène et de nutriments aux cellules.
- ◆ La reperfusion (R) est le retour « salvateur » de la perfusion.



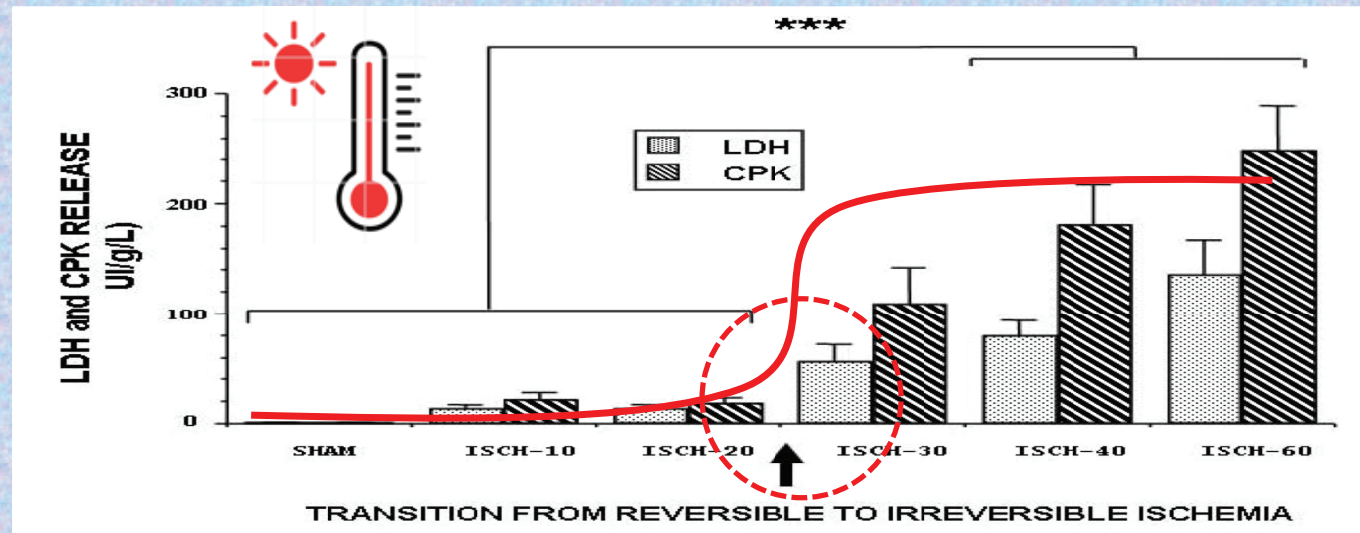
ETUDE EXPERIMENTALE-1 : **VISUALISATION DE LA TRANSITION ENTRE ISCHÉMIE REVERSIBLE ET** **IRREVERSIBLE**

Méthode

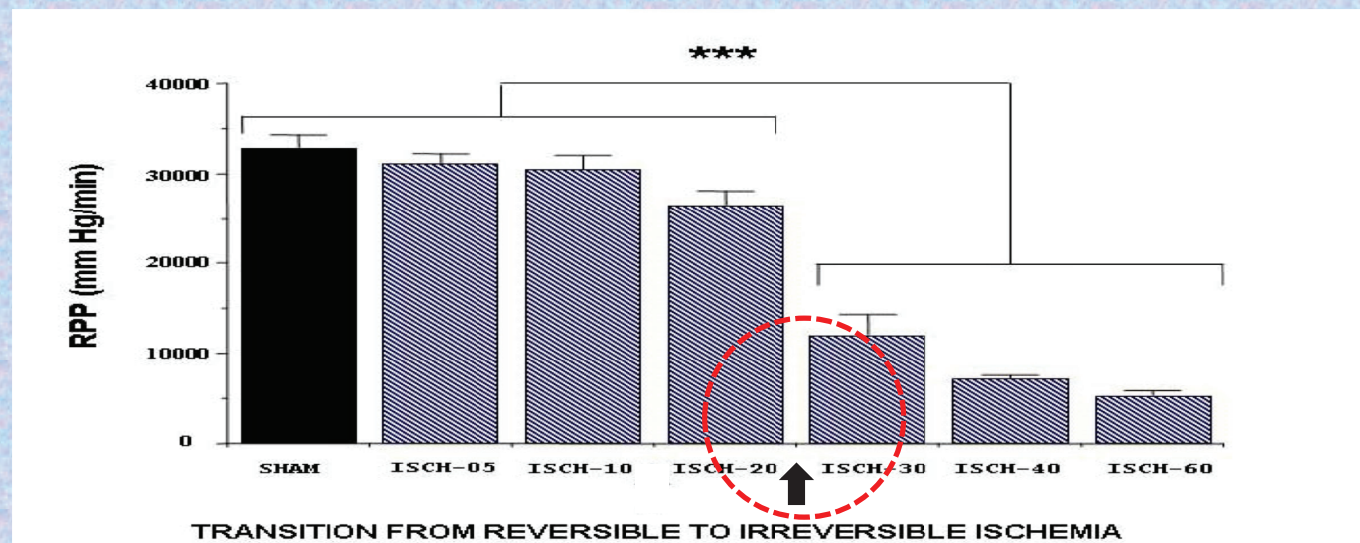


Cœurs placés en ischémie chaude globale à 37°C, suivie de reperfusion

Nécrose

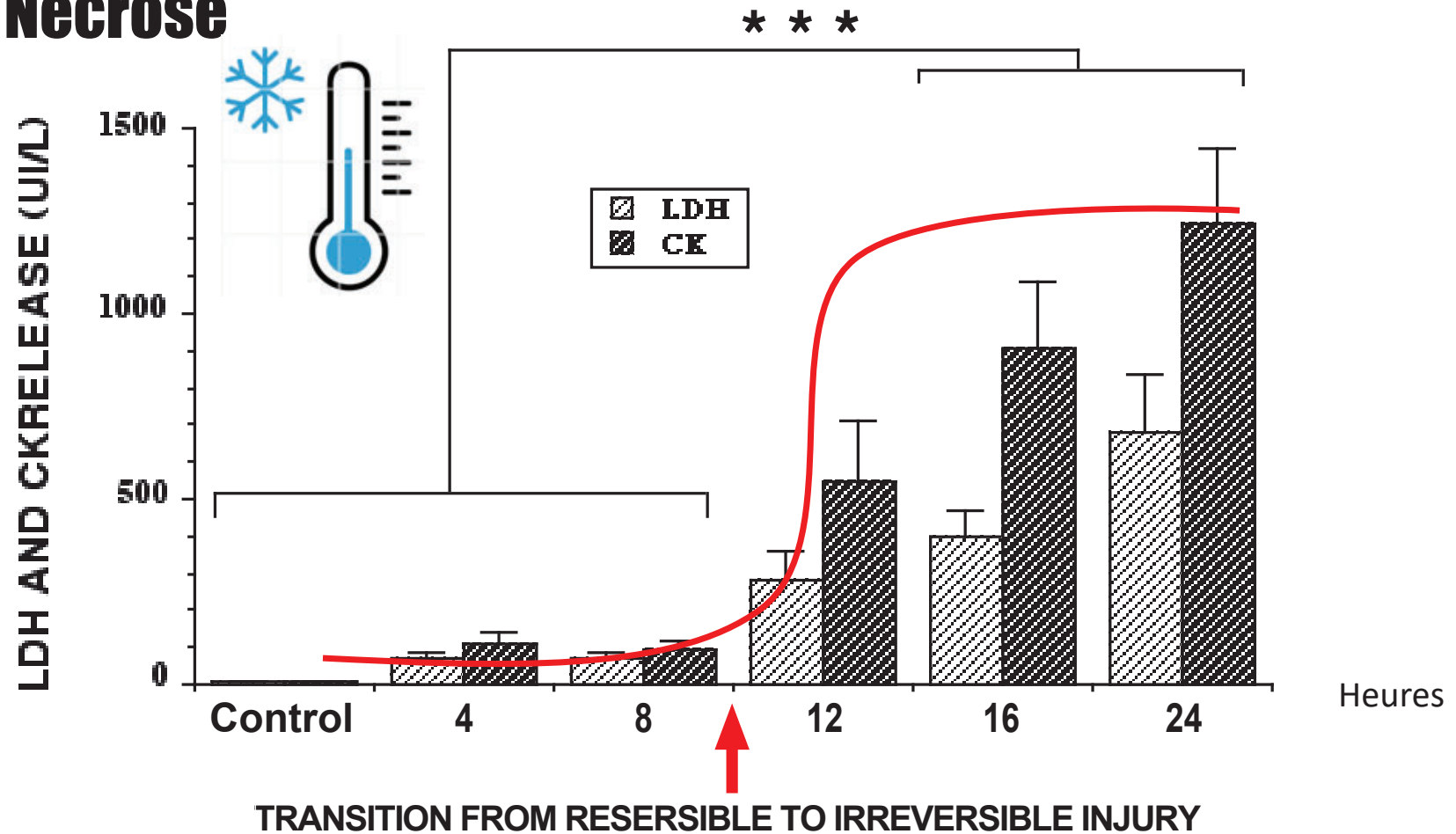


Fonction

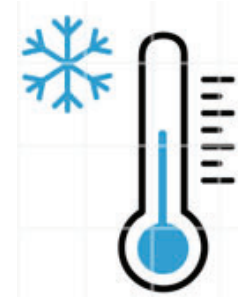


**Cœurs cardioplégés et placés en ischémie froide à 4°C,
suivie de reperfusion**

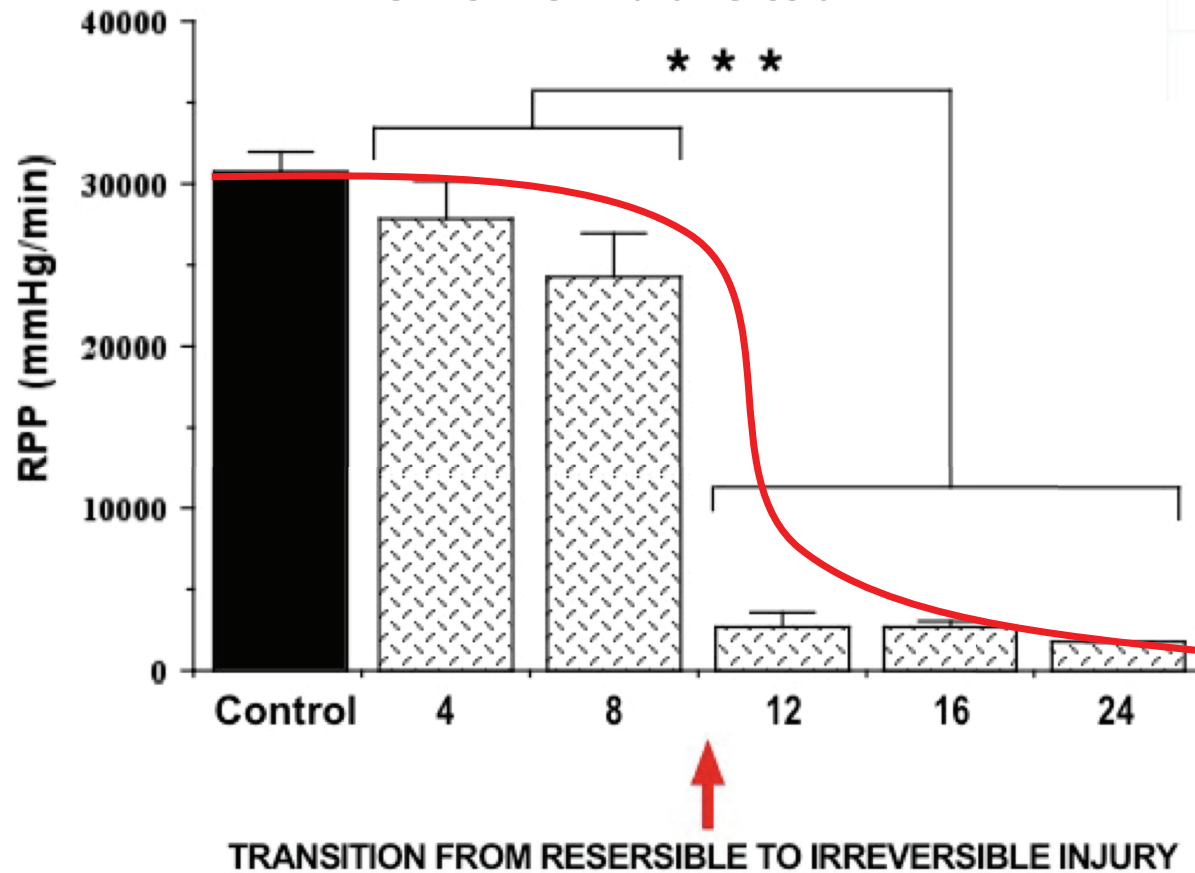
Nécrose



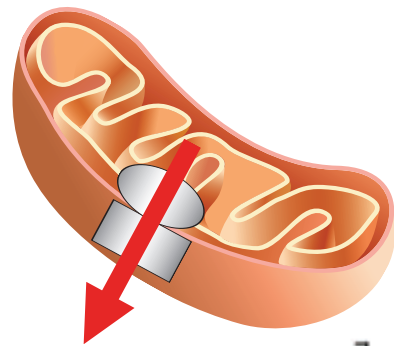
Cœurs cardioplégés et placés en ischémie froide à 4°C, suivie de reperfusion



Fonction du cœur

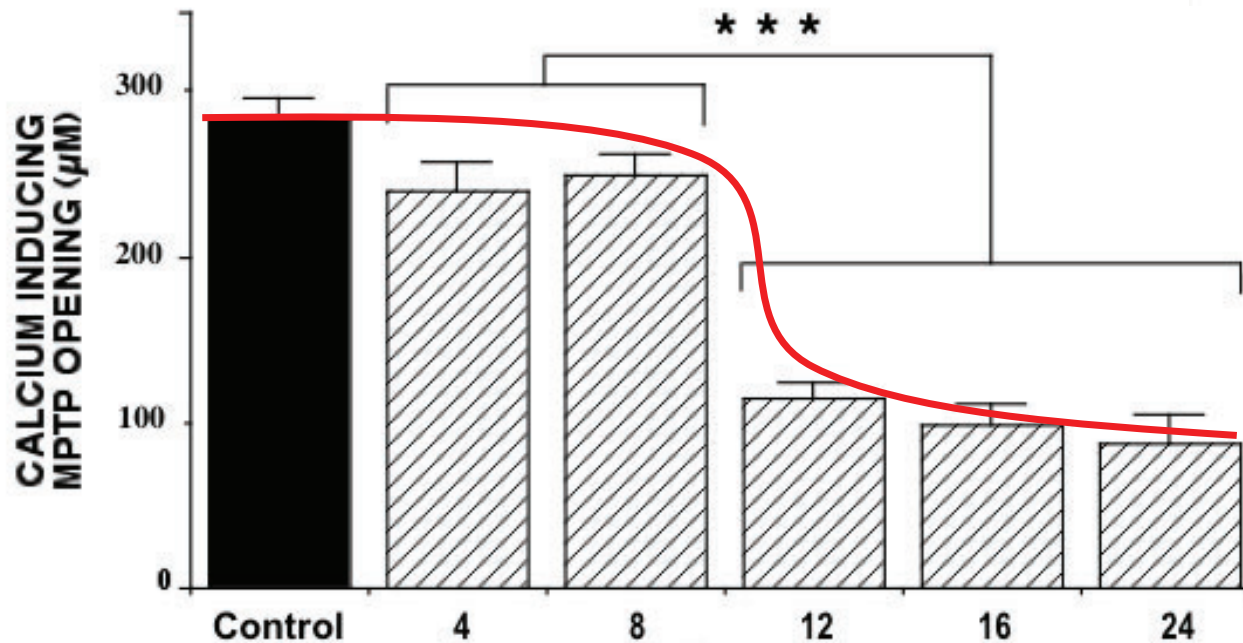
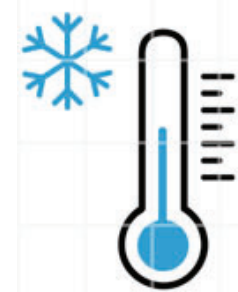


Cœurs cardioplégiques et placés en ischémie froide à 4°C,
suivie de reperfusion



Ca⁺⁺

FONCTION MITOCHONDRIALE (OUVERTURE DU PTP)



TRANSITION FROM RESERSIBLE TO IRREVERSIBLE INJURY

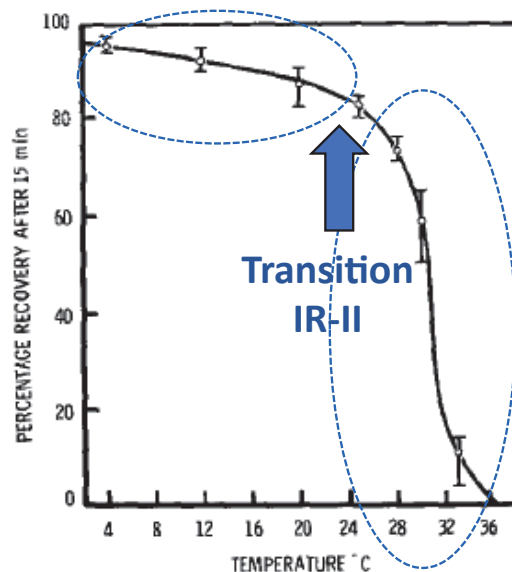
CONCLUSION ...

❑ La séquence ischémie-reperfusion n'est pas nécessairement délétère.
En deça du temps de transition → peu/pas de nécrose.

❑ Sur un cœur cardioplégé, en chirurgie cardiaque, les 2 paramètres principaux à prendre en compte sont :

- Le **temps** (importance de ne pas franchir le temps d'ischémie irréversible)
- La **température** (chaque température a son temps associé de transition I-Rev / I-Ir)

Étude expérimentale
Cardioplégie cœurs
de rat 4°one shot
+ 60min d'IC à $\neq T^\circ$



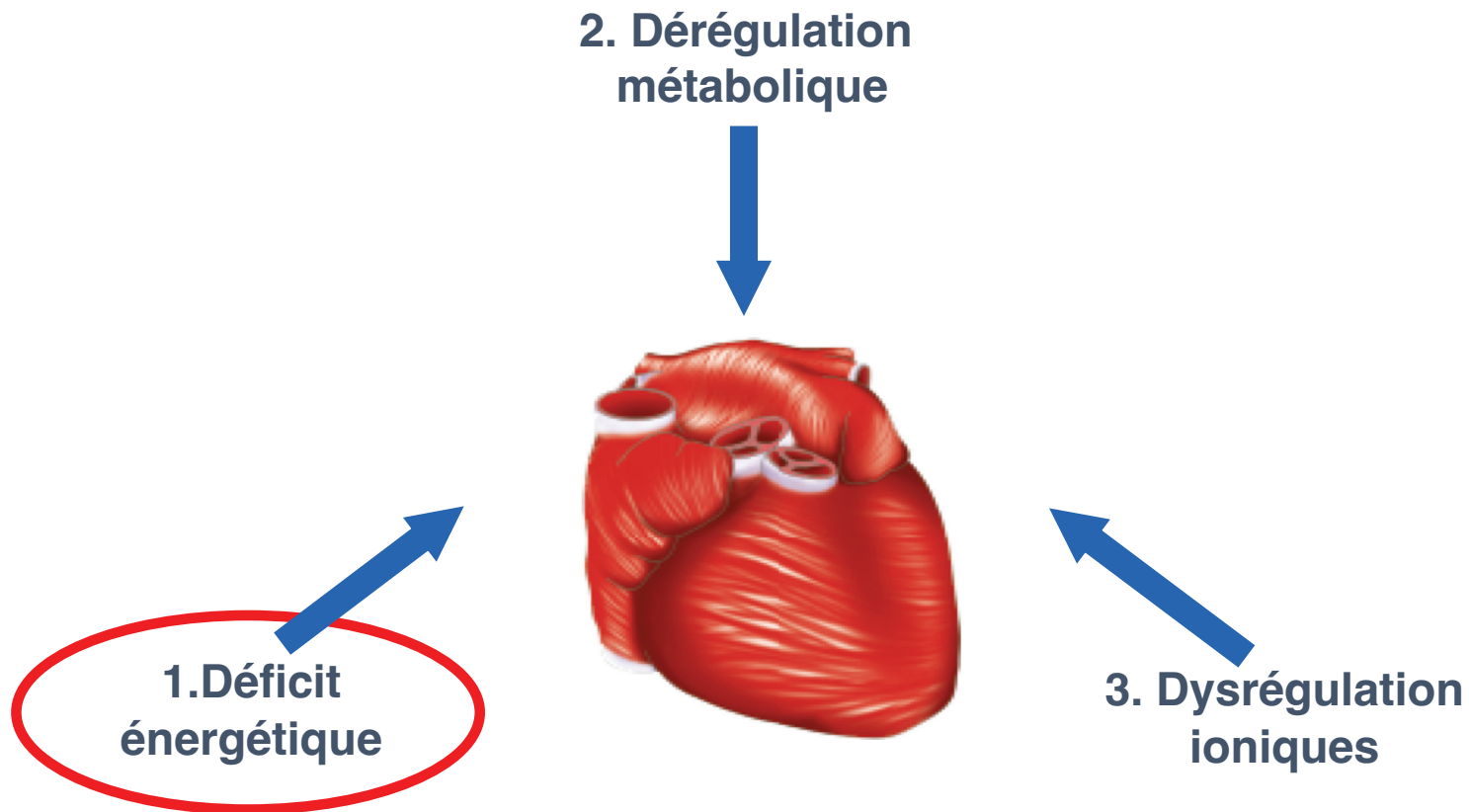
Hypothermia and ischemic injury. The relationship between the recovery of aortic flow after a period of ischemia and the temperature of the myocardium during ischemia. Hearts were infused with a hyperkalemic cardioplegic solution. The hearts were then subjected to 60 minutes of ischemia at various temperatures. Percentage recovery of contractile function was measured at the end of a 15-minute recovery period at 37°C. Each point represents the mean of six hearts, and the bars represent the SEM. (Data from Hearse et al.¹³)

Progress in
Cardiovascular Diseases
VOL XXX, NO 6 MAY/JUNE 1988

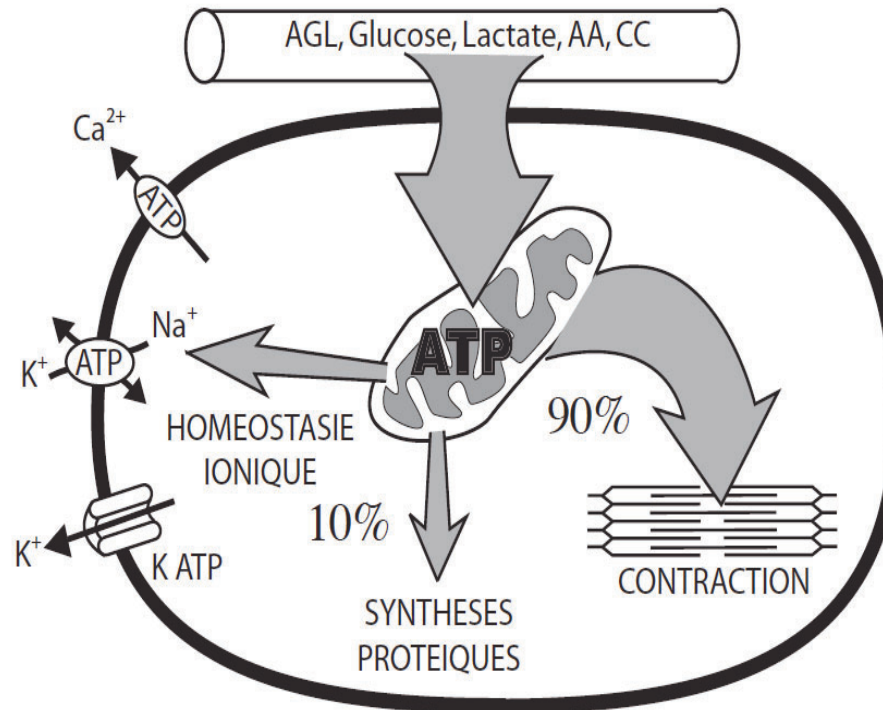
The Protection of the Ischemic Myocardium:
Surgical Success v Clinical Failure?
David J. Hearse

QUE SE PASSE-T-IL PENDANT CETTE TRANSITION ISCHÉMIE RÉVERSIBLE - IRRÉVERSIBLE ?

◆ Des altérations surviennent de plusieurs origines ...



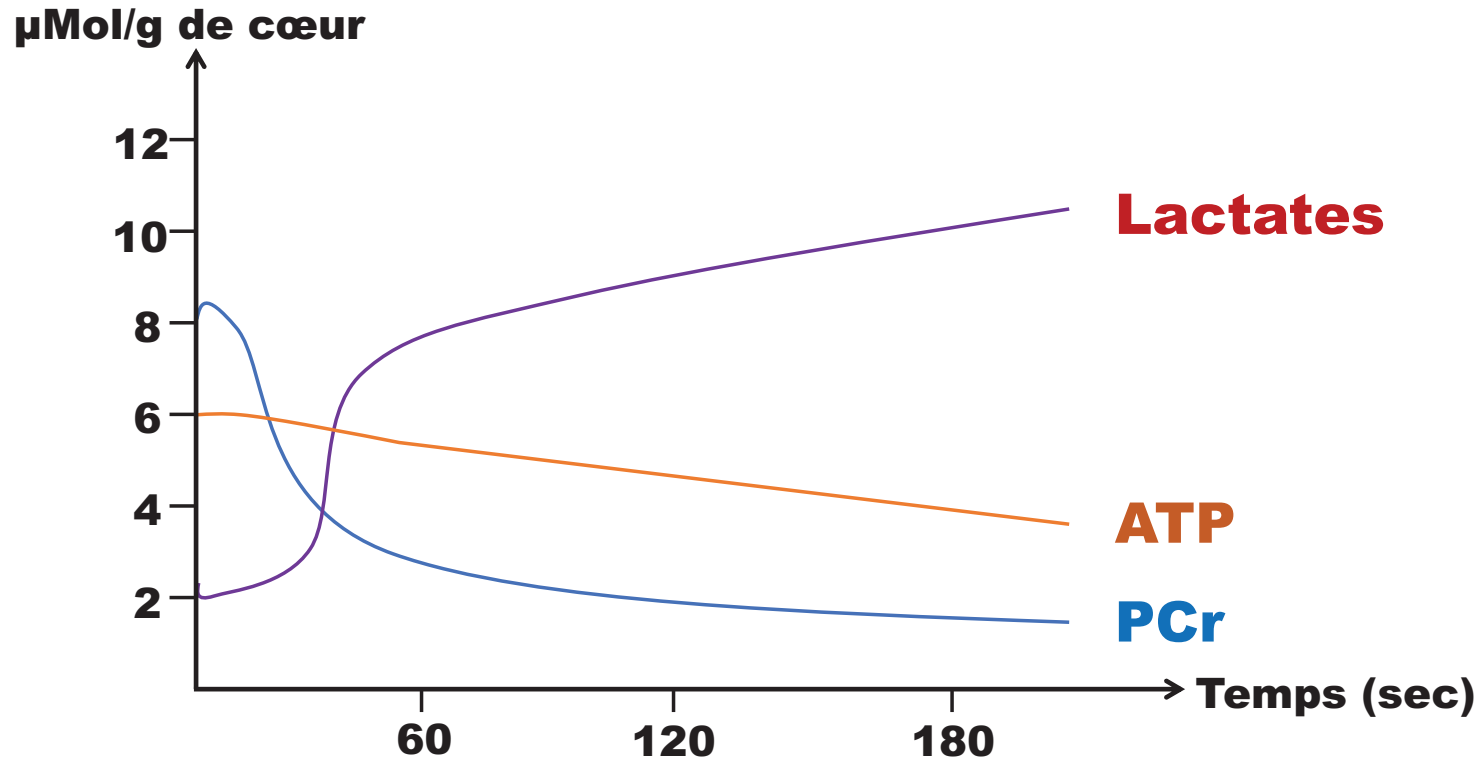
1- Déficit énergétique



En conditions normales:

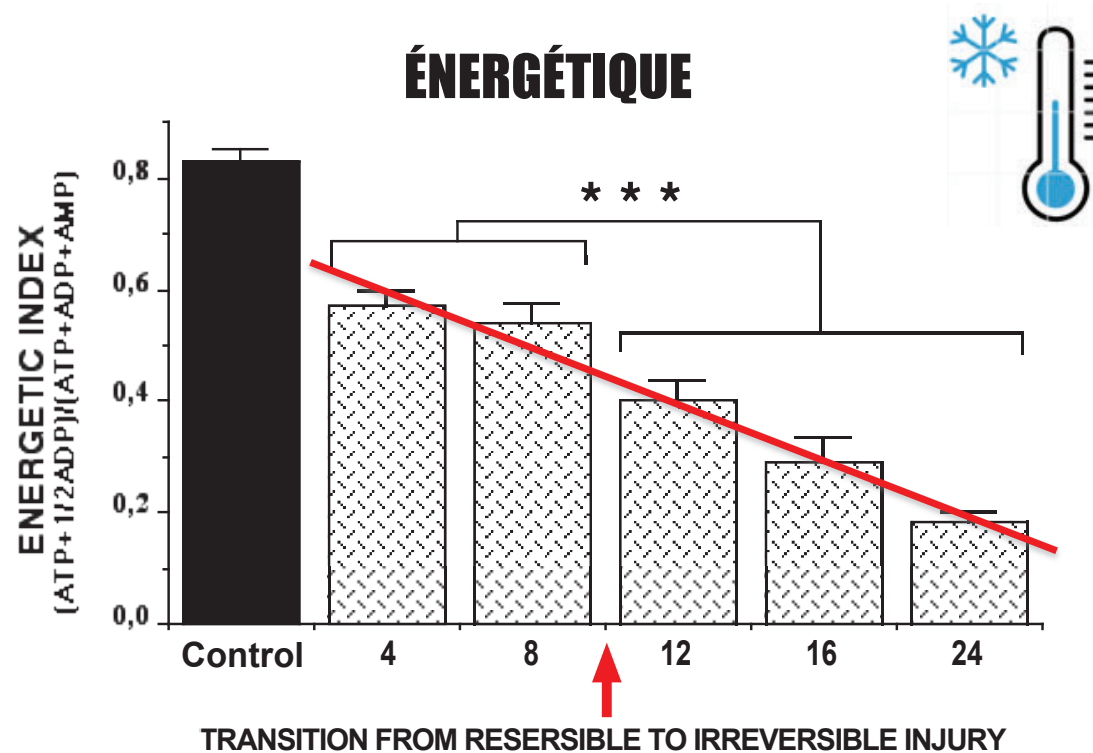
- **90% de l'ATP formé est utilisé à l'activité contractile,**
- **10% sert au maintien de l'homéostasie ionique (fonctionnement des transports actifs) et aux synthèses protéiques comme les protéines contractiles.**

Evènement énergétique au cours des 180 1^{ères} sec d'ischémie chaude



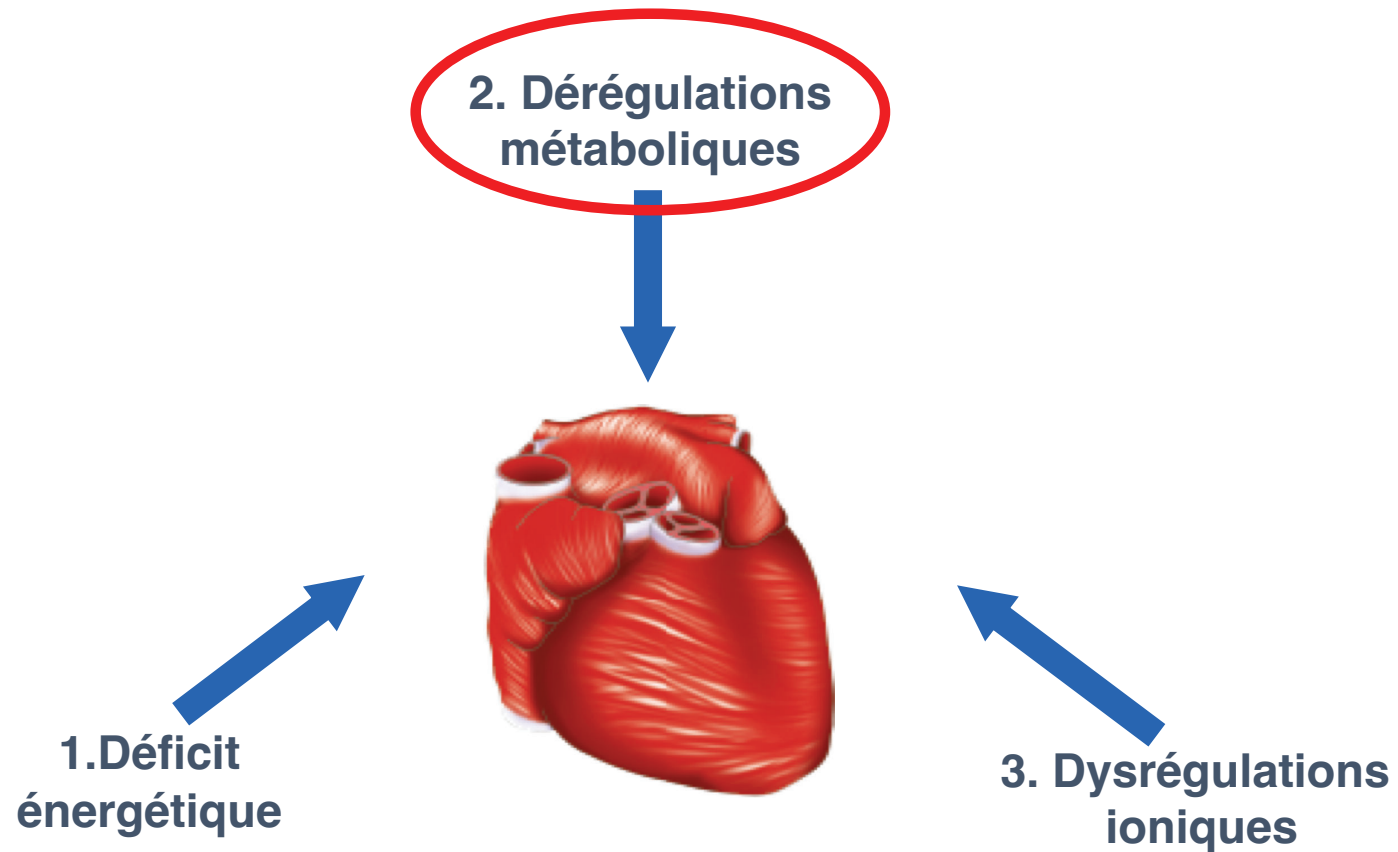
- ◆ En 15 sec, la phosphocréatine (PCr) s'effondre alors que les lactates augmentent fortement, marquant l'arrêt de la glycolyse aérobie.
- ◆ La glycogénolyse et la glycolyse anaérobie restent alors les deux voies métaboliques persistantes et suffisent à maintenir un taux d'ATP relativement stable pendant plusieurs min.

**Cœurs cardioplégés et placés en ischémie froide à 4°C,
suivie de reperfusion**



- ◆ Une chute progressive et +/- linéaire des réserves énergétiques survient.
- ◆ Ce phénomène seul ne permet pas d'expliquer la transition réversible/irréversible.

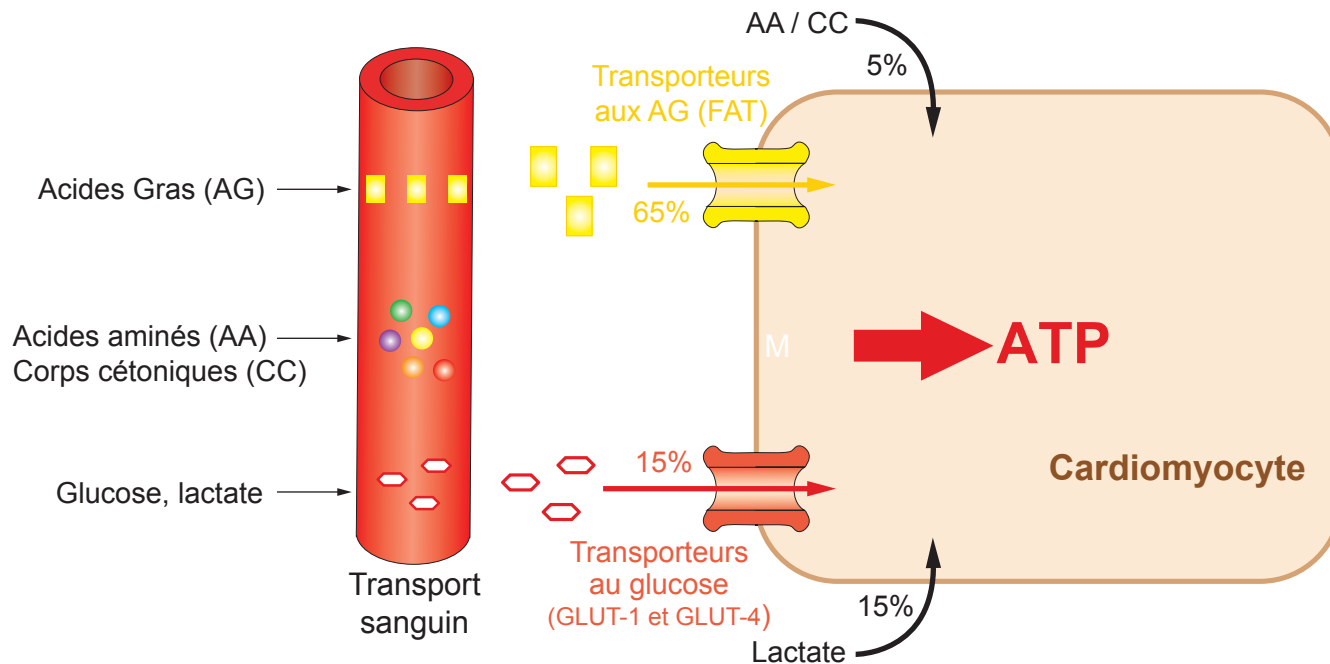
QUE SE PASSE-T-IL PENDANT L'ISCHÉMIE ?

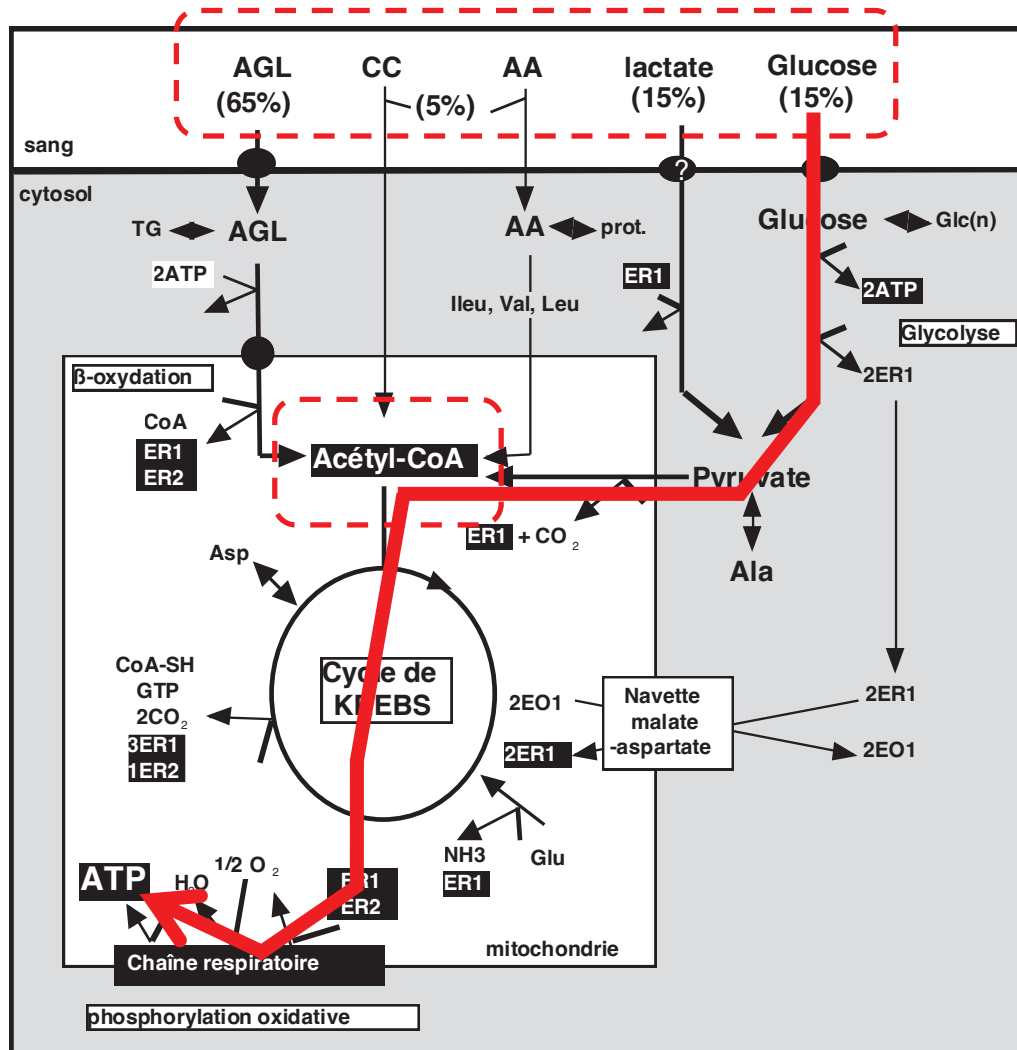


2- Dérégulations métaboliques

◆ En condition normale, le myocarde consomme du glucose, des acides gras libres et du lactate selon les disponibilités.

Ces substrats participent chacun à la dépense énergétique : **glucose (G) = 15%, lactate = 15%, acides gras (AG) = 65% et acides aminés (AA) + corps cétoniques (CC) = 5%.**





**Apports métaboliques
(en conditions physiologiques)**

1 acétyl-CoA



18 ATP

1 glucose



38 ATP

Schéma récapitulatif de l'utilisation des substrats du myocarde en normoxie.

ER1, ER2 : équivalents réducteurs $\text{NADH} + \text{H}^+$ et FADH_2 ; prot. : protéines ;

Glu, Ala, Ileu, Val, Leu : glutamate, alanine, isoleucine, valine, leucine ; Glc (n) : glycogène

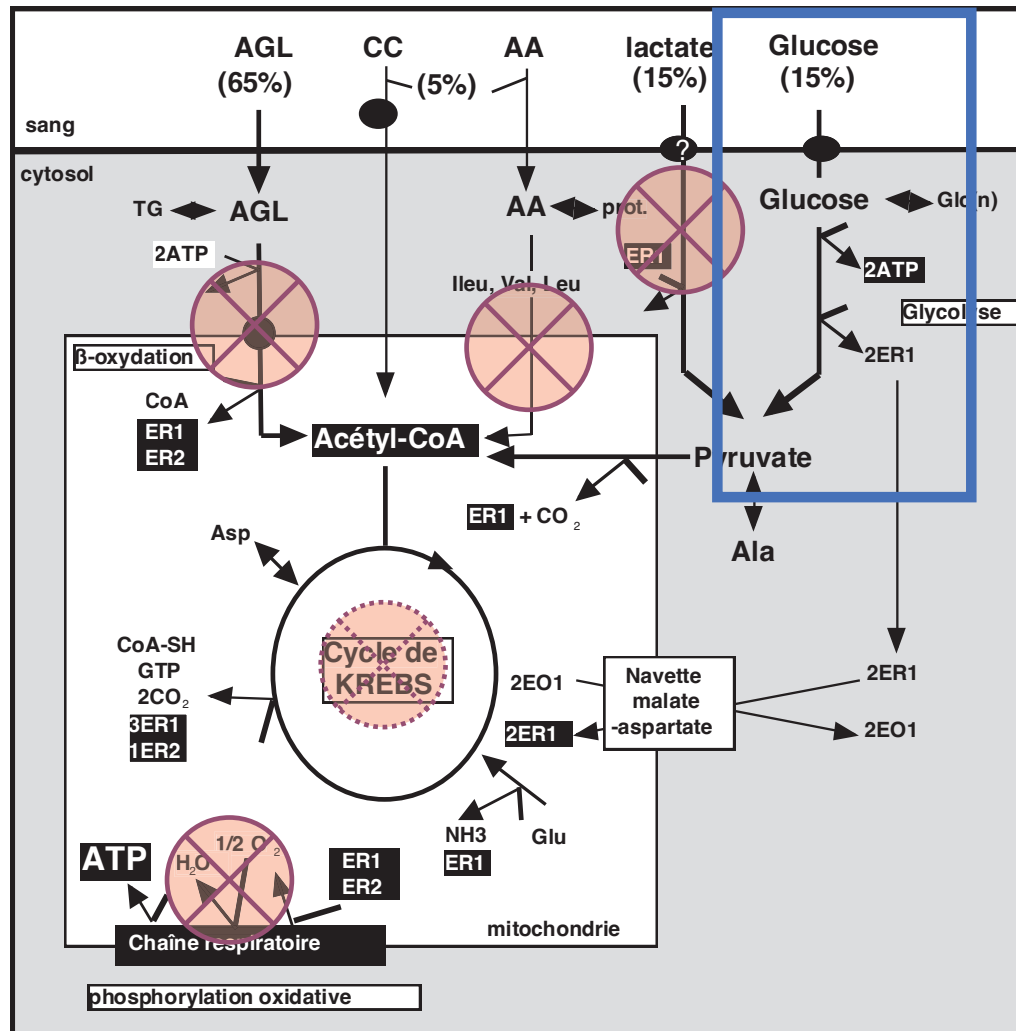


Schéma récapitulatif de l'utilisation des substrats du myocarde en normoxie.

ER1, ER2 : équivalents réducteurs NADH + H⁺ et FADH₂ ; prot. : protéines ; Glu, Ala, Ileu, Val, Leu : glutamate, alanine, isoleucine, valine, leucine ; Glc (n) : glycogène

**Conditions
ischémiques**

→ Arrêt des voies
métaboliques

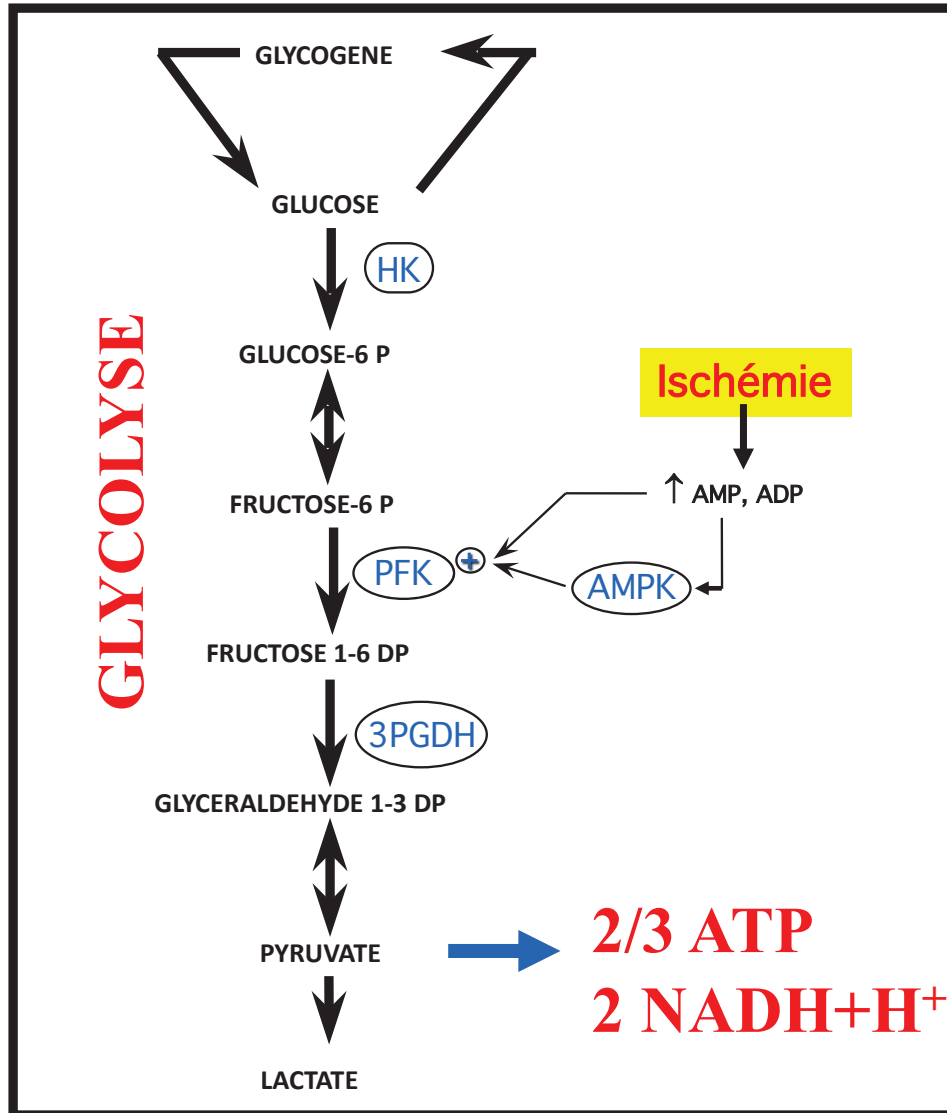
→ Seule la glycolyse
Anaérobie fonctionne

1 glucose



2-3 ATP

Maintien de la glycolyse anaérobie pendant l'ischémie



ENZYMES

HK : hémokinase

PFK : phospho-fructokinase

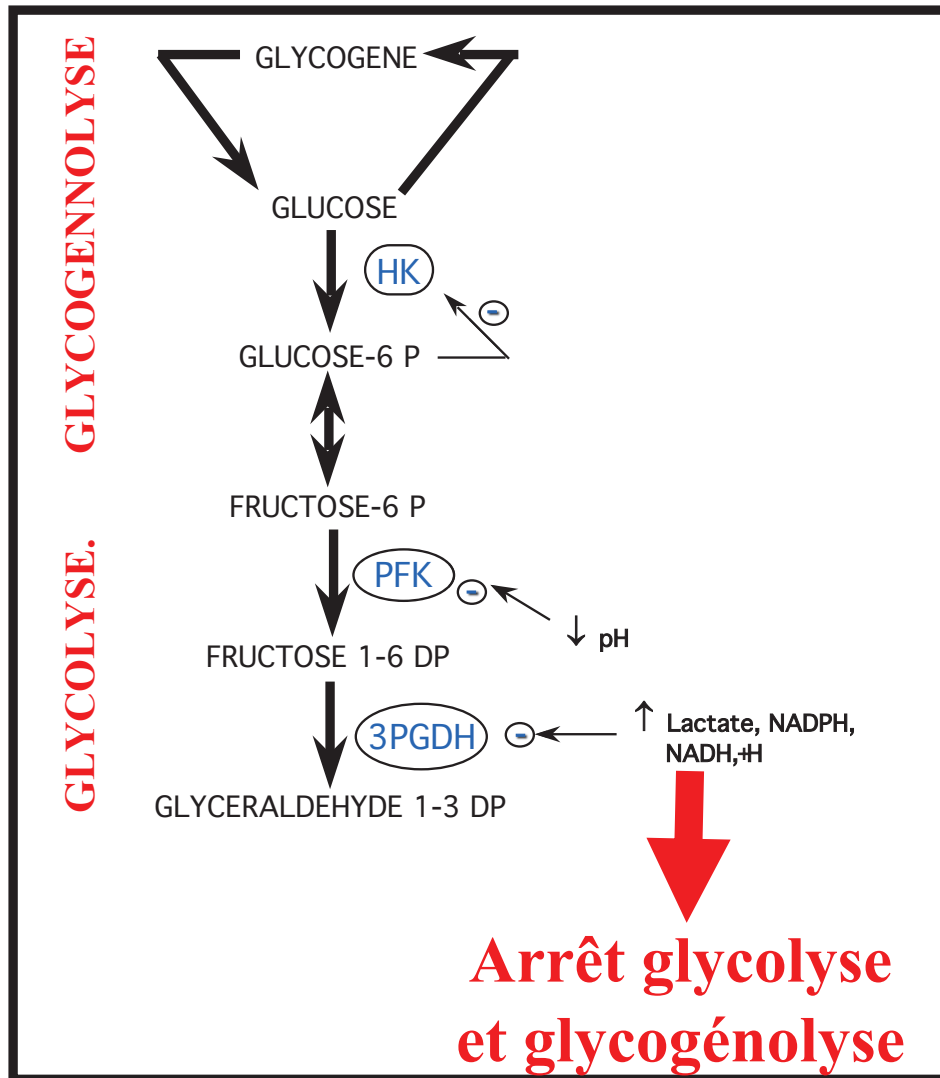
3PGDH : 3 phospho-glycéraldéhyde-déhydrogénase

AMPK : AMP-kinase

Pendant l'ischémie réversible, l'ATP fourni par la glycolyse anaérobie est utilisé pour le fonctionnement des pompes membranaires.

