

Diplôme Universitaire
« CEC en chirurgie cardiaque et en suppléances d'organes »
2025 – 2026

Stratégies de Cardioprotection:

- Cardioplégiques
- Non cardioplégiques



René FERRERA PhD
rene.ferrera@inserm.fr

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

Inserm U1060 IRIS « 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
3. Applications Cliniques du Conditionnement
 1. Halogénés
 2. RIPC
4. Autres Facteurs de Protection Myocardique
 1. Equilibre glycémique
 2. Conduite de la CEC au Déclapage Aortique
5. Protection Cardioplégique
 1. Aspects théoriques
 2. Aspects pratiques
6. Conclusion

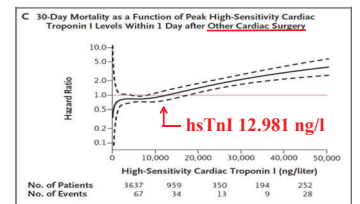
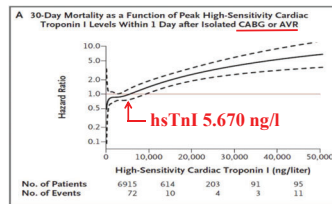
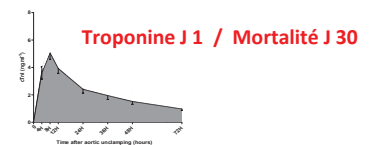


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Troponine post-opératoire = Facteur pronostique

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

Etude prospective de cohorte – 13.862 patients
24 hôpitaux – 12 pays – suivi de 2013 à 2019

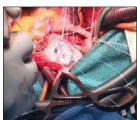
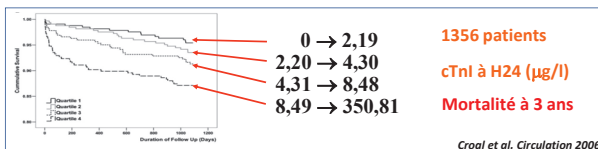


Devereaux et al. N Engl J Med 2022



Troponine post-opératoire = facteur pronostique

Chirurgie **CARDIAQUE**



1- INTRODUCTION AUX NOTIONS D'ISCHÉMIE REPERFUSION

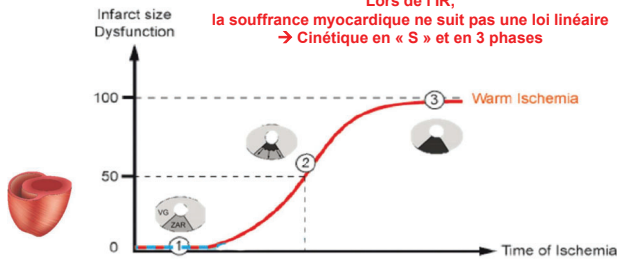
L'ISCHEMIE – REPERFUSION (IR)

◆ L'ischémie (I) myocardique peut être définie 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



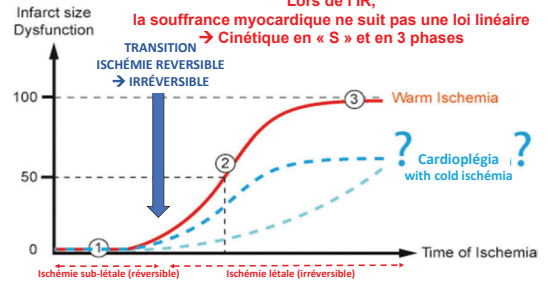
L'ISCHEMIE – REPERFUSION (IR)

◆ L'ischémie (I) myocardique peut être définie 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.