**EFFETS
REVERSIBLES**

Dérégulation métabolique pendant l'ischémie

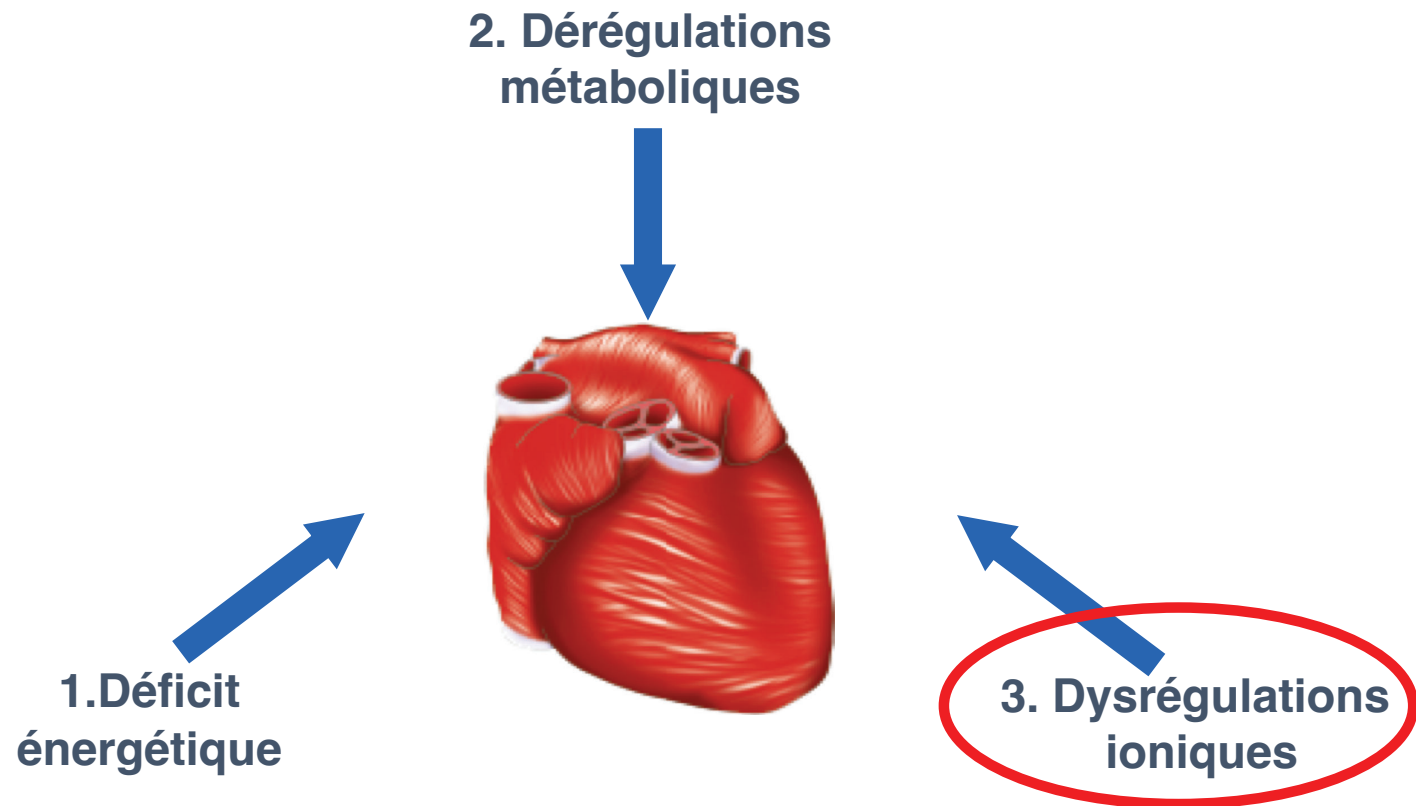


Effets réversibles et irréversibles liés à l'ischémie du myocarde.

Activation puis inhibition de la glycolyse anaérobie.

**EFFETS
IRREVERSIBLES**

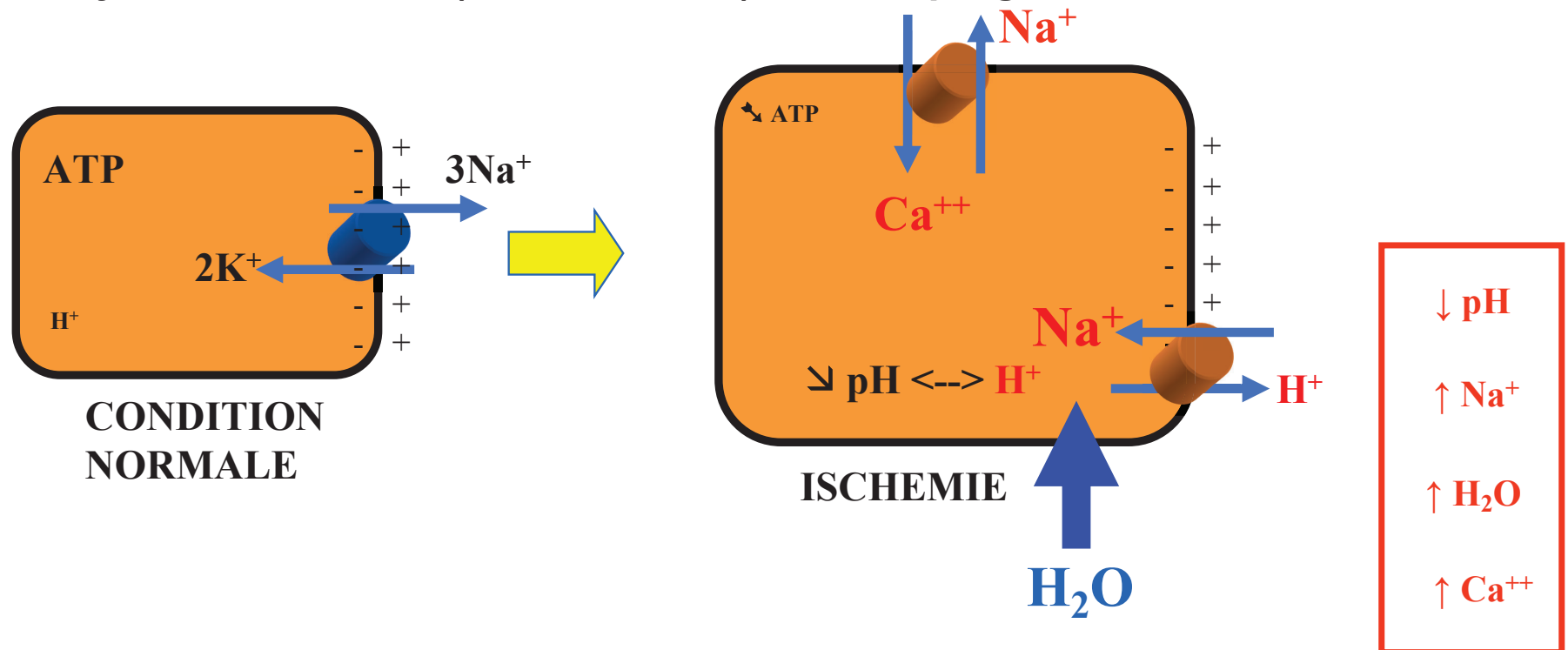
QUE SE PASSE-T-IL PENDANT L'ISCHÉMIE ?



3- Dysrégulations ioniques

3-1 La redistribution des ions Na^+

- ◆ Pendant l'ischémie, seule la glycolyse anaérobie fonctionne : $\searrow \text{ATP}$, $\nearrow \text{H}^+$
- ◆ Les enzymes membranes (Na/K-ATPases) cessent progressivement de fonctionner.

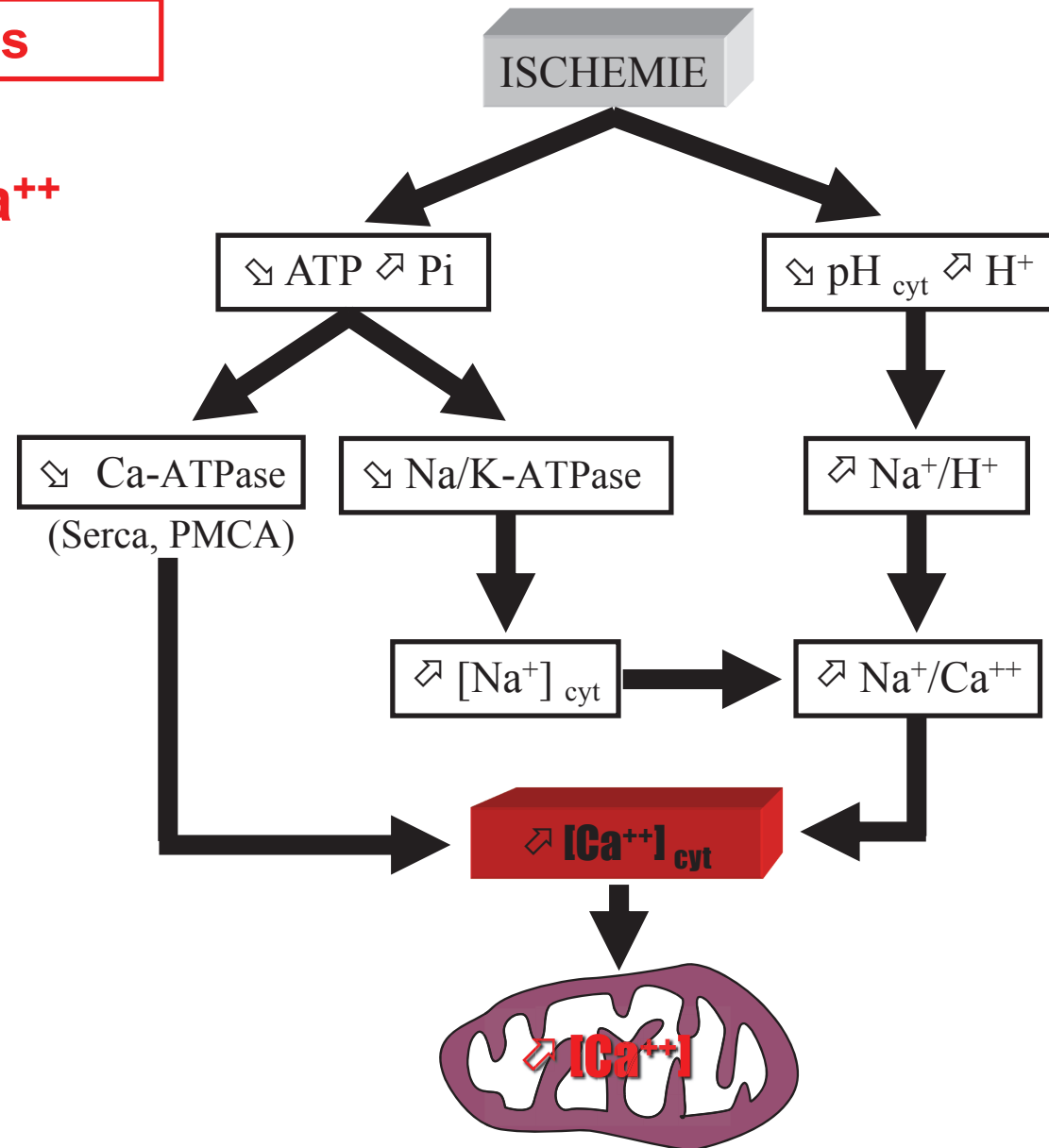


→ Entrée Na^+ favorisée (du fait des gradients de potentiel [anions LIC] et chimique)

→ Entrée d'eau (œdème) et de Ca^{++}

3- Dérégulations ioniques

3-2 L'invasion en Ca^{++}



SYNTHÈSE DES ÉVÈNEMENTS SURVENANT À L'ISCHEMIE

1- Arrêt apport O_2 et nutriments

2- Arrêt des phosphorylations Oxydatives

→ ↑NADH, ↓ATP (2a-2b)

3- ↑ NADH et $FADH_2$

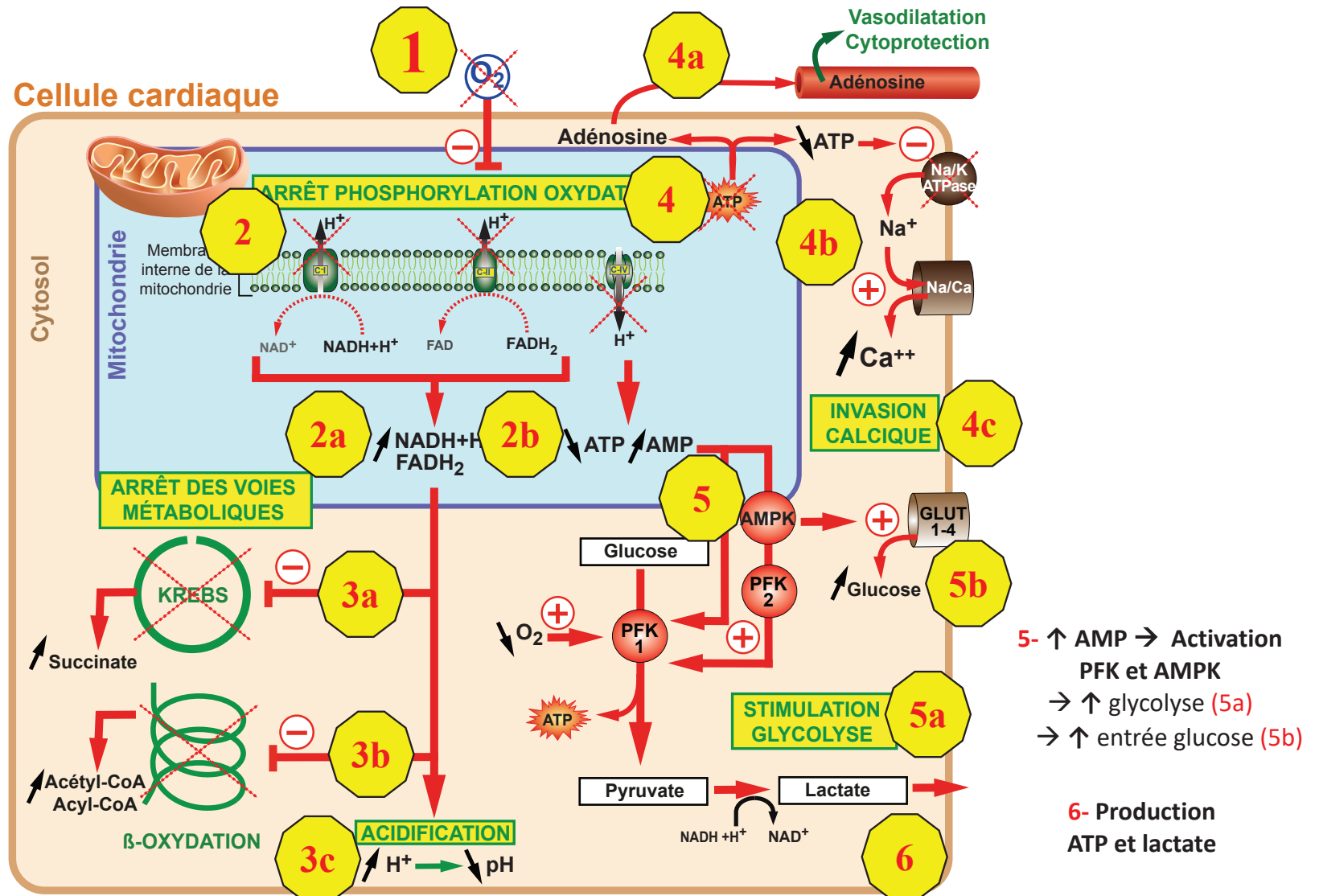
→ Arrêt des voies métaboliques :

- 3a) Krebs : accumulation succinate,
- 3b) β -Ox : accumulation A-CoA
- 3c) acidification

4- CHUTE ATP:

3 conséquences :

- 4a) adénosine cytoprotecteur
 - 4b) ↓Na/K ATPases et SERCA
 - 4c) Activation Na/Ca
- invasion Ca^{++}



5- ↑ AMP → Activation PFK et AMPK
 → ↑ glycolyse (5a)
 → ↑ entrée glucose (5b)

6- Production ATP et lactate

ÉVÈNEMENTS SURVENANT À LA REPERFUSION

LA REPERFUSION

1- NOTION DE BASE

◆ La reperfusion correspond au retour, **en principe salvateur**, de la nutrition et de l'oxygénation du tissu ischémique.

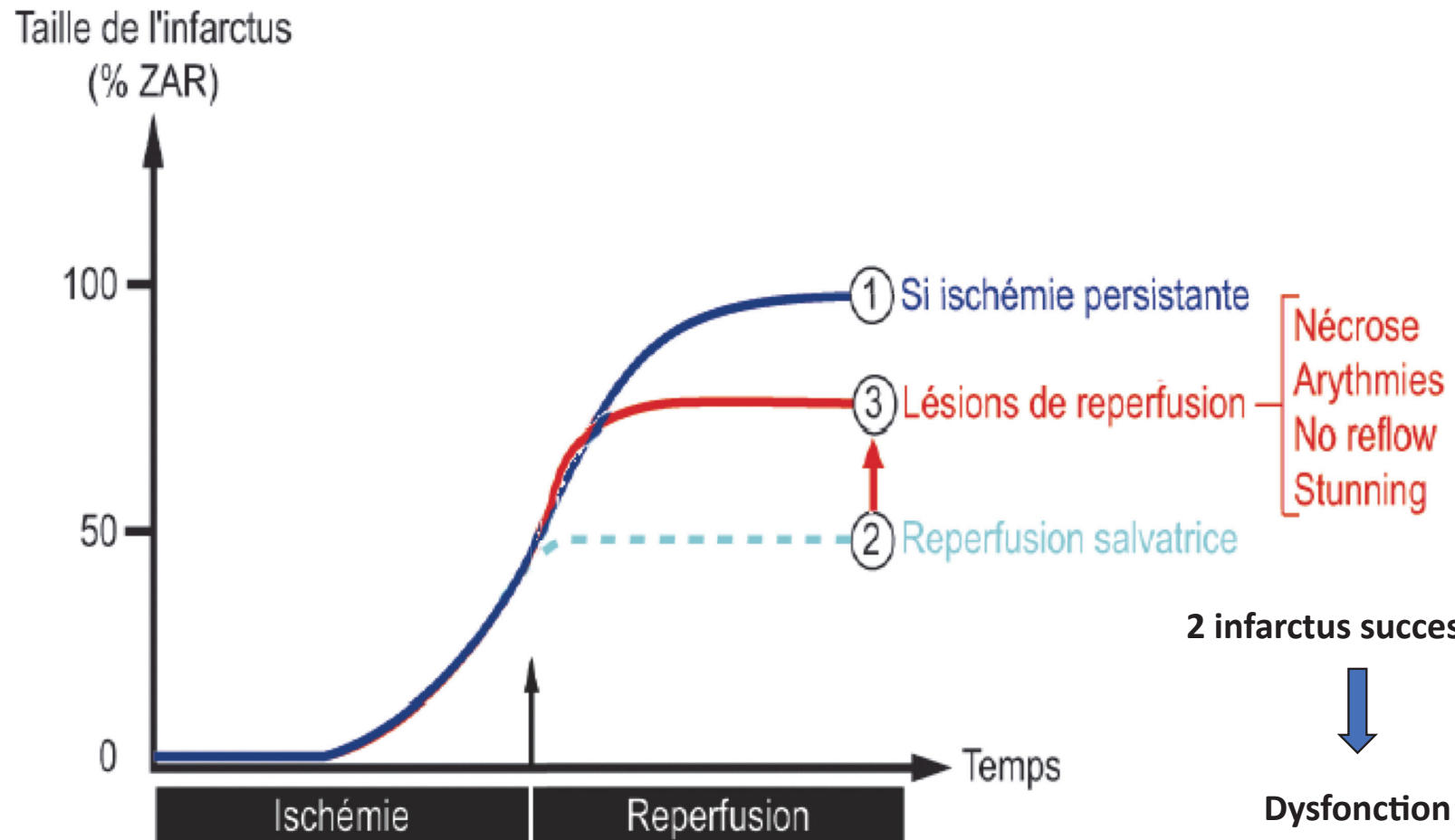
C'est donc la condition incontournable pour sauvegarder le tissu ischémique.

◆ Paradoxalement, c'est une arme à double tranchant.

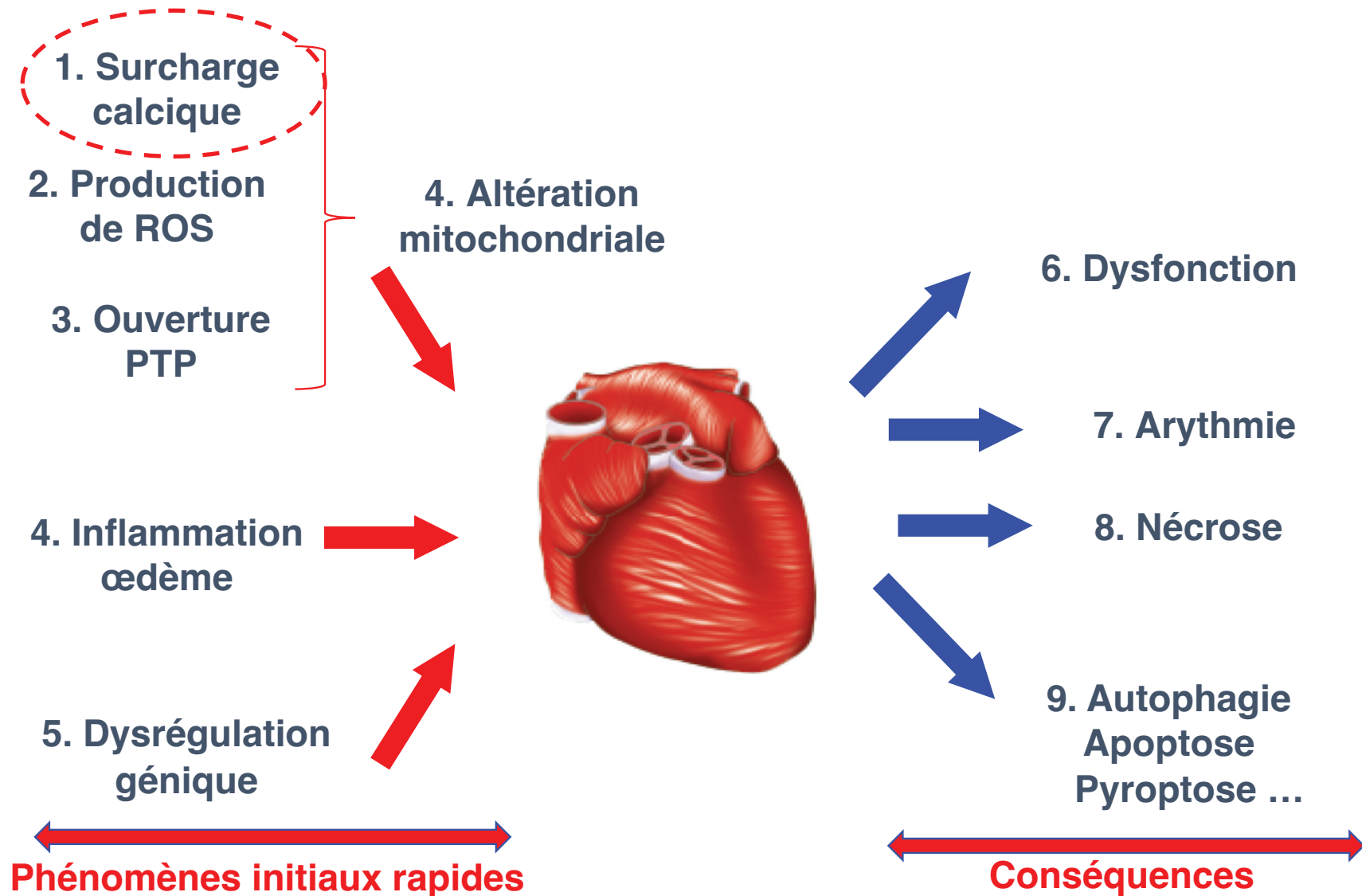
Les lésions dues à l'ischémie sont accentuées lors de la reperfusion salvatrice (ROS, Ca^{++} , retour au pH physiologique, inflammation ...).

→ **Concept des effets délétères de la reperfusion**

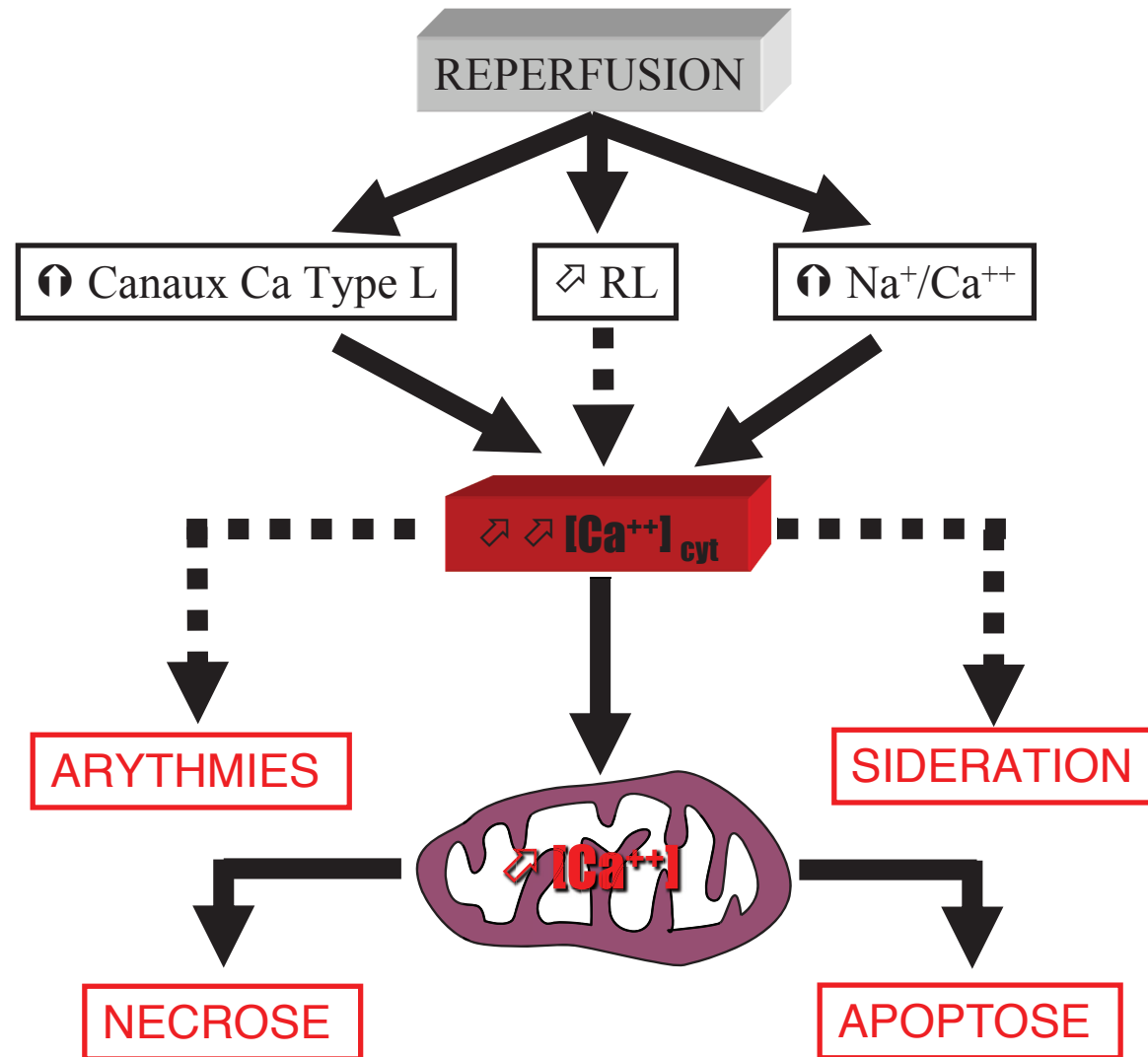
2- CONCEPT DU DOUBLE INFARCTUS



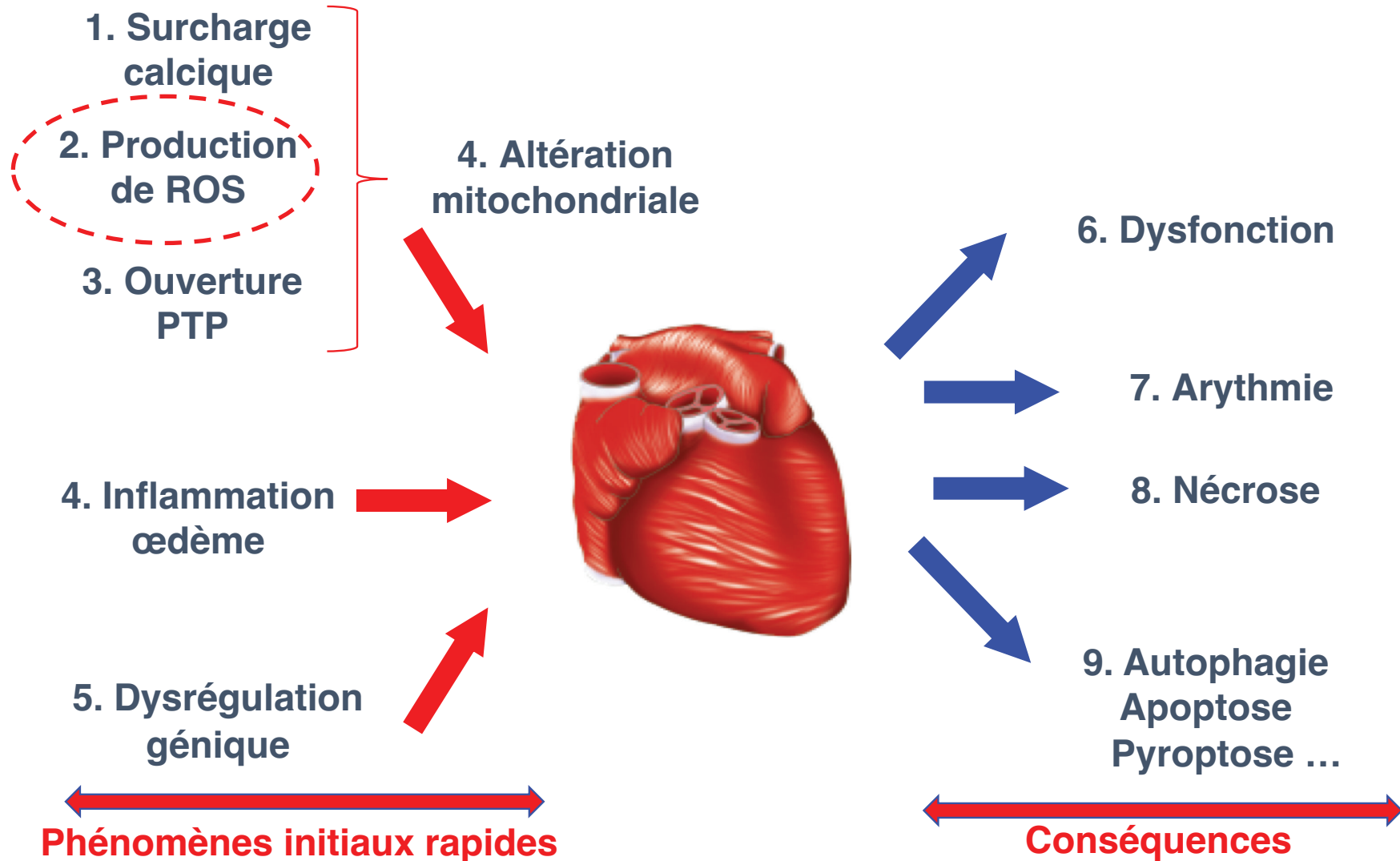
3- LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION



3-1 Invasion calcique à la reperfusion



3- LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION



3-2 Production de radicaux libres

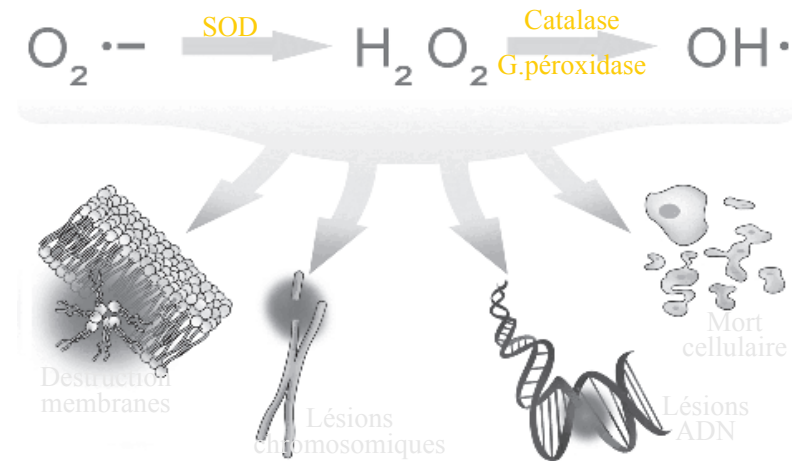
◆ Pendant l'ischémie :

- altération de la chaîne respiratoire mitochondriale
- activation de la xanthine-oxydase

◆ A la reperfusion : apport massif d'oxygène qui capte les électrons de la CR

-----> production de RL :

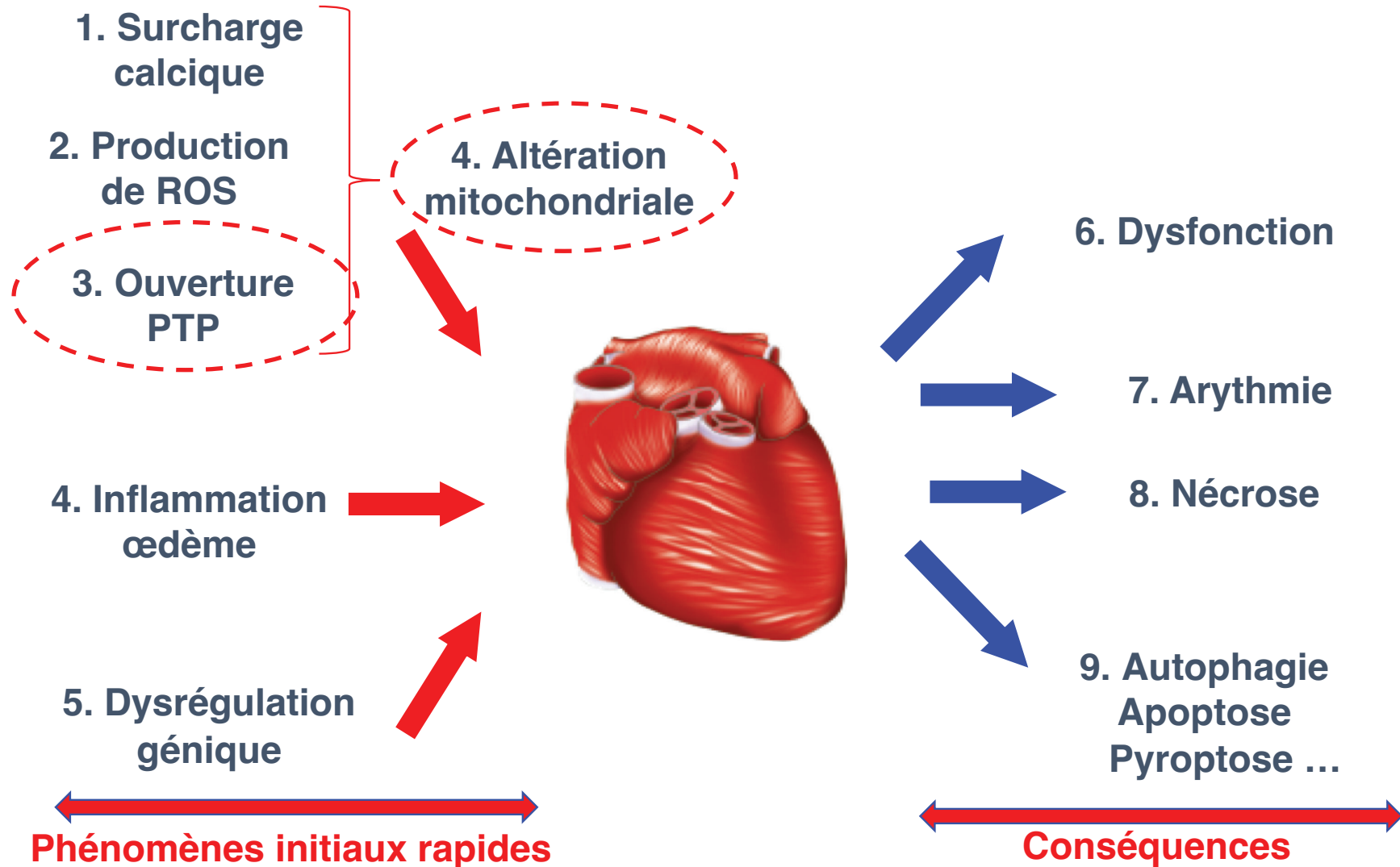
- $O_2^{\circ -}$ (anion superoxyde)
- H_2O_2 (péroxyde d'hydrogène)
- OH° (anion hydroxyle)



◆ Stratégie de lutte contre les RL :

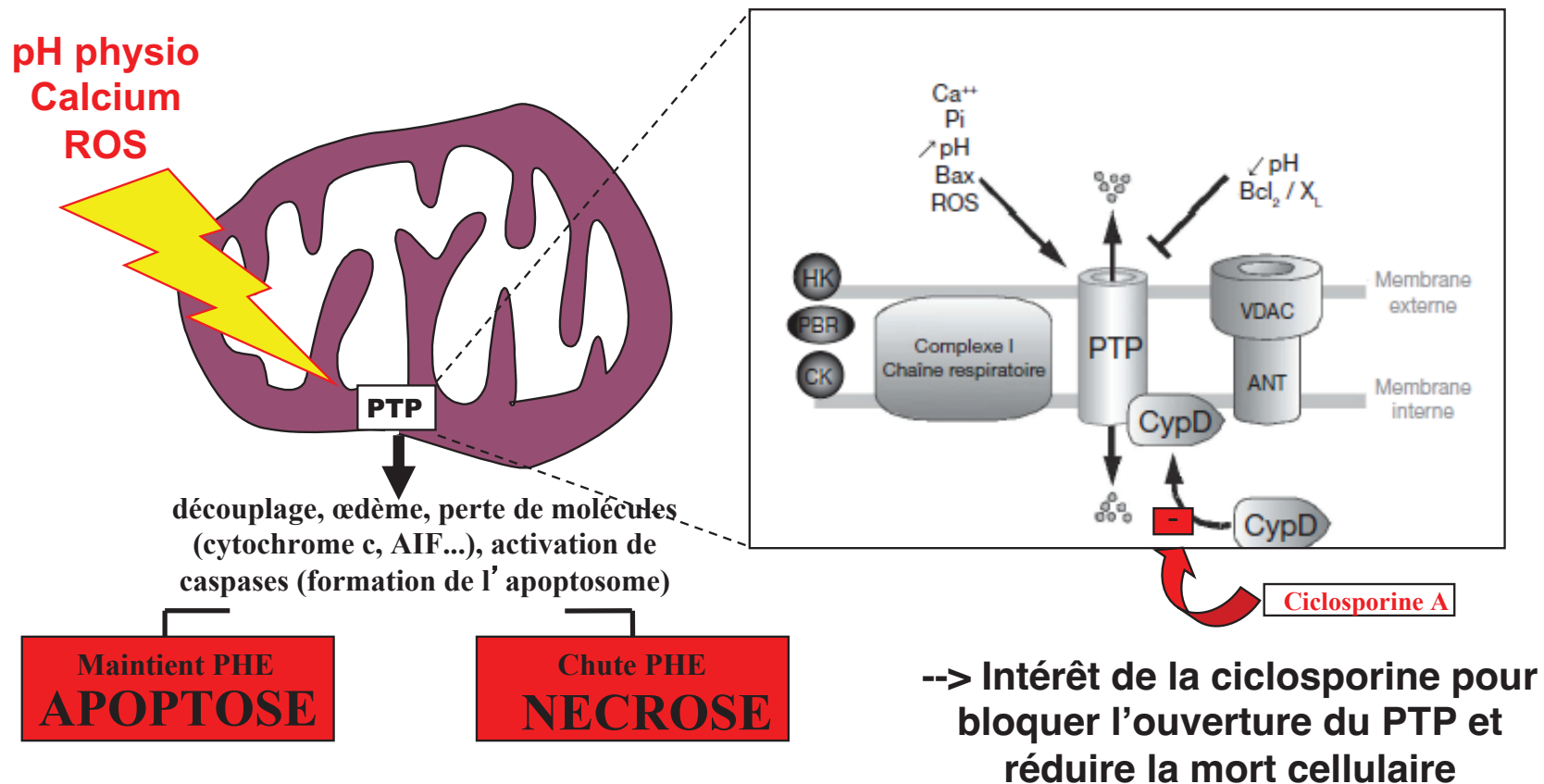
- 1- Inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol)
- 2- Accepteurs de RL (gluthathion réduit, pyruvate, tryptophane manitol, curcumin)
- 3- Chélateurs de fer (déféroxamine)
- 4- Inhibiteurs de la peroxydation lipidique

3- LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION

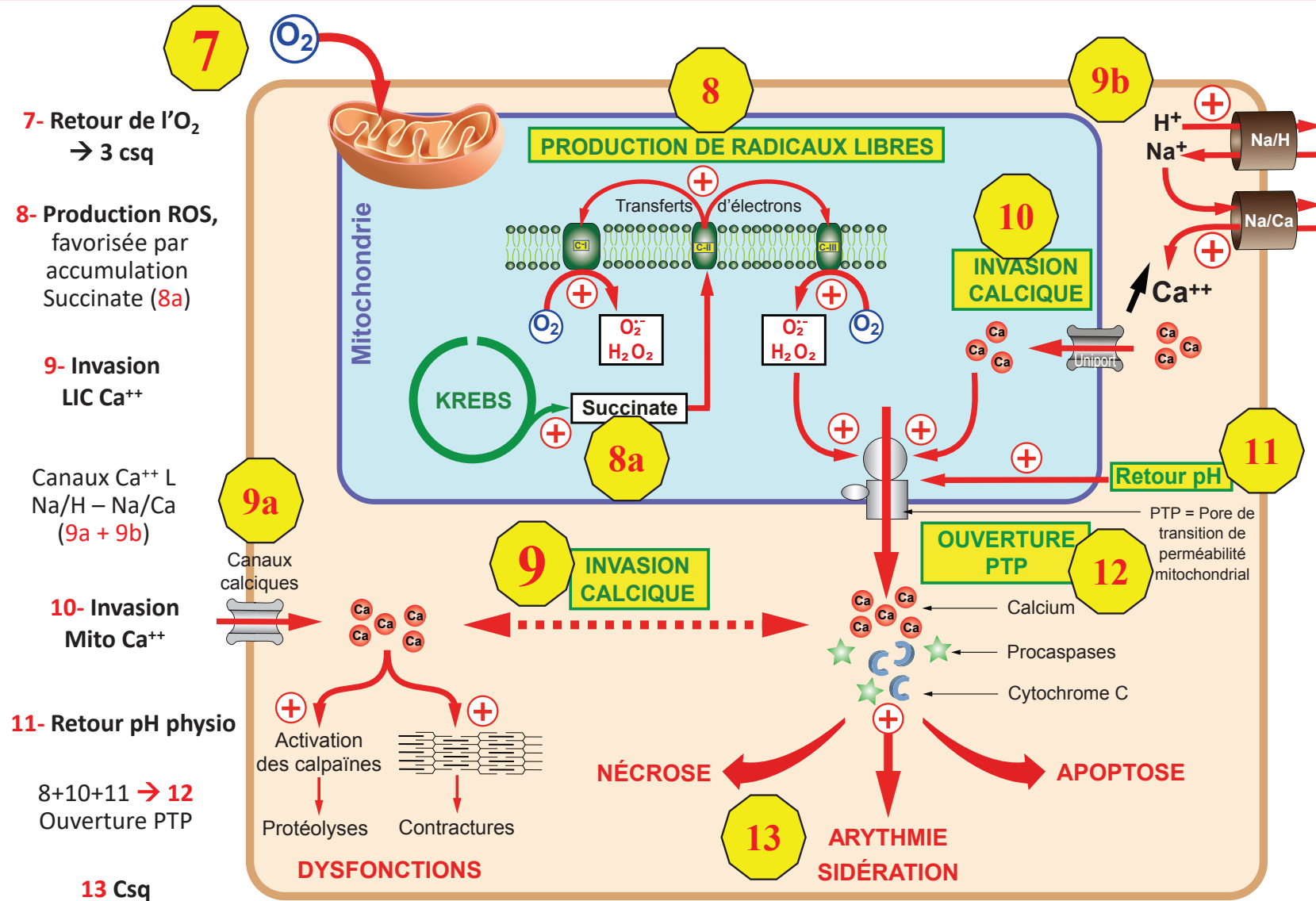


3-3 Activation du pore de transition de perméabilité (PTP) mitochondriale

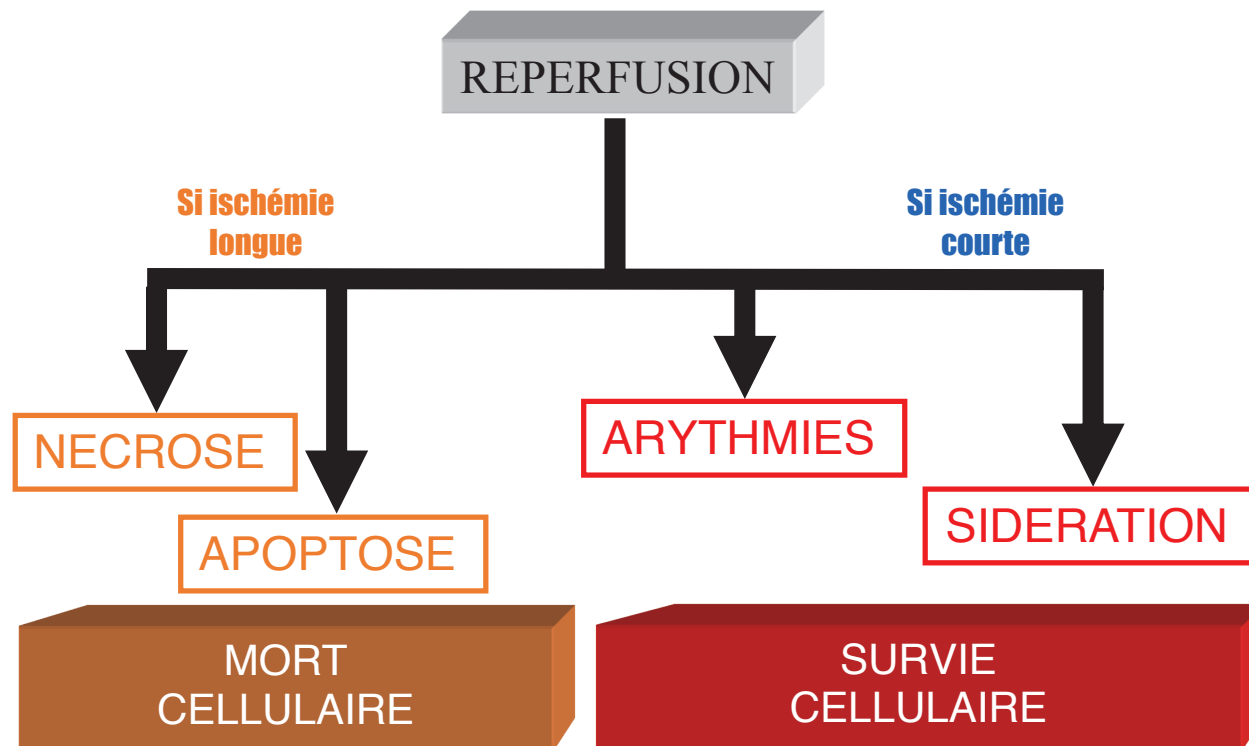
- ◆ Le PTP mito est un mégacanal dont on connaît mal le rôle physiologique.
- ◆ Son ouverture du PTP est accompagnée d'une sortie massive de calcium à l'origine de la mort cellulaire.



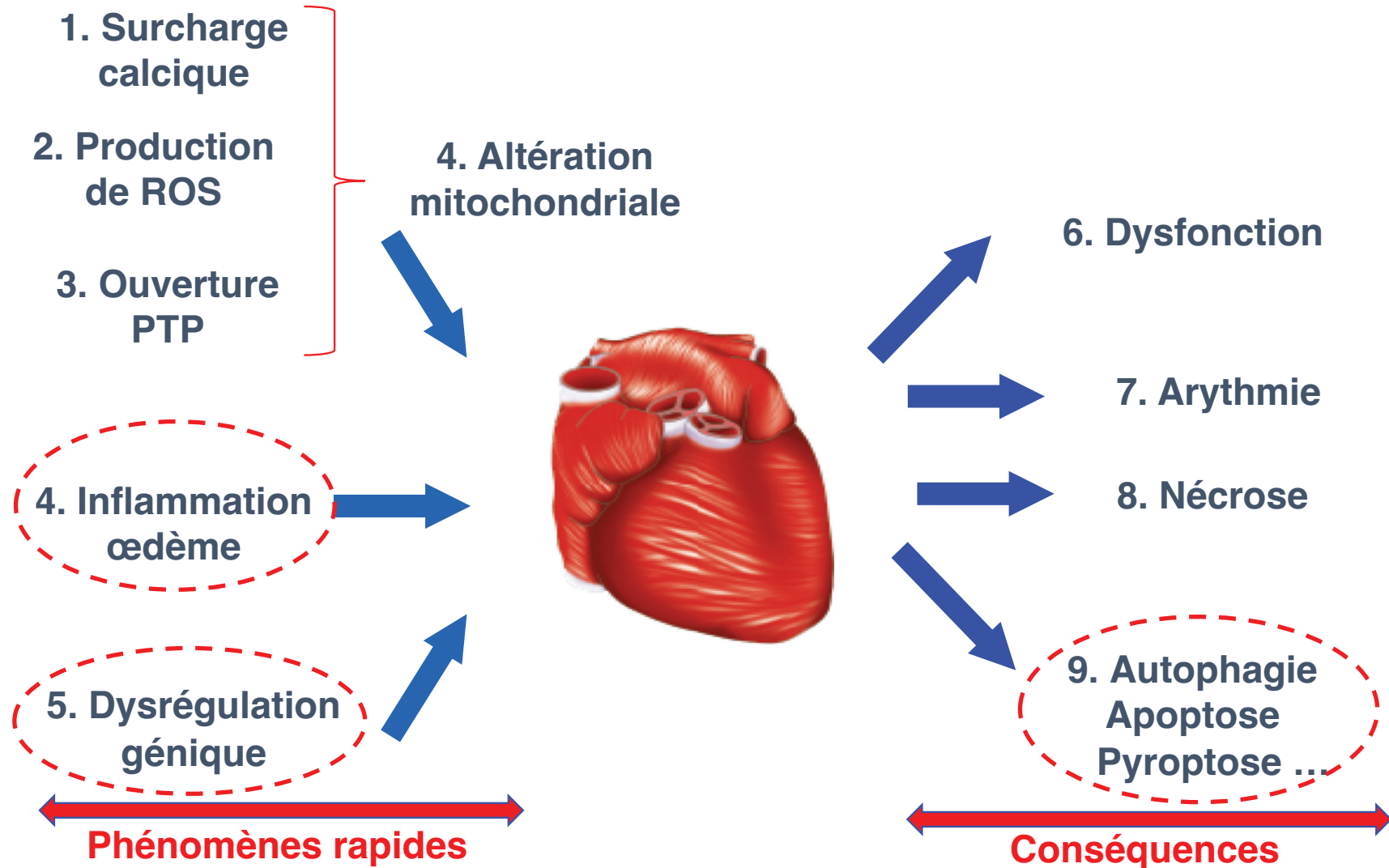
SYNTHÈSE DES ÉVÈNEMENTS SURVENANT À LA REPERFUSION



DÉTAIL DE LA VOIE (13) : SUR LES CONSEQUENCES FONCTIONNELLES DE LA REPERFUSION



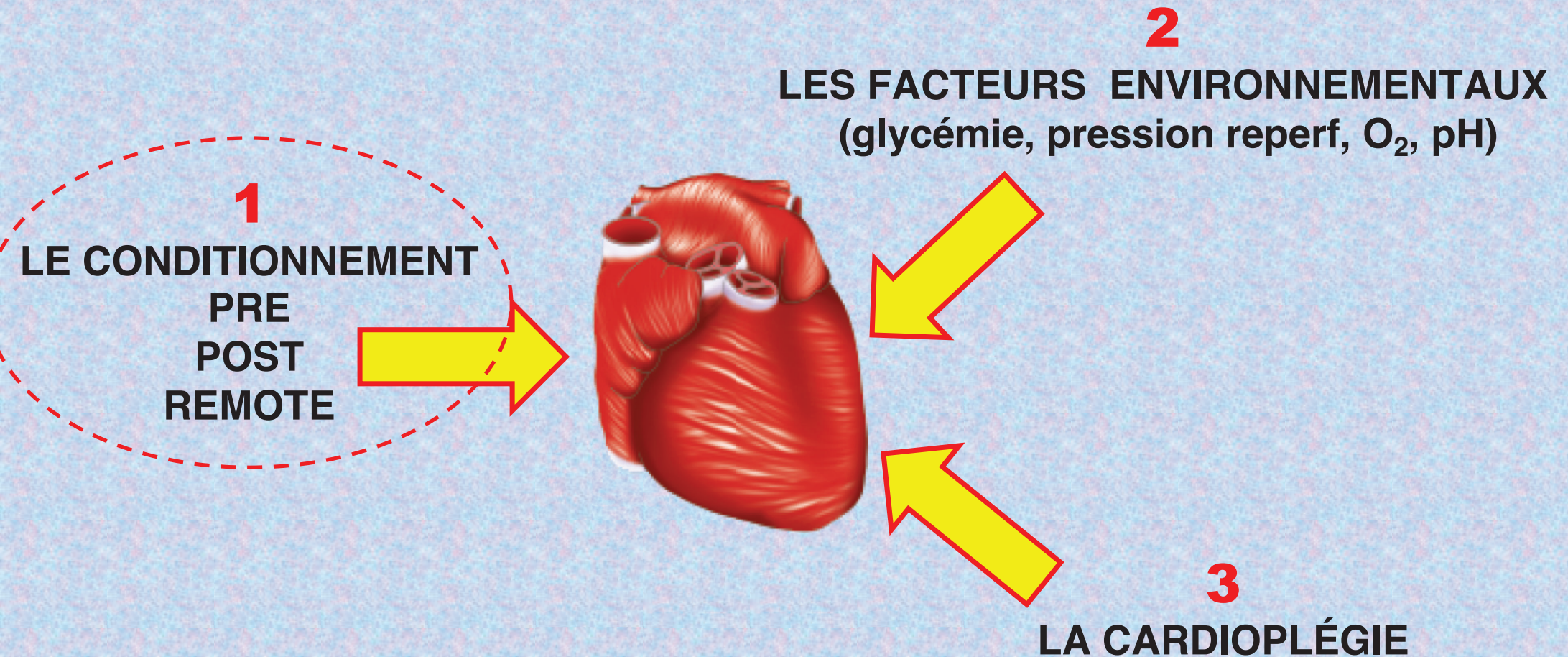
AUTRES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION



2-

COMMENT PROTÉGER LE CŒUR PENDANT LA CHIRURGIE CARDIAQUE

COMMENT PROTÉGER LE CŒUR LORS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE ?



Protection contre l'Ischémie - Reperfusion

Notions de

Préconditionnement

et de

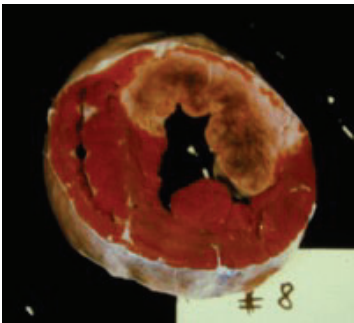
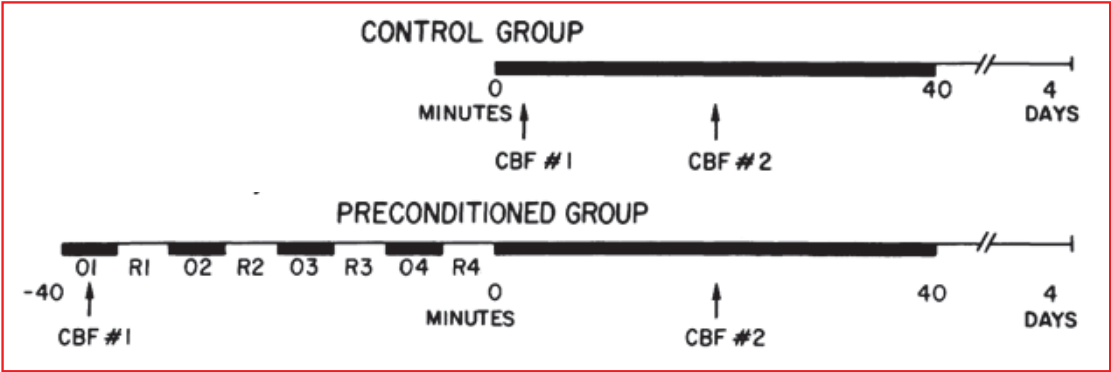
Postconditionnement

Myocardique

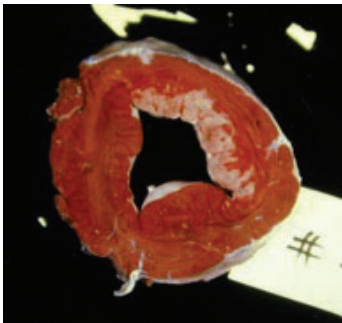
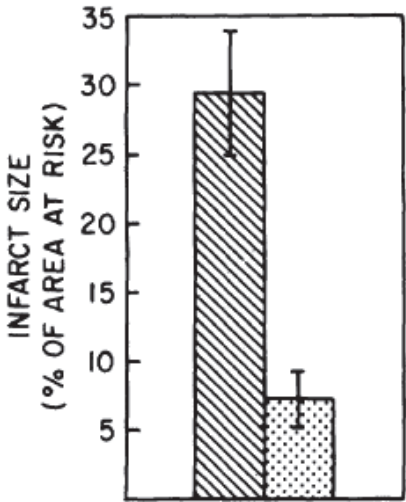
Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium

CHARLES E. MURRY, B.S., ROBERT B. JENNINGS, M.D., AND KEITH A. REIMER, M.D., Ph.D.

Préconditionnement
Agir
AVANT
l'ischémie



CONTROL



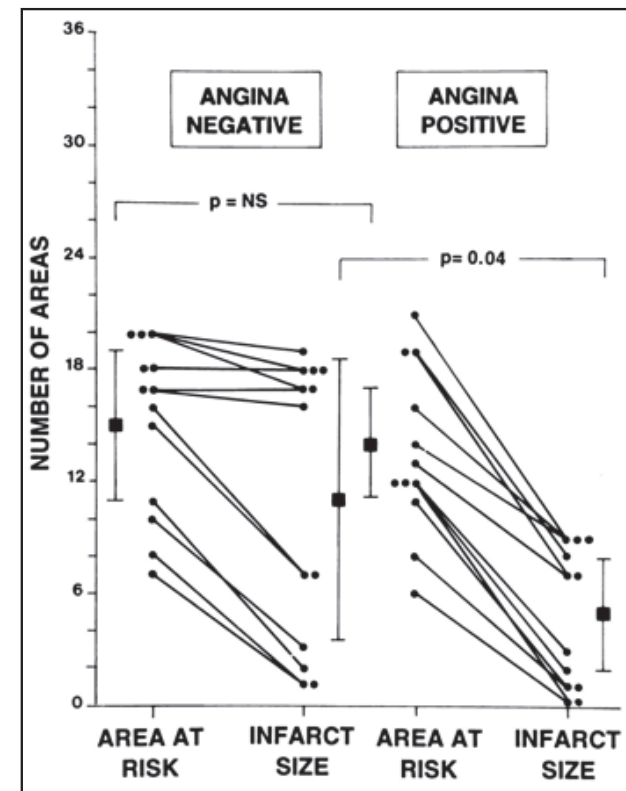
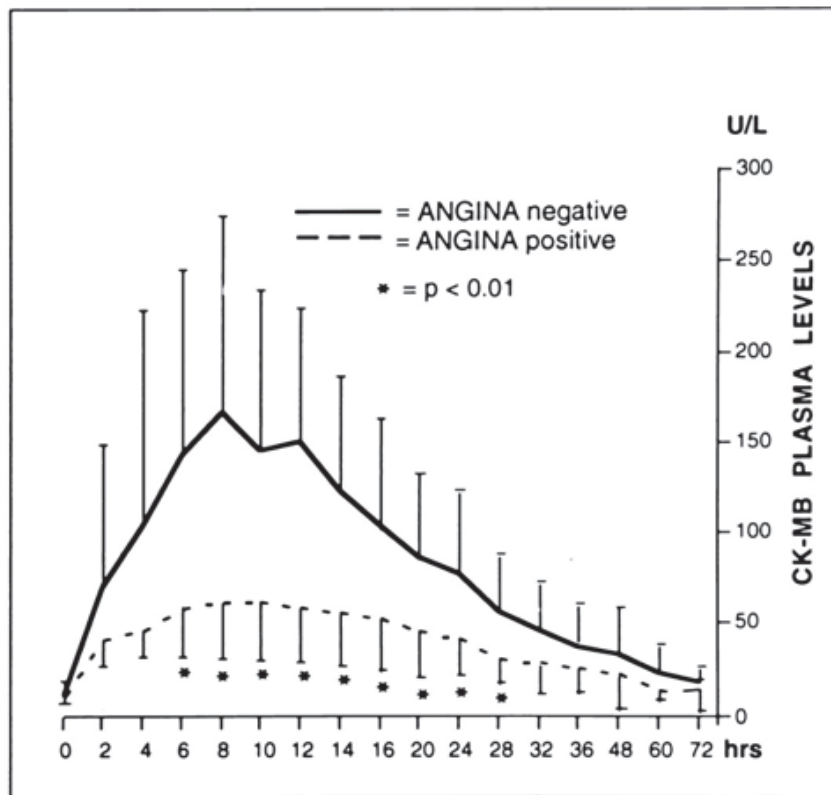
PRECONDITIONED

Murry et al. Circulation 1986

PRE-conditionnement Ischémique chez l'homme

IDM inaugural

Angor 24 h avant IDM

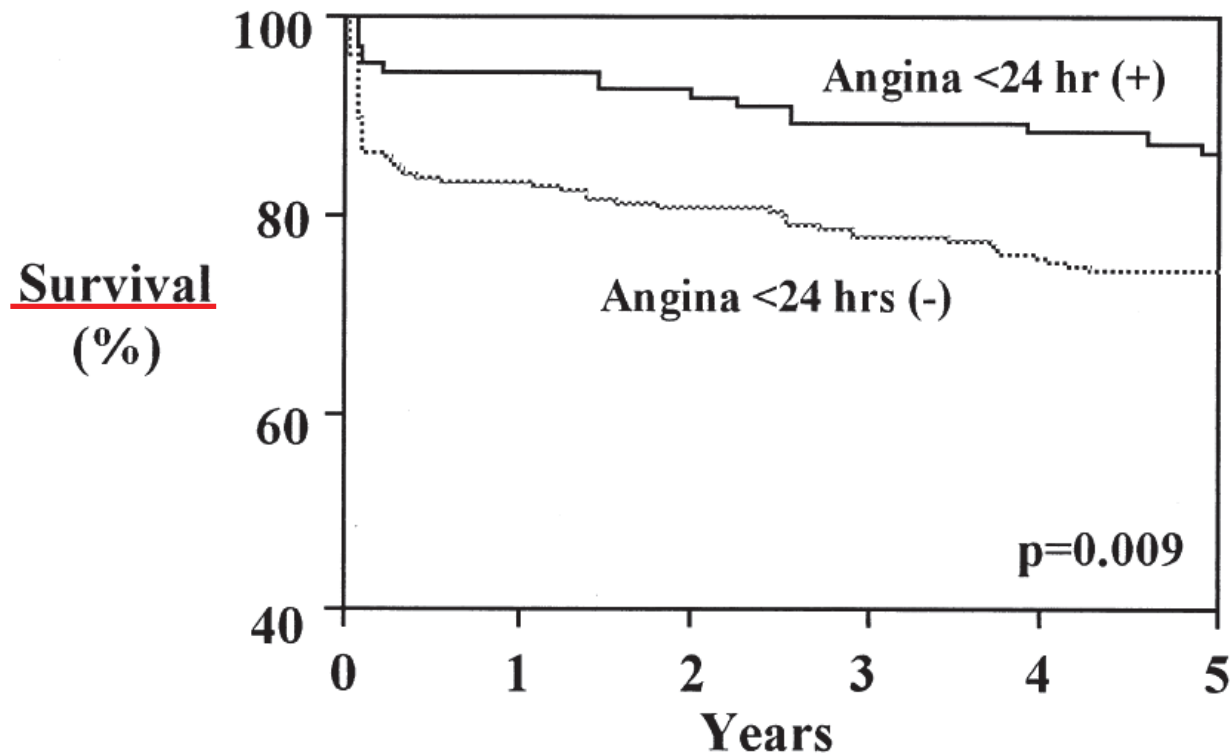


Ottani et al. Circulation 1995

PRE-conditionnement Ischémique chez l'homme

IDM inaugural

Angor 24 h avant IDM



Ishihara et al. JACC 1997

PRE-conditionnement 1986...

PubMed le 06/01/2025 ...!!!

Préconditionnement Ischémie Reperfusion

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

preconditioning

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Most recent Display options

MY CUSTOM FILTERS 22,391 results

RESULTS BY YEAR

1986 2024: 859

PUBLICATION DATE

1 year 5 years 10 years Custom Range

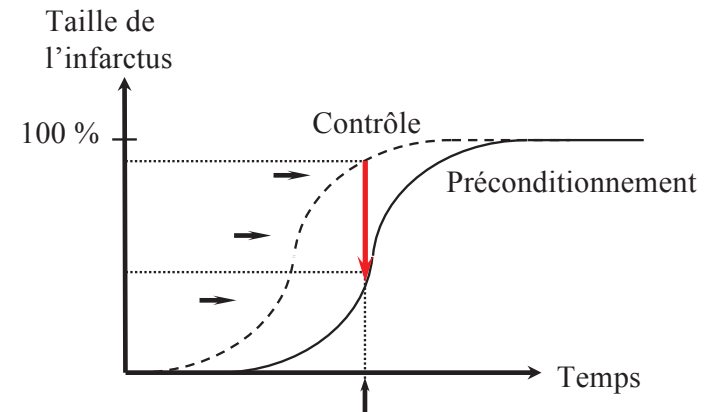
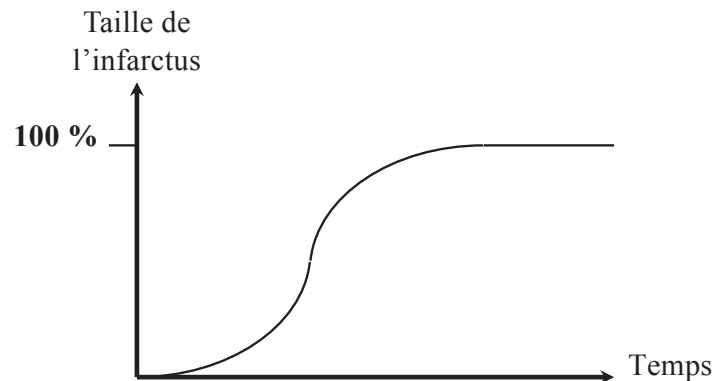
TEXT AVAILABILITY

Abstract

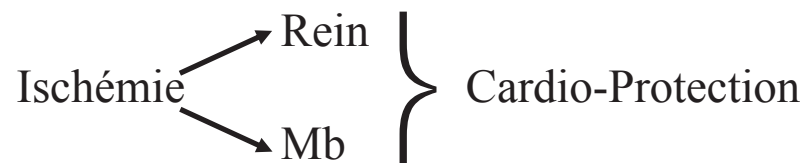
1 Novel Selective Cardiac Myosin-Targeted Inhibitors Alleviate Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury.
Yusof NLM, Yellon DM, Davidson SM.
Cardiovasc Drugs Ther. 2025 Jan 4. doi: 10.1007/s10557-024-07663-0. Online ahead of print.
PMID: 39754660
Prior to reperfusion, CMI or vehicle was administered intraperitoneally. Ischaemic **preconditioning** (IPC) was used as a positive control group. Infarct size was assessed by tetrazolium chloride staining and extent of hypercontracture was assessed by histological staining. ...

2 Transition from multi-year La Niña to strong El Niño rare but increased under global warming.
Jia F, Cai W, Geng T, Gan B, Zhong W, Wu L, McPhaden MJ.
Sci Bull (Beijing). 2024 Dec 25:S2095-9273(24)00941-1. doi: 10.1016/j.scib.2024.12.034. Online ahead of print.
PMID: 39753474
An El Nino often leads to a heat discharge in the equatorial Pacific conducive to its rapid termination and transition to a La Nina, whereas a La Nina persists and recharges the equatorial Pacific for consecutive years **preconditioning** development of a subsequent El Nino, a ...

Le PRE-conditionnement



- Le mécanisme de cardioprotection **le + puissant!**
- Actif dans **toutes les espèces** animales, et chez l'**homme!**
- Sur **≠ organes** : **cœur, SNC, poumon, rein, TD, muscles squelettiques...**
- Actif **à distance** : ischémie IVA → protection artère marginale

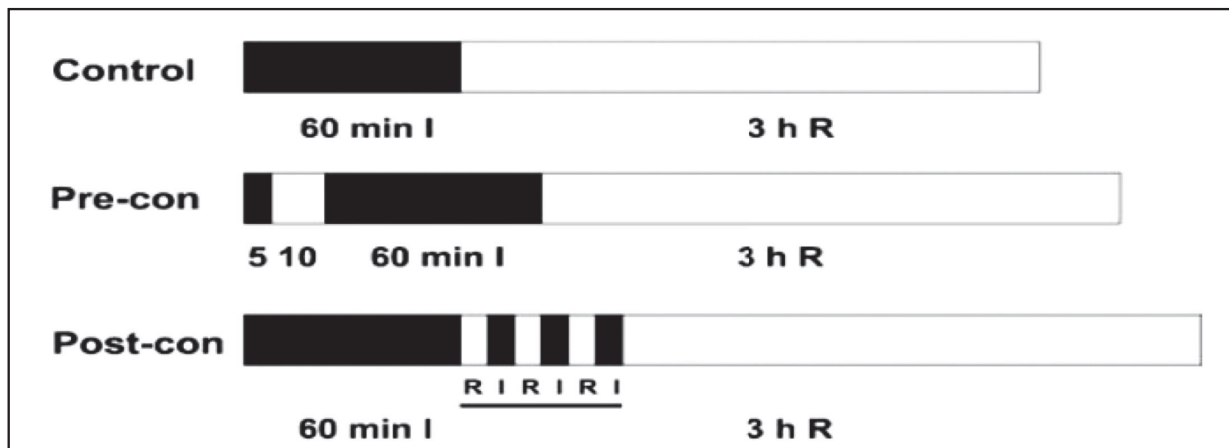


RIPC
(remote ischemic preconditioning)

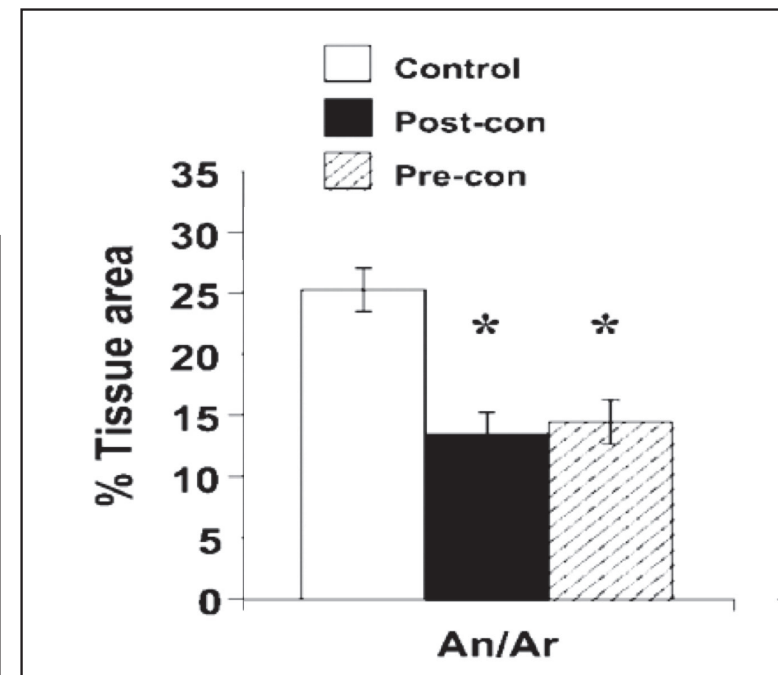
Le **POST**-conditionnement **Ischémique**

PRE-Cond. 5 min I + 10 min R

POST-Cond. 3 cycles de 30 s I + 30 s R

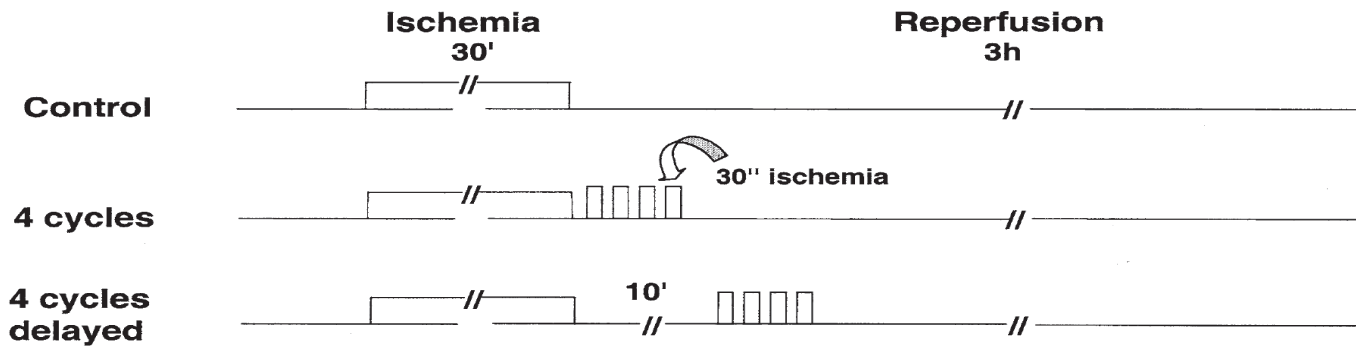


Postconditionnement
Agir **APRES** l'ischémie
=
A la Reperfusion

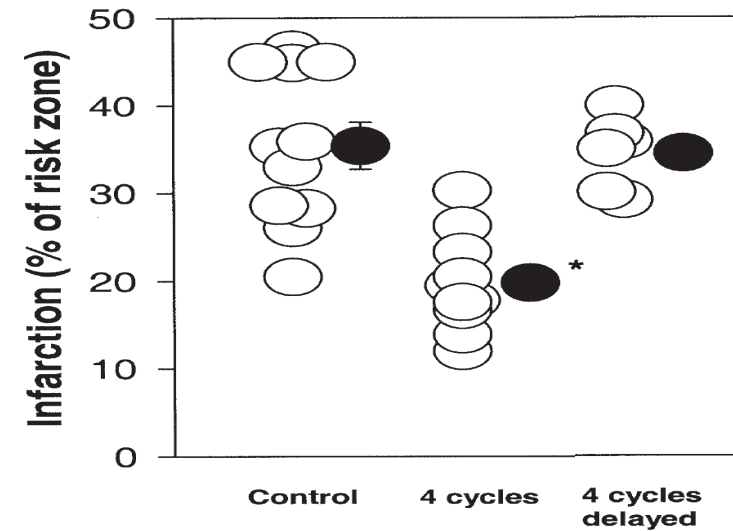
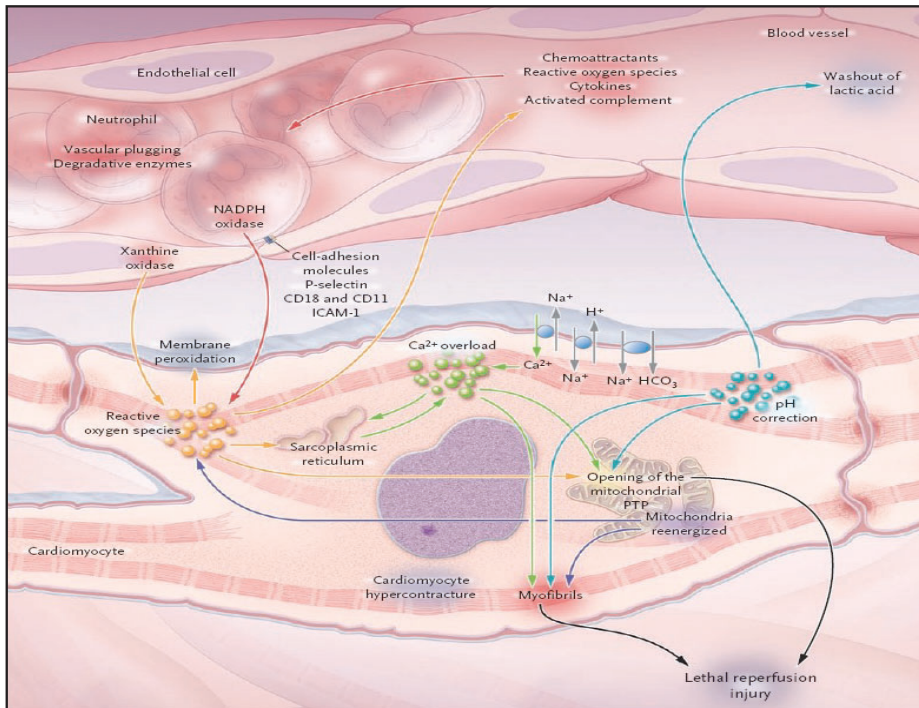


Zhao et al. Am J Physiol 2003

Le **POST**-conditionnement Ischémique



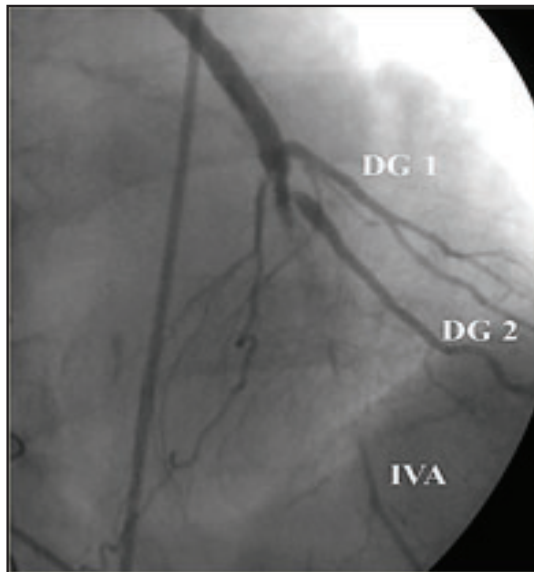
Le postconditionnement
doit être appliqué
dès les premiers
instants
de la reperfusion



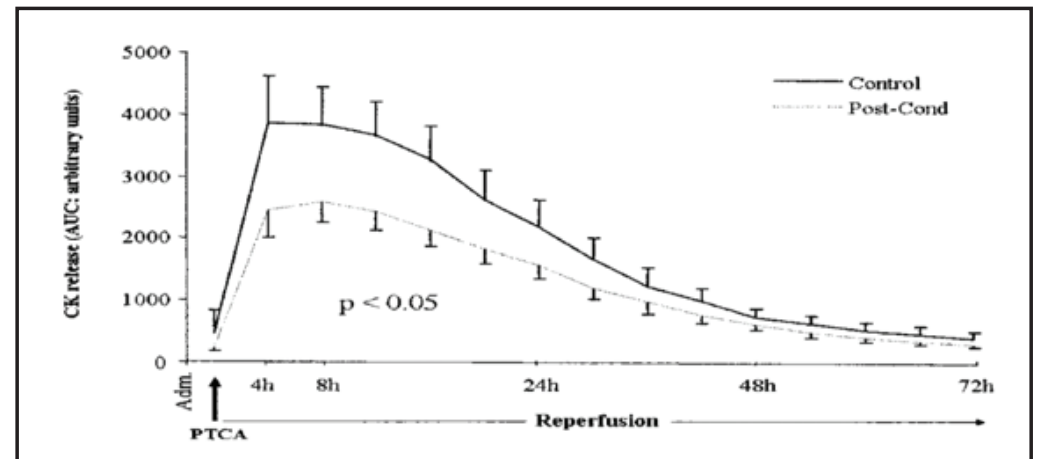
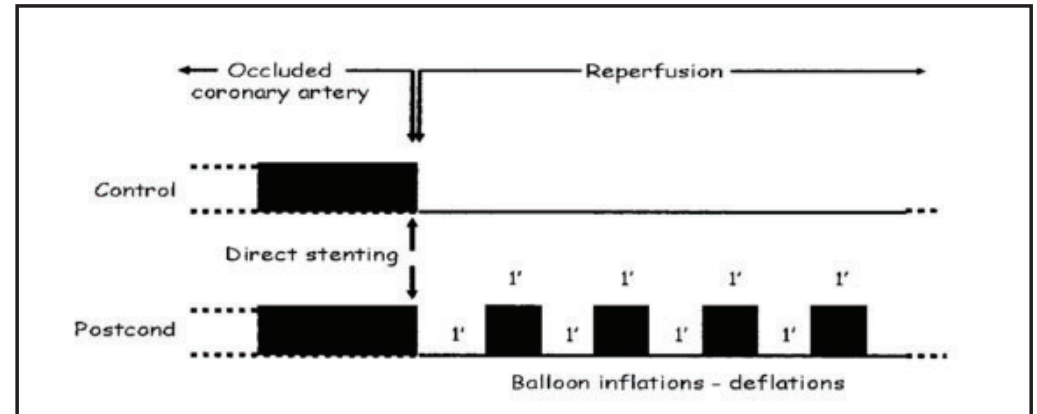
Yang et al. JACC 2004

Le POST-conditionnement Ischémique chez l'homme

30 patients, IDM,
Angioplastie coronaire



IDM ↓ 36%



Staat et al. Circulation 2005

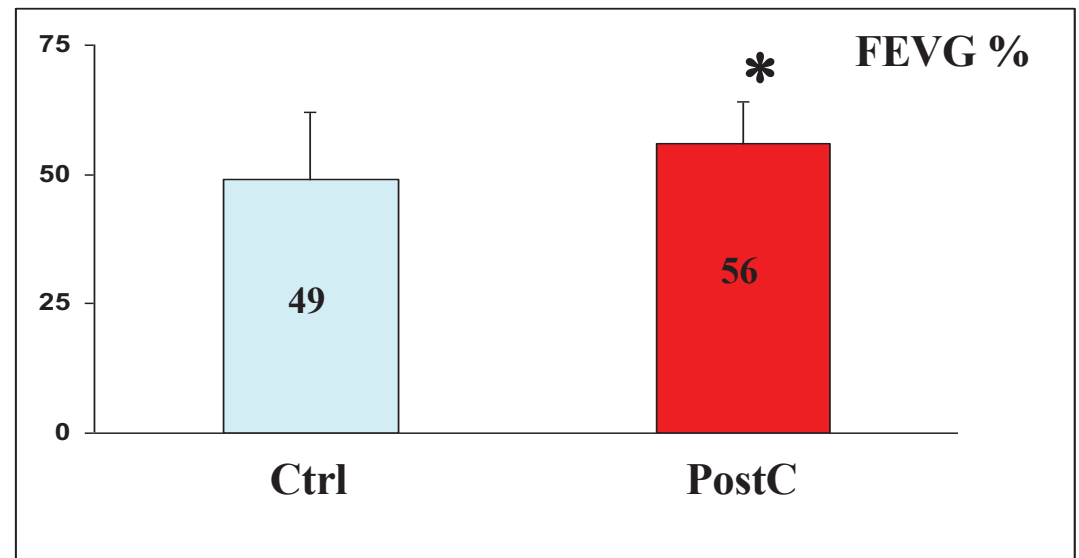
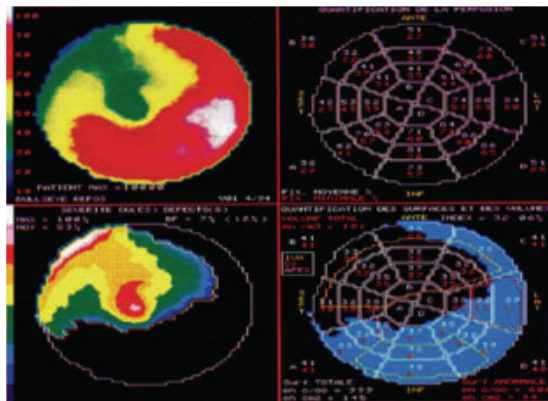
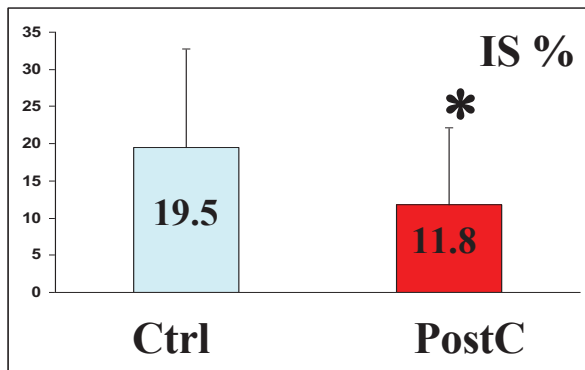
Le **POST**-conditionnement **Ischémique** chez l'homme

Bénéfice à Long Terme

Même cohorte suivie à :

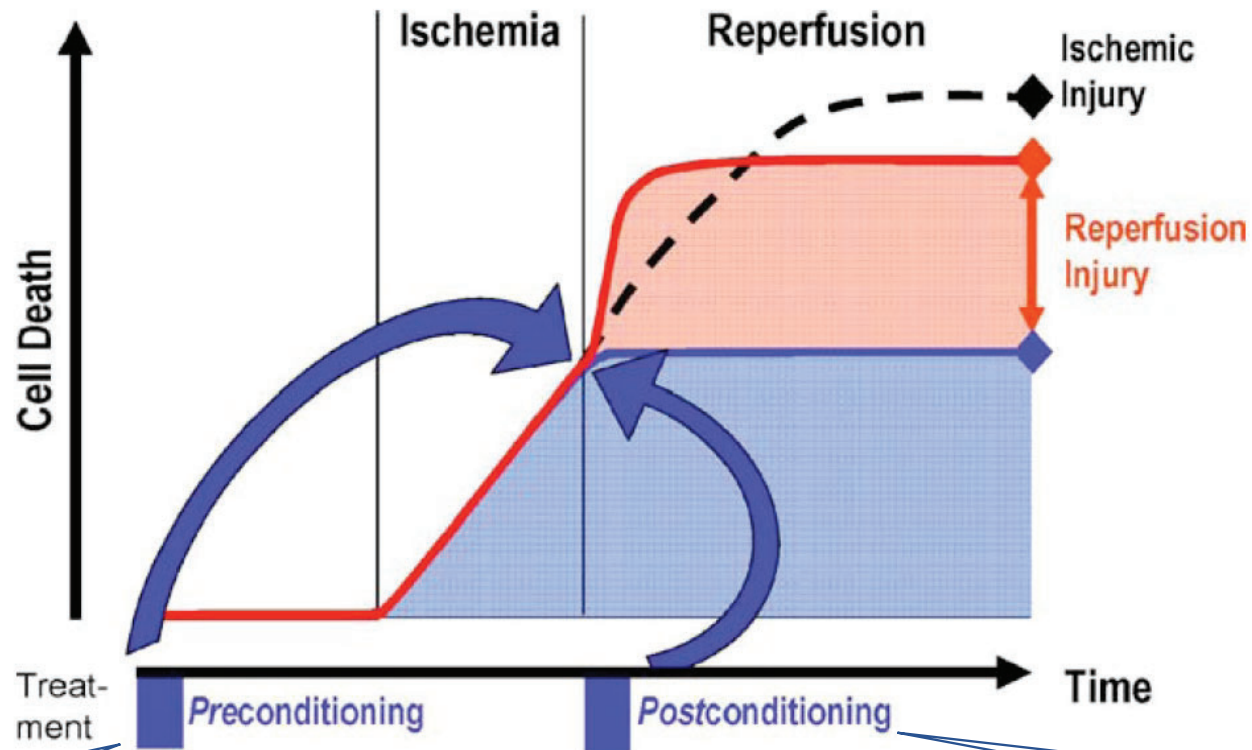
6 mois : Tomographie Thallium

1 an : Echocardiographie



Thibault et al. Circulation 2008

Conditionnement Myocardique



AVANT
le **Clampage** Aortique

AU MOMENT
du **Déclampage** Aortique

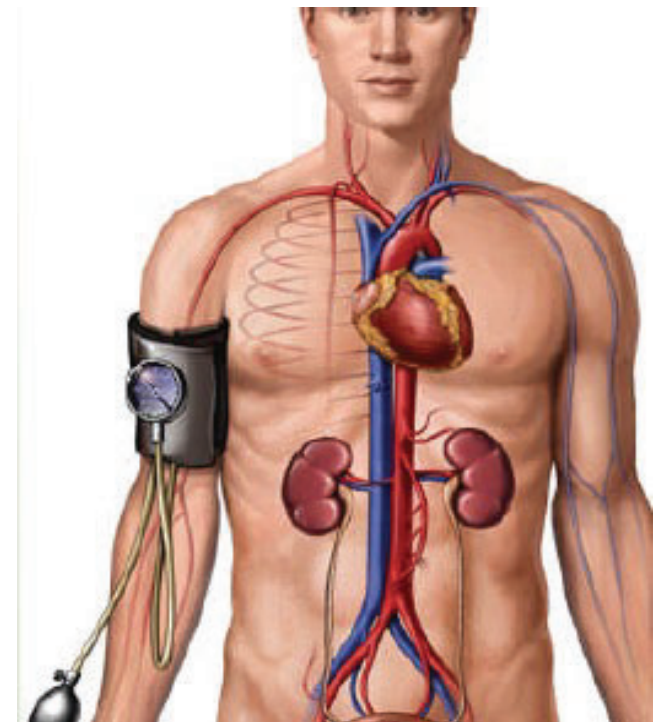
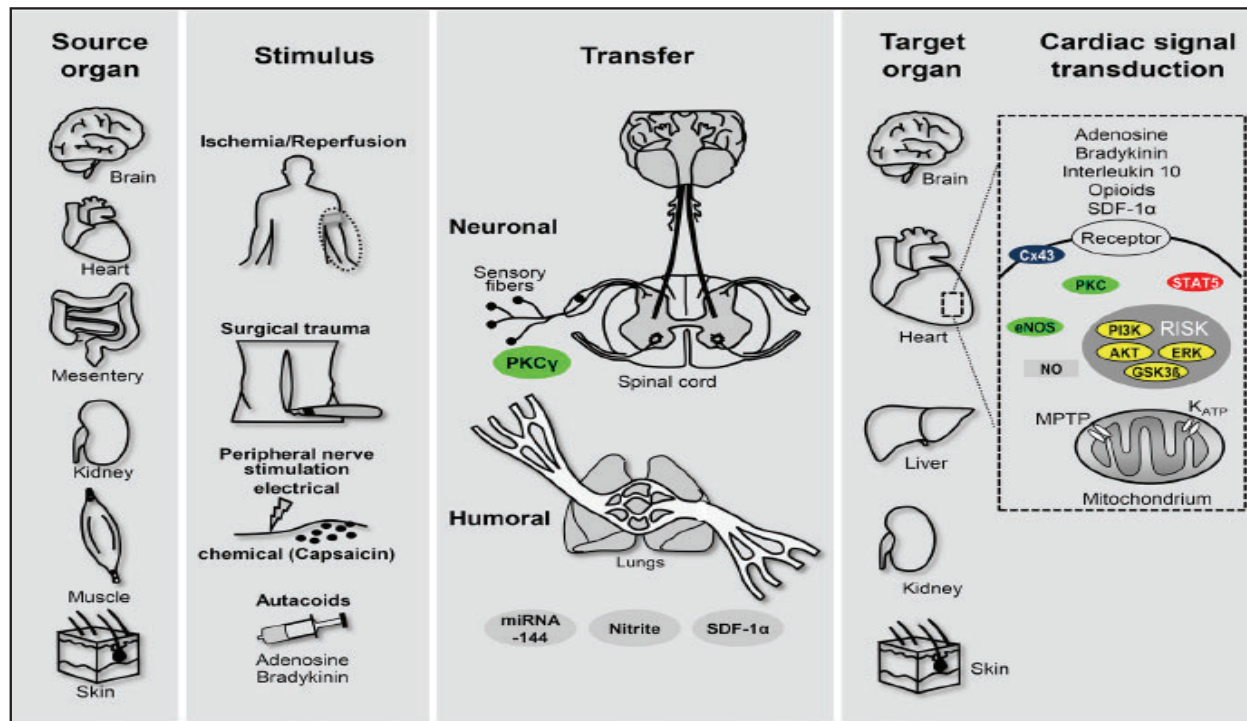
Garcia-Dorado and Piper Cardiovasc Res 2006

Protection contre l'Ischémie - Reperfusion

*Approche mécanistique
du
Conditionnement myocardique*

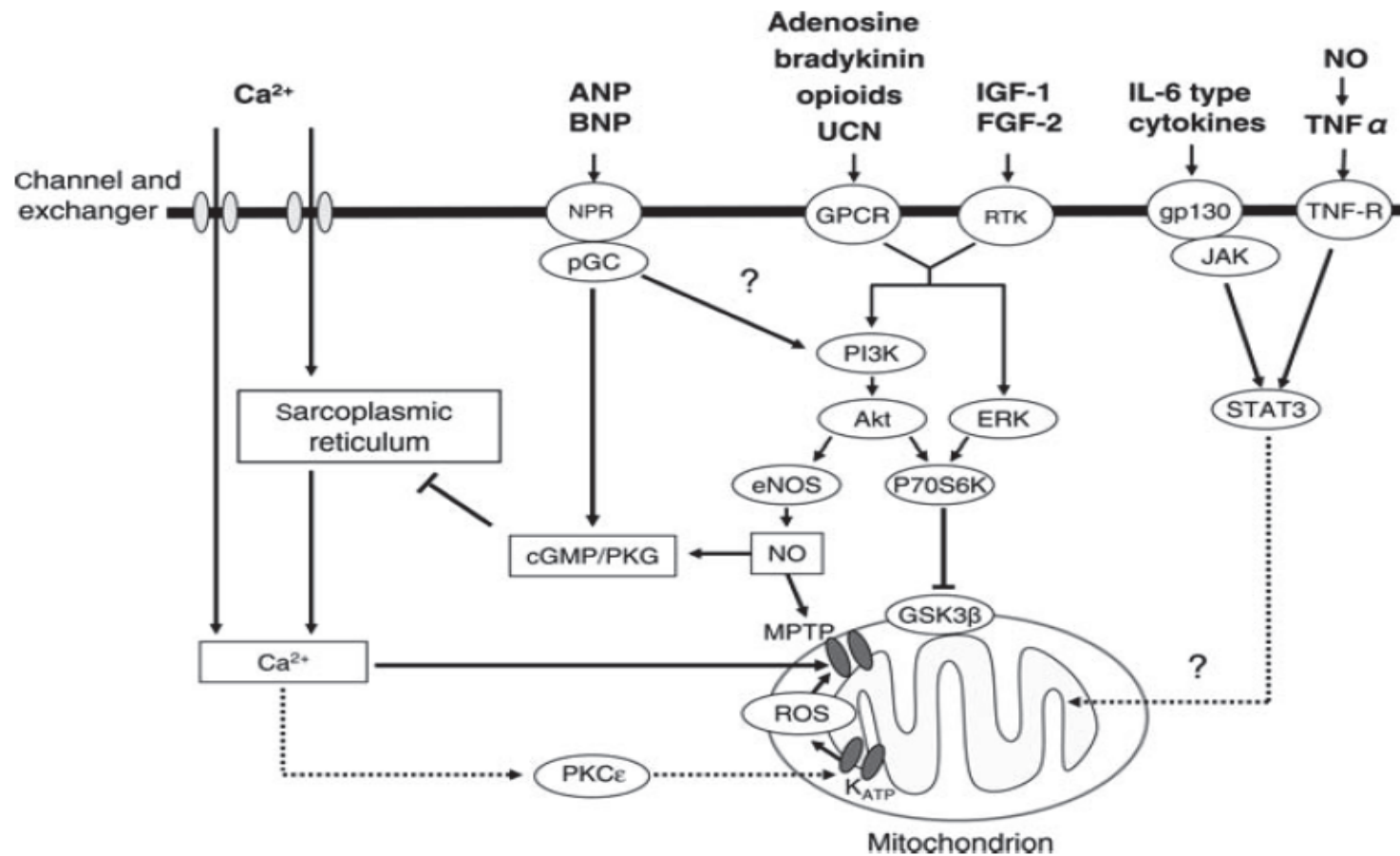
Préconditionnement à distance

Remote Ischemic Pre-Conditioning - RIPC



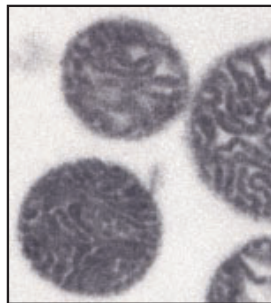
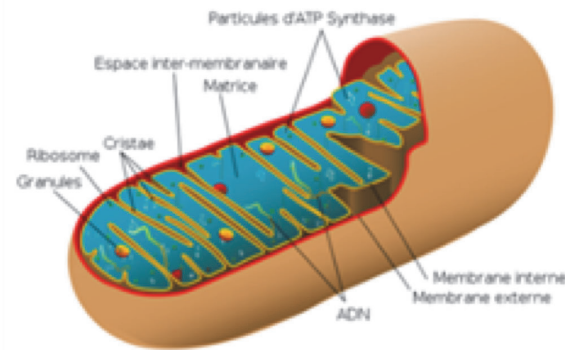
Conditionnement Myocardique

Voies de signalisation – Mécanisme cellulaire



Physiopathologie de l'Ischémie - Reperfusion

Ouverture du **mPTP** Pore de Transition de Perméabilité **mitochondrial**

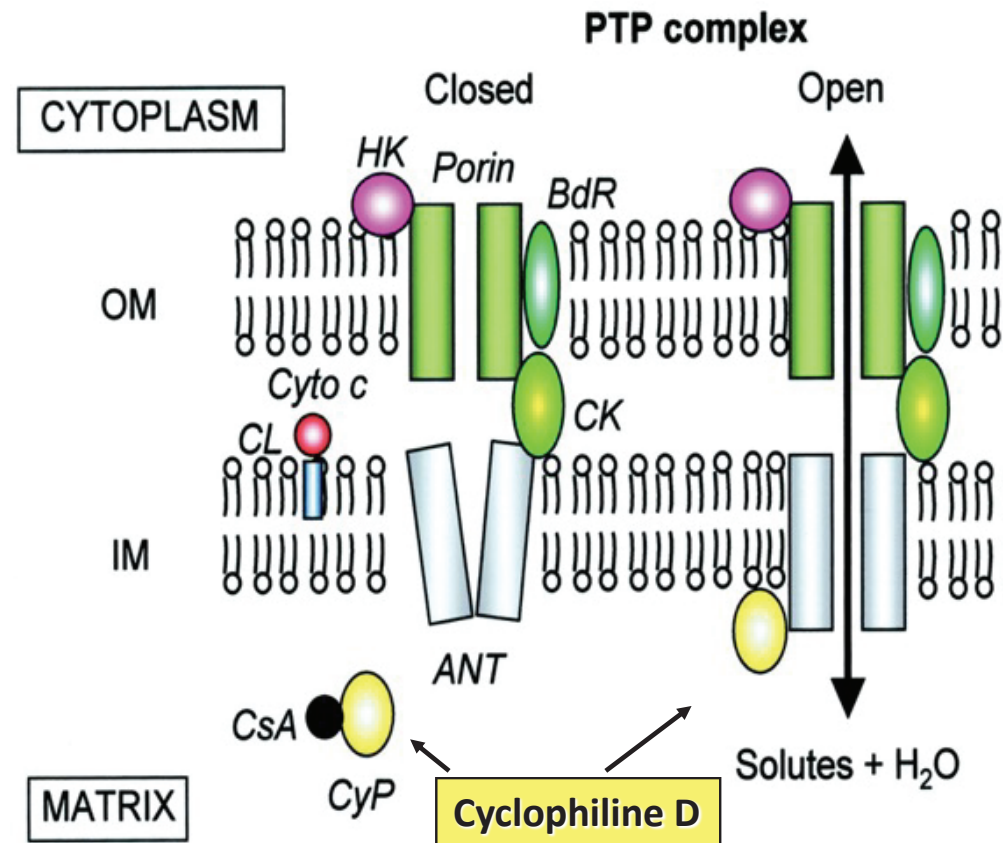


fermé



ouvert

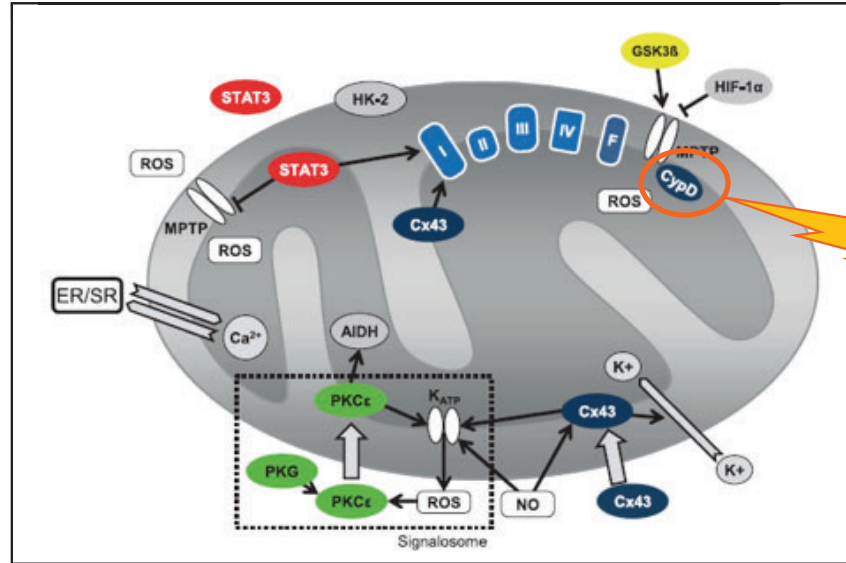
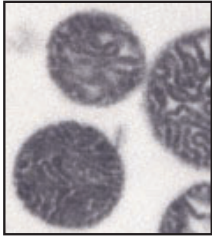
mPTP



Weiss et al. Circ Res 2003

Ouverture du mPTP

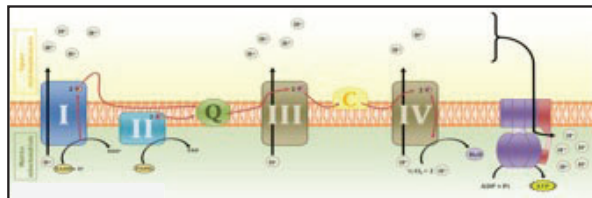
Pore de Transition de Perméabilité mitochondrial



Ciclosporine

ROS

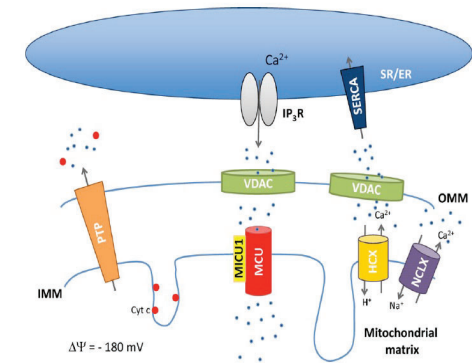
Ca⁺⁺



Complexe I, III

Complexe V

...?!