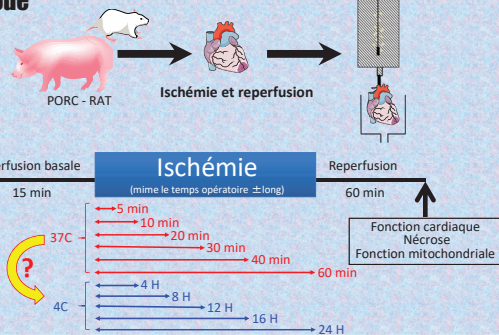
Lors de l'IR,

la souffrance myocardique ne suit pas une loi linéaire
→ Cinétique en « S » et en 3 phases



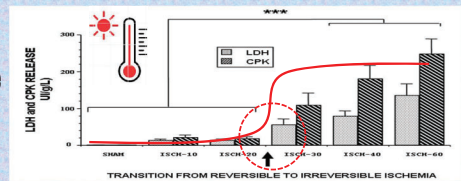
ETUDE EXPERIMENTALE-1: VISUALISATION DE LA TRANSITION ENTRE ISCHÉMIE REVERSIBLE ET IRRÉVERSIBLE

Méthode

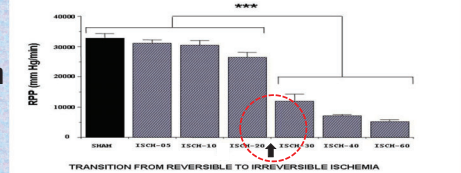


Cœurs placés en ischémie chaude globale à 37°C, suivie de reperfusion

Nécrose

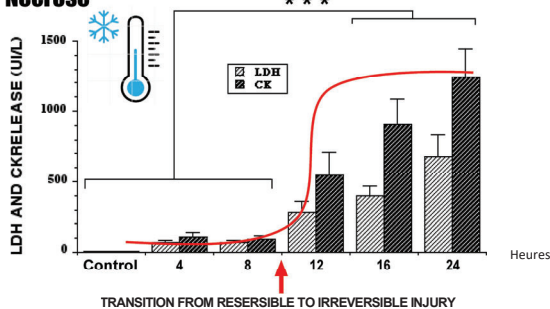


Fonction



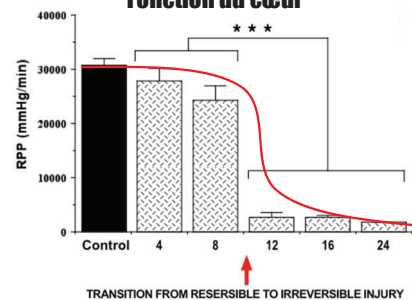
Cœurs cardioplégisés et placés en ischémie froide à 4°C, suivie de reperfusion

Nécrose

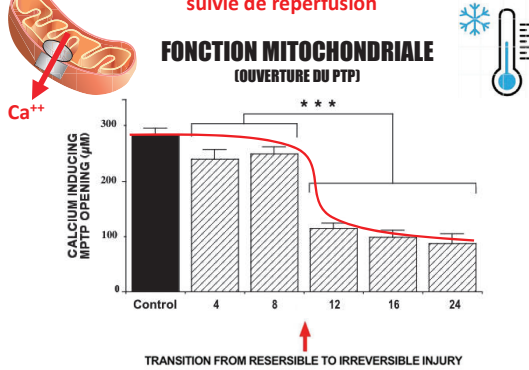


Cœurs cardioplégisés et placés en ischémie froide à 4°C, suivie de reperfusion

Fonction du cœur



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



CONCLUSION ...

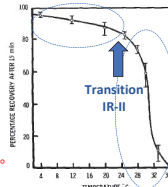
❑ La séquence ischémie-reperfusion n'est pas nécessairement délétère. En deça du temps de transition → peu/pas de nécrose.

❑ Sur un cœur cardioplégique, 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°C 90 min
+ 60 min d'IC à 4°C

→ Importance de la T°
du cœur cardioplégique

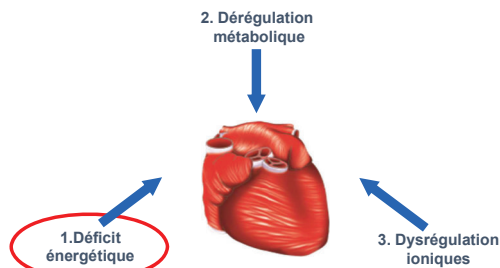


Hypothermia and ischemic injury. The relationship between the recovery of aortic flow after a period of ischemia and the temperature of the myocardium during ischemia. Hearts were infused with a hyperkalemic cardioplegic solution. The hearts were then subjected to 60 minutes of ischemia at various temperatures. 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.¹⁰]

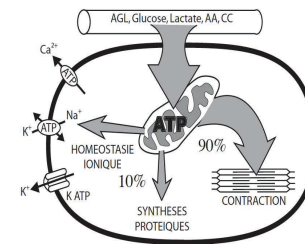
Progress in
Cardiovascular Diseases
VOL. XXX, NO. 6 MAY/JUNE 1988
The Protection of the Ischemic Myocardium:
Surgical Success or Clinical Failure?
David A. Hearse

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

◆ Des altérations surviennent de plusieurs origines ...