Heusch G. Circ Res 2015



Effets Protectors de la ciclosporine A ?

**Bolus i.v.
administré
10 min avant le
déclampage aortique**



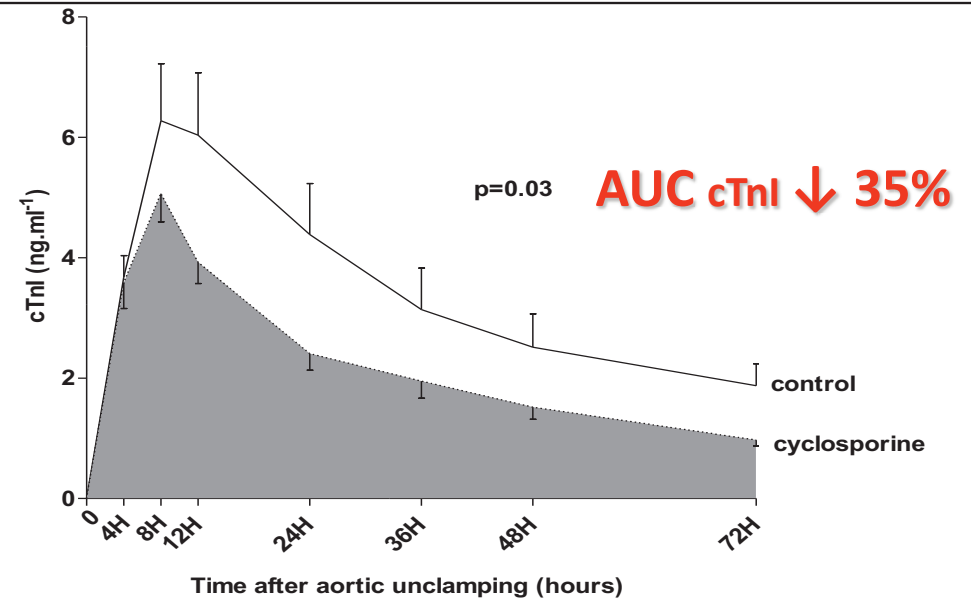
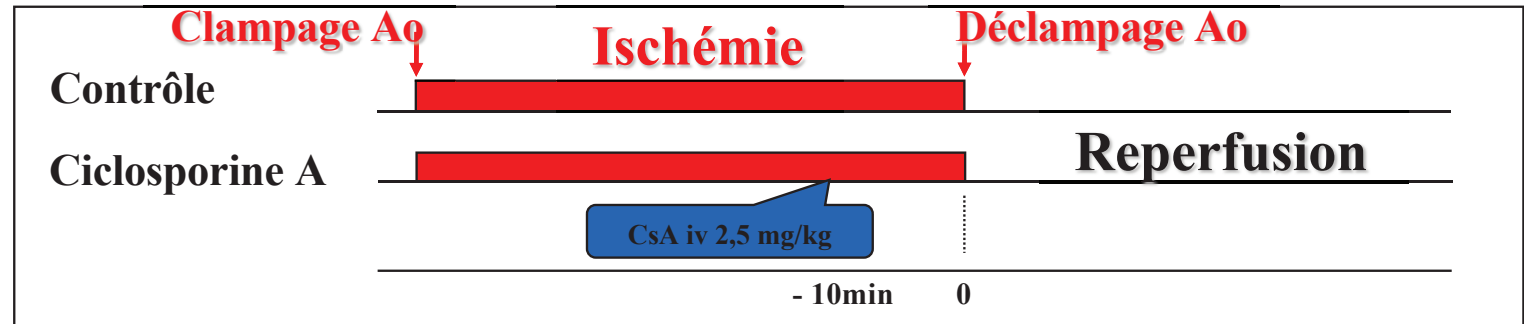
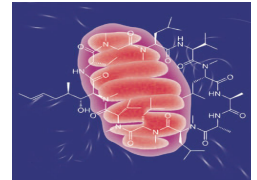
Etude Prospective Randomisée
61 patients

Chirurgie Valvulaire Aortique
(RVA, Bentall, David)

ETT: masse VG identique.

Cyclosporine Protects the Heart during Aortic Valve Surgery

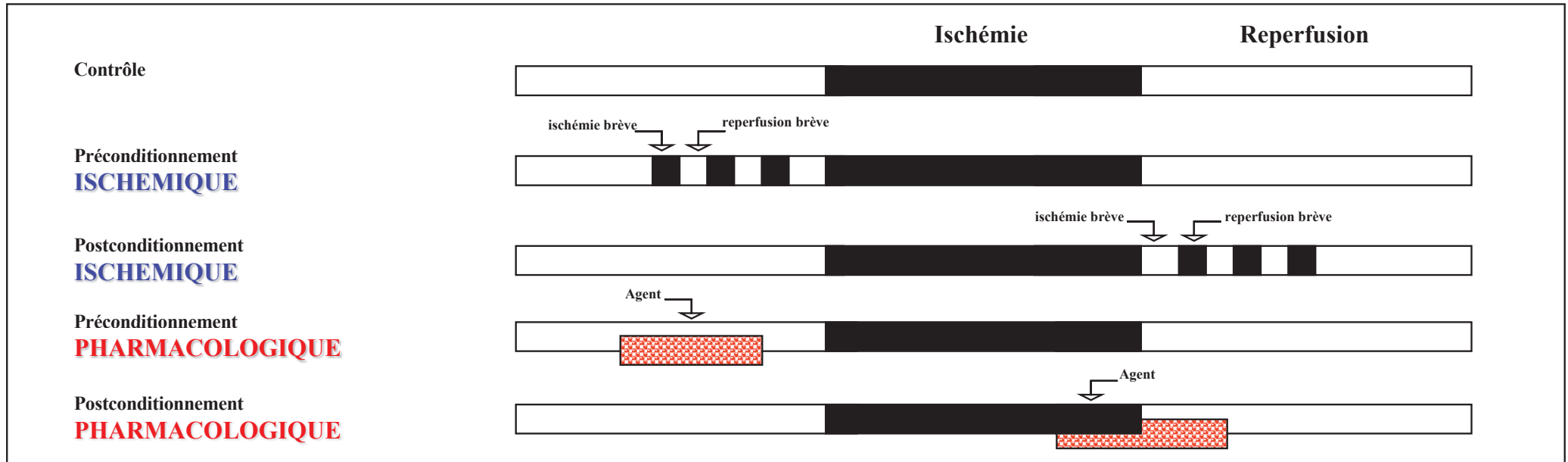
Pascal Chiari, M.D., Ph.D., Denis Angoulvant, M.D., Ph.D., Nathan Mewton, M.D., Ph.D.,
Olivier Desebbe, M.D., Jean-François Obadia, M.D., Ph.D., Jacques Robin, M.D., Ph.D.,
Fadi Farhat, M.D., Ph.D., Olivier Jegaden, M.D., Ph.D., Olivier Bastien, M.D., Ph.D.,
Jean-Jacques Lehot, M.D., Ph.D., Michel Ovize, M.D., Ph.D.



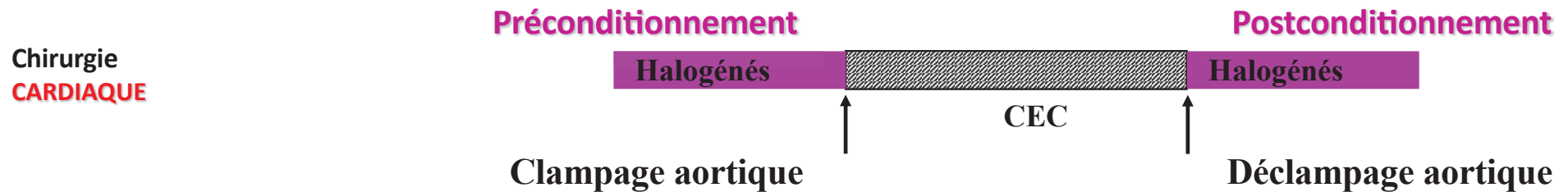
Chiari et al. Anesthesiology 2014

Conditionnement

Ischémique ← → Pharmacologique



Application clinique



Cardioprotection péri-opératoire

Cardioprotection ***PHARMACOLOGIQUE***

/

Agents anesthésiques halogénés



Volatile Anesthetics Protect the Ischemic Rabbit Myocardium from Infarction

Doris K. Cope, M.D.,* W. Keyser Impastato, B.S.,† Michael V. Cohen, M.D.,‡ James M. Downey, Ph.D.§

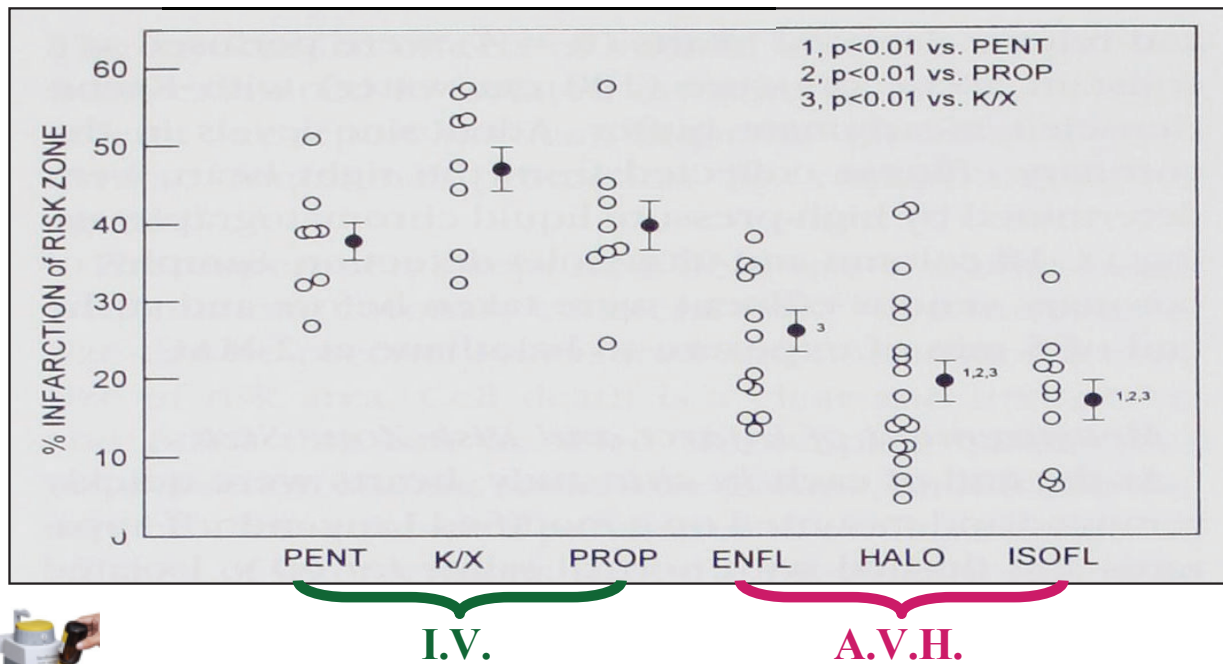
Isch. / Reperf. Myocardique

Anesthésie Intra-Veineuse (I.V.)

Anesthésie / Halogéné (A.V.H.)

Ischémie 30'

Reperfusion 180'



Cope et al. Anesthesiology 1997

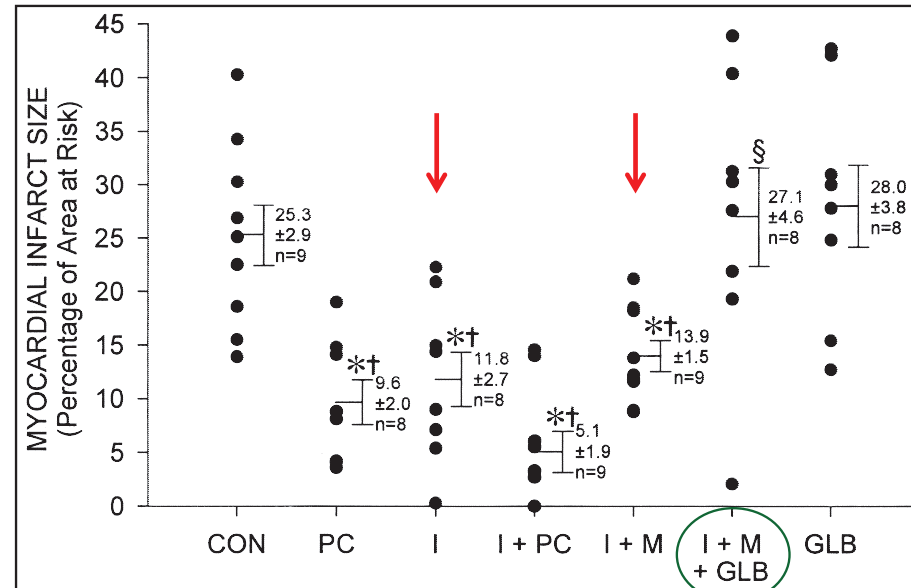
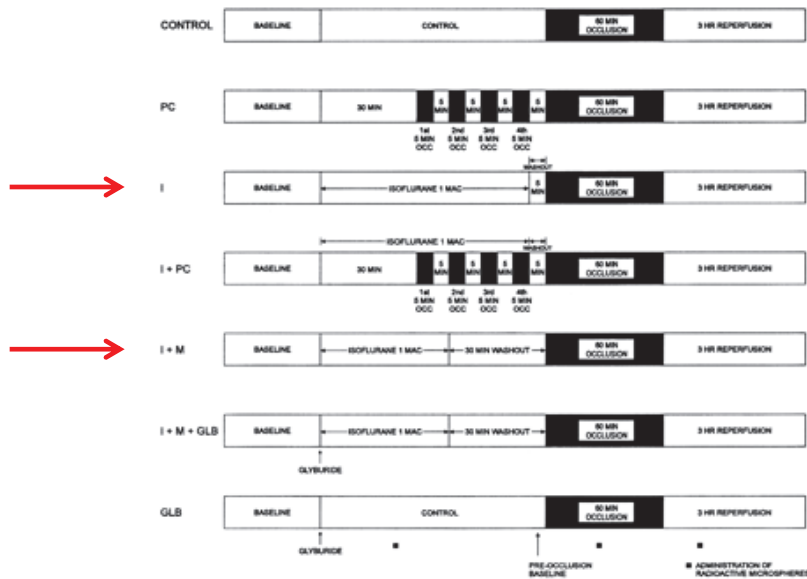
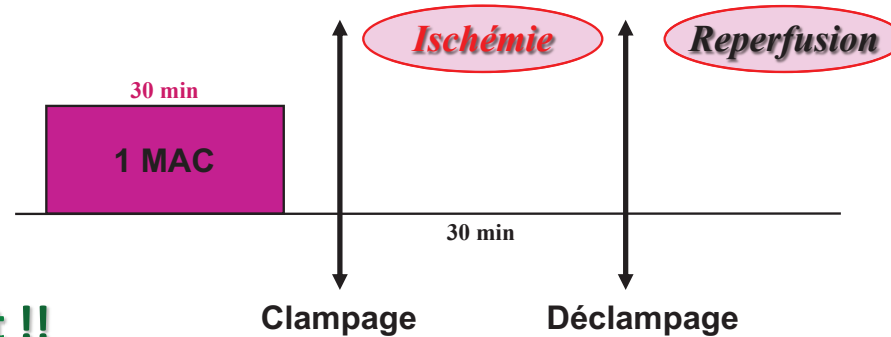
PRE-conditionnement par l'ISOFLURANE

Isoflurane Mimics Ischemic Preconditioning via Activation of K_{ATP} Channels

Reduction of Myocardial Infarct Size with An Acute Memory Phase

Judy R. Kersten, M.D.,* Todd J. Schmeling, B.S.,† Paul S. Pagel, M.D., Ph.D.,‡ Garrett J. Gross, Ph.D.,§ David C. Warltier, M.D., Ph.D.||

± Glibenclamide → bloqueur cx K_{ATP}
 ↘ Sulfamide hypoglycémiant !!

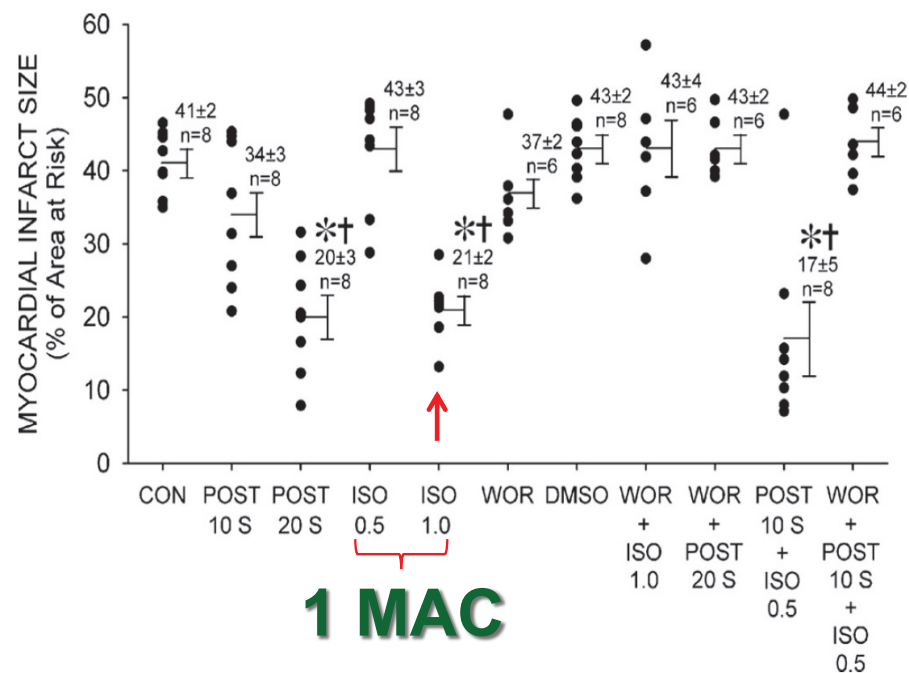
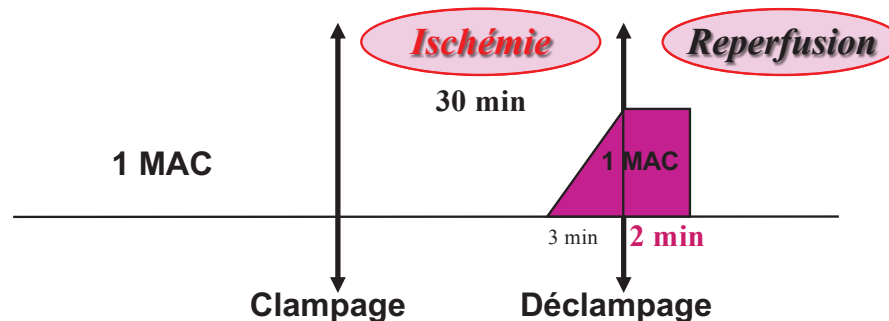
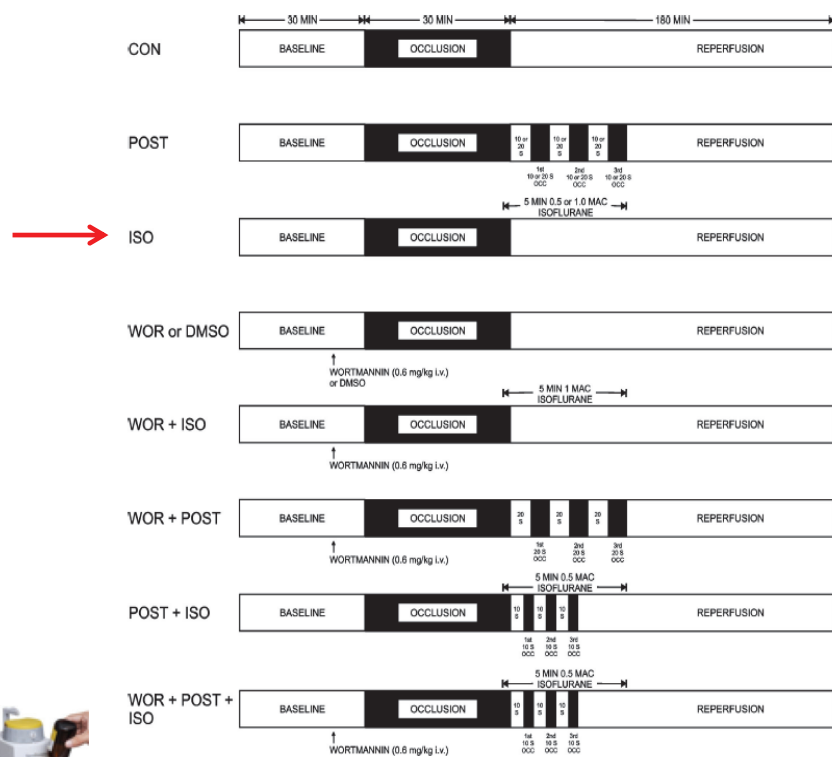


Kersten et al. Anesthesiology 1997

POST-conditionnement par l'ISOFLURANE

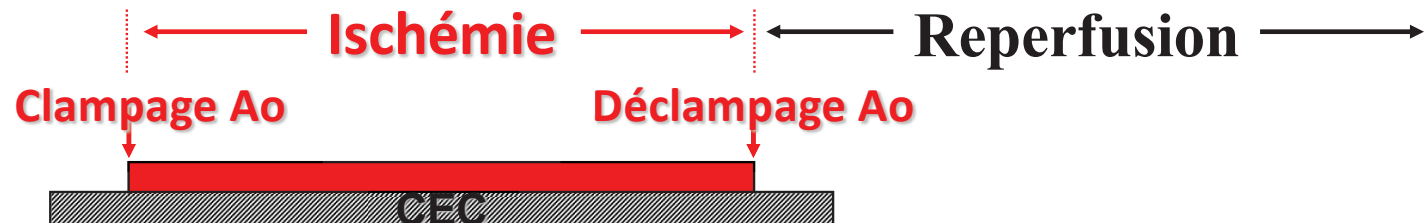
Isoflurane Protects against Myocardial Infarction during Early Reperfusion by Activation of Phosphatidylinositol-3-Kinase Signal Transduction: Evidence for Anesthetic-induced Postconditioning in Rabbits

Pascal C. Chiari, M.D.,* Martin W. Bienengraeber, Ph.D.,† Paul S. Pagel, M.D., Ph.D.,‡ John G. Krolkowski, B.A.,§ Judy R. Kersten, M.D.,|| David C. Wartier, M.D., Ph.D.¶



Chiari et al. Anesthesiology 2005

Cardioprotection Périopératoire - HALOGENES



Halogénés

Halogénés

Préconditionnement



Postconditionnement



Cardioprotection - Halogénés - CEC

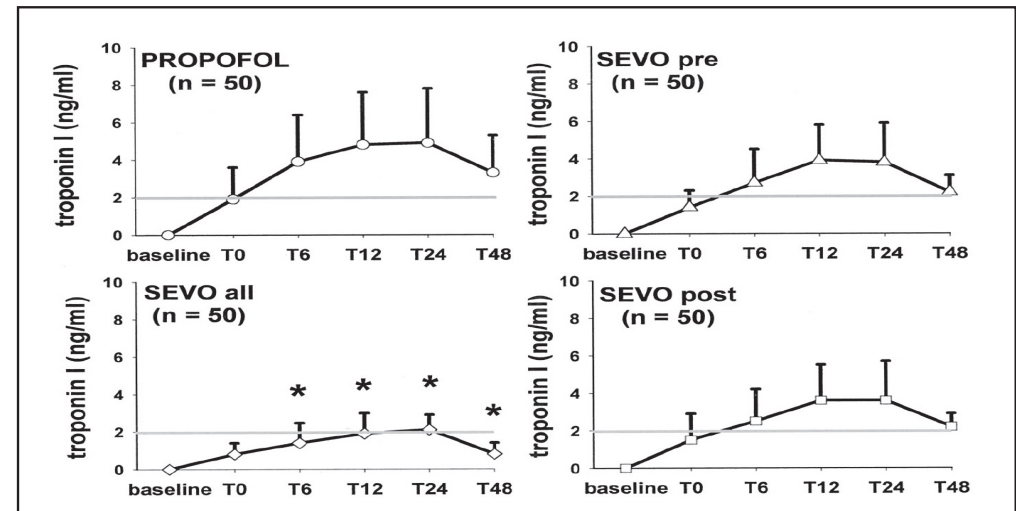
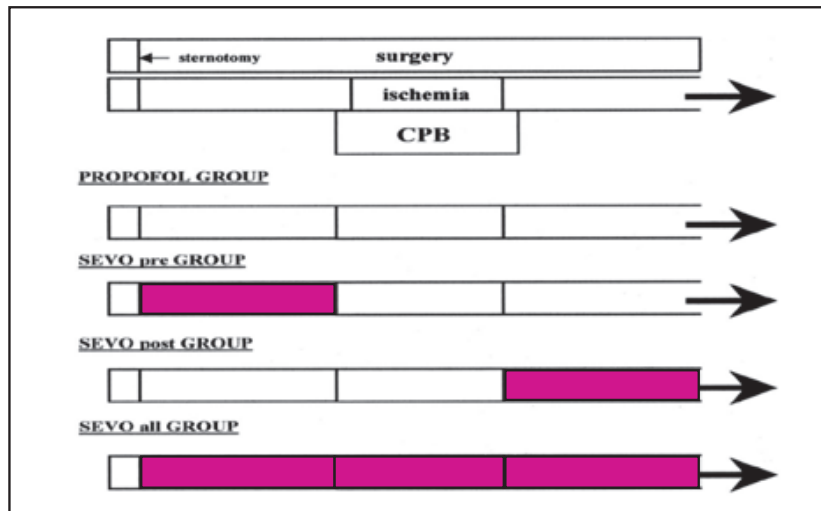


Halogénés

Halogénés

Halogénés

Chirurgie coronaire sous CEC - Etude monocentrique (clampage Ao intermittent)

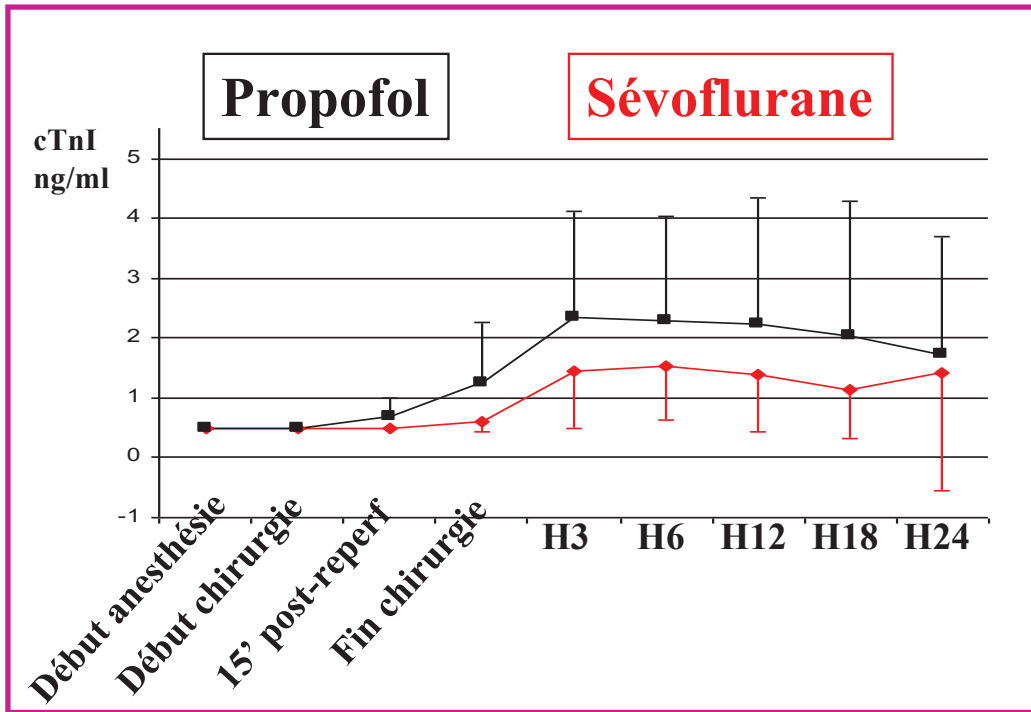


De Hert et al. Anesthesiology 2004

Cardioprotection Périopératoire - HALOGENES

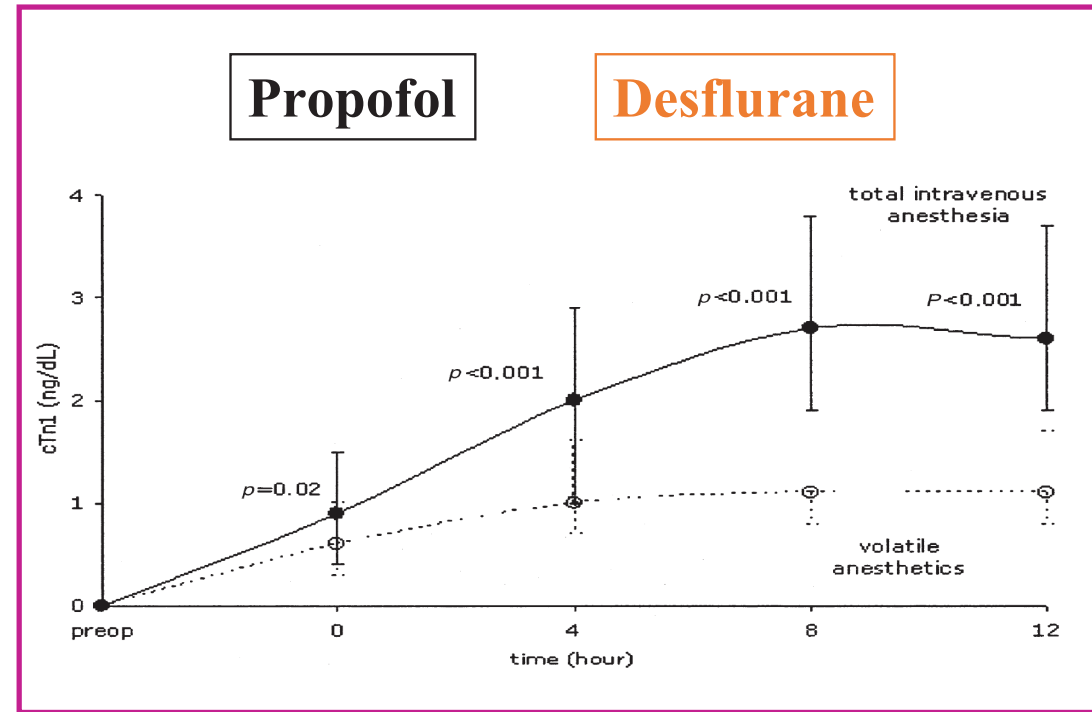
Off-pump CABG

2 x 10 patients
Sévoflurane vs Propofol



Conzen et al.
Anesthesiology 2003

2 x 55 patients
Desflurane vs Propofol



Guarracino et al.
JCVA 2006



CARDIOPROTECTION Périopératoire

-

Les limites

*du PréConditionnement – PostConditionnement
par les Halogénés...*



Halogénés – Chirurgie Cardiaque

Chirurgie coronaire / CEC

Etude multicentrique = 8 centres (Belgique + Pays Bas)

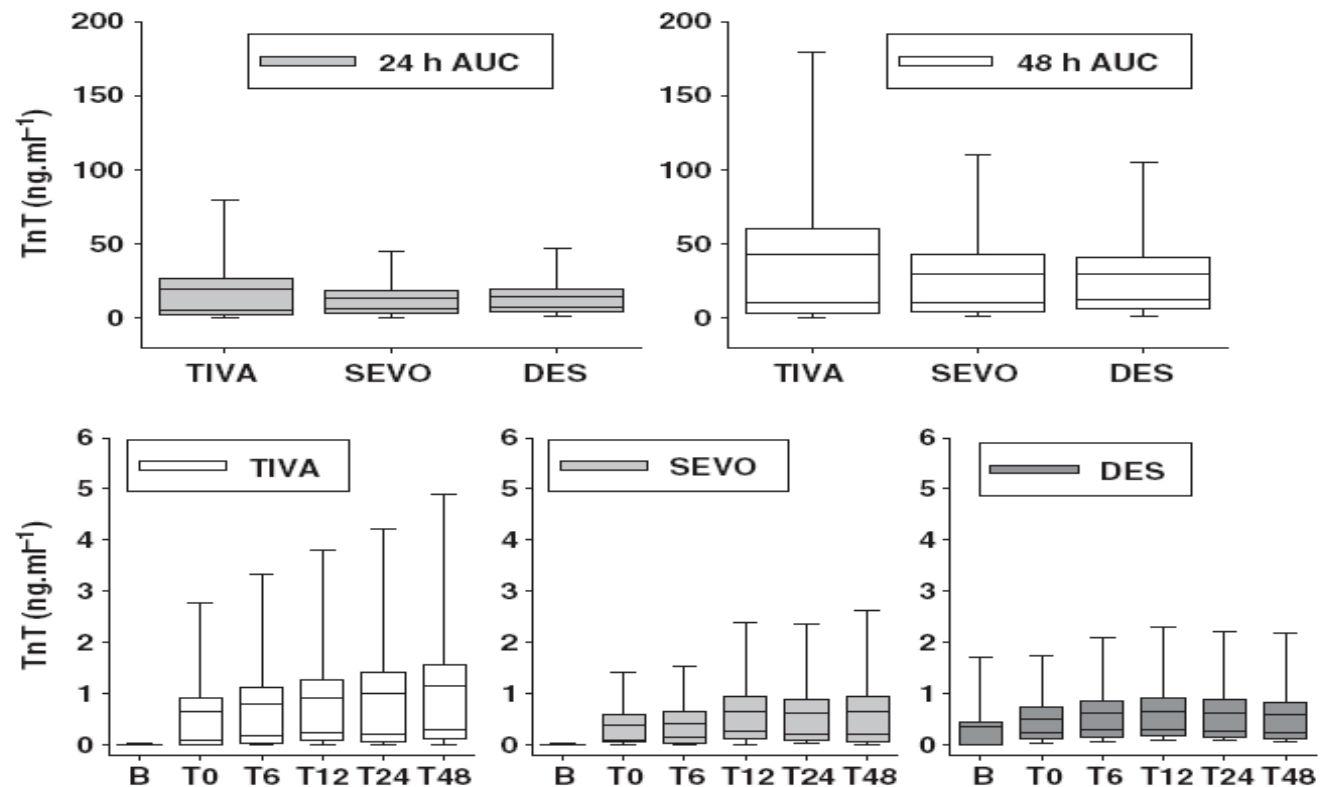
Halogéné : 30' avant CEC
+ pendant la CEC
+ 10' après décl Ao

414 patients

TIVA (total iv anaesth) : 145 p

SEVO : 132 p

DES : 137 p



De Hert et al. Anaesthesia 2009



Etude MYRIAD

ORIGINAL ARTICLE

Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery



Hypothèse:

Une **Anesthésie sous Halogénés** réduit la Mortalité à 1 an après chirurgie de PAC de 3% à 2%

Par rapport à une

Anesthésie IntraVeineuse

Effectif calculé = 10.600 patients = 5.300 patients / Gr

Etude prospective, randomisée, multicentrique (36 centres, 13 pays)

Analyse intermédiaire à 50% des inclusions:
5400 patients inclus de 2014 à 2017.

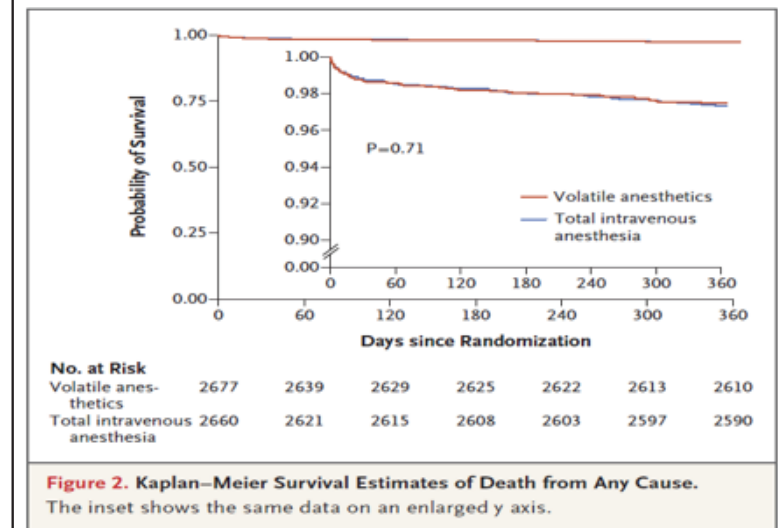
STOP pour Futilité !

PAC: On-pump (64%) ou OPCAB (36%)

Groupe **Anesthésie Halogénés** : 2709 patients
Sevoflurane 83% - **Desflurane** 9% - **Isoflurane** 6%

VS

Groupe **Anesthésie IntraVeineuse** : 2691 patients
Propofol 88% - **Midazolam** 32%



Landoni et al. N Engl J Med 2019

Chirurgie Cardiaque – Halogénés vs Propofol

ANESTHESIOLOGY

**Volatile Anesthetics
versus Propofol for
Cardiac Surgery with
Cardiopulmonary Bypass**

Meta-analysis of Randomized Trials

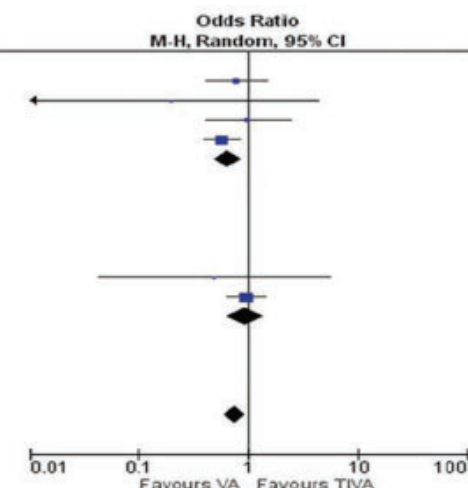
Alice Bonanni, M.D., Alessio Signori, M.D., Ph.D.,
Cristiano Alicino, M.D., Ph.D., Irene Mannucci, M.D.,
Maria Antonietta Grasso, M.D., Luigi Martinelli, M.D.,
Giacomo Deferrari, M.D., Ph.D.

AVH vs TIVA

AVH+TIVA vs TIVA

Mortalité à 1 an ↘

Study or Subgroup	VA Events	VA Total	TIVA Events	TIVA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
VOLATILE ANESTHETICS ONLY, FOR MAINTENANCE VS TIVA INCLUDING PROPOFOL							
De Hert et al. (v)	27	269	18	145	14.0%	0.79 [0.42, 1.48]	2009
Flier et al.	0	41	2	43	0.6%	0.20 [0.01, 4.29]	2010
Landoni et al.	11	100	11	100	7.2%	1.00 [0.41, 2.43]	2014
Likhvantsev et al.	52	437	81	431	39.6%	0.58 [0.40, 0.85]	2016
Subtotal (95% CI)		847		719	61.4%	0.66 [0.49, 0.89]	
Total events	90		112				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.13, df = 3 (P = 0.54); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)							
VOLATILE ANESTHETICS FOR MAINTENANCE WITH TIVA FOR INDUCTION AND IN CPB VS TIVA INCLUDING PROPOFOL							
Bignami et al.	1	50	2	50	1.0%	0.49 [0.04, 5.58]	2012
Landoni et al. (i)	52	1709	54	1721	37.6%	0.97 [0.66, 1.43]	2019
Subtotal (95% CI)		1759		1771	38.6%	0.95 [0.65, 1.40]	
Total events	53		56				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.29, df = 1 (P = 0.59); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)							
Total (95% CI)		2606		2490	100.0%	0.76 [0.60, 0.96]	
Total events	143		168				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.63, df = 5 (P = 0.46); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)							
Test for subgroup differences: Chi ² = 2.20, df = 1 (P = 0.14), I ² = 54.6%							



Infarctus du myocarde ↘
AUC Troponine ↘
IC ↗
Besoins en inotropes ↘

Mortalité à court terme = ns
AKI postop = ns

Bonanni et al. Anesthesiology 2020





European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 00 (2019) 1–42
doi:10.1093/ejcts/ezz267



Protection Myocardique Halogénés



2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery

Authors/Task Force Members: Alexander Wahba ^{a,b,*} (Chairperson) (Norway), Milan Milojevic ^{c,d,*} (Serbia, Netherlands), Christa Boer ^e (Netherlands), Filip M.J.J. De Somer ^f (Belgium), Tomas Gudbjartsson ^g (Iceland), Jenny van den Goor ^h (Netherlands), Timothy J. Jones ⁱ (UK), Vladimir Lomivorotov ^j (Russia), Frank Merkle ^k (Germany), Marco Ranucci ^l (Italy), Gudrun Kunst ^{m,*} (Chairperson) (UK) and Luc Puis ^{n,*} (Chairperson) (Belgium)

Recommendations for anaesthesia and pharmacological management

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
<u>Volatile anaesthetics</u> should be considered <u>during</u> CPB. 	IIa	B	[251–253]
The oxygenator exhaust concentration of volatile anaesthetic agents during CPB should be at least the same as that before CPB (if used as the sole anaesthetic agent), except during rewarming, when it should be increased.	IIa	C	
Oxygenator exhaust concentrations of volatile agents should be monitored during CPB.	IIa	B	[256, 260]
Doses of intravenous anaesthetics and opioids, except remifentanyl, during maintenance of CPB should be at least the same as before CPB (if used as the sole anaesthetic agent).	IIa	B	[263–266]
After the initiation of CPB, the remifentanyl dose may be reduced after 20–30 min by 30% at 32°C. Hypothermia below 27°C requires immediate reduction by 60%.	IIb	B	[265]
Short-acting neuromuscular blocking agents should be considered in cardiac anaesthesia.	IIa	B	[267]
Routine use of prophylactic intravenous corticosteroids is not recommended during cardiac surgery.	III	A	[269–271]
Tight glycaemic control may be considered during CPB.	IIb	B	[273, 274]



RECOMMANDATIONS FORMALISEES D'EXPERTS

Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie Cardiaque adulte sous CEC ou à cœur battant

ENHANCED RECOVERY AFTER CARDIAC SURGERY UNDER CPB OR OFF-PUMP

2021

RFE commune SFAR - SFCTCV

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)
Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV)



Question 1. Le choix des agents anesthésiques a-t-il un impact sur la survenue de complications postopératoires ou sur la durée d'hospitalisation ?

Experts : Sophie PROVENCHERE FRUTHIOT (SFAR, Paris), Pierre Grégoire GUINOT (SFAR, Dijon)

R3.1 – Il n'est probablement pas recommandé de privilégier des agents halogénés plutôt qu'intraveineux pour diminuer l'incidence des complications postopératoires et la durée d'hospitalisation.

GRADE 2- (accord FORT)

Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release

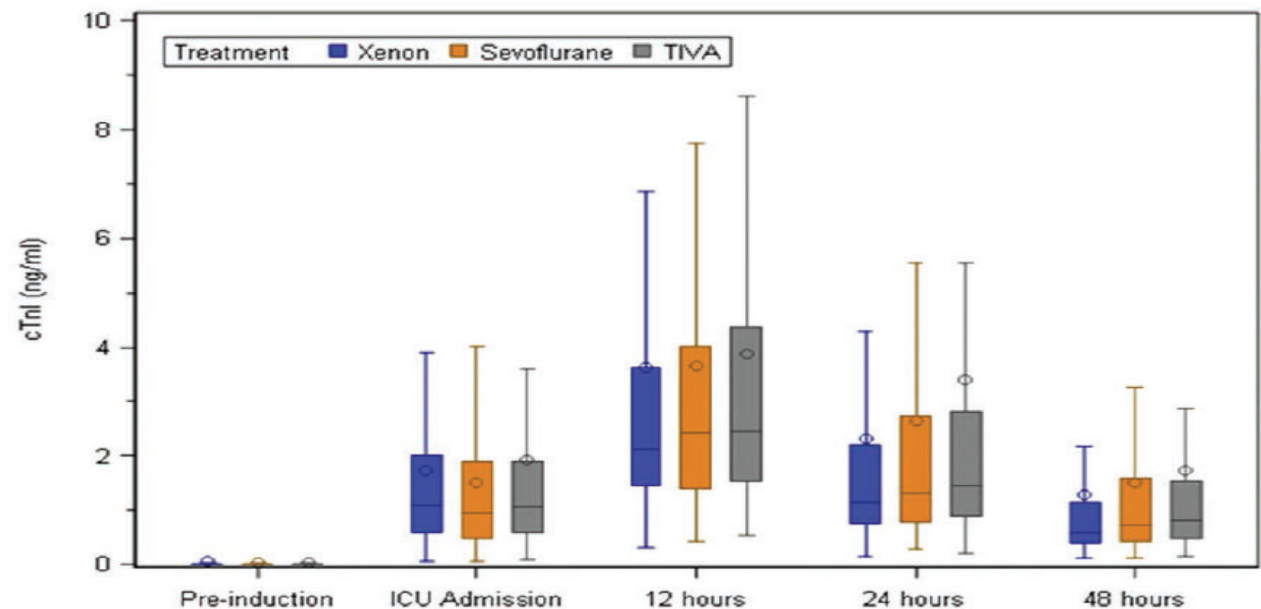
An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial

Jan Hofland, M.D., Ph.D., Alexandre Ouattara, M.D., Jean-Luc Fellahi, M.D., Matthias Gruenewald, M.D., Jean Hazebrucq, M.D., Claude Ecoffey, M.D., Pierre Joseph, M.D., Matthias Heringlake, M.D., Annick Steib, M.D., Mark Coburn, M.D., Julien Amour, M.D., Bertrand Rozec, M.D., Inge de Liefde, M.D., Patrick Meybohm, M.D., Benedikt Preckel, Ph.D., Jean-Luc Hanouz, M.D., Luigi Tritapepe, M.D., Peter Tonner, M.D., Hamina Benhaoua, M.D., Jan Patrick Roesner, M.D., Berthold Bein, M.D., for the Xenon-CABG Study Group*

17 centres Européens

Xenon + **Sevoflurane** + **TIVA**
161 patients 165 patients 166 patients

- Critère principal:
Troponine I à H24
- Pas d'infériorité du Xénon
vs le Sévoflurane.
- Seul le Xénon a montré
une supériorité
par rapport au TIVA



Hofland et al. Anesthesiology 2017

Volatile Anesthetics Protect the Ischemic Rabbit Myocardium from Infarction

Doris K. Cope, M.D.,* W. Keyser Impastato, B.S.,† Michael V. Cohen, M.D.,‡ James M. Downey, Ph.D.§

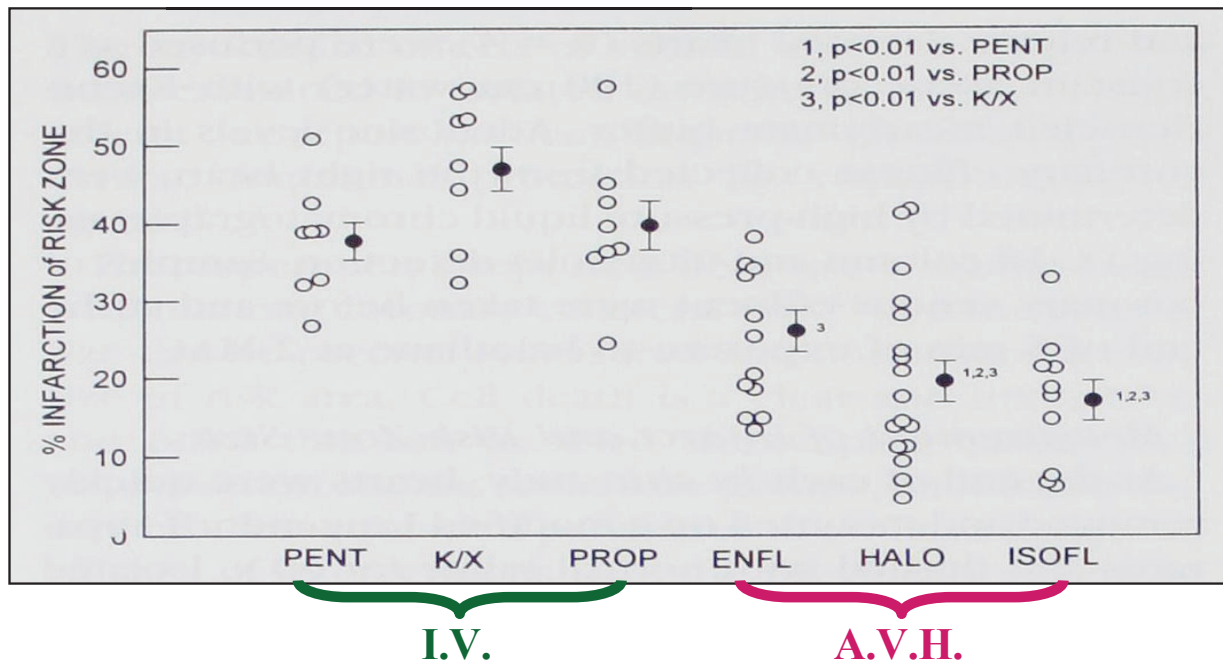
Isch. / Reperf. Myocardique

Anesthésie Intra-Veineuse (I.V.)

Anesthésie / Halogéné (A.V.H.)

Ischémie 30'

Reperfusion 180'



Les **Halogénés** sont
les seuls agents hypnotiques
utilisables en routine
qui diminuent la taille
de l'infarctus du myocarde!

Cope et al. Anesthesiology 1997

Cardioprotection Périopératoire – HALOGENES – en 2024...!!

Peut-on encore utiliser les halogénés en 2024 ?



RECOMMANDATIONS DE PRATIQUES PROFESSIONNELLES

De la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR)

Avec la participation de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H),
et de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)

REDUCTION DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DE L'ANESTHESIE GENERALE

Guidelines for Reducing the environmental impact of general anaesthesia

2022

R1.5 – Sous l'angle de l'impact environnemental, les experts suggèrent, qu'à bénéfice clinique égal pour le patient, les professionnels d'anesthésie aient recours indifféremment à un entretien de l'anesthésie générale par vapeurs inhalées ou par anesthésie générale totale intraveineuse au propofol ; les premières ayant un impact environnemental par émission de gaz à effet de serre, mais la seconde ayant une écotoxicité pour le sol et les eaux.

Avis d'experts (Accord fort)



Protection contre l'Ischémie - Reperfusion

L'effet cardioprotecteur des Halogénés en condition clinique illustre...

*Les limites
d'une approche Uni-modale de la CardioProtection*

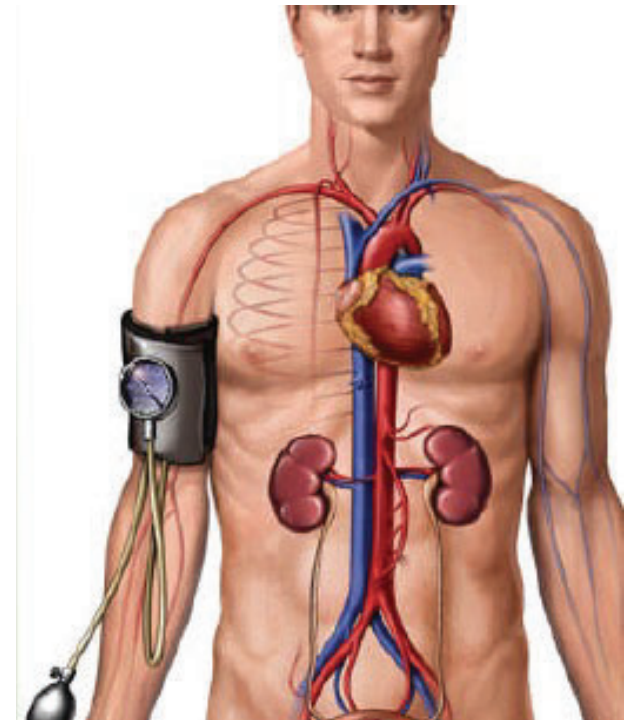
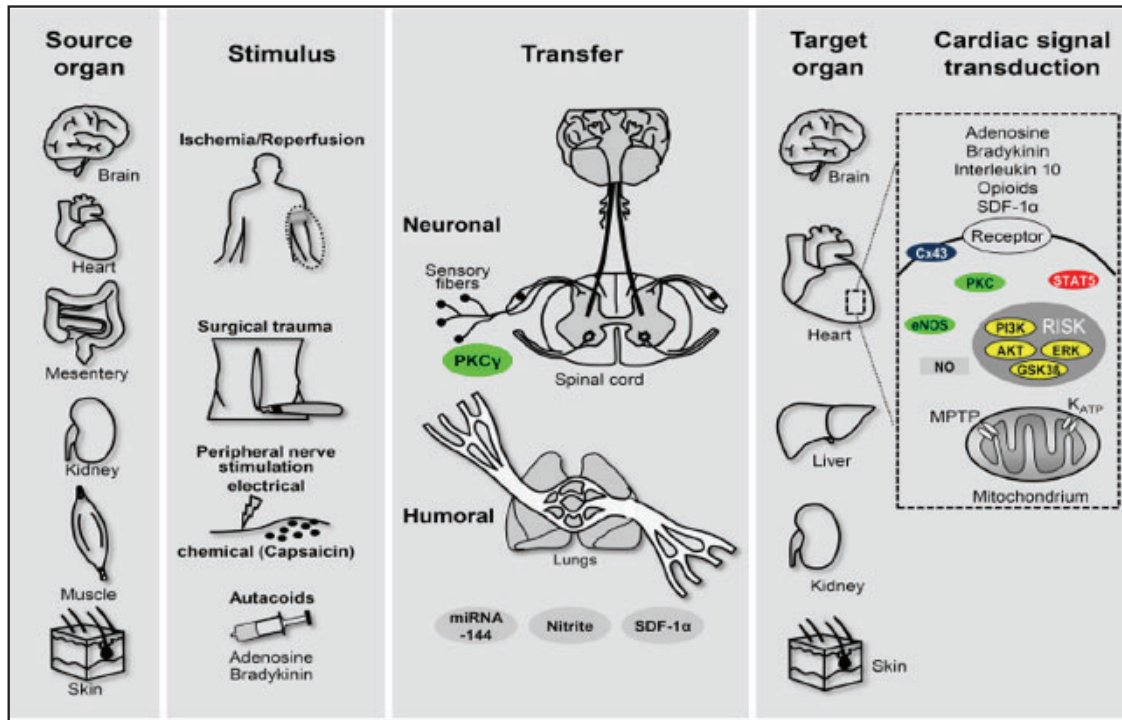
1 autre exemple...

/

Le Préconditionnement à Distance

« Remote Ischemic Preconditioning » - RIPC

Remote Ischemic Pre-Conditioning - RIPC



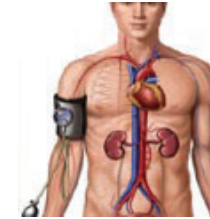
Brassard au Mb Sup et/ou au Mb Inf :

- Inflation 200 mmHg / Déflation
- 3 ou 4 cycles (5 min Ischémie / 5 min Reperfusion)

Heusch et al. J Am Coll Cardiol 2015

Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial

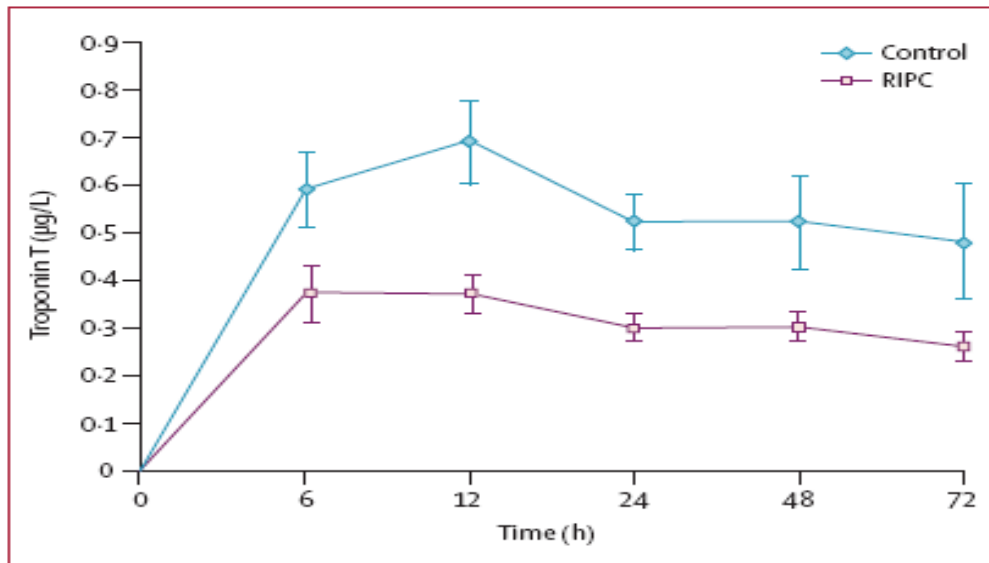
Derek J Hausenloy, Peter K Mwamure, Vinod Venugopal, Joanne Harris, Matthew Barnard, Ernie Grundy, Elizabeth Ashley, Sanjeev Vichare, Carmelo Di Salvo, Shyam Kolvekar, Martin Hayward, Bruce Keogh, Raymond J MacAllister, Derek M Yellon



57 patients PAC / CEC

+

RIPC (3 cycles)



AUC : - 43%

- Etude monocentrique
- Clampage Aortique Intermittent (60%)
- Cardioplégie (40%)

Hausenloy et al. Lancet 2007

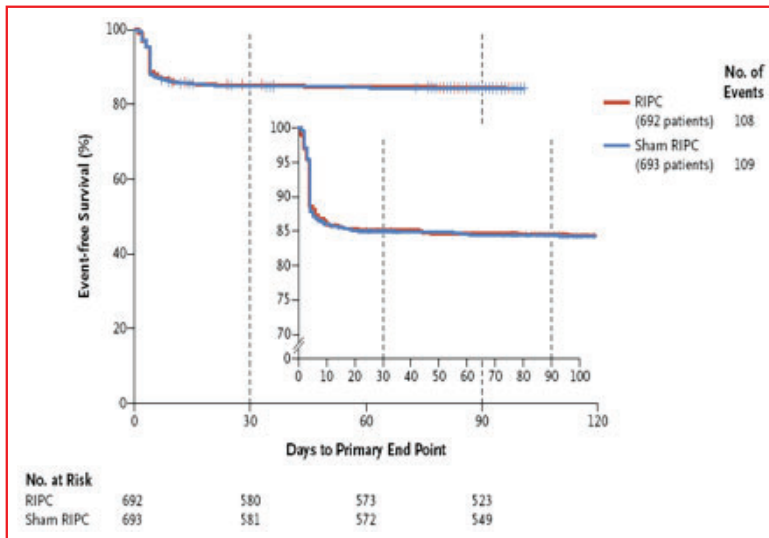


Protection Myocardique RIPC

Etudes randomisées, double aveugle, multicentriques / RIPC = 4 cycles (5'I+5'R) au Mb sup

RIPHeart-Study

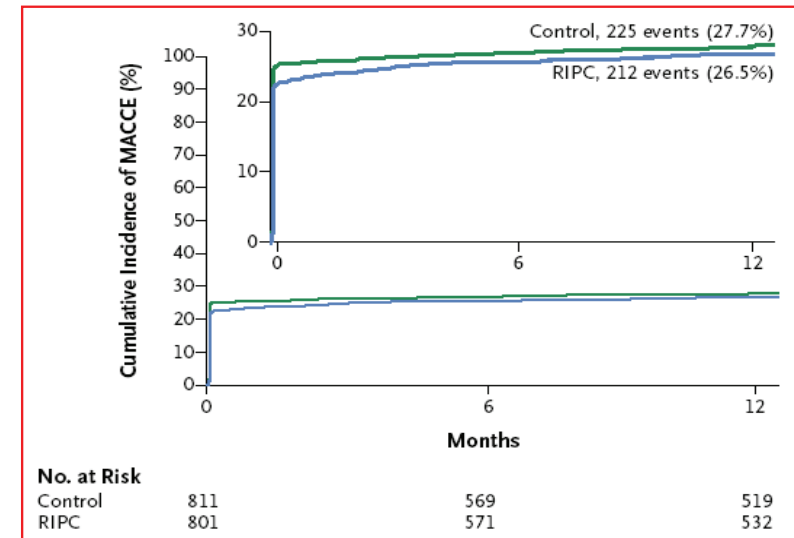
- 1385 patients (Allemagne)
- Critère principal composite
= mortalité-IDM-AVC-AKI.
- Anesthésie intra-veineuse (Propofol)



Meybohm et al.



- 1612 patients (Royaume Uni)
- Critère principal composite
= mortalité CV-IDM-AVC-revasc. coro.
- Anesthésie (Propofol / Halogénés)



Hausenloy et al.



Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery) (Review)

Authors' conclusions

We found no evidence that RIPC has a treatment effect on clinical outcomes (measured as a composite endpoint including all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction or any new stroke, or both, assessed at 30 days after surgery). There is moderate-quality evidence that RIPC has no treatment effect on the rate of the composite endpoint including all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction or any new stroke assessed at 30 days after surgery, or both. We found moderate-quality evidence that RIPC reduces the cTnT release measured at 72 hours after surgery and expressed as AUC (72 hours). There is moderate-quality evidence that RIPC reduces the amount of cTnI release measured at 48 hours, and measured 72 hours after surgery. Adequately-designed studies, especially focusing on influencing factors, e.g. with regard to anaesthetic management, are encouraged and should systematically analyse the commonly used medications of people with cardiovascular diseases.

Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury
Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery
A Randomized Clinical Trial



Protection Myocardique
RIPC

Patients à haut risque de défaillance rénale péri-op.

240 patients +/- RIPC (3 cycles)

Table 2. Primary and Secondary Study Outcomes, by Group

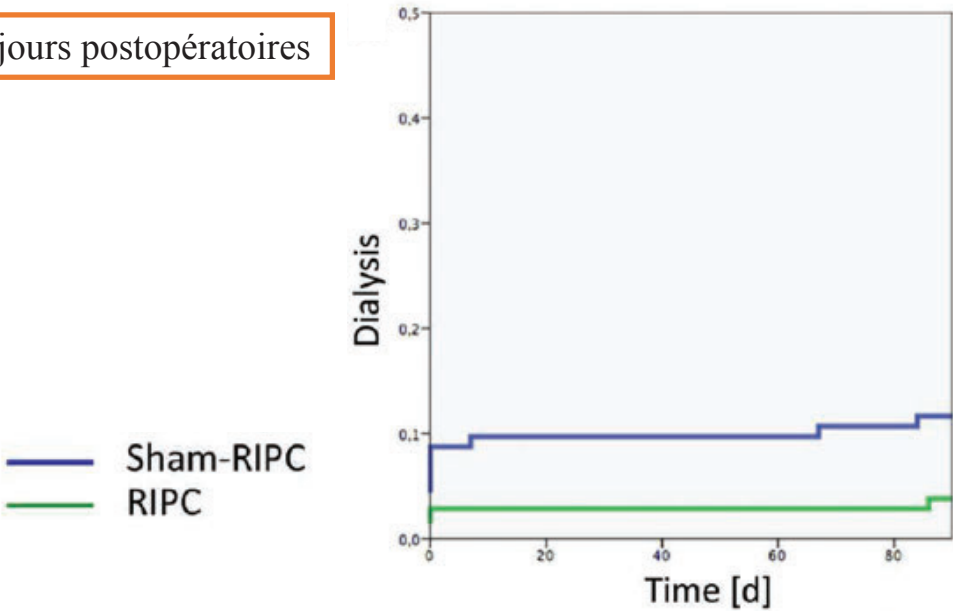
	Control (n = 120)	RIPC (n = 120)	ARR or Median Difference (95% CI)	P Value
Primary Outcome, No. (%)				
AKI within 72 h	63 (52.5)	45 (37.5)	15 (2.56 to 27.44)	.02
AKI stage				
1	32 (26.7)	30 (25)		
2	14 (11.7)	8 (6.7)		
3	17 (14.2)	7 (5.8)		
Secondary Outcomes				
RRT, No. (%)	19 (15.8)	7 (5.8)	10 (2.25 to 17.75)	.01
Mechanical ventilation, median (IQR), h	15 (12-21)	14 (11-21)	1 (-1.54 to 4) ^a	.16
Intensive care unit stay, median (IQR), d	4 (2-7)	3 (2-5)	1 (0 to 2) ^a	.04
Hospital stay, median (IQR), d	13 (10-19)	12 (9-19)	1 (-2 to 2.5) ^a	.45
In-hospital death, No. (%)	4 (3.3)	6 (5.0)	1.67 (0 to 6.72) ^b	.54
30-d mortality, No. (%)	5 (4.2)	7 (5.8)	1.67 (0 to 7.18) ^b	.77
Myocardial infarction, No. (%)	5 (4.2)	6 (5.0)	0.83 (0 to 6.12) ^b	.76
Stroke, No. (%)	3 (2.5)	2 (1.7)	0.83 (0 to 4.45) ^b	.65

Zarbock et al. JAMA 2015

Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning
on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients

Follow-up Results from the RenalRIP Trial

Suivi à 90 jours postopératoires



Zarbock et al. Anesthesiology 2017

Cardioprotection péri-opératoire - CEC

CEC - Inflammation

Clampage aortique de durée variable

Cardioplégie: cristalloïde/ sang

Réseau coronaire ± calcifié

Age

Oestrogènes

Dysglycémie - Diabète

Insuline / Sulfamides

Statines

Nitrés

NO

Théophylline

β-bloquants...

Inhibiteurs Récept P2Y12

Morphiniques

Propofol

Kétamine

BZD

Halogénés

Lidocaïne

Multitude des facteurs intriqués

Interaction of Risk Factors, Comorbidities, and Comedications with Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection by Preconditioning, Postconditioning, and Remote Conditioning

Péter Ferdinandy, Derek J. Hausenloy, Gerd Heusch, Gary F. Baxter, and Rainer Schulz



- EPO
- Statines
- Trinitrine
- Nicorandil
- Sildénafil
- Flumazénil
- NO
- Halogénés
- Acidose
- Lévosimendan
- Morphiniques
- Xylocaïne
- Insuline

- Sulfamides hypoglycémiants
- Hyperglycémie
- Catécholamines
- Anti-COX-2
- Midazolam
- Tachycardie
- Diabète
- Théophylline
- Alcalose
- Hyperoxie

Cardioprotection péri-opératoire



Stratégie Globale = Stratégie Multimodale

Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol – a clinical trial

E. KOTTENBERG¹, M. THIELMANN², L. BERGMANN¹, T. HEINE¹, H. JAKOB³, G. HEUSCH⁴ and J. PETERS⁵
¹Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany, ²Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany, ³Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany, ⁴Institut für Pathophysiologie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany and ⁵Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany

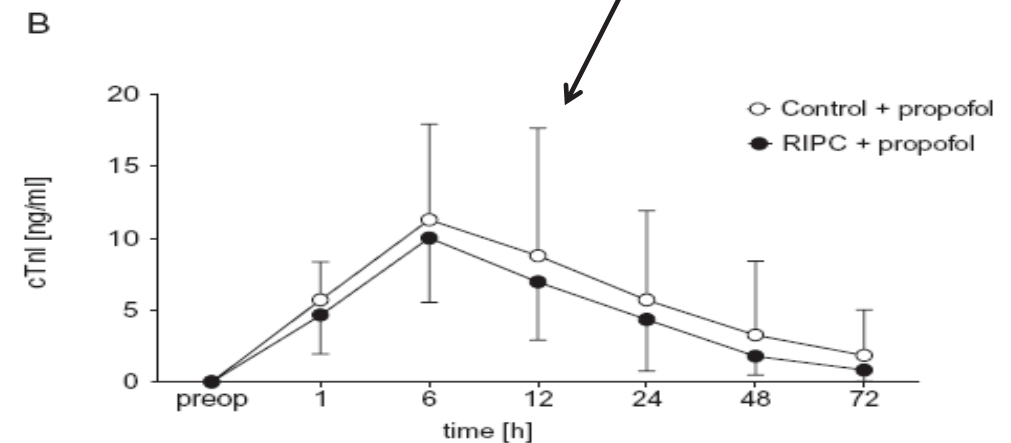
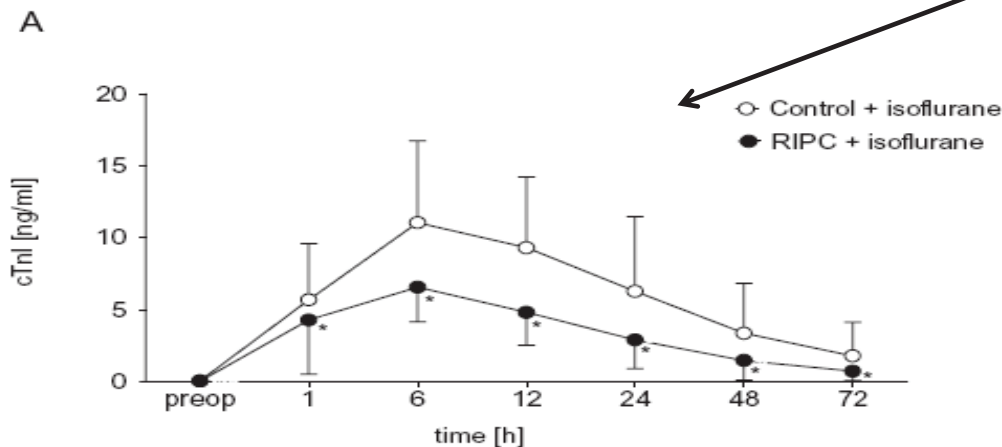


RIPC

Anesthésie !



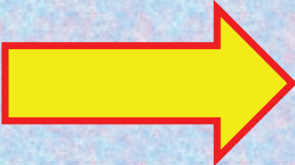
72 patients PAC / CEC **RIPC** + Isoflurane ou Propofol



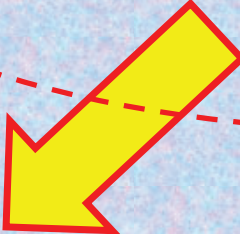
Kottenberg et al. Acta Anaesthesiol Scand 2012

COMMENT PROTÉGER LE CŒUR LORS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE ?

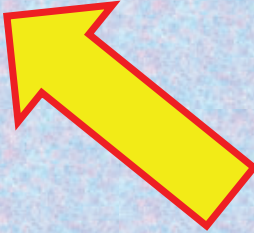
1
LE CONDITIONNEMENT
PRE
POST
REMOTE



2
LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
(glycémie, pression reperf, O₂, pH)



3
LA CARDIOPLÉGIE



Cardioprotection péri-opératoire

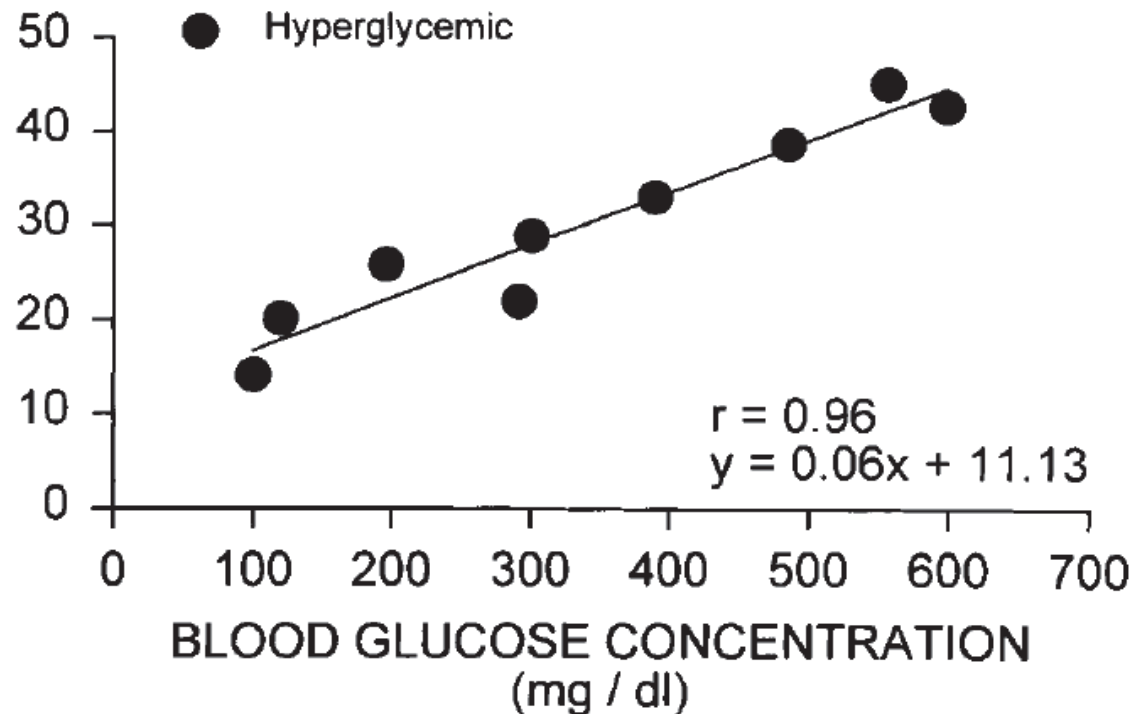
/

Equilibre glycémique peropératoire

Diabetes abolishes ischemic preconditioning:
role of glucose, insulin, and osmolality

Protection Myocardique
Glycémie

MYOCARDIAL INFARCT SIZE
(% of Area at Risk)



Kersten et al. Am J Physiol 2000

Contrôle Glycémique – Chirurgie Cardiaque

Poor Intraoperative Blood Glucose Control Is Associated with a Worsened Hospital Outcome after Cardiac Surgery in Diabetic Patients

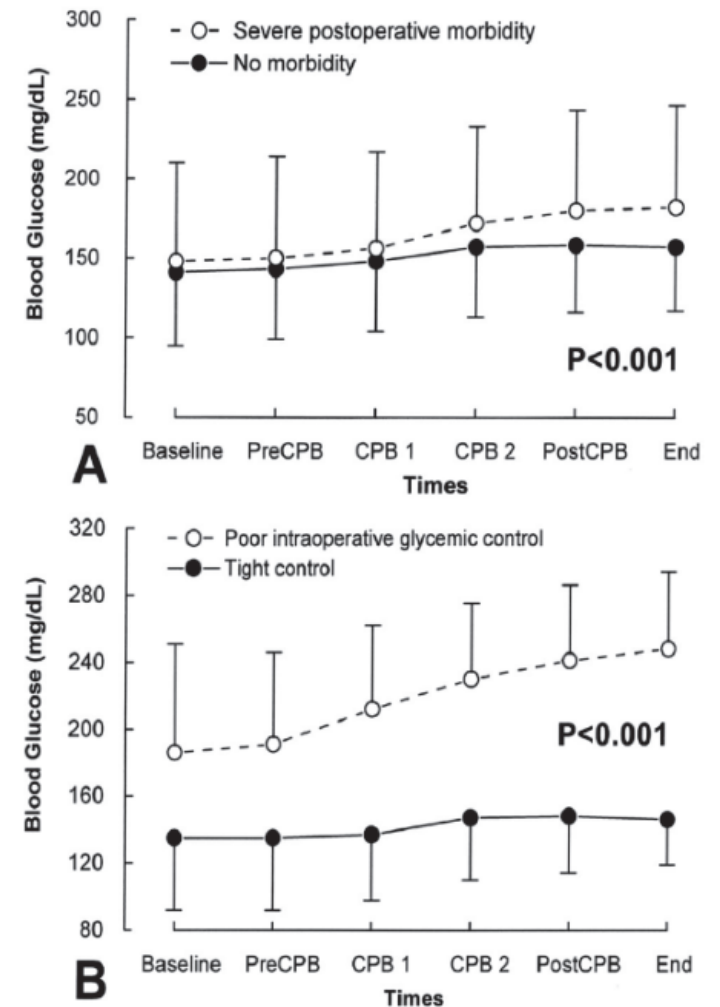
200 patients diabétiques

Insulinothérapie si Glycémie > 180 mg/dl

Objectif 150 mg/dl < Glycémie perop < 200 mg/dl

Table 4. Independent Risk Factors of Severe Adverse In-hospital Outcome in Diabetic Patients after On-pump Cardiac Surgery (n = 200)

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Pulmonary hypertension*	12.4 (2.7–57.4)	0.001
Poor intraoperative glycemic control	7.2 (2.7–19.0)	< 0.001
Intraoperative erythrocyte transfusion	5.4 (2.3–12.6)	< 0.001
Hypothermic CPB†	3.0 (1.2–7.3)	0.01
Preoperative plasma creatinine	1.02 (1.00–1.03)‡	0.001
Cardiopulmonary bypass time	1.02 (1.01–1.04)§	0.01



Ouattara et al. Anesthesiology 2005

Inadequate Blood Glucose Control Is Associated With In-Hospital Mortality and Morbidity in Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery

Protection Myocardique Glycémie

8727 patients opérés d'une chirurgie cardiaque, 1996 – 2004

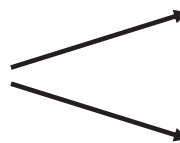
Highest blood glucose control (BGC)

H0 → H60 post-op.

- **Good** < 200 mg/dL
- **Moderate** 200 – 250 mg/dL
- **Poor** > 250 mg/dL

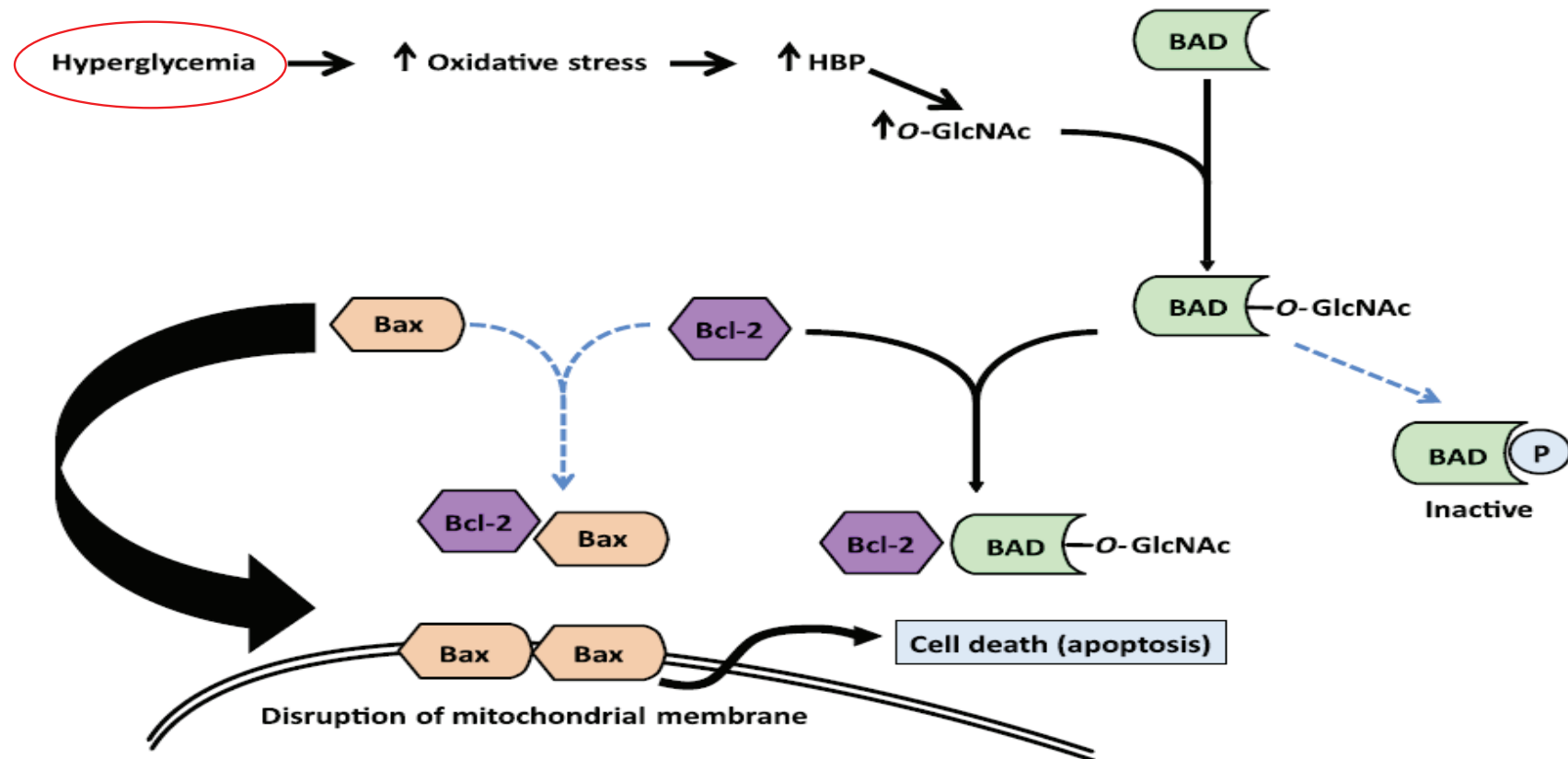
15% des patients = hyperglycémie (HPG) > 200 mg/dL

> **50%** des HPG modérées ou sévères = patients **non** diabétiques

IDM post-opératoire		Moderate / Good	OR = 1,62 (1,15 – 2,29)
		Poor / Good	OR = 2,73 (1,74 – 4,26)

Ascione et al. Circulation 2008

Hyperglycémie – Lésions Cardio-Vasculaires

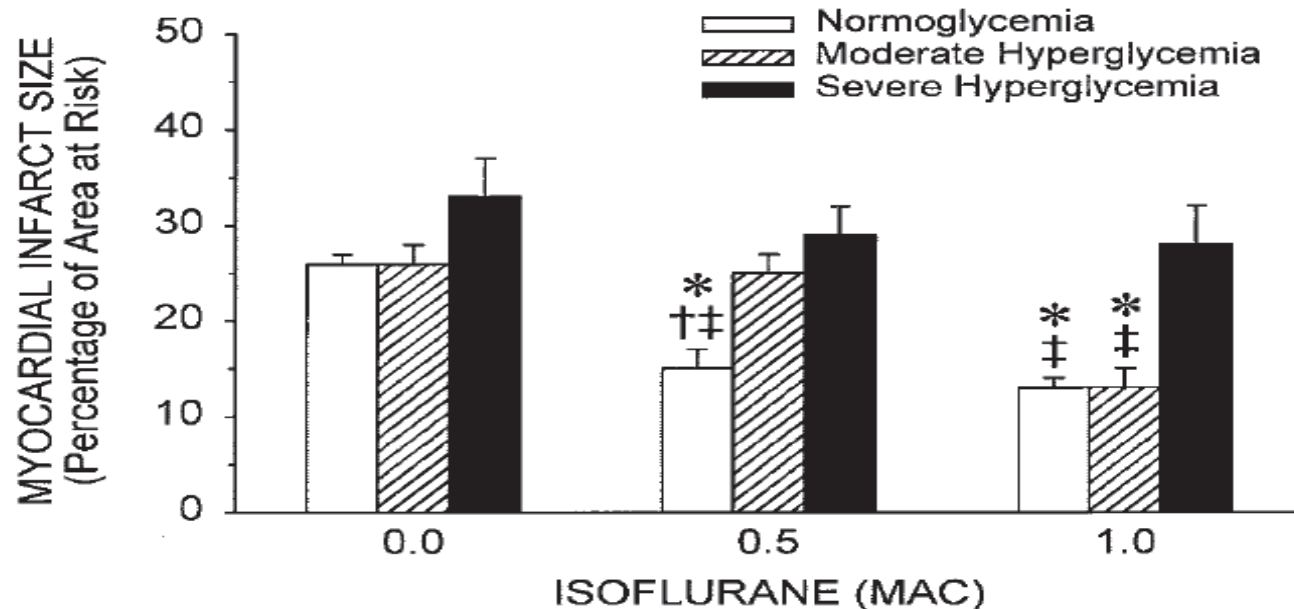
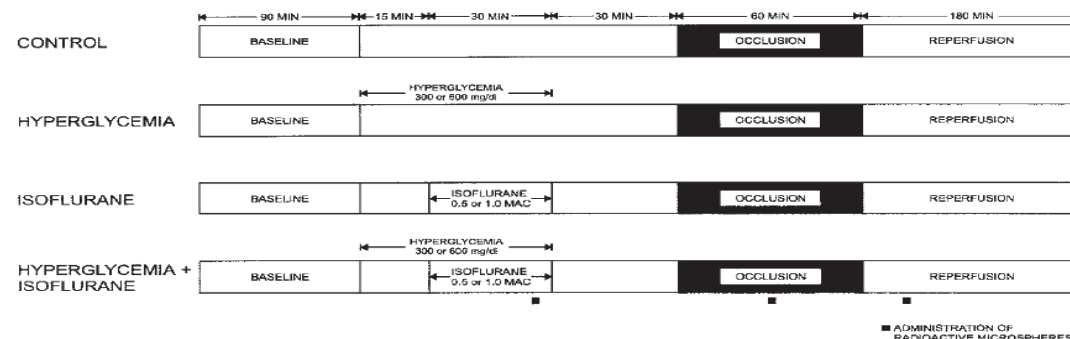


Hyperglycémie – PRE-conditionnement / Isoflurane

Modèle in vivo Isch + Reperf

± **Isoflurane** 0.5 ou 1 MAC

± **HPglycémie** 300 ou 600 mg/dl

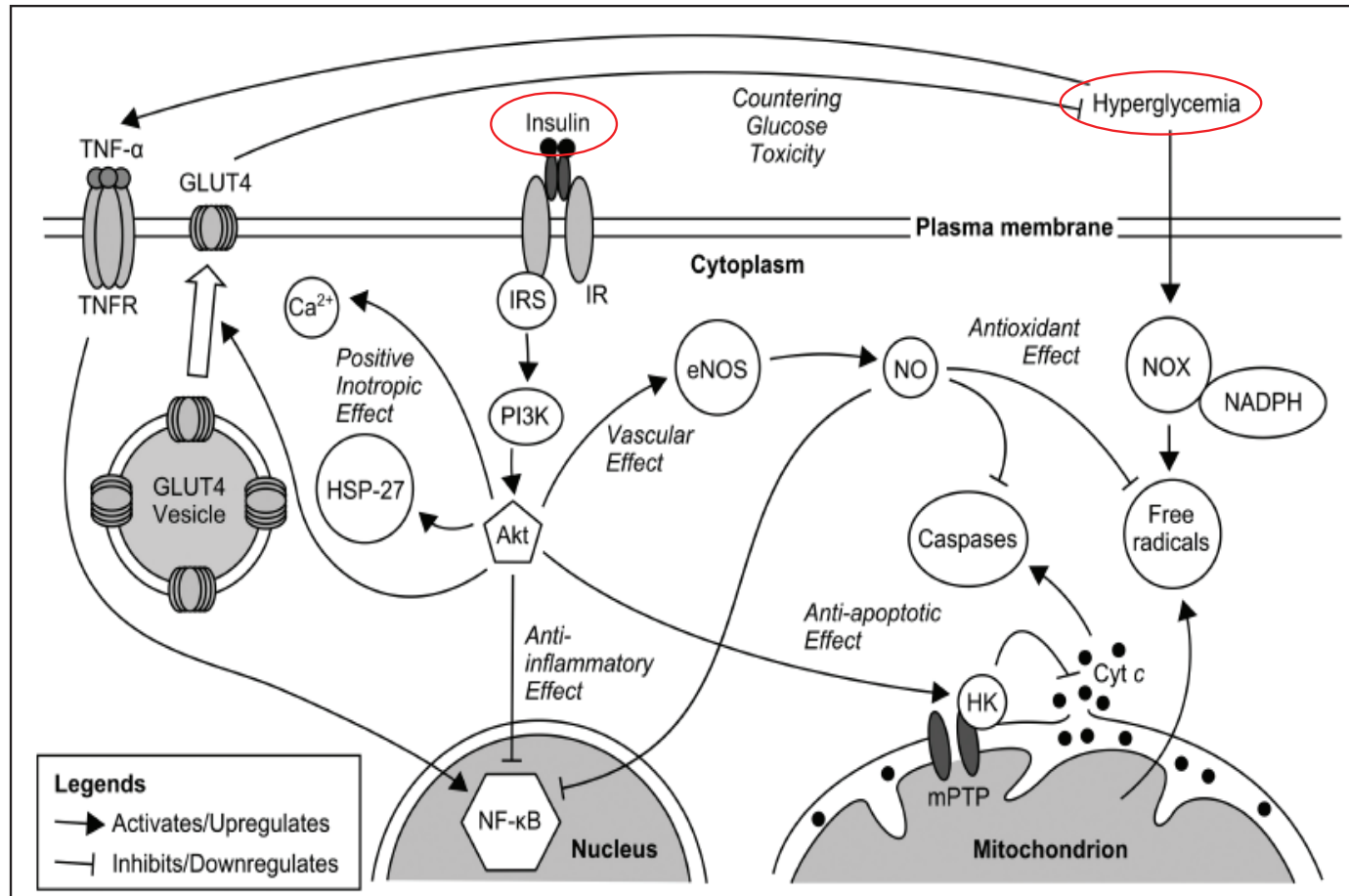


Kehl et al. Anesthesiology 2002

Cardioprotective Effects of Insulin

How Intensive Insulin Therapy May Benefit Cardiac Surgery Patients

Protection Myocardique
Glycémie
Insuline



Ng et al. Circulation 2012

Role of Intraoperative and Postoperative Blood Glucose Concentrations in Predicting Outcomes after Cardiac Surgery

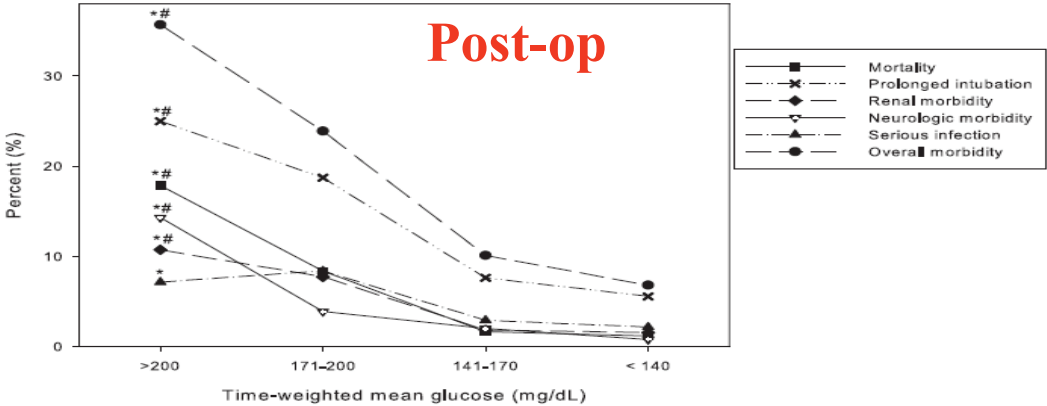
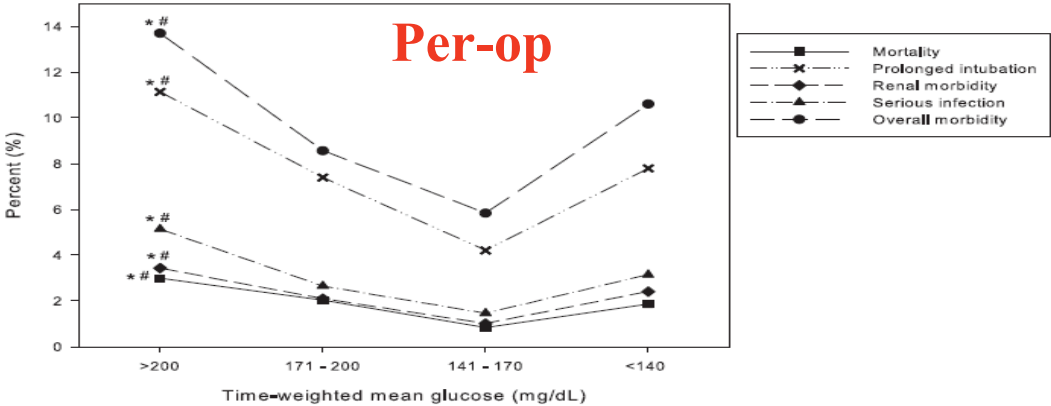
Protection Myocardique
Glycémie

4302 patients, Cleveland Clinic, 2005 – 2007

Insuline: si Gly. > 150 mg/dl Objectif: Per-op: 70 – 150 mg/dl / Post-op: 80 – 150 mg/dl

Gly. > 200 mg/dl
vs
Gly. < 200 mg/dl

Outcome	Per-op Glc _{OR} , Odds Ratio (95% CI)	Coefficient of Variation _{OR} , Odds Ratio (95% CI)	Post-op Glc _{ICU} , Odds Ratio (95% CI)	Coefficient of Variation _{ICU} , Odds Ratio (95% CI)
Mortality	<u>1.92 (1.01–3.70)*</u>	1.15 (0.78–1.69)	<u>10.0 (2.86–33.3)†</u>	1.49 (1.05–2.11)*
Cardiac morbidity	1.05 (0.46–2.22)	1.03 (0.66–1.60)	0.17 (0.001–2.22)	1.23 (0.81–1.84)
Prolonged intubation	1.64 (1.18–2.33)*	1.17 (0.96–1.41)	2.08 (0.68–6.25)	1.08 (0.90–1.31)
Renal morbidity	1.45 (0.81–2.63)	0.84 (0.59–1.18)	2.04 (0.38–11.11)	1.45 (1.05–1.99)*
Serious infection	1.85 (1.14–2.94)*	1.01 (0.76–1.35)	0.94 (0.15–5.88)	1.62 (1.23–2.13)†
Neurologic morbidity	1.15 (0.57–2.27)	0.91 (0.62–1.33)	10.0 (2.86–33.3)†	1.23 (0.86–1.75)
Overall morbidity	<u>1.49 (1.09–2.05)*</u>	1.09 (0.91–1.29)	<u>3.57 (1.39–9.09)*</u>	1.33 (1.13–1.58)†



Duncan et al. Anesthesiology 2010

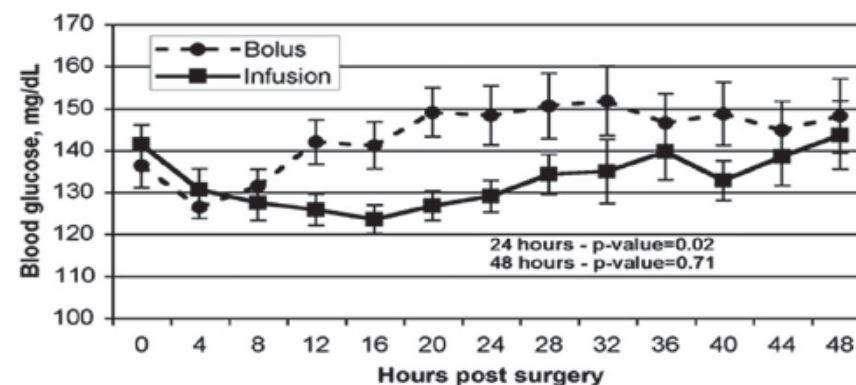
Hyperglycémie - Insuline - Chirurgie non Cardiaque

Continuous Perioperative Insulin Infusion Decreases Major Cardiovascular Events in Patients Undergoing Vascular Surgery

A Prospective, Randomized Trial

Balachundhar Subramaniam, M.B.B.S., M.D.,* Peter J. Panzica, M.D.,† Victor Novack, M.D., Ph.D.,‡ Feroze Mahmood, M.D.,† Robina Matyal, M.B.B.S.,† John D. Mitchell, M.D.,† Eswar Sundar, M.B.B.S.,† Ruma Bose, M.B.B.S.,† Frank Pomposelli, M.D.,§ Judy R. Kersten, M.D.,|| Daniel S. Talmor, M.D., M.P.H.#

- 236 patients
- Traitement: per-op. – 48 h post-op.
- Objectif glucose < 150 mg/dl



Intermittent Insulin Bolus

Continuous Insulin Infusion

Table 3. Clinical Outcomes

	IIB Group, n = 122	CII Group, n = 114	Relative Risk for Continuous Infusion (95% CI)	P Value
Composite (MI and CHF), n (%)	15 (12.3)	4 (3.5)	0.29 (0.10–0.83)	0.013*
MI, n (%)	7 (5.7)	0 (0)	—	0.015*
CHF decompensation, n (%)	9 (7.4)	4 (3.5)	0.48 (0.15–1.50)	0.19
Wound infection, n (%)	29 (23.8)	35 (30.7)	1.29 (0.85–1.97)	0.23
Graft failure or need for reintervention, n (%)	18 (14.8)	14 (12.3)	0.83 (0.43–1.59)	0.58
Creatinine increase > 25% above baseline, n (%)	22 (18.2)	23 (20.5)	0.89 (0.52–1.50)	0.65
Hypoglycemia (level < 60 mg/dl) recorded at least once, n (%)	5 (4.1)	10 (8.8)	2.14 (0.75–6.07)	0.14
Glucose level > 150 mg/dl, No. of events (IQR)	1.0 (0.0–3.0)	1.0 (0.0–2.0)	—	0.11
Total No. of events	235	167		
Hospital duration of stay, median (IQR), days	7.0 (5.0–9.0)	6.0 (4.0–8.0)	—	0.06

Subramaniam et al. Anesthesiology 2009

Perioperative Management of Hyperglycemia and Diabetes in Cardiac Surgery Patients

Protection Myocardique Glycémie Insuline

Rodolfo J. Galindo, MD, Maya Fayfman, MD, and Guillermo E. Umpierrez, MD, CDE*

KEY POINTS

- Perioperative hyperglycemia is common after cardiac surgery and is associated with higher health care resource utilization, longer length of stay, and greater perioperative mortality.
- Improvement in glycemic control, in patients with stress hyperglycemia and diabetes, has a positive impact on morbidity and mortality.
- A target blood glucose level between 140 mg/dL and 180 mg/dL is recommended for most patients during the perioperative period.
- Insulin given by continuous insulin infusion is the preferred regimen for treating hyperglycemia in critically ill patients.
- Subcutaneous administration of basal bolus or basal plus correctional bolus is the preferred treatment of non-critically ill patients.

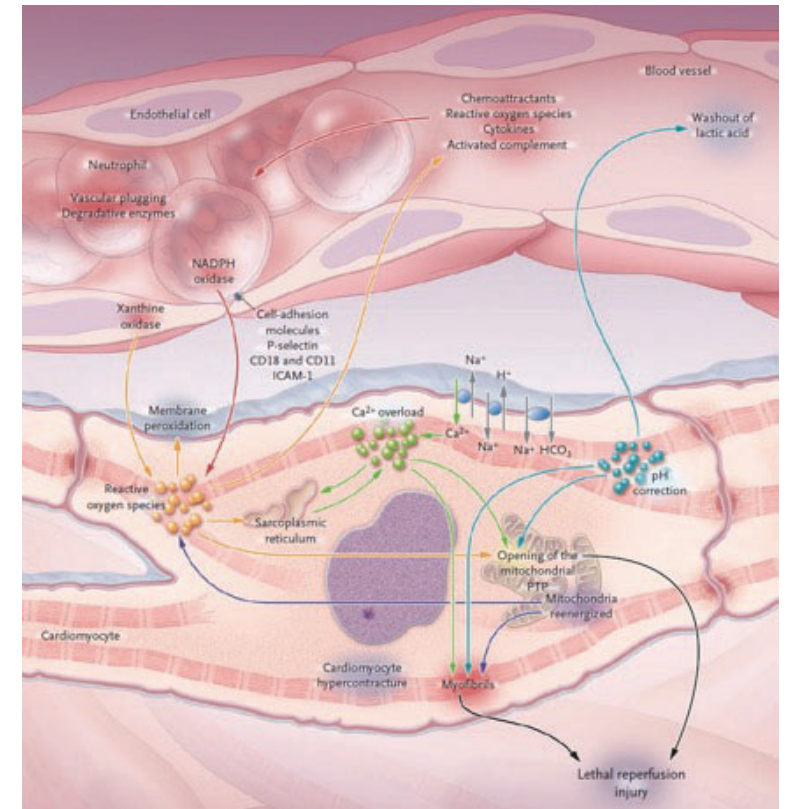
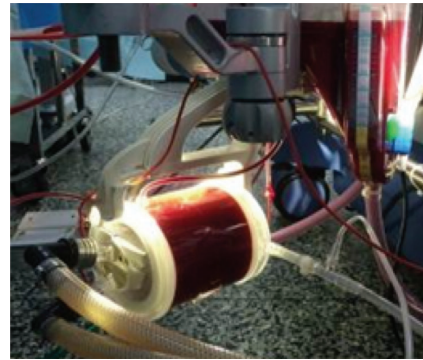
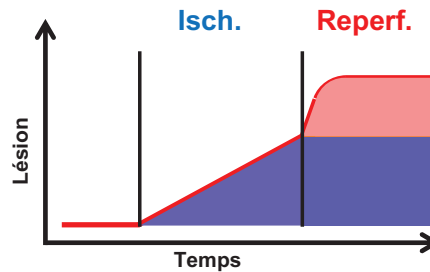
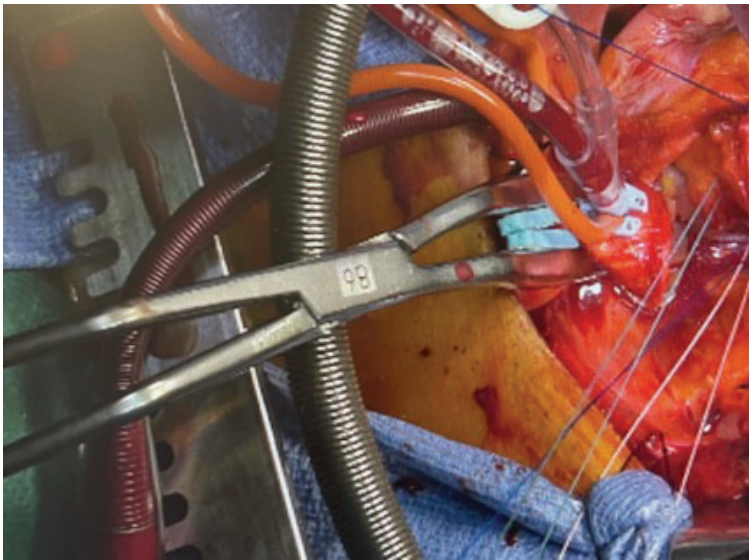
8 – 10 mmol/L

Galindo et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2018

Cardioprotection péri-opératoire

Conduite de la CEC – lors du déclampage aortique

Déclampage Aortique...!



Myocardial Reperfusion Injury

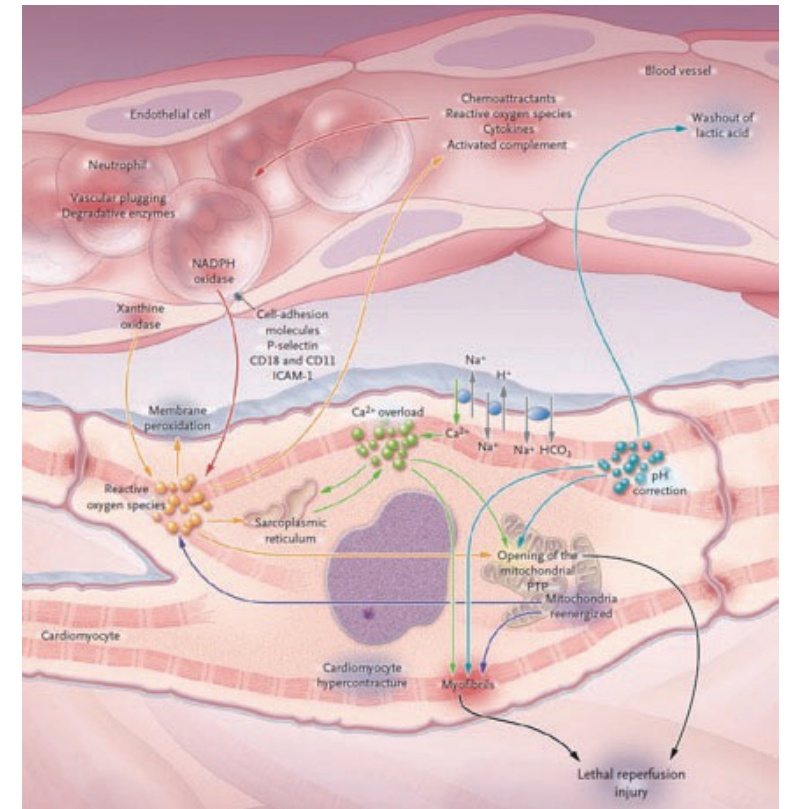
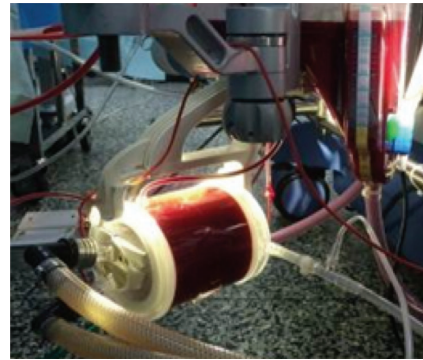
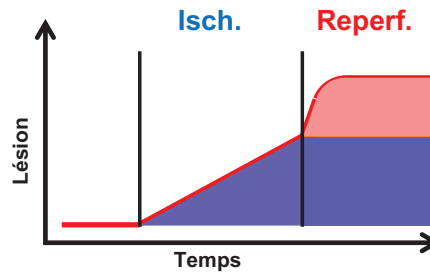
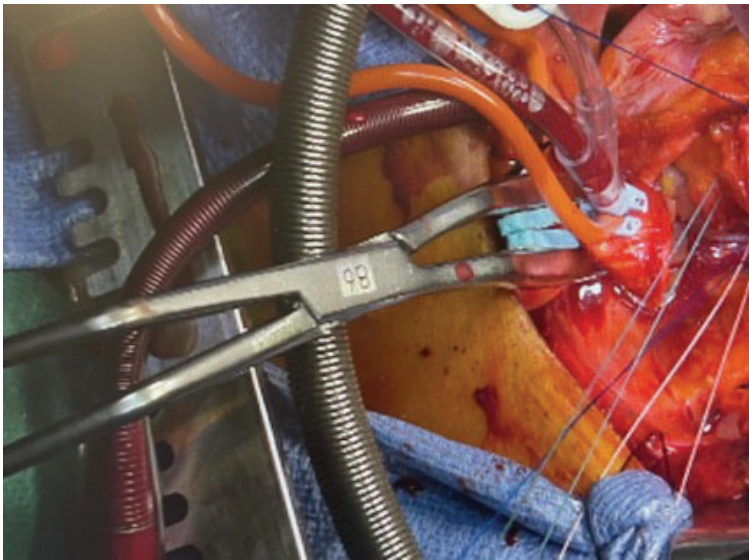
Yellon and Hausenloy. *N Engl J Med* 2007

- 1 - **Pression** de Reperfusion
- 2 - **PaO₂** à la Reperfusion
- 3 - **pH artériel** à la Reperfusion

Cardioprotection péri-opératoire

Conduite de la CEC – lors du déclampage aortique

Déclampage Aortique...!



Myocardial Reperfusion Injury

Yellon and Hausenloy. N Engl J Med 2007

1 - Pression de Reperfusion

2 - PaO₂ à la Reperfusion

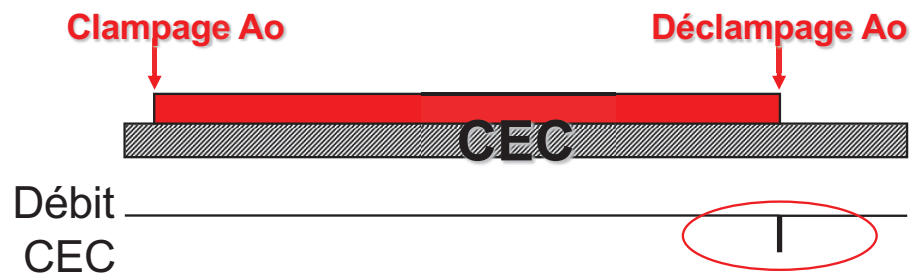
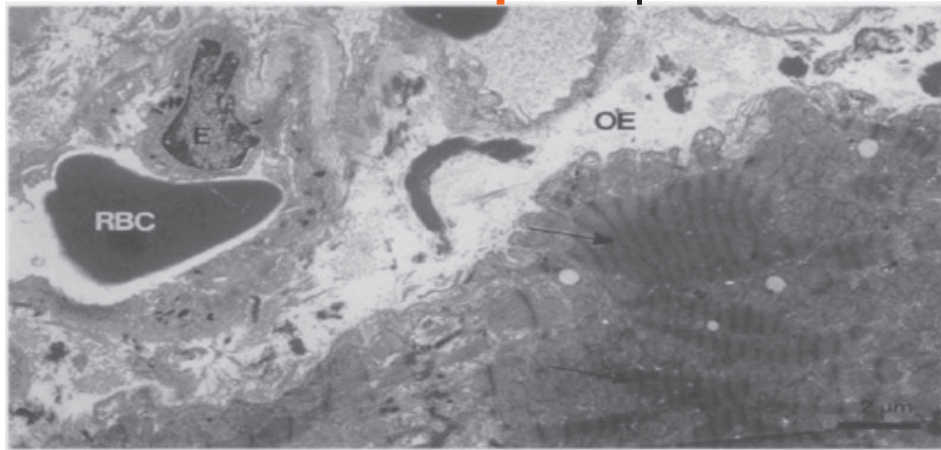
3 - pH artériel à la Reperfusion

Pression de Reperfusion - Cardio-Protection

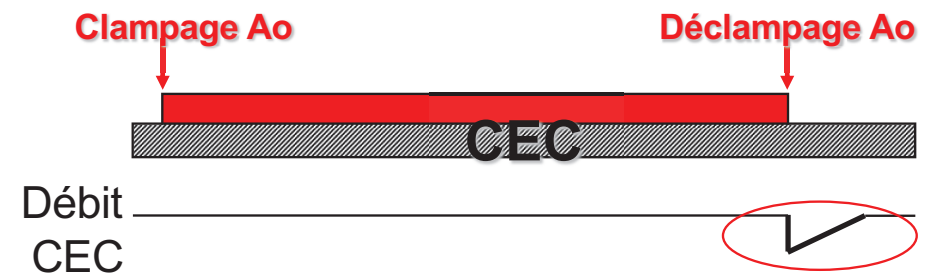
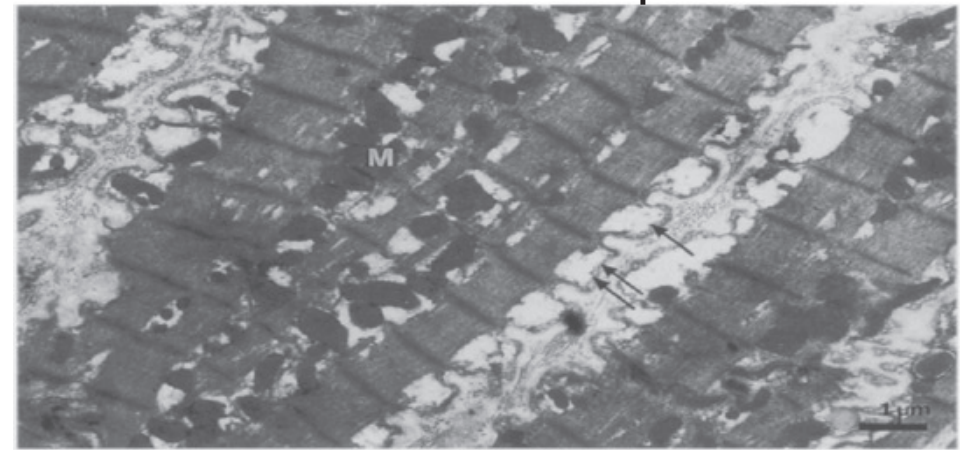
Myocardial and microvascular injury following coronary surgery and its attenuation by mode of reperfusion

S. Lindal¹, S. Gunnes², I. Lund¹, B. K. Straume³, L. Jørgensen¹, D. Sørli²

Ischemia + **Abrupt** Reperfusion



Ischemia + **Gentle** Reperfusion

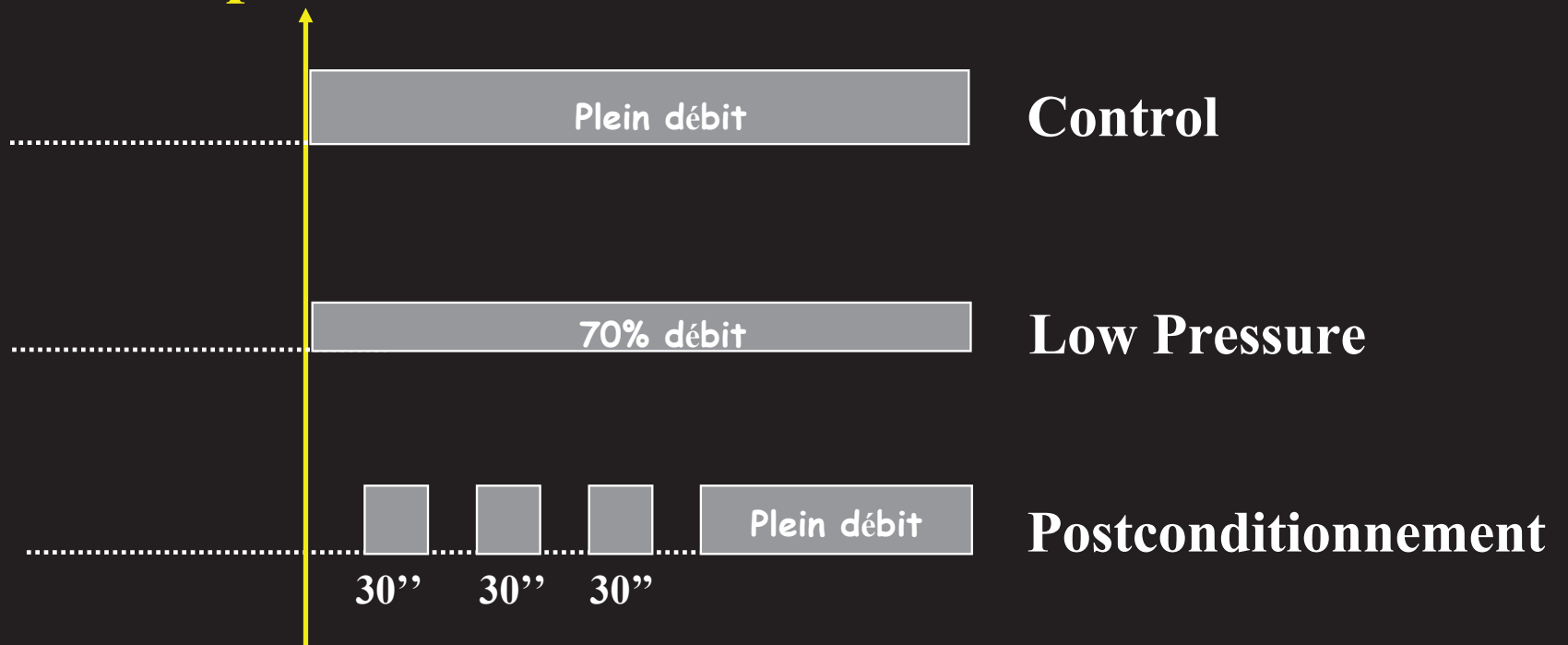


Lindal et al. Eur J Cardio-thorac Surg 1995

Reperfusion « Douce » - POST-conditionnement

Etude Expérimentale – Cœur isolé-perfusé (Langendorff)

Reperfusion



Bopassa et al. Cardiovasc Res 2006

Reperfusion « Douce » - POST-conditionnement

Etude Expérimentale – Cœur isolé-perfusé (Langendorff)

Table 1
Irreversible myocardial damage

	LDH (IU/h/g of tissue)	CK (IU/h/g of tissue)	TnI (IU/h/g of tissue)
Control	340±10	470±70	13±2
Control/Wort	350±30	480±70	15±1
Control/LY	360±35	460±50	12±2
LP	230±30 *	330±60 *	4±1 *
LP/Wort	420±90 †	500±75 †	12±2 †
LP/LY	370±30 †	460±60 †	10±3 †
PostC	145±15 *	245±20 †	4±1 *
PostC/Wort	360±70 †	490±80 †	13±2 †
PostC/LY	410±40 †	470±60 †	13±3 †

LDH, CK and TnI release were measured over the 60 min of reperfusion and expressed as IU/h/g of tissue. Wort: wortmannin; LY: LY294002, PostC: postconditioned. * $p < 0.05$ versus control; † $p < 0.05$ versus untreated corresponding group.

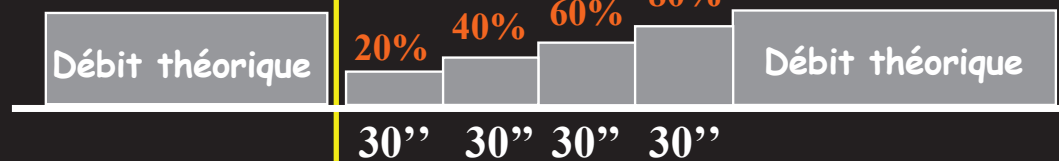
Reperfusion « Douce » Clinique = CEC

Gentle Reperfusion

Déclampage Aortique



Technique conventionnelle



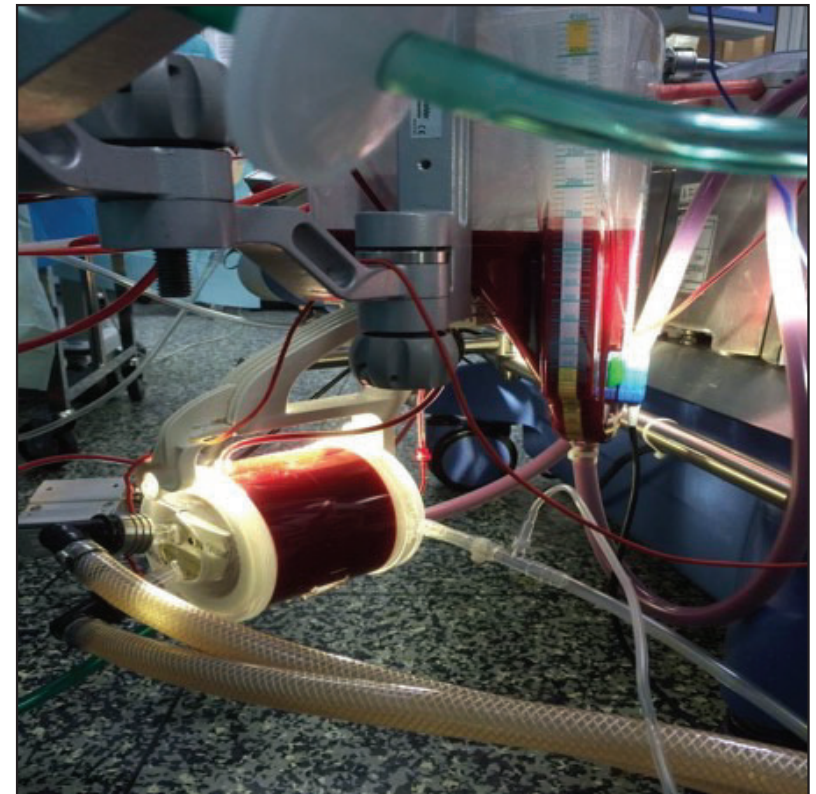
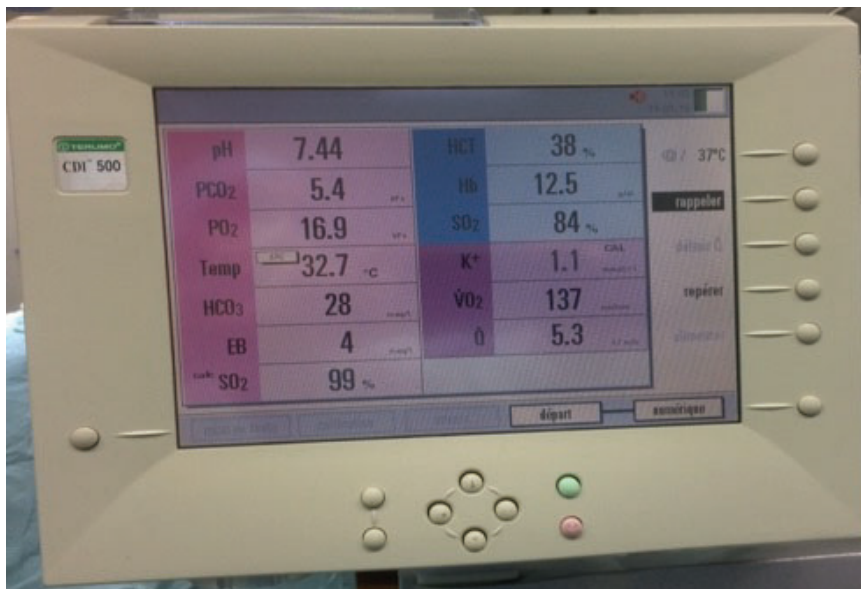
Reperfusion « douce »

Cardioprotection péri-opératoire

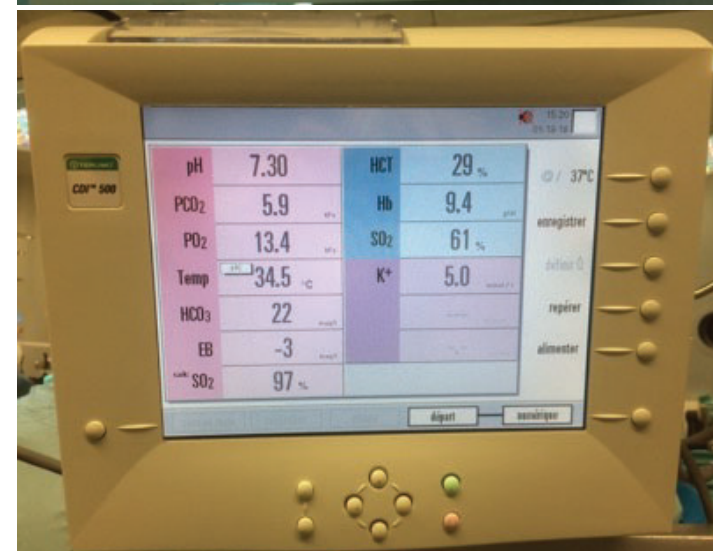
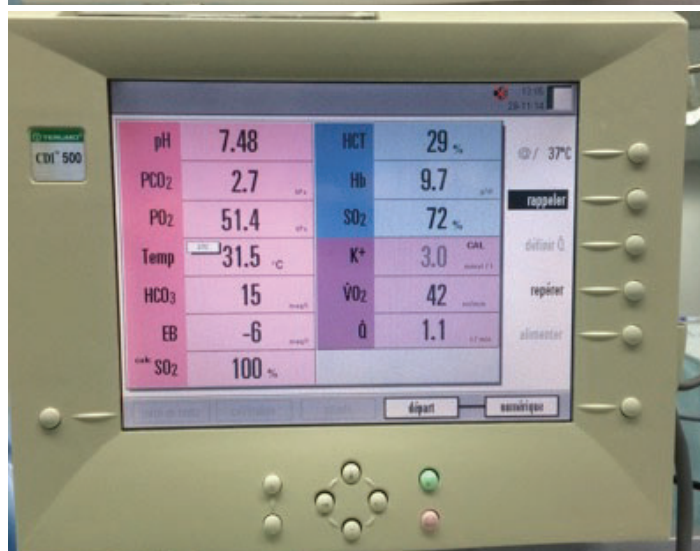


Cardioprotection péri-opératoire

Moniteur de GDS per-CEC



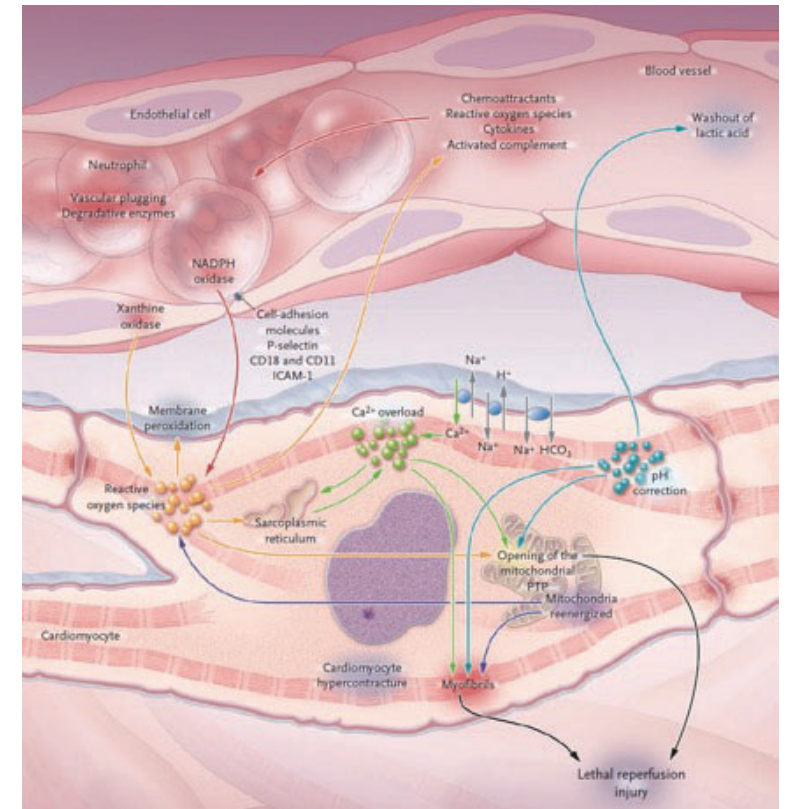
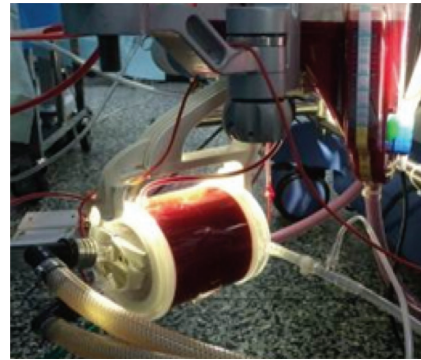
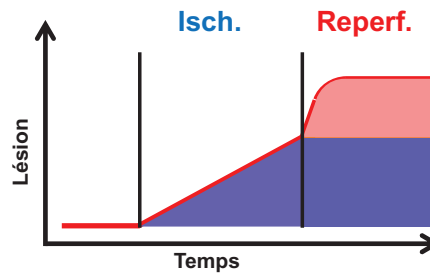
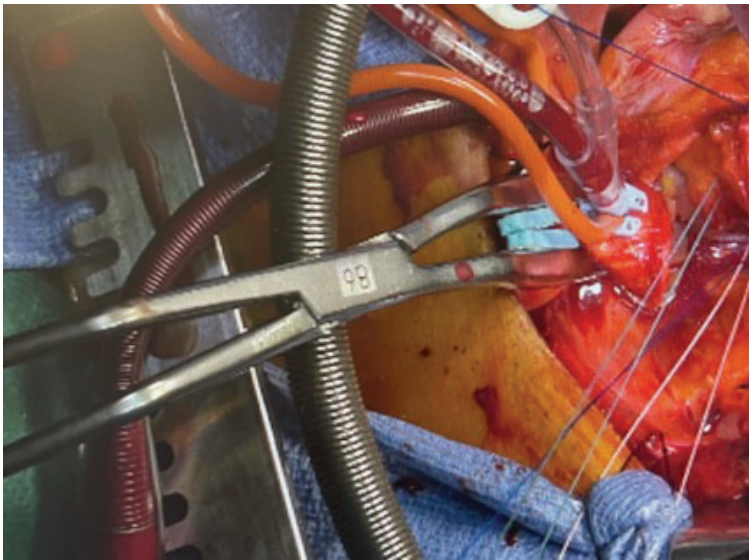
Equilibre des **Gaz du sang** au déclampage aortique...



Cardioprotection péri-opératoire

Conduite de la CEC – lors du déclampage aortique

Déclampage Aortique...!



Myocardial Reperfusion Injury

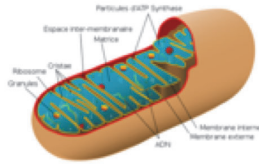
Yellon and Hausenloy. *N Engl J Med* 2007

1 - Pression de Reperfusion

2 - PaO_2 à la Reperfusion

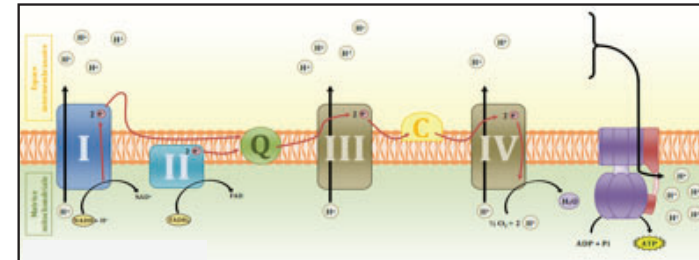
3 - pH artériel à la Reperfusion

Physiopathologie de l'Ischémie - Reperfusion



◆ Pendant l'ischémie :

- altération de la chaîne respiratoire (CR)

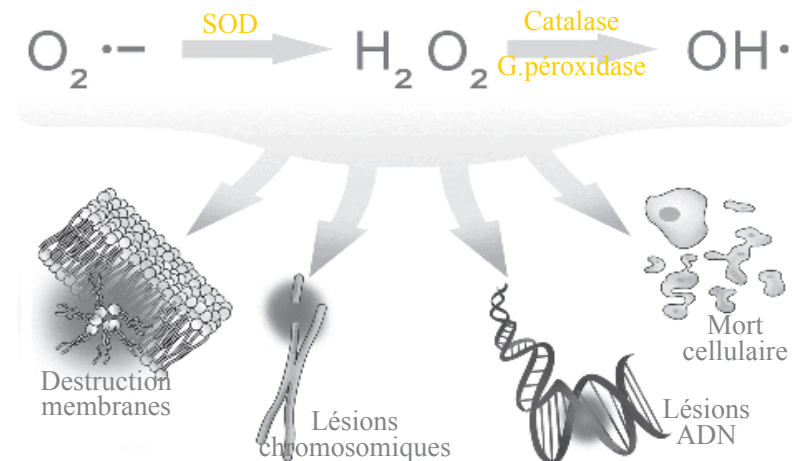
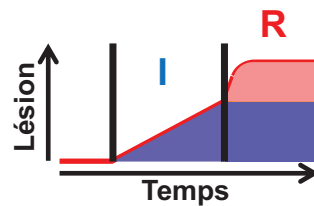


◆ A la reperfusion :

- apport massif d'**oxygène** qui capte les électrons de la CR

→ Production de Radicaux Libres:

- O_2° (anion superoxyde)
- H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène)
- OH° (radical hydroxyle)



Oxygénation - STEMI

Air Versus Oxygen in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction

Dion Stub, MBBS, PhD; Karen Smith, BSc, PhD; Stephen Bernard, MBBS, MD;
Ziad Nehme, BEmergHlth(Pmedic); Michael Stephenson, RN, BHlthSc, Grad Dip (MICA);
Janet E. Bray, RN, PhD; Peter Cameron, MBBS, MD; Bill Barger, MACAP;
Andris H. Ellims, MBBS, PhD; Andrew J. Taylor, MBBS, PhD; Ian T. Meredith, BSc, MBBS, PhD;
David M. Kaye, MBBS, PhD; on behalf of the AVOID Investigators*

Etude :
prospective, multicentrique, randomisée
441 patients STEMI

SpO2 basal: 98% versus 98%

O2: 8 l/min versus 0 l/min

SpO2 final: 100% versus 98%

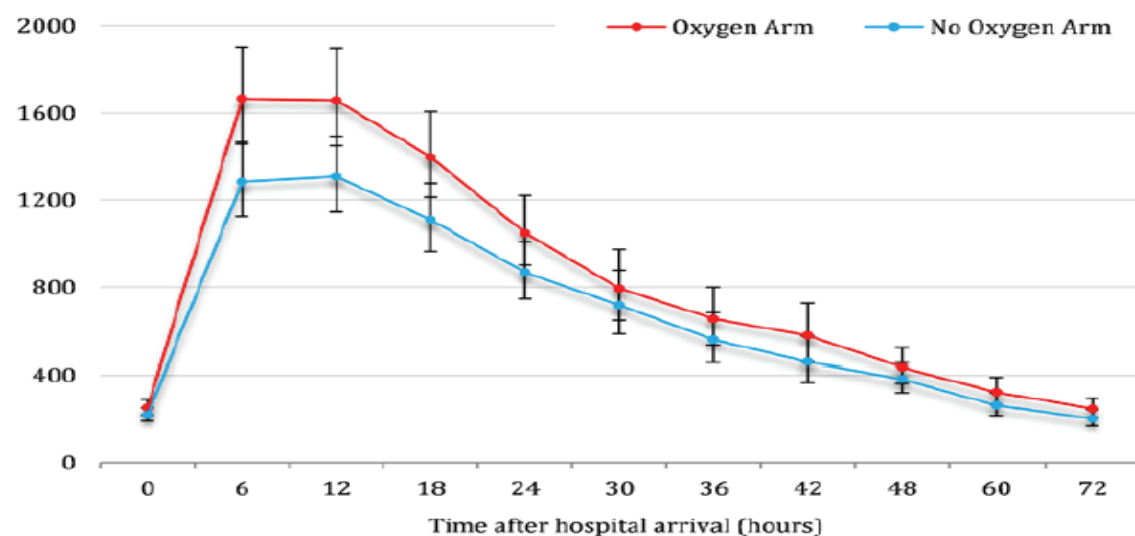


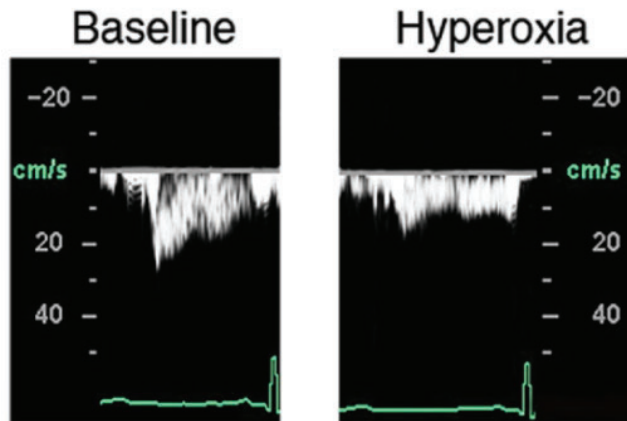
Figure 3. Geometric mean (95% confidence interval) for creatine kinase release (U/L) over 72 hours in patients with confirmed ST-segment-elevation myocardial infarction. A repeated-

Stub et al. Circulation 2015

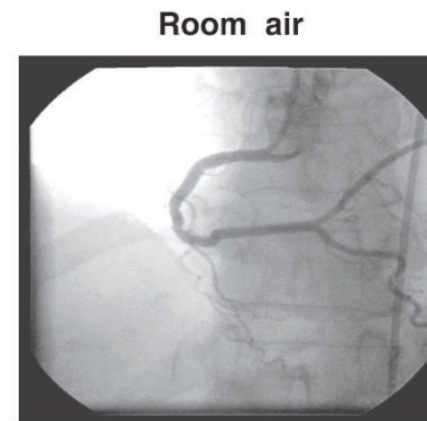
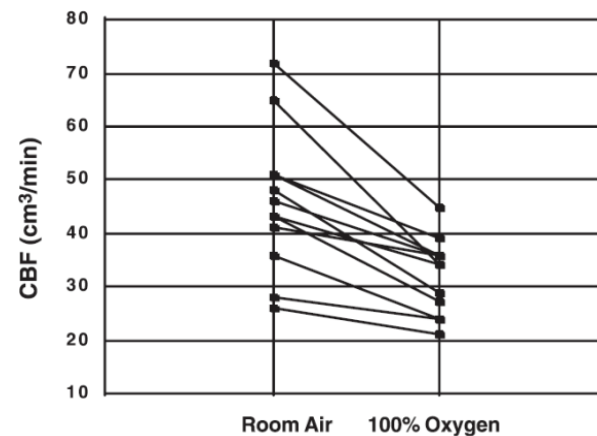
Revisiting the Role of Oxygen Therapy in Cardiac Patients



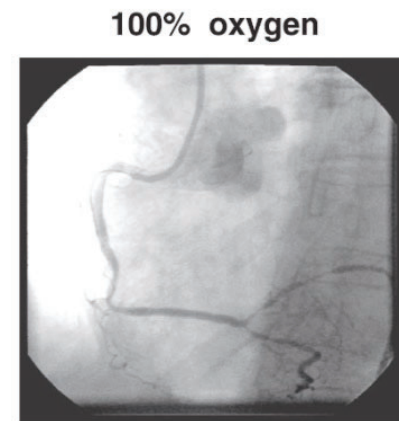
Protection Myocardique Oxygénation



Doppler pulsé / IVA



Acetylcholine, 20 µg/min

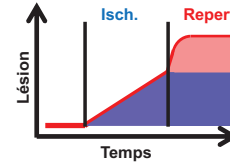


Acetylcholine, 20 µg/min

Hyperoxygénation → vasoconstriction coronaire

Moradkhan et al. J Am Coll Cardiol 2010

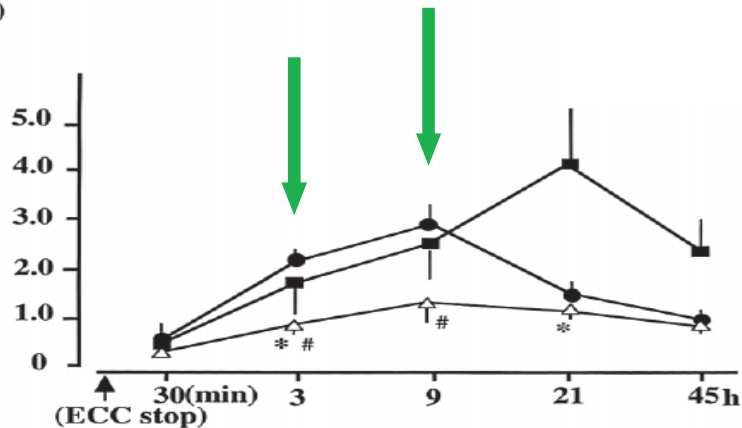
Cardioprotective Effects of Lowering Oxygen Tension After Aortic Unclamping on Cardiopulmonary Bypass During Coronary Artery Bypass Grafting



Protection Myocardique Oxygénation Déclampage Aortique

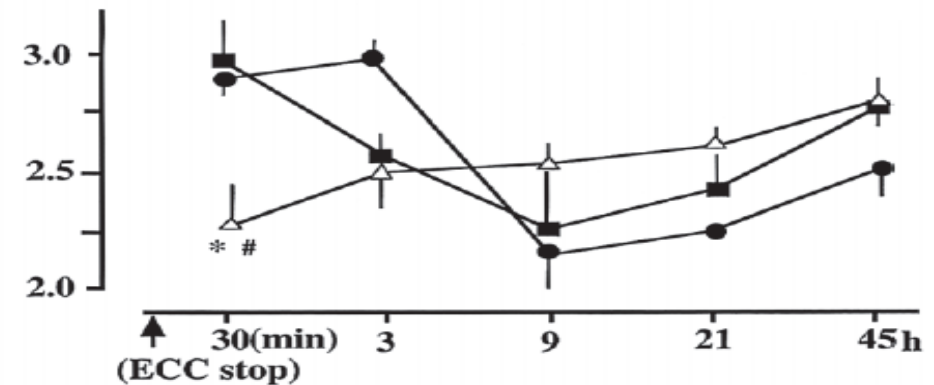
- Groupe 1: PaO₂ 490 mmHg
- Groupe 2: PaO₂ 490 mmHg + Diltiazem 0,5 µg/kg
- △ Groupe 3: PaO₂ 220 mmHg

Troponin-T
(ng/ml)



#p<0.05 vs hyperoxic reperfusion group

MDA
(nMOL/ml)
Malondialdehyde

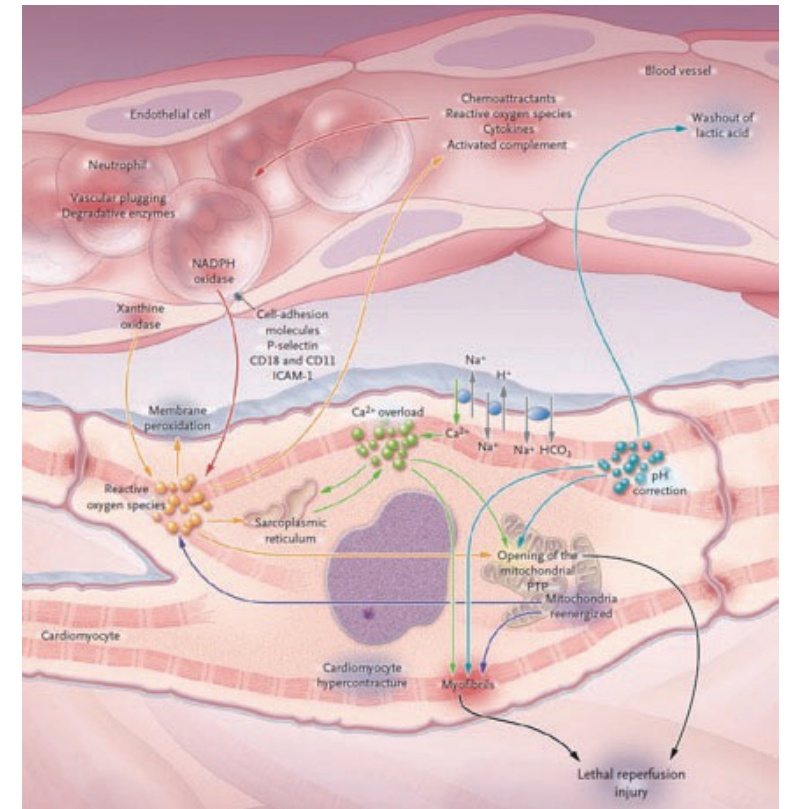
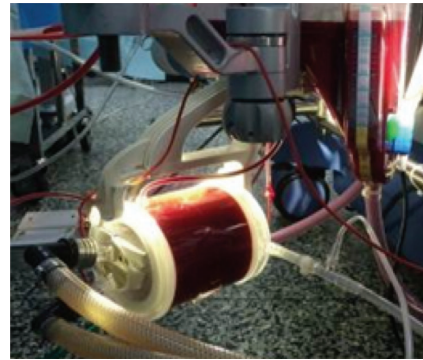
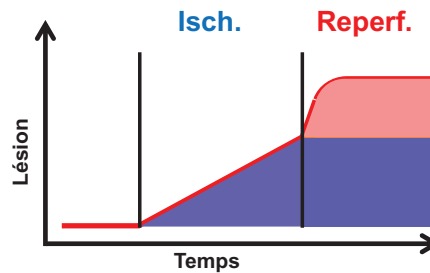
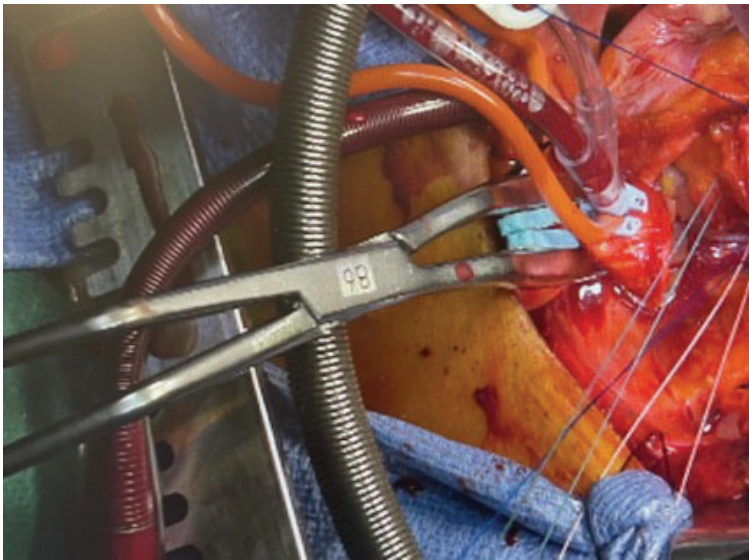


Inoue et al. Circ J 2002

Cardioprotection péri-opératoire

Conduite de la CEC – lors du déclampage aortique

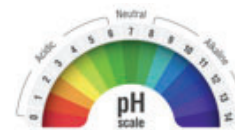
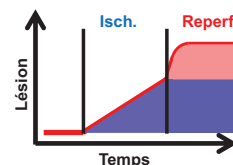
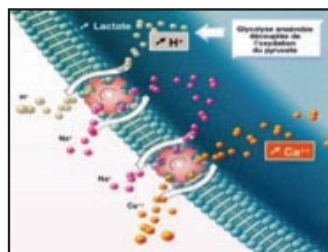
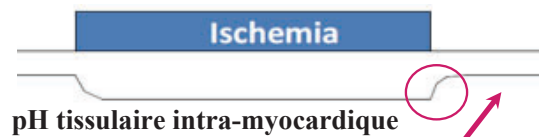
Déclampage Aortique...!



Myocardial Reperfusion Injury

Yellon and Hausenloy. N Engl J Med 2007

- 1 - Pression de Reperfusion
- 2 - PaO₂ à la Reperfusion
- 3 - pH artériel à la Reperfusion**



Protection Myocardique

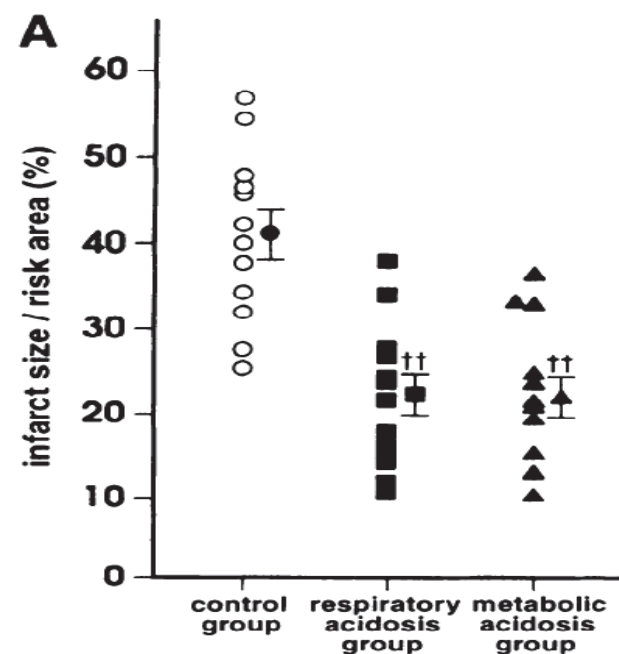
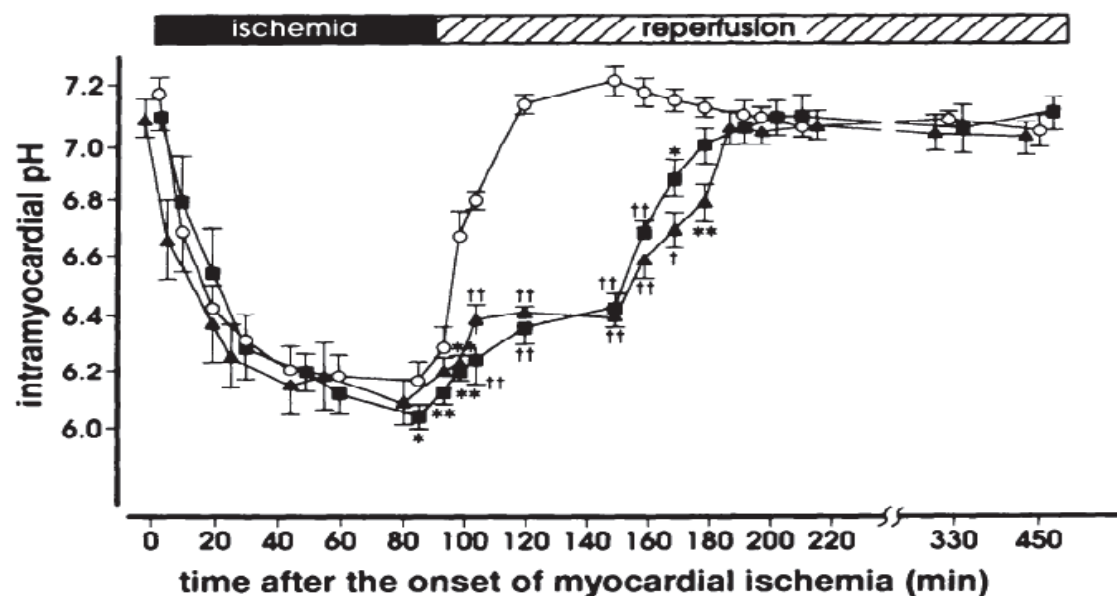
pH paradoxe

Déclampage Aortique

Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size in dogs

Acidose

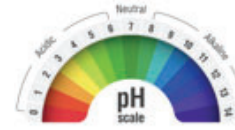
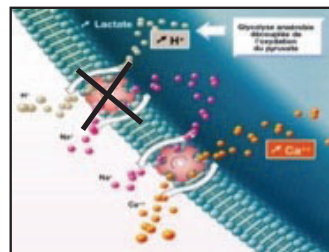
- respiratoire V. Méca. $\downarrow$ 3 l/min
- métabolique Perf. HCl



Effet protecteur de l'acidose à la reperfusion

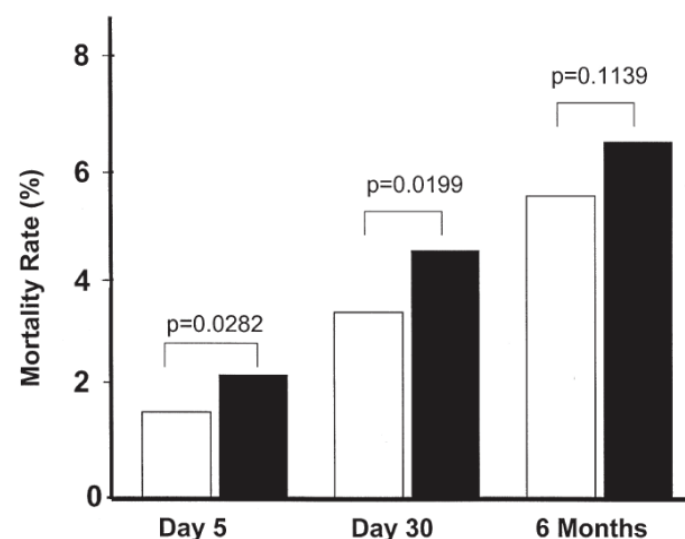
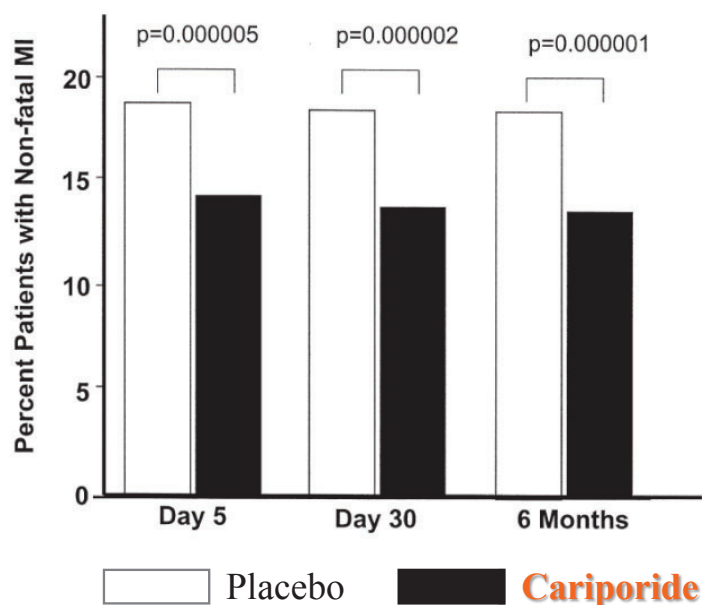
Kitakaze et al. Am J Physiol 1997

Sodium-Hydrogen Exchange Inhibition by Cariporide to Reduce the Risk of Ischemic Cardiac Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Results of the EXPEDITION Study



Protection Myocardique pH paradoxe Déclampage Aortique

5761 patients – PAC – Placebo vs **Cariporide**: 180 mg 2h avant l'induction
+ 40 mg/h H -1 → H24
+ 20 mg/h H 24 → H48

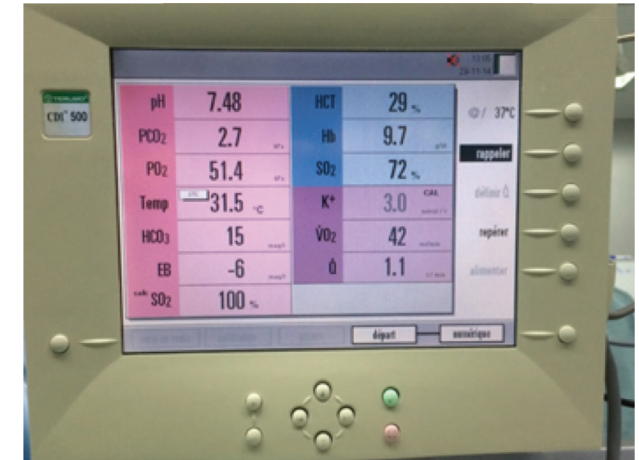
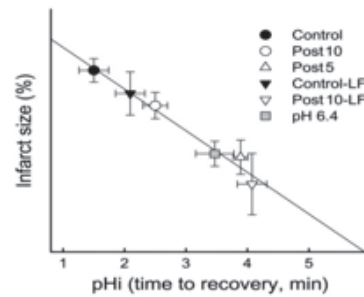
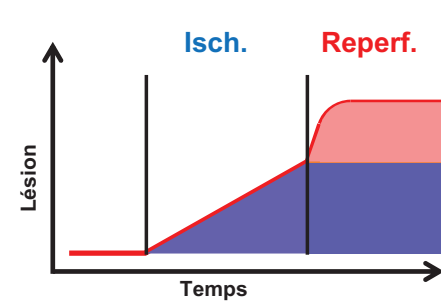
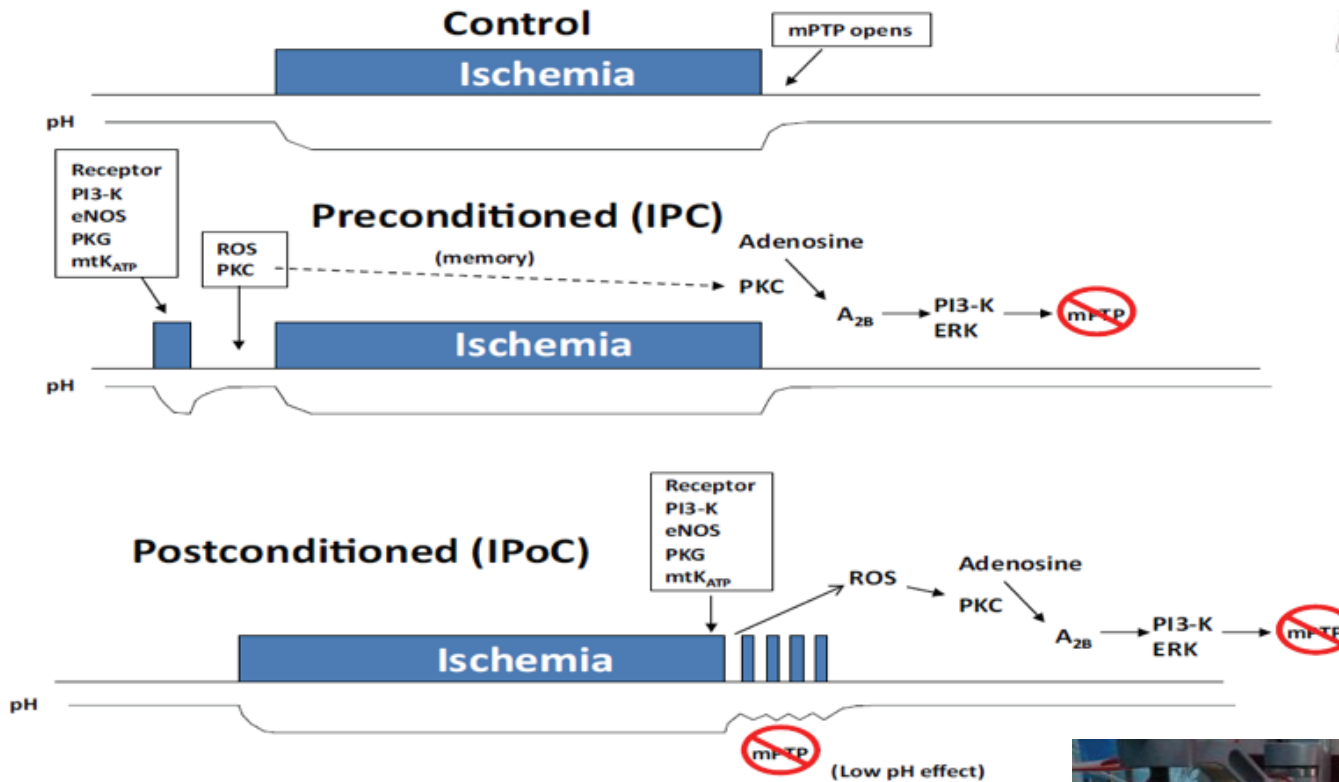
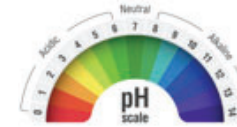


Mentzer et al. Ann Thorac Surg 2008

Protection Myocardique

pH paradoxe

Déclampage Aortique



Cohen and Downey. Br J Pharmacol 2015

Lésions myocardiques péri-opératoires

Chirurgie

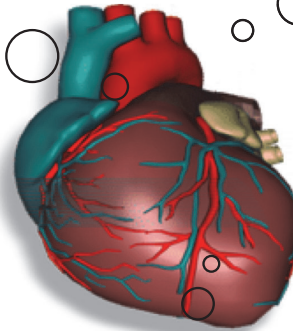
Technique opératoire
Temps de Clampage Aortique
Cardioplégie: type, conduite,
réinjections...

Anesthésie

Choix Agent Anesthésique
Equilibre Glycémique...

Patient

(SCA, HVG...)



CEC

PaO₂, pH
Pression de Reperfusion...

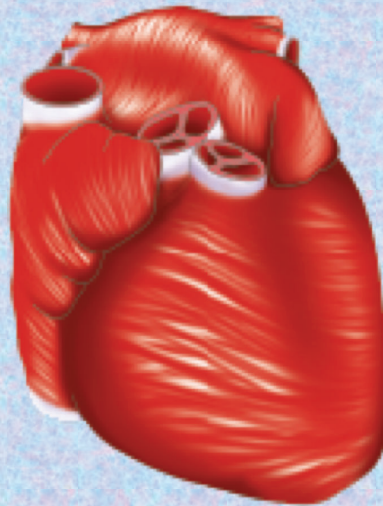
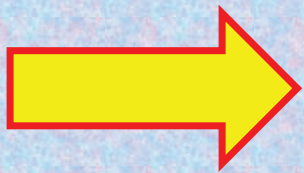
Gestion post-opératoire

Traitements pré et per-op
(statines, catécholamines...)

COMMENT PROTÉGER LE CŒUR LORS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE ?

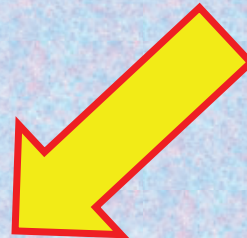
1

LE CONDITIONNEMENT
PRE
POST
REMOTE



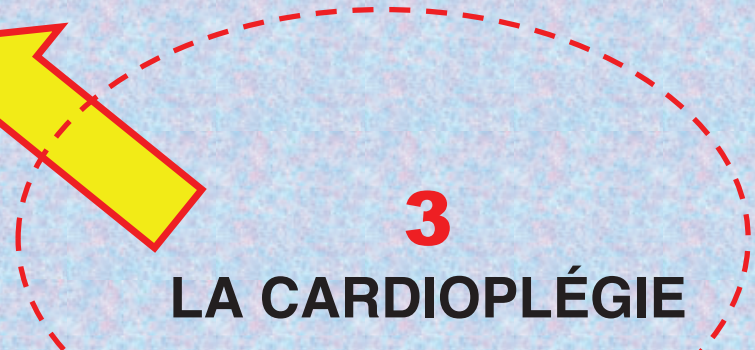
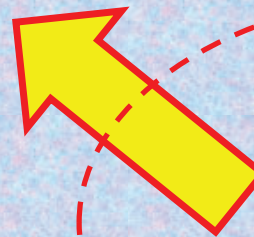
2

LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
(glycémie, pression reperf, O₂, pH)



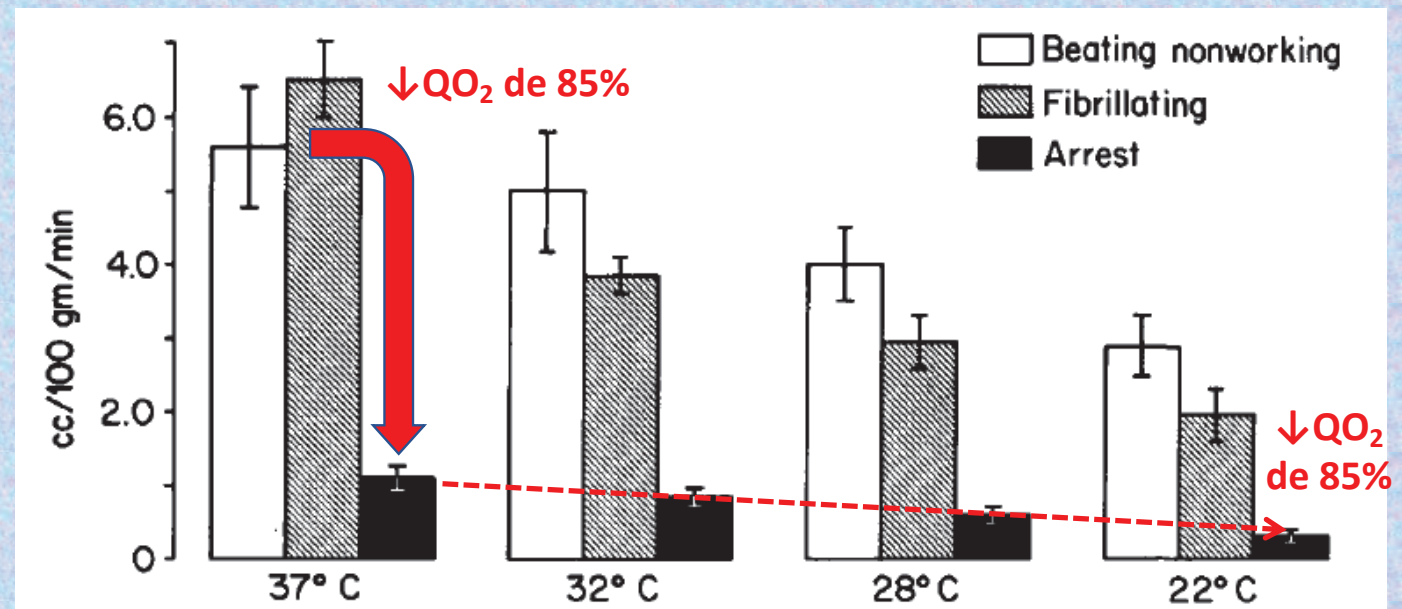
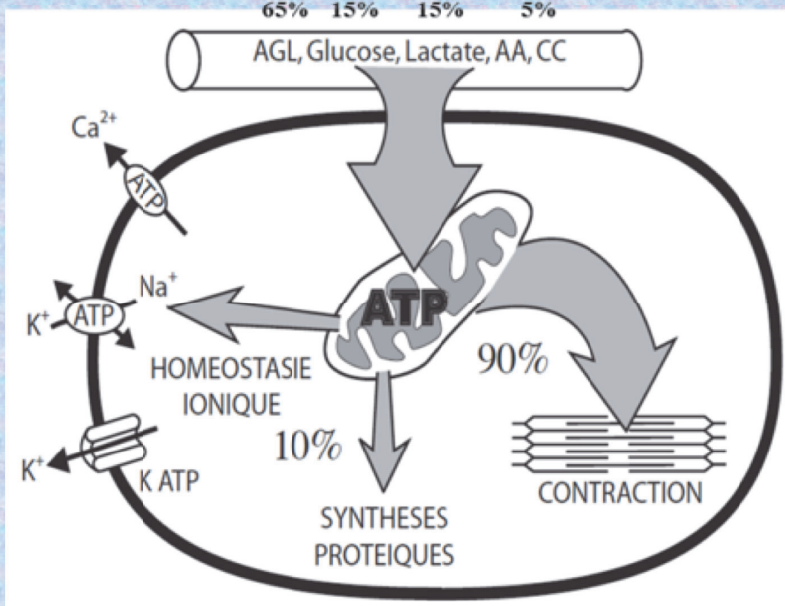
3

LA CARDIOPLÉGIE



La Cardioprotection sous CEC...

Buckberg et al.
J Thorac Cardiovasc Surg 1977



- Le facteur principal de la consommation d'oxygène du myocarde = **l'activité électromécanique**. L'arrêt du cœur en normothermie réduit la consommation d'oxygène du myocarde de 80-90%.
- L'hypothermie** (-15°C) ne l'abaisse que de 5-10% supplémentaire.

→ Importance de **maintenir le myocarde immobile** pendant le clampage aortique...
C'est l'objet de la cardioplégie

PLACE ET MODALITÉS DE LA CARDIOPLÉGIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE

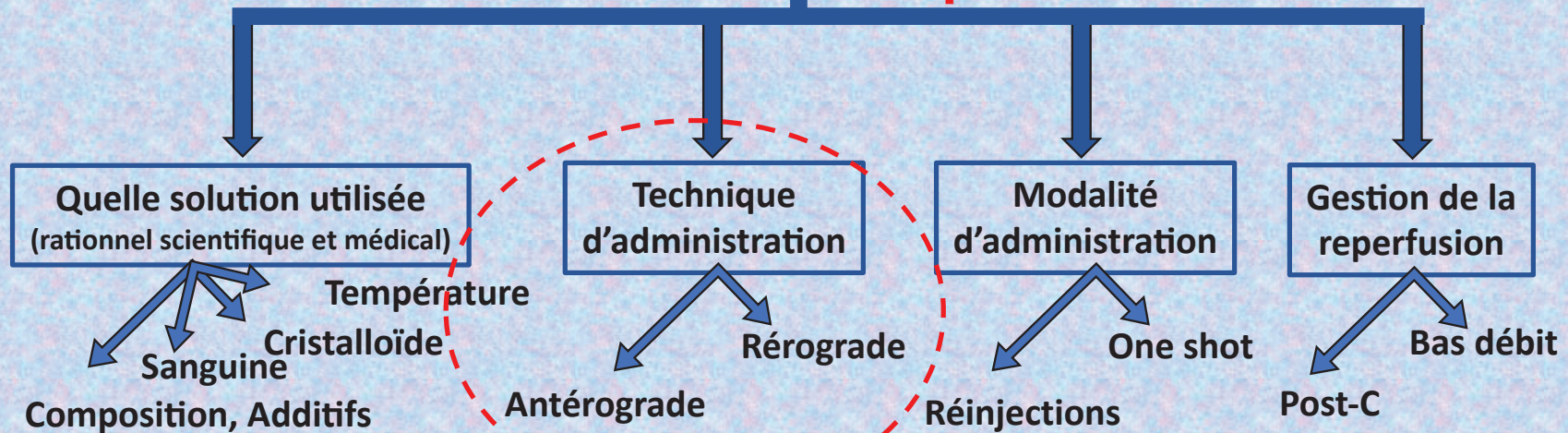
Revascularisation coronaire sans CEC (angioplastie)
Technique chirurgicale cœur battant sans CEC (TAVI)
CEC à cœur battant (chirurgie tricuspidie)

CEC avec clampage aortique

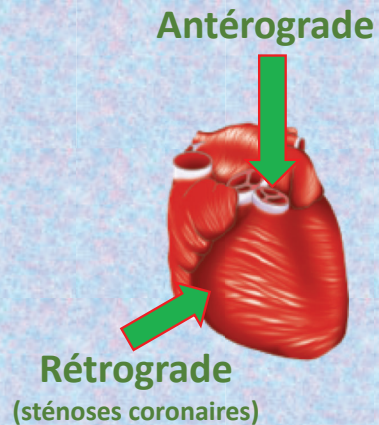
35 à 40 000 cœurs de patients sont cardioplégés chaque année en France
(14 000 pontages coronaïres – 19 000 valves – 3 600 chirurgies de l'aorte – 3 000 CEC pédiatriques et 400 greffes)

CARDIOPLÉGIE

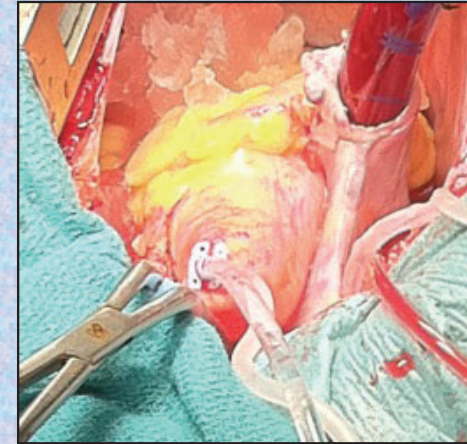
Questions en suspend



1- CARDIOPLÉGIE ANTEROGRADE Vs RETRO-ANTEROGRADE



Antérograde: - Racine de l'aorte
- Ostia coronaires



Rétrograde: Perfusion par le sinus coronaire, via l'OD
Distribution homogène de la cardioplégie,
notamment en cas de - coronaropathie sévère
- collatéralité faible.



Canules / ballonnets gonflables ou autogonflables
Contrôle de la pression de perfusion < 40 mmHg
Risque de lésion du sinus coronaire: hématome, perforation

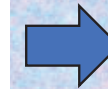
CARDIOPLÉGIE ANTEROGRADE Vs RETRO-ANTEROGRADE

The CABG Patch Trial

900 patients randomisés / 37 centres (1990 → 1997)
 Cardioplégies: Cristalloïdes / Sang froid / Sang chaud
 Antérograde / Rétrograde

TABLE 6. Operative and Postoperative Characteristics of Antegrade vs Antegrade-Retrograde Cardioplegia

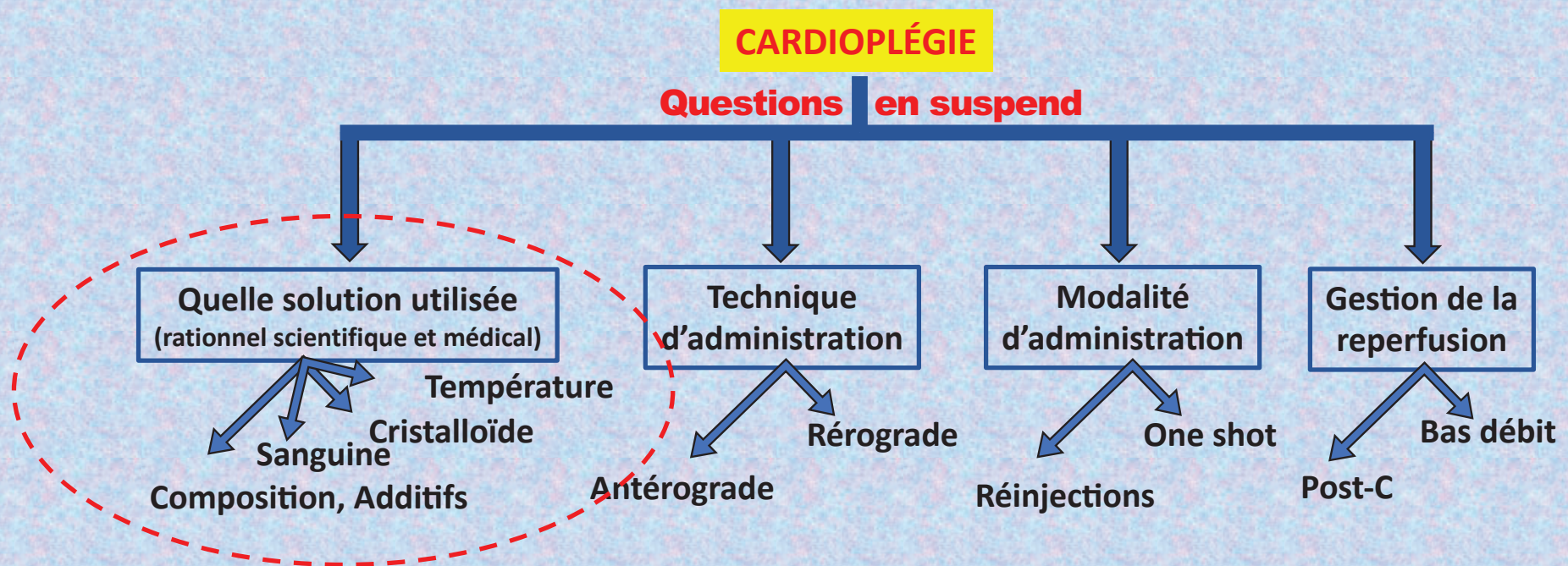
Characteristic	Antegrade (n=151)	Antegrade-Retrograde (n=364)	P
Cardiopulmonary bypass time, min	90.6±2.8	123±2.4	<0.001
<u>Cross-clamp time, min</u>	<u>55.3±1.7</u>	<u>69.1±1.5</u>	<0.001
No. of grafts	3.2±0.1	3.8±0.1	<0.0001
Mammary artery use, %	76	48	0.001
<u>Postoperative inotropic support, %</u>	<u>84</u>	<u>71</u>	0.002
<u>Postoperative right ventricular dysfunction, %</u>	<u>41</u>	<u>23</u>	0.03
<u>IABP use, %</u>	<u>19</u>	<u>12</u>	0.02
Postoperative myocardial infarction,* %	2.0	2.5	NS
Shock,† %	7.3	6.0	NS
New conduction defects,‡ %	16.6	8	0.004
ICD implant, %	50	47	NS
Early death (30 d), %	4.6	2.8	NS
Late death (mean follow-up 34.3 mo), %	24.5	20.5	NS



**Plus long et plus
 risqué : Retro-
 Antéro > Antéro**

Flack et al. Circulation 2000;102:III-84-9.

PLACE ET MODALITÉS DE LA CARDIOPLÉGIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE



LES SOLUTIONS DE CARDIOPLÉGIE

Bref historique

- 1955. Melrose et al - Injection citrate de K⁺ (200mEq) intra-aortique chez le chien
→ arrêt cardiaque en diastole (Melrose DG et al. Elective cardiac arrest. Lancet 1955;269(6879):21-2).
- Années 60. Introduction en clinique de la cardioplégie froide (base: haut K⁺ ± Mg⁺ (Helscher B. Studies by electron microscopy on the effects of magnesium chloride, procaine amide and potassium citrate on the myocardium in induced cardiac arrest. J Cardiovasc Surg 1967; 8: 163–166)
- 1960-70. Bretschneider propose la 1^{ère} solution cardioplégique intraC (HTK). (Bretschneider HJ. Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. Verh Deutsch Ges Kreislaufforschung 1964;30: 11–34). → **(HTK-Custodiol-Perisoc)**
- 1976. Equipe de Hearse : apparition de la solution extraC dépolarisante **St Thomas** (20 mEq K⁺, 16 mEq Mg⁺⁺) qui s'impose en clinique (**Plégisol – SLF103**).
- 1983. Équipe de Buckberg : introduction de la **cardioplégie au sang**, intermittente. (Rosenkranz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. J Am Coll Cardiol. mai 1983;1(5):1235- 46).
- Années 80-2000. Proposition de nouvelles solutions cardioplégiques (**UW, Celsior, Del Nido, IGL ...**).

COMPOSITION DES CARDIOPLÉGIQUES

COMPOSITION DES « SOLUTIONS DE CARDIOPLÉGIE » : QUEL RATIONNEL ?

- Débats ouverts autour de :

- ✉ La composition
- ✉ La température, le pH et l'oxygénation du milieu
- ✉ La cardioplégie au sang

Question : la composition du soluté impacte-t-elle sur la protection du cœur cardioplégié ?

→ Y-a-t-il une solution meilleure qu'une autre?

Peu d'études comparatives prospectives et standardisées

COMPOSITION DES « SOLUTIONS DE CARDIOPLÉGIE » : QUEL RATIONNEL ?

■ Plus de **100 solutions cardioplégiques** dénombrées dont environ **10** utilisées en clinique
MAIS → Malgré de nombreuses études comparatives --> **Pas de réel consensus.**

■ Une variabilité de composition qui complique la compréhension des mécanisme de protection

- UW	: 125 mM K ⁺ , 30 mM Na ⁺ , 0 mM Ca ⁺⁺
- St Thomas-2 (plégisol)	: 16 mM K ⁺ , 160 mM Na ⁺ , 2 mM Ca ⁺⁺
- Celsior	: 15 mM K ⁺ , 100 mM Na ⁺ , 0,25 mM Ca ⁺⁺
- Del Nido	: 24 mM K ⁺ , 150 mM Na ⁺ , 0,4 mM Ca ⁺⁺
- Custodiol ou HTK	: 10 mM K ⁺ , 15 mM Na ⁺ , 0,02 mM Ca ⁺⁺

+ Tampons + Agents osmotiques + Agents « stabilisants de membrane »

+ Agents « cytoprotecteurs » (= anti-ROS, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, anti-nécrotiques ...)

■ 1 paradoxe sous-tend la composition des solutions cardioplégiques. Souhaite-t-on ?

a- Une abolition des fonctions (arrêt du cœur) et des métabolismes → **c'est l'objectif unique de la cardioplégie**

→ Placer le cœur en arrêt diastolique et en état de survie minimale

→ solutions purement ioniques suffisantes ?

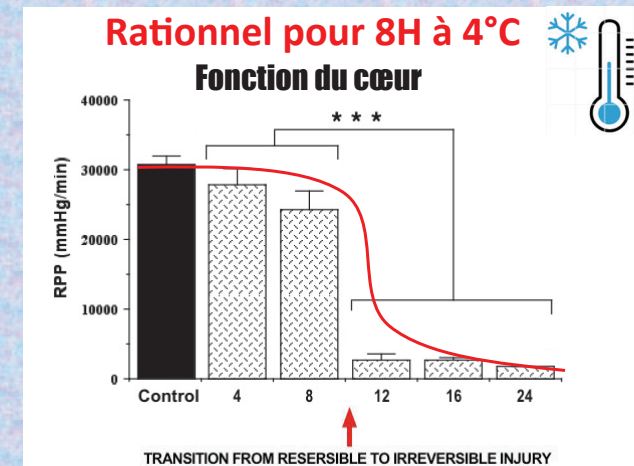
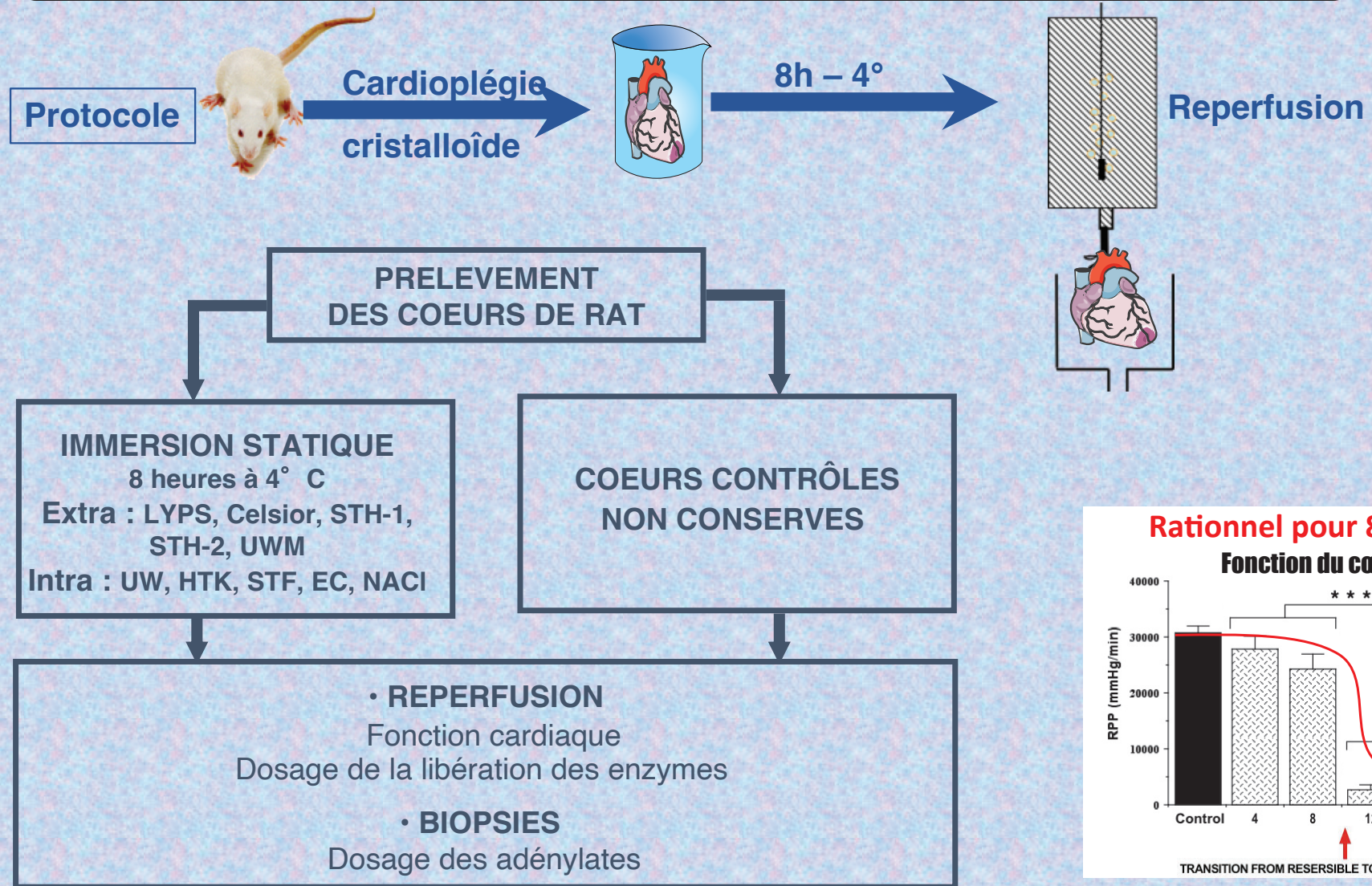
b- Une maintien voire une activation métabolique pendant l'ischémie hypothermique

→ Action de cardioprotection → ? Nécessité de solutions plus complexes (nouvelle génération).



Problème de terminologie : s'agit-il encore d'ischémie?

ETUDE EXPERIMENTALE-2 : COMPARAISON DES QUELQUES SOLUTIONS PARMIS LES PLUS UTILISEES



COMPOSITION DES SOLUTIONS

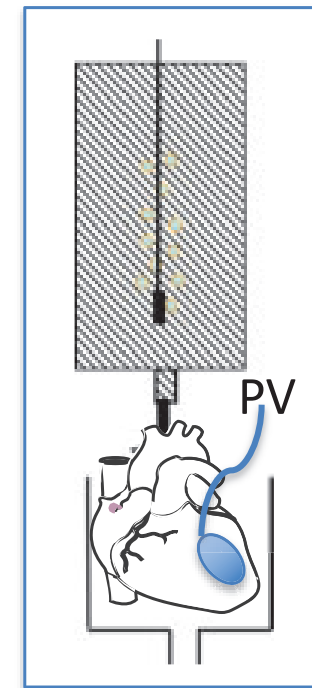
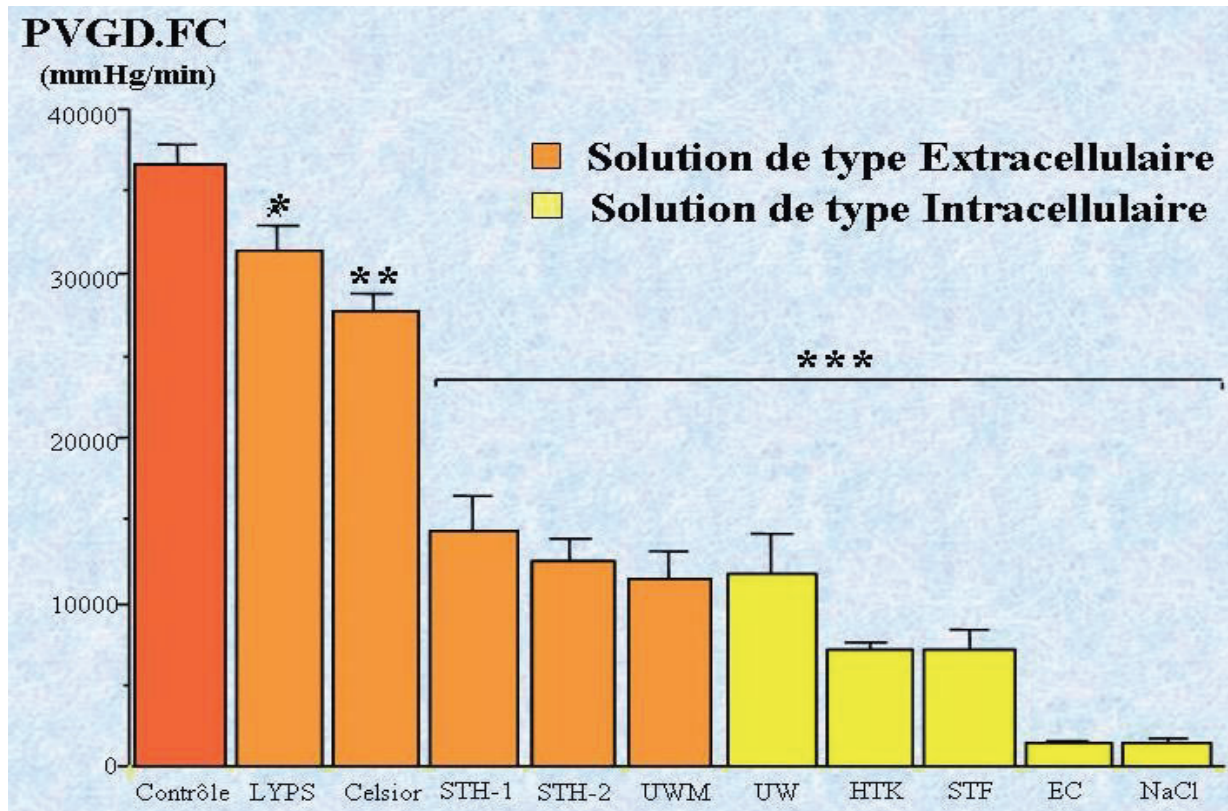
Solutions cardioplégiques (aussi utilisées pour la préservation du greffon cardiaque)

Components ^a	STH-1	STH-2	UW	UW-1	UW-2	LYPS	Celsior	HTK	EC	STFD
Type	Extra	Extra	Intra	Extra	Extra	Extra	Extra	Intra	Intr	Intra
Electrolytes										
Na ⁺	147	120	30	125	125	110	100	15	15	20
K ⁺	20	16	125	30	30	20	15	9	115	27
Ca ²⁺	2	1.2	-	-	1	1	0.25	0.015	-	-
Cl ⁻	203	160	-	-	2	150	41.5	32.03	15	27
Mg ²⁺	16	16	5	5	5	4	13	4	-	-
SO ₄ ²⁻	-	-	5	5	5	-	-	-	-	-
HPO ₄ ³⁻	-	-	-	-	-	-	-	-	42	-
H ₂ PO ₄ ²⁻	-	-	25	25	25	-	-	-	15	-
HCO ₃ ⁻	-	10	-	-	-	-	-	-	15	20
Metabolic agents										
Glucose	-	-	-	-	-	20	-	-	194	250
Aspartate	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Glutamate	-	-	-	-	-	1.4	20	-	-	-
α-Ketoglutarate	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Tryptophan	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
Insulin (UI/L)	-	-	-	-	-	250	-	-	-	-
Pyruvate	-	-	-	-	-	2.5	-	-	-	-
Adenosine	-	-	5	5	5	-	-	-	-	-
Impermeants										
Lactobionate	-	-	100	100	100	-	80	-	-	-
Mannitol	-	-	-	-	-	-	60	30	-	60
PEG	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
D+ Raffinose	-	-	35.36	35.36	35.36	-	-	-	-	-
HES (g/l)	-	-	50	50	50	-	-	-	-	-
Antioxidants										
Allopurinol	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-
Reduced glutathione	-	-	3	3	3	0.3	3	-	-	-
Buffers										
Histidine	-	-	-	-	-	-	30	180	-	-
Histidine-HCl	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-
Hepes	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-
Miscellaneous										
Chlorpromazine-HCl	-	-	-	-	-	0.7	-	-	-	-
Procaine-HCl	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-

Cardioplégique laboratoire

ETUDE EXPERIMENTALE-2

EVALUATION FONCTIONNELLE

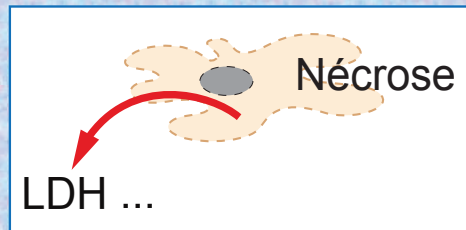


→ Enormes différences d'effets entre les solutions

(Michel et coll, J Heart Lung Transplant, 2002)

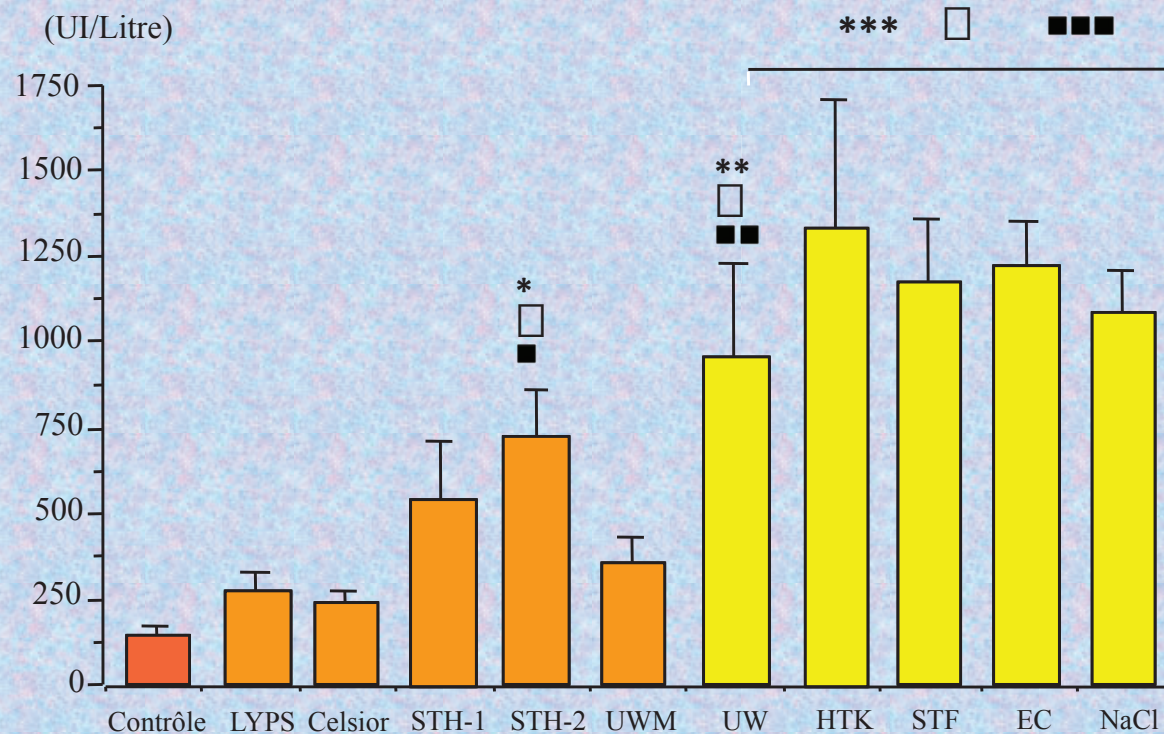
ETUDE EXPERIMENTALE-2

LIBERATION DE CREATINE KINASE



CK
(UI/Litre)

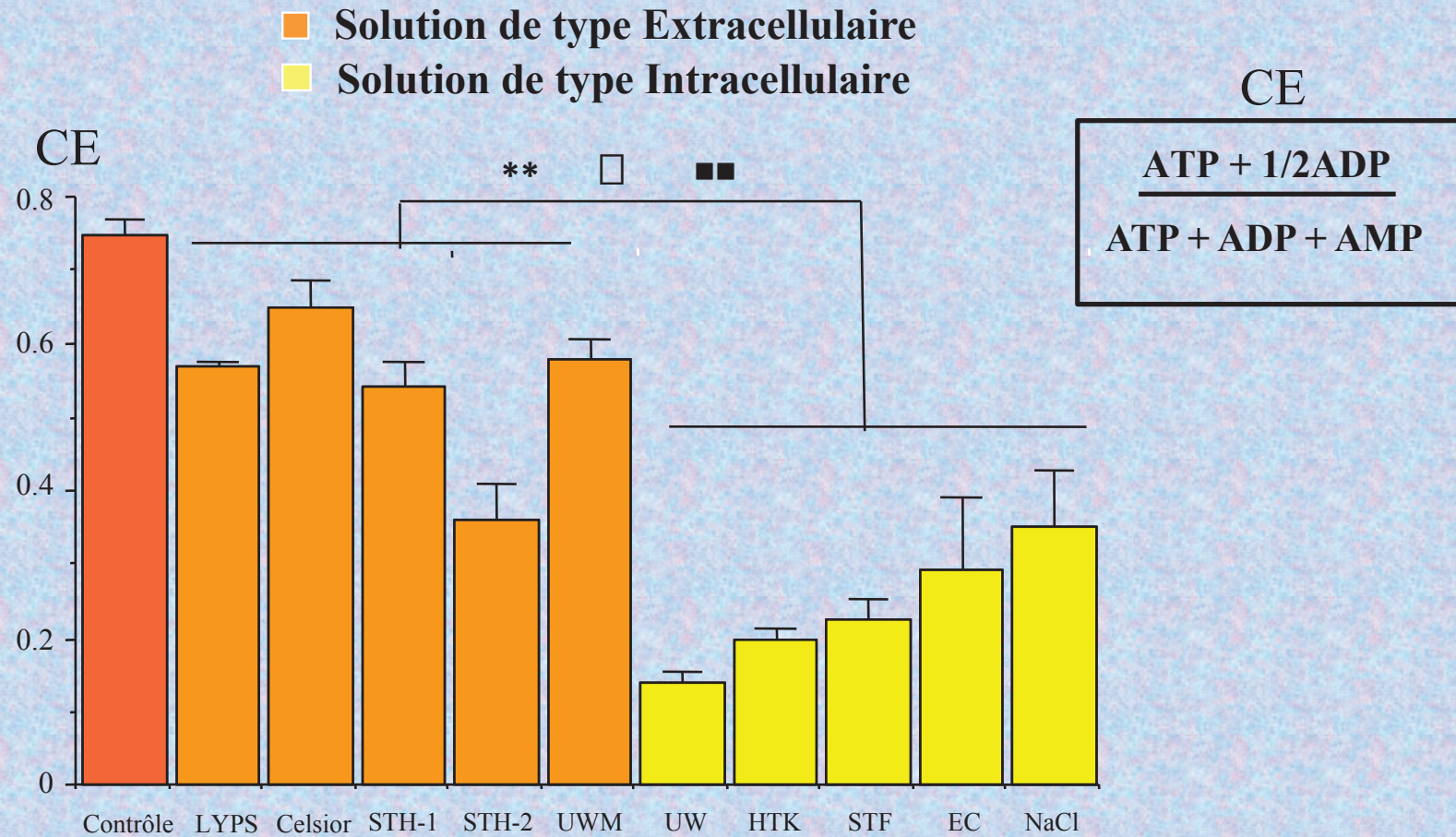
- Solution de type Extracellulaire
- Solution de type Intracellulaire



(Michel et coll, J Heart Lung Transplant, 2002)

ETUDE EXPERIMENTALE-2

CHARGE ENERGETIQUE



(Michel et coll, J Heart Lung Transplant, 2002)

ETUDE EXPERIMENTALE-2 : CONCLUSION

- 1. La composition de la solution joue un rôle majeur sur la protection (des cœur de rats cardioplégisés).**
- 2. Tout tient au lavage cardioplégique qui a duré 1^{ère} minute.**
- 3. Les solutions de type extracellulaire sembleraient être supérieures aux solutions de type intracellulaire.**

 **A noter que :**

Toutes les solutions de type extracellulaire possèdent du calcium contrairement aux solutions de type intracellulaire.

Qu'attend-on « idéalement » d'une solution cardioplégique et cardioprotectrice ?

Aspect cardioplégique de la solution

*La durée de l'arrêt
(20 vs 90
min)
détermine le
nombre
de réinjections*

A - Arrêter rapidement le cœur*

B - Combattre les effets de l'hypothermie profonde

- Eviter la formation de l'œdème cellulaire
- Maintient des gradients ioniques transmembranaires

C - Eviter l'ischémie irréversible

- Limiter la dégradation de l'ATP *
- Maintenir la glycolyse anaérobie
- Orienter le catabolisme du pyruvate
- Réduire le catabolisme des AGL
- Activer le catabolisme des acides aminés

D - Préparer la reperfusion

- Eviter l'invasion calcique cellulaire ("stone heart") *
- Protéger contre les radicaux libres
- Inhiber l'induction de l'apoptose
- Inhiber l'ouverture du PTP mitochondrial *
- Ralentir les processus inflammatoires et immunologiques

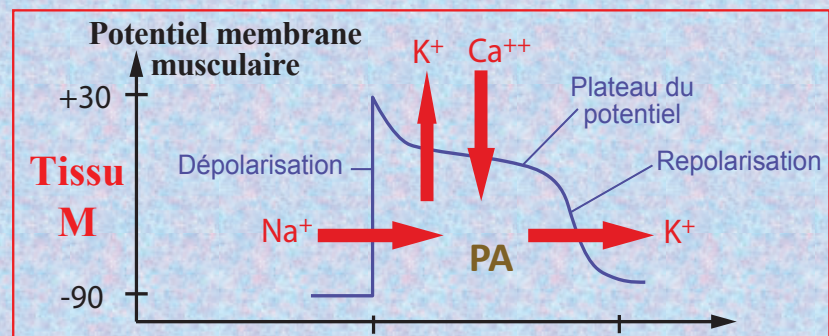
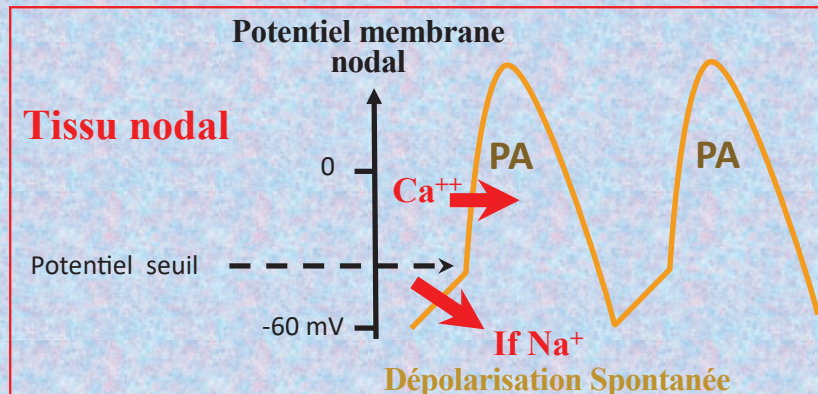
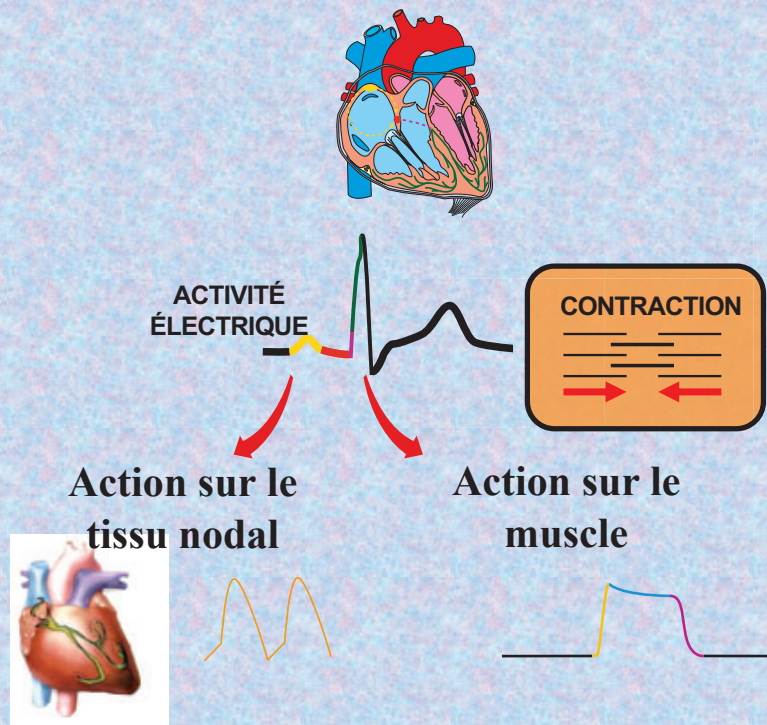
* Spécificité cardiaque

« Cardioplegia » is define as 'an elective, rapid and reversible paralysis of the heart during cardiac surgery'.

(Hearse et al , JTCVS, 1984)

1- ARRÊTER RAPIDEMENT LE COEUR

→ Plusieurs lieux d'action :

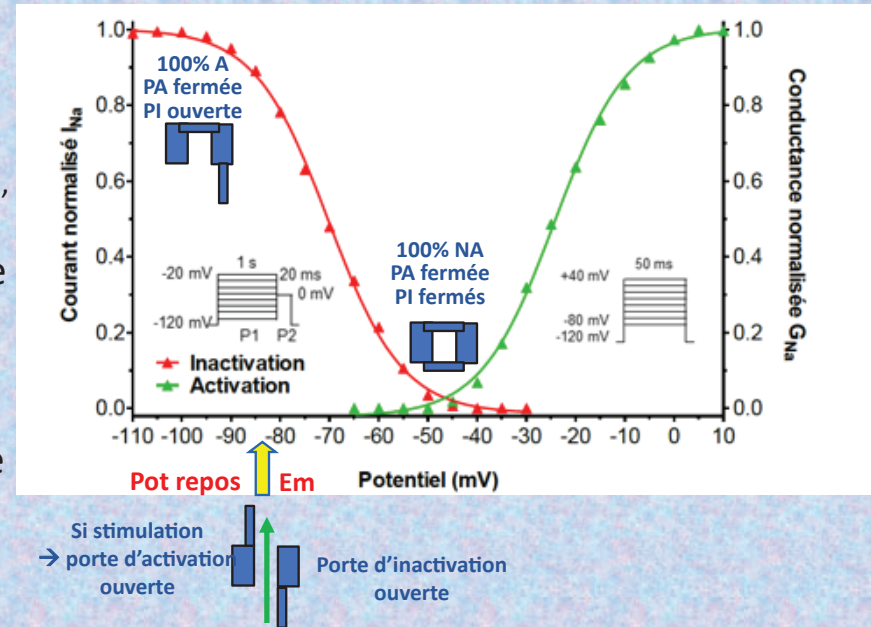


1- ARRÊTER RAPIDEMENT LE COEUR

→ Rappel canaux Na^+ et Potentiel d'action (PA)

- Les canaux Na^+ peuvent être dans 3 états :
 - **fermés** (= imperméables au Na^+) au potentiel de repos (-85 mV), mais rapidement activables
 - **activables** (=ouvrables), sous stimulation → entrée Na^+ entre -85 et -60mV
 - **inactivés** au-delà (= en période réfractaire et imperméables au Na^+)

Lors d'un PA, la dépolarisation initiale de la membrane dépend de l'ouverture des canaux Na^+ .



→ Rappel canaux K^+ et Potentiel de membrane (E_m)

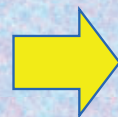
- **Au repos**, le potentiel de membrane (E_m) de la cellule cardiaque est autour de **-85mV**

Si on calcule le potentiel généré par les $\neq$ ions (E_{Na} , E_{K} , E_{Ca} ...), grâce à l'équation de Nernst :

Équation de Nernst

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{K}^+]_e}{[\text{K}^+]_i}$$

$$E_K = -90\text{mV}$$



E_m proche de E_K

E_m varie avec E_K

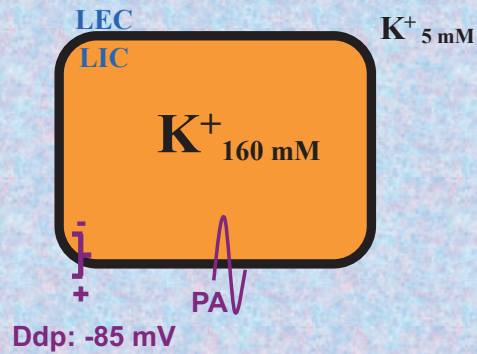
R: constante des gaz parfaits (8,315 J.K⁻¹.mole⁻¹)
 T: température absolue (K)
 z: valence de l'ion
 F: constante de Faraday (9,648.104 C)
 [ion] : concentration de l'ion

- **Au repos**, la membrane est imperméable au Na^+ mais est **perméable au K^+** (ion perméant, canaux ouverts).
- Les canaux Na^+ ont **plusieurs sites** de fixation aux drogues (cf toxines diverses (TTX, tétrodotoxine) et anesthésiques locaux (**Lidocaïne**)).

ARRÊTER RAPIDEMENT LE COEUR

→ Plusieurs méthodes :

1 - Arrêt dépolarisant hyperpotassique des cellules musculaires



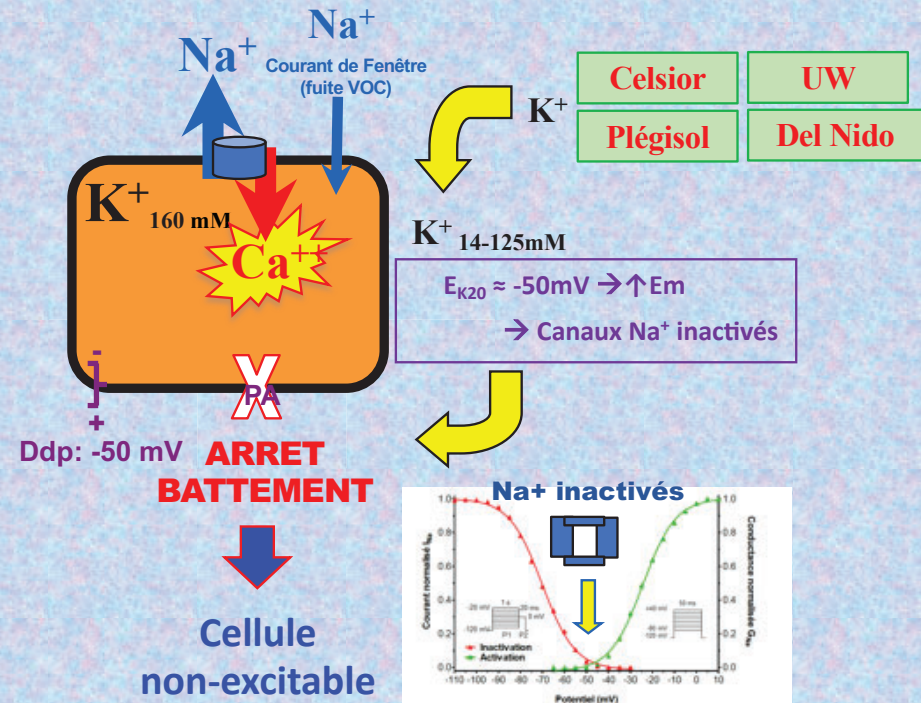
Cellule
excitable

Équation de Nernst

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{K^+_{\text{ext}}[5]}{K^+_{\text{int}}[160]}$$

$$E_K = -90 \text{ mV}$$

Em proche de E_K
Em varie avec E_K



Équation de Nernst

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{K^+_{\text{ext}}[20]}{K^+_{\text{int}}[160]}$$

$$E_K = -50 \text{ mV}$$

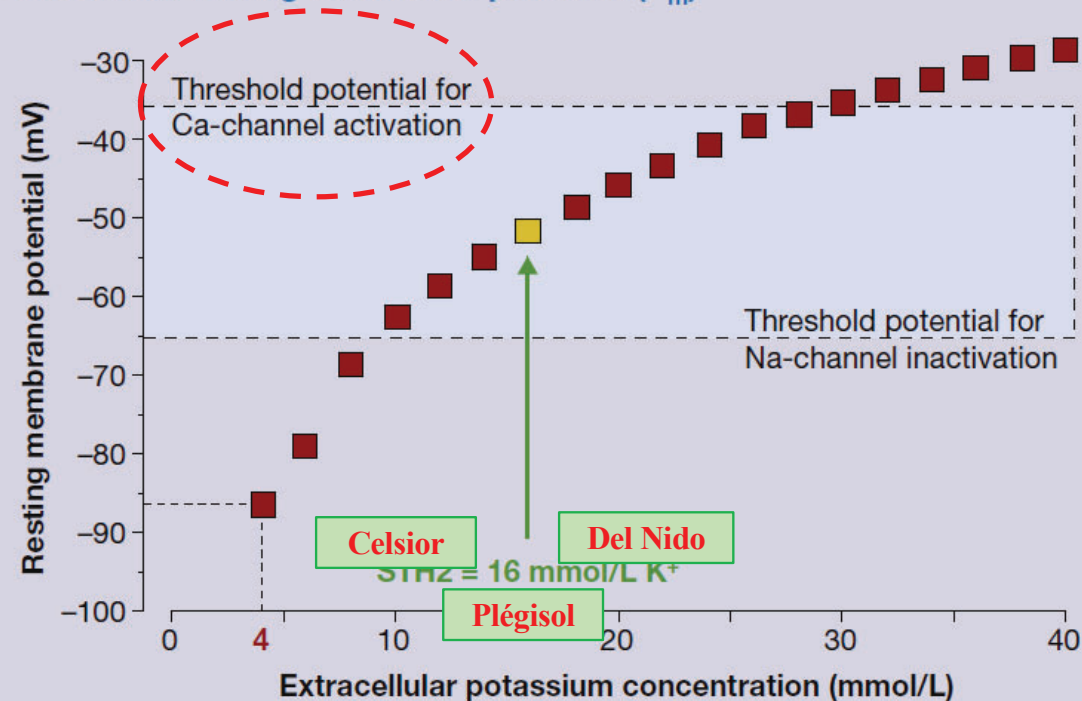
A noter qu'une bonne zone de dépolarisation permet d'éviter l'ouverture des I_{Ca}

→ Du K^+ oui,

Mais pas trop ...

Sous peine d'activer les canaux Ca^{++}

Calculated resting membrane potential (E_m)

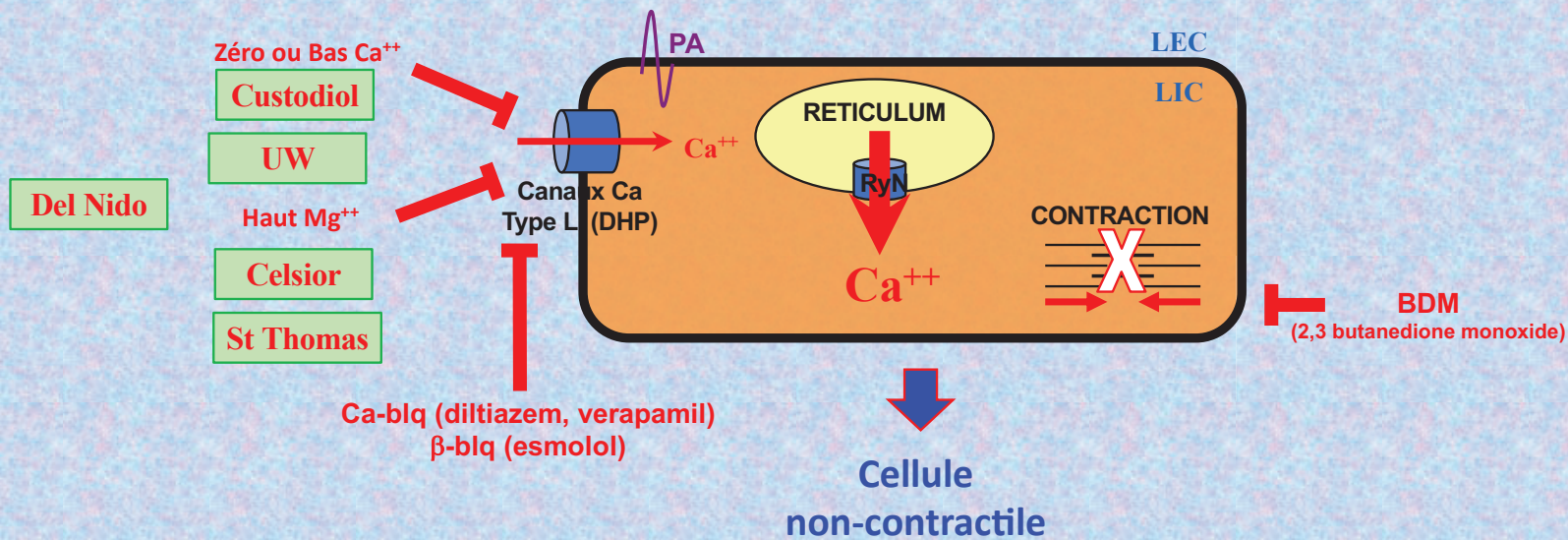


Diagrammatic representation of depolarization of the normal resting membrane potential (around -85 mV) at the normal plasma potassium concentration (around 4 mmol/L) with increasing extracellular potassium concentration (mmol/L) showing the inactivation threshold of the Na-channel and the activation threshold of the calcium-channel. Membrane potential calculated from a simplified Goldman-Hodgkin-Katz constant field equation taking only the effects of sodium and potassium into consideration. The resting membrane potential of the St Thomas' Hospital cardioplegia No 2 (STH2), with a potassium concentration of 16 mmol/L, is shown.

Brown & Chambers
Cardiothoracic Surgery 2021

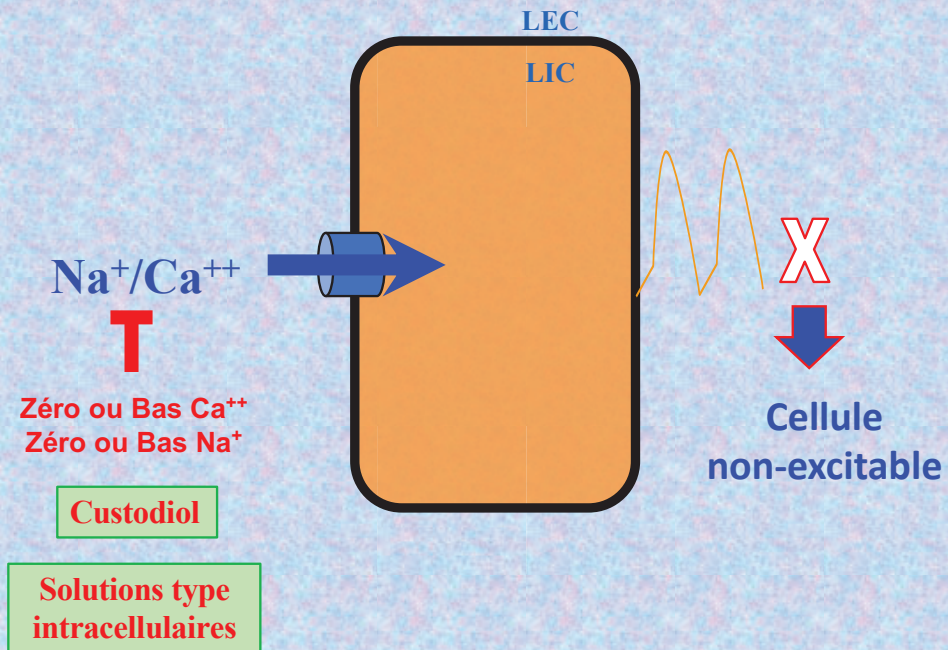
ARRÊTER RAPIDEMENT LE COEUR

2 - Empêcher la contraction par déplétion calcique des cellules musculaires

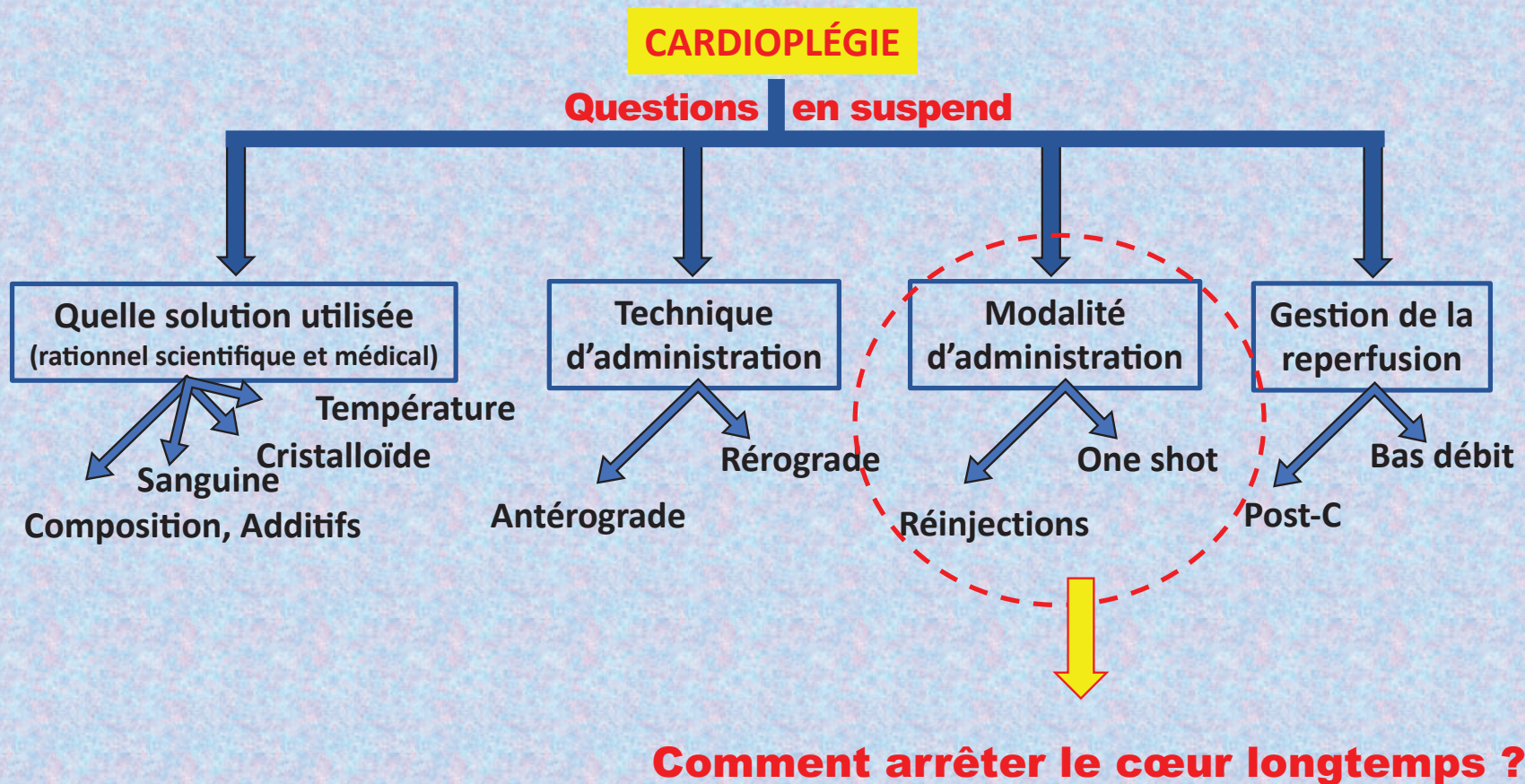


ARRÊTER RAPIDEMENT LE COEUR

4 – Inhiber le courant If des cellules automatiques



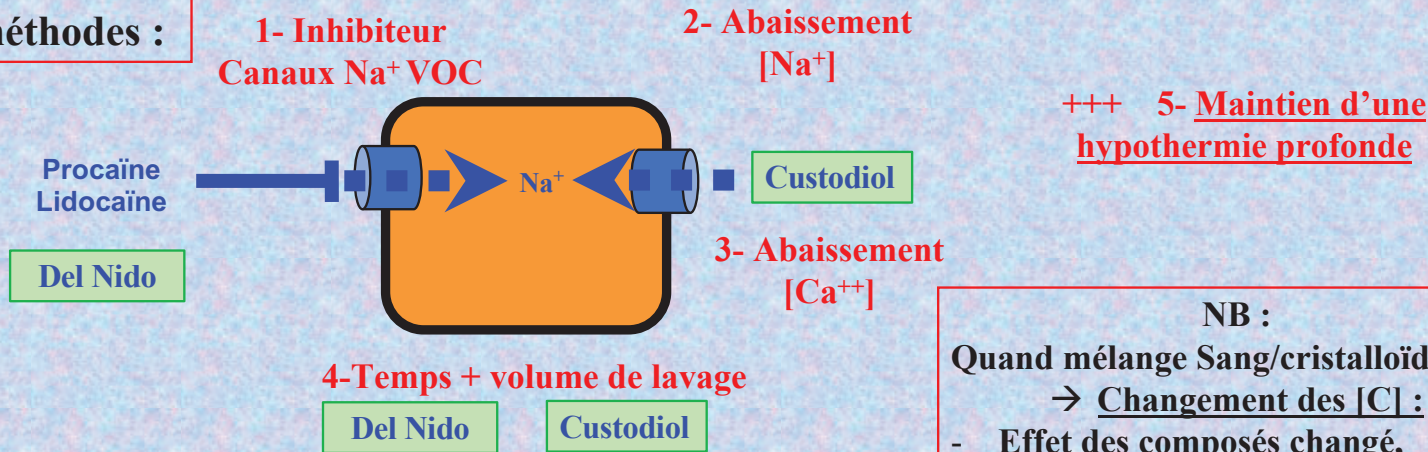
PLACE ET MODALITÉS DE LA CARDIOPLÉGIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE



ARRÊTER LE CŒUR LONGTEMPS...

Arrêter rapidement ne veut pas dire arrêter longtemps

→ 4 méthodes :



NB :

Quand mélange Sang/cristalloïde

→ Changement des $[\text{Cl}]$:

- Effet des composés changé,
- Effet des lavages changé (viscosité)

Question : arrêt long, est-ce délétère pour le cœur ?

→ Une question de compromis. Un cœur arrêté longtemps (1 plégie one shot) :

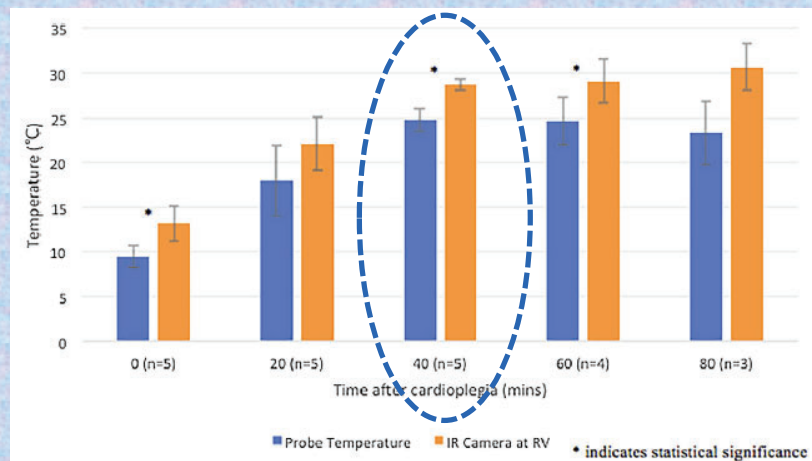
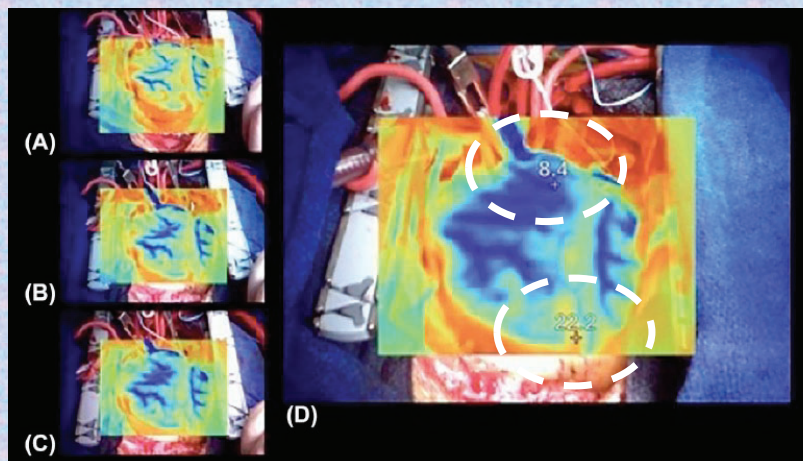
- Permet de gagner en durée opératoire,
- Se réchauffe et va entrer en ischémie plus vite
- Et inversement

Évaluation de la température du cœur au cours de la cardioplégie

Intraoperative thermographic imaging to assess myocardial distribution of Del Nido cardioplegia

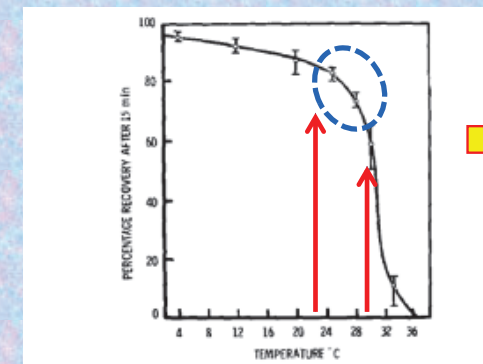
Rao et al.
J Card Surg 2017

Comparaison mesure température caméra Infrarouge (IR) vs sonde température transeptale chez 5 patients.



On constate que :

- La température s'élève jusqu'à 25-30° au bout de 40 min
- Les températures sont hétérogènes dans le cœur:
 $T^{\circ} \text{VD} > T^{\circ} \text{VG}$ (notamment en cas de sténose Cœur.)



**Danger
Ischémique**

Quelques commentaires sur le type de Cardioplégie...

Quelle est la **Durée optimale** de la cardioplégie
en terme de **Cardioprotection...?!**

- Cardioplégie **Classique** = réinjections régulières
- Cardioplégie **Longue Durée** = 1 seule dose initiale
(*Périsoc – Del Nido*)

Solution Perisoc[®]

HTK Solution*

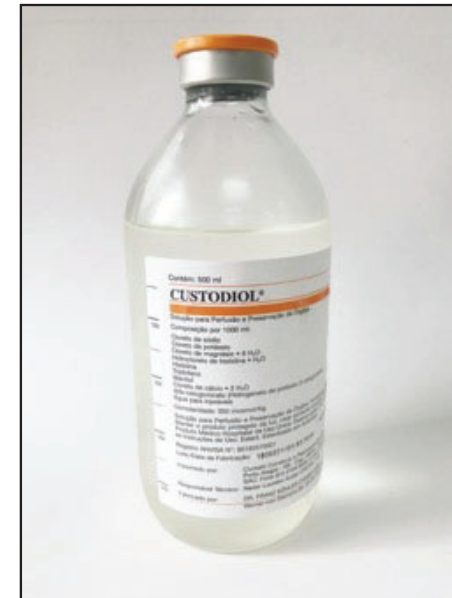
• Sodium	➔	15	mM
• Calcium	➔	0.02	mM
• Potassium	➔	10	mM
• Magnesium	➔	4	mM
• Histidine/histidine-hcl	➔	180/18	mM
• Tryptophan	➔	2	mM
• α-Ketoglutarate	➔	1	mM
• Mannitol	➔	30	mM

H = pouvoir tampon

T = anti-oxydant

K = substrat énergétique

Bretschneider – HTK – Custodiol – Perisoc



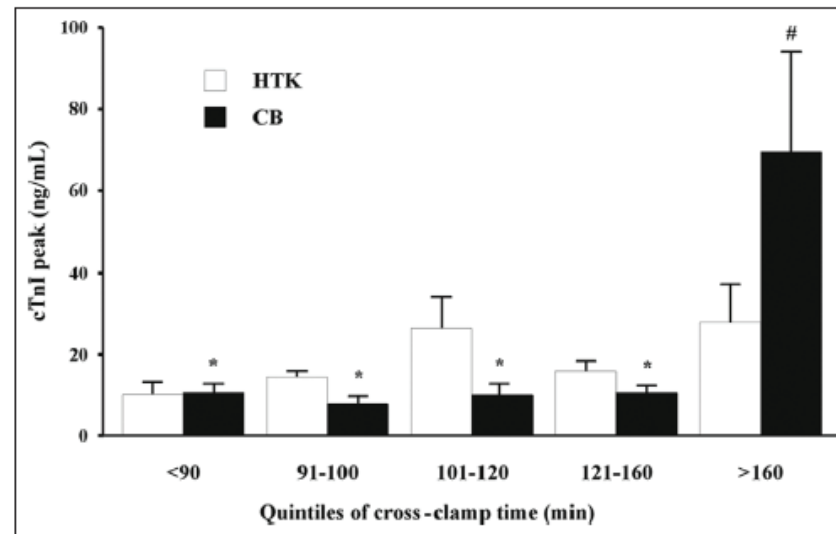
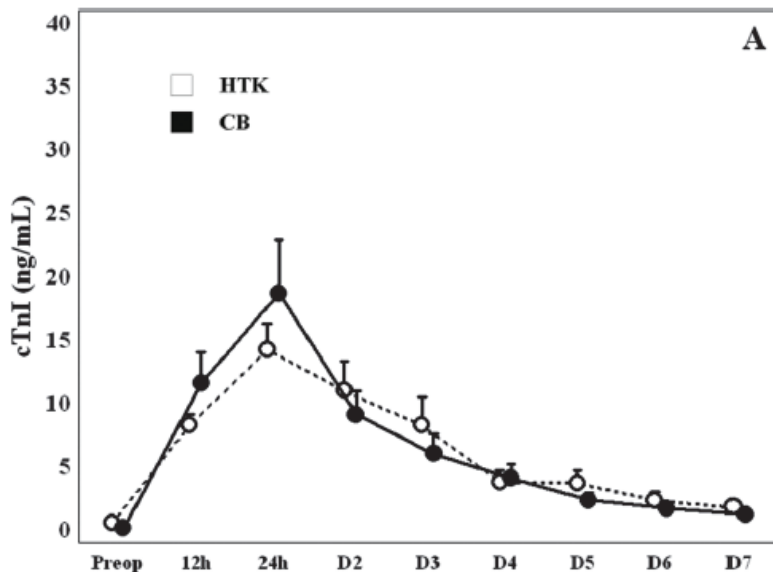
Volume de perfusion = 1500 - 2000 ml **Temps** d'administration = 6 – 8 min

NaCl: 15 mmol/l; osmolarité: 310 mosmol/l ➔ **hyponatrémie isotonique...**

Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia

Etude rétrospective, monocentrique, 112 patients :

	54 HTK	/	58 cardioplégie sang froid
CEC	180 ± 55 min	/	194 ± 89 min
Cl Ao	121 ± 35 min	/	126 ± 61 min
Plégie	1 inj.	/	1 inj. / 20-30 min



Intérêt du **Perisoc®** pour
Clampage aortique > 160 min ?

Myocardial Protection in Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Comparison of the Cold-Blood Cardioplegia of the Bretschneider Solution and the Warm-Blood Cardioplegia of the Calafiore Protocol

Kammerer et al.
Arch Clin Exp Surg 2012

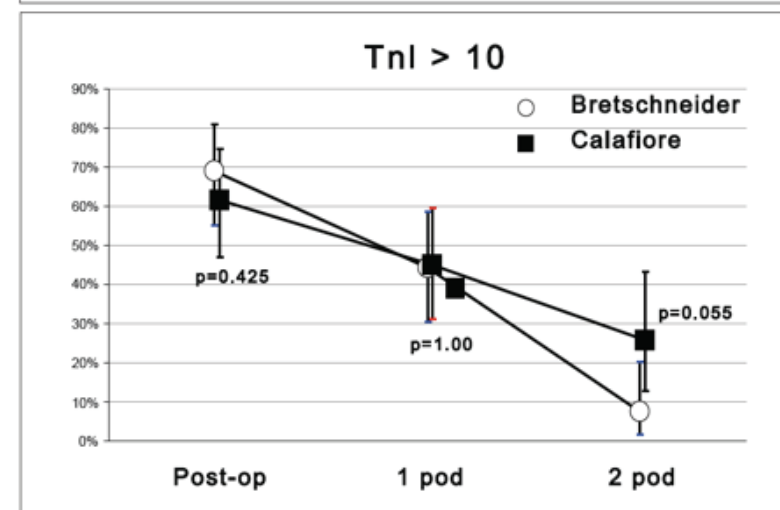
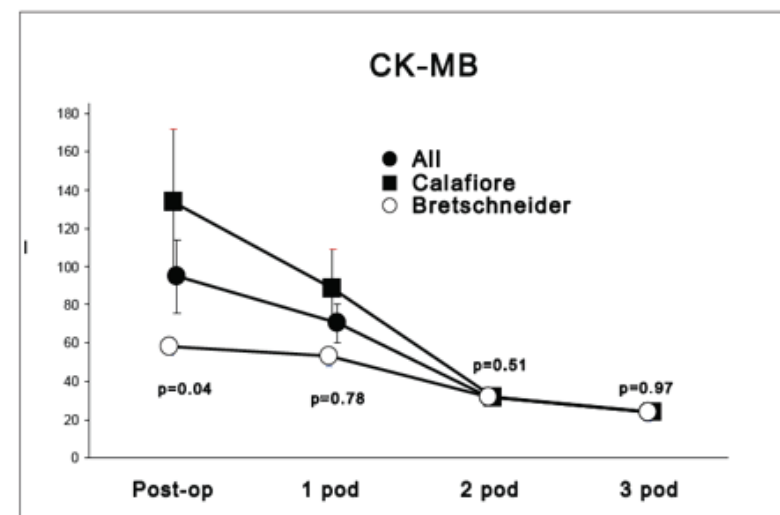
Etude Prospective, Monocentrique, 107 patients, Mitrale Vidéo :
55 **Bretschneider** / 52 **cardioplégie sang chaud** (/ 20 min)

Table 1. Demographic / OP Data

	Group B	Group C	p-value
Patients total, n	55	52	
Sex, male/female, %	56/44	69/31	0,230
Age, years	65 + 14	66 + 9	0,596
Height, centimetres	169 + 18	172 + 10	0,583
Weight, kilograms	77 + 19	74 + 13	0,374
No Diabetes, %	91	92	0,620
Ejection fraction (EF>70%) %	80	79	0,205
Operation MIC MKR	79%	73%	0,422
<u>Cross clamping time (min)</u>	<u>161 + 47</u>	<u>156 + 43</u>	0,978
Ischaemia time (min)	97 + 32	99 + 26	0,501
Flat line after (sec)	73 + 40	64 + 44	0,006
Defibrillation	45%	10%	<0,001
IABP	0%	2%	<0,001

Bretschneider: 2000 ml (+ bobine d'hémodilution)

After 90 minutes, another 1000 ml of the Bretschneider's solution was administrated, if needed. ...???!!!



Randomized trial of HTK versus warm blood cardioplegia for right ventricular protection in mitral surgery

Etude prospective, randomisée, monocentrique, 60 patients :

Injection

Clampage aortique (min)

FV au déclampage

31 **Custodiol**

1 seule

71 ± 4

25

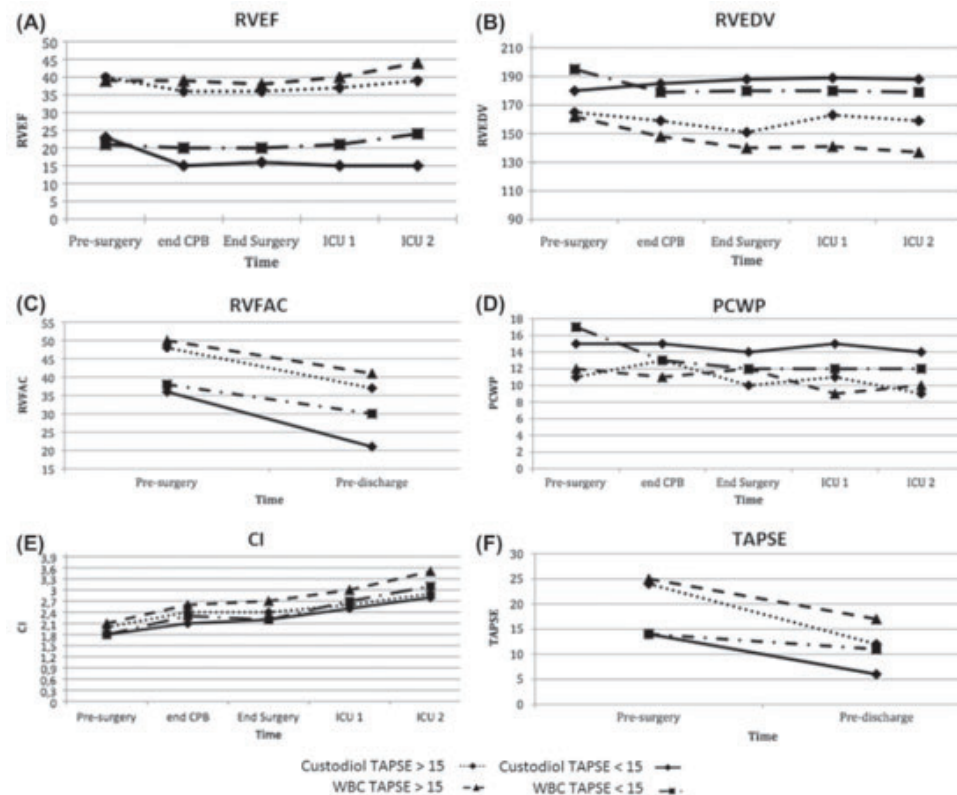
/ 29 **cardioplégie sang chaud**

répétée / 15min

73 ± 6

7

p = 0,004



Solution **HTK**:

Défaut de protection du VD

Chez les patients à fonction VD préop altérée...

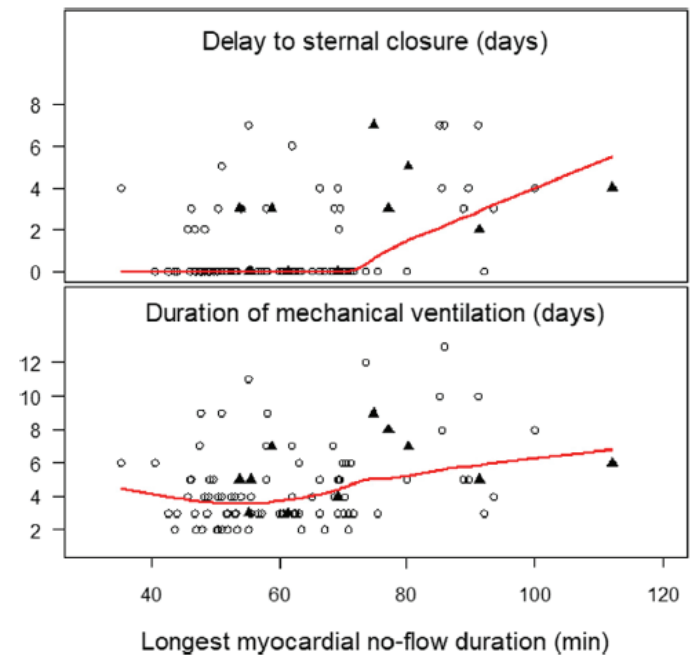
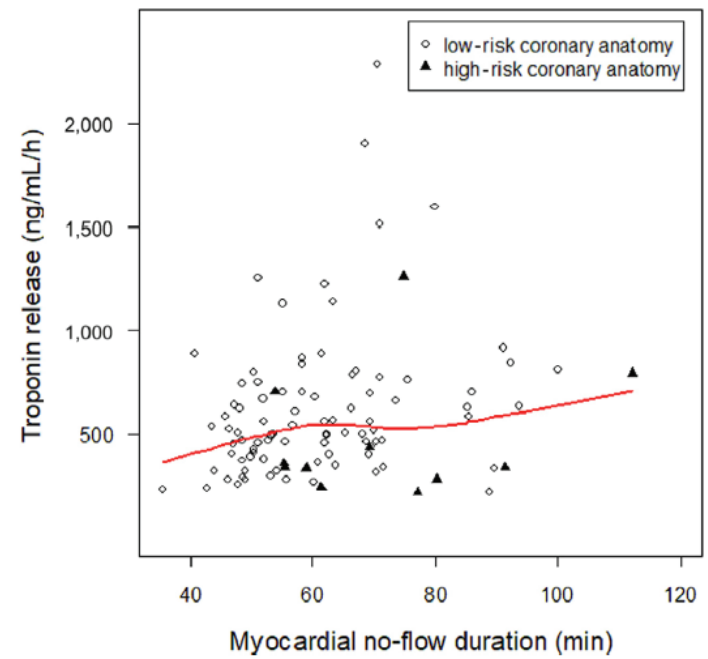
...?!

Single-Shot Cold Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Cardioplegia for Long Aortic Cross-Clamping Durations in Neonates

Dolcino et al.
J Cardiothorac Vasc Anesth 2020

Analyse rétrospective, monocentrique.
101 nx nés - TGV
Opération de **Switch**

Cardioplégie / **HTK**



Outcome Variable	ROC Area	Myocardial No-Flow Threshold Duration*	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
<u>Delayed sternal closure</u>	0.675 (0.545-0.804)	<u>74 min</u>	0.44	0.96	0.82	0.78
Mechanical ventilation >6 d	0.674 (0.535-0.814)	73 min	0.47	0.89	0.50	0.88

Fermeture du thorax retardée si Clampage aortique > 74 min...

Solution Perisoc[®]



A. Cardioplégie

- Température de la solution : 6 °C à 10 °C en cas d'intervention à cœur ouvert.
- Volume de perfusion : Le débit de perfusion est de 1 mL/minute/gramme de masse cardiaque.
Le poids normal du cœur représente environ 0,5 % de la masse corporelle chez un adulte,
ce qui donne un volume total de PERISOC compris entre 1,5 et 2 litres. → Hémofiltration
- Pression de perfusion (= pression dans la racine aortique):
Chez l'adulte, une pression hydrostatique initiale de 110 à 140 cm, soit 80 à 110 mmHg, sera utilisée.
Le chirurgien doit s'assurer que la valve aortique se ferme correctement. Une fois l'arrêt cardiaque déclenché,
la pression sera réduite de moitié, pour atteindre une pression hydrostatique de 50 à 70 cm, soit 40 à 60 mmHg.
En cas de sténose coronarienne sévère, une pression plus élevée devra être utilisée (environ 50 mmHg).
- Durée de perfusion : À ce niveau de dose et de pression, la durée de perfusion devra être de 6 à 8 minutes
afin d'obtenir un équilibre myocardique homogène et cette durée ne devra en aucun cas être plus courte.
- Technique de perfusion : Après clampage de l'aorte et « décharge » simultanée du ventricule gauche,
la solution sera administrée par voie antérograde. La perfusion cardioplégique peut être réalisée
soit à l'aide d'une pompe à galets à volume constant soit par gravité
(après l'arrêt cardiaque, la poche de solution doit être tenue 40 à 50 cm au-dessus du niveau du cœur).

A. Cardioplégie

· Recommandations concernant l'administration de perfusions cardioplégiques supplémentaires :

Si des renouvellements de la perfusion cardioplégique deviennent nécessaires,
la durée de perfusion devra être de 1 à 2 minute(s) (soit 200 à 400 mL).

La pression de perfusion devra correspondre à la pression appliquée durant la dernière minute de la perfusion coronaire cardioplégique initiale.

Durée de la Cardioprotection...???!!! Critères de **Réinjection**...???!!!

Service Médical Rendu important.

Perisoc® **n'apporte pas d'Amélioration** du Service Médical Rendu = ASMR V...!

History and Use of del Nido Cardioplegia Solution at Boston Children's Hospital

Gregory S. Matte, BS, CCP, LP, FPP; Pedro J. del Nido, MD

Department of Cardiac Surgery, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts

- Mélange: $1/4 = 1 \text{ volume de sang} / 4 \text{ volumes de del Nido}$
→ Ht final $\approx 6\%$
- Température d'injection = $8-12^{\circ}\text{C}$
- **Plasma-Lyte A**: solution extra-cellulaire :
(mEq/l: 140 Na, 5 K, 3 Mg, 98 Cl, 27 acétate, 23 gluconate)

Table 1. Crystalloid component of del Nido cardioplegia solution.

1 L Plasma-Lyte A base solution to which the following are added:
Mannitol 20%, 16.3 mL
Magnesium sulfate 50%, 4 mL
Sodium bicarbonate 8.4%, 13 mL
Potassium chloride (2 mEq/mL), 13 mL
Lidocaine 1%, 13 mL

Solution del Nido®

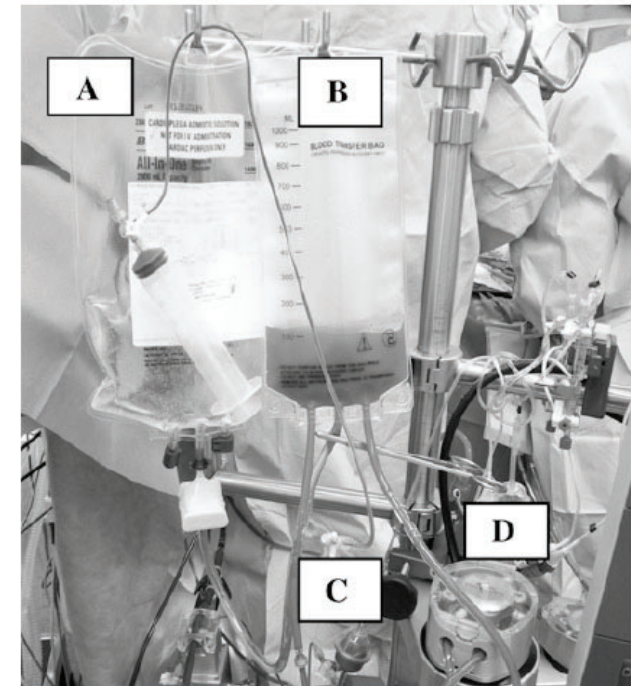


Figure 2. (A) Cardioplegia bag with crystalloid component as provided by pharmacy. (B) Cardioplegia reservoir bag where the 4:1 (crystalloid: blood) components are mixed and recirculated. (C) Stopcock, line, and syringe used to inject bypass circuit blood into the cardioplegia circuit. (D) Cardioplegia roller head.

History and Use of del Nido Cardioplegia Solution at Boston Children's Hospital

Solution del Nido®

Gregory S. Matte, BS, CCP, LP, FPP; Pedro J. del Nido, MD

Department of Cardiac Surgery, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts

- Mélange: 1/4 = **1 volume de sang / 4 volumes de del Nido**
→ Ht final $\approx$ 6%
- Température d'injection = 8-12°C
- **Plasma-Lyte A**: solution extra-cellulaire :
(mEq/l: 140 Na, 5 K, 3 Mg, 98 Cl, 27 acétate, 23 gluconate)

- Solution **EXTRA-cellulaire**
- **Mannitol** = ROS scavenger + anti-oedémateux
- **Magnésium** = bloqueur Canaux Ca^{++}
- **Bicarbonate de Na^+** = maintien du pH intra-C
- **KCl** = arrêt dépolarisant = 24 mEq/L
- **Lidocaïne** = bloqueur Canaux Na^+
- **Sang** = pouvoir tampon

Table 1. Crystalloid component of del Nido cardioplegia solution.

1 L Plasma-Lyte A base solution to which the following are added:
 Mannitol 20%, 16.3 mL
 Magnesium sulfate 50%, 4 mL
 Sodium bicarbonate 8.4%, 13 mL
 Potassium chloride (2 mEq/mL), 13 mL
 Lidocaine 1%, 13 mL

The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial

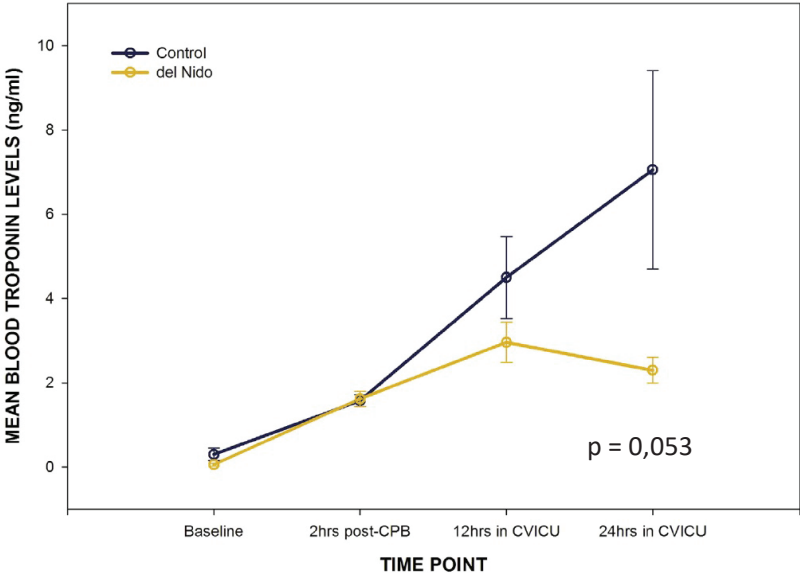
Ad et al.
J Thorac Cardiovasc Surg 2018

Etude prospective,
randomisée,
monocentrique.

89 patients :
41 **cardioplégie sang froid**
1 inj / 20 min

/ 48 **del Nido**

Characteristic	Control group (n = 41)	del Nido group (n = 48)	P value
Durée de CEC	103'	97'	0,29
Durée du CI Ao	83'	70'	0,02
Défibrillation spontanée	81,6%	97,7%	0,023
Support inotrope	84,2%	65,1%	0,05



Central Message

Evidence from this initial randomized controlled trial suggests use of del Nido cardioplegia in routine adult cases may be safe, have comparable clinical outcomes, and streamline surgical workflow.

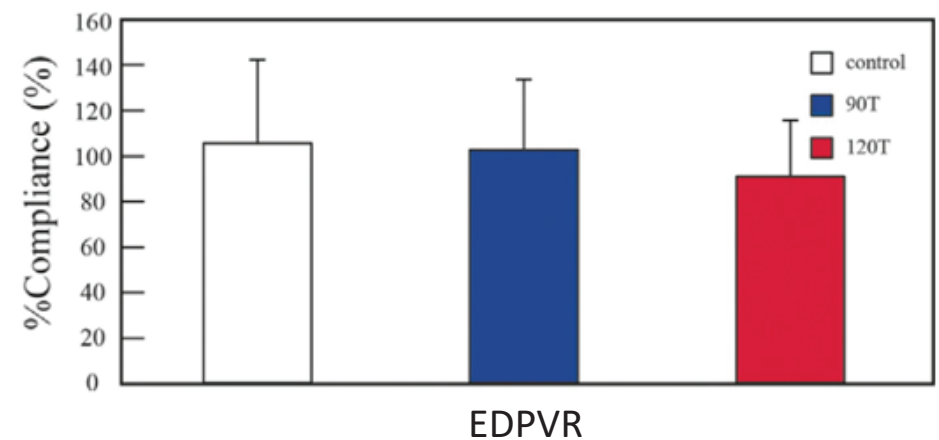
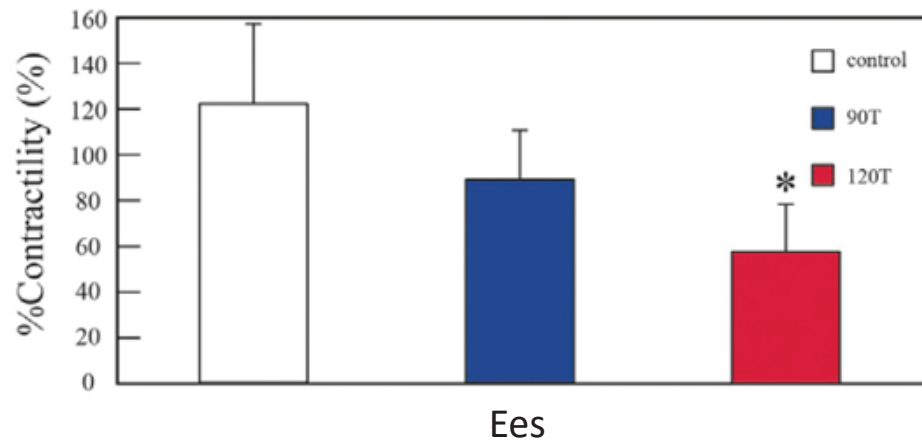
Excellent Restoration of Left Ventricular Compliance After Prolonged Del Nido Single-Dose Cardioplegia in an In Vivo Piglet Model

Modèle animal (porcelet). CEC +/- clampage aortique. Cardioplégie = 1 seule dose = **Del Nido**

Control = CEC 150 min

90T = CEC + Cl Ao 90 min + Reperfusion

120T = CEC + Cl Ao 120 min + Reperfusion



Del Nido: réinjection **au-delà de 90 min** de clampage aortique...!?

Del Nido cardioplegia versus blood cardioplegia in adult aortic root surgery

Lenoir et al.
J Thorac Cardiovasc Surg 2021

283 patients (chirurgie de l'aorte ascendante, op. de Ross...)
del Nido / cardioplégie sang froid

CEC	163 ± 5 min / 181 ± 5 min
CI Ao	145 ± 4 min / 161 ± 4 min

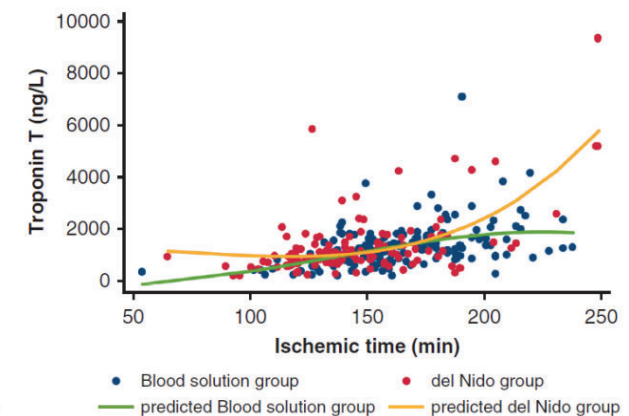
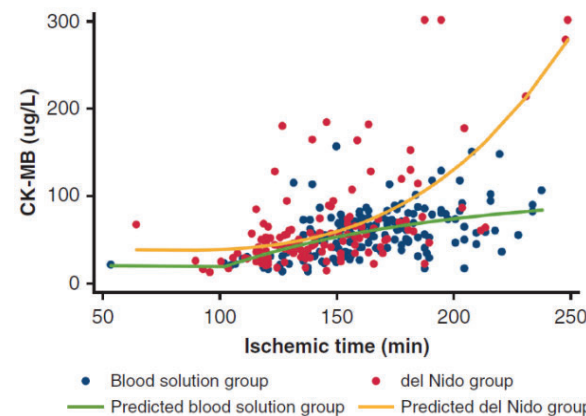
CENTRAL MESSAGE

Del Nido cardioplegia can be used as an alternative to blood solution in aortic root surgery, providing comparable outcomes. However, del Nido seems to be associated with increased myocardial injury, especially with extended ischemic times.

Pic CK-MB µg/L	48,9 / 51,2	(p=0,19)
Pic TnT ng/L	748 / 710	(p=0,48)

si Clampage Aortique > 180 min

Pic CK-MB µg/L	75,1 / 60,5	(p=0,047)
-----------------------	-------------	-----------



Commentary: Single Dose Cardioplegia: How Long Is Too Long?

Donald D. Glower, MD

Cardioplégies Longues *versus* Cardioplégies Classiques ?

Multitude de solutions de cardioplégie : Durée de plégie variable: courte → moyenne → longue...

La durée de la cardioplégie découle : des différents composés déjà inclus ou ajoutés à la solution initiale.

Ne pas confondre : Durée de Cardioplégie Prolongée / Protection Myocardique Prolongée ... !

Merci pour votre attention