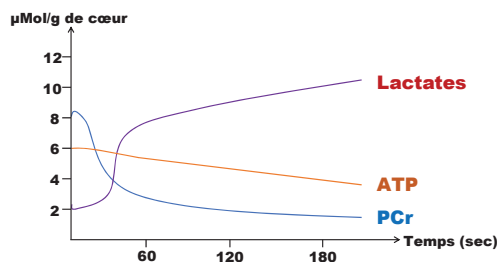
1- Déficit énergétique



En conditions normales:

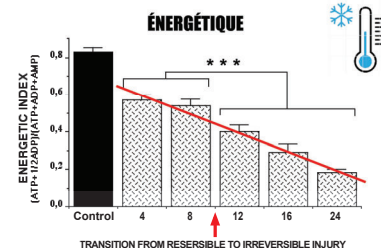
- 90% de l'ATP formé est utilisé à l'activité contractile,
- 10% sert au maintien de l'homéostasie ionique (fonctionnement des transports actifs) et aux synthèses protéiques comme les protéines contractiles.

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



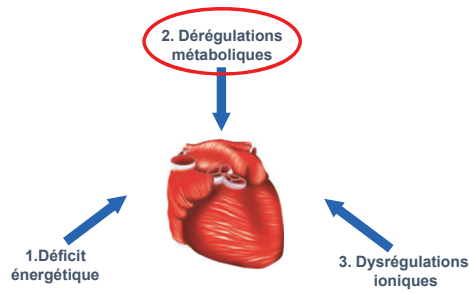
- ◆ En 15 sec, la phosphocréatine (PCr) s'effondre alors que les lactates augmentent fortement, marquant l'arrêt de la glycolyse aérobie.
- ◆ La glycolyse anaérobie et la glycolyse aérobie restent alors les deux voies métaboliques persistantes et suffi sent à maintenir un taux d'ATP relativement stable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

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



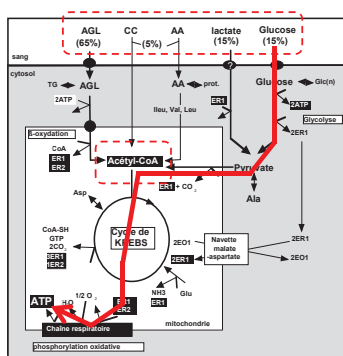
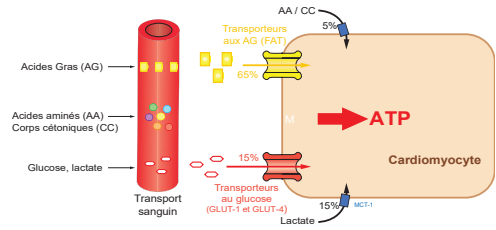
- ◆ Une chute progressive et +/- linéaire des réserves énergétiques survient.
- ◆ Ce phénomène seul ne permet pas d'expliquer la transition réversible/irréversible.

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



2- Dérégulations métaboliques

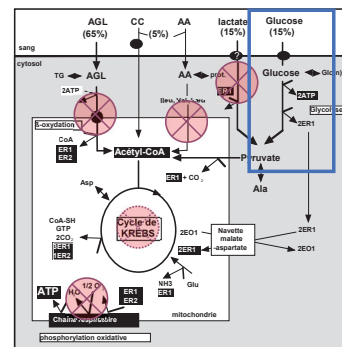
□ En condition normale, le myocarde consomme du glucose, des acides gras libres et du lactate selon les disponibilités. Ces substrats participent chacun à la dépense énergétique : **glucose (G) = 15%, lactate = 15%, acides gras (AG) = 65%** et **acides aminés (AA) + corps cétoniques (CC) = 5%**.



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 ; Glyc (n) : glycogène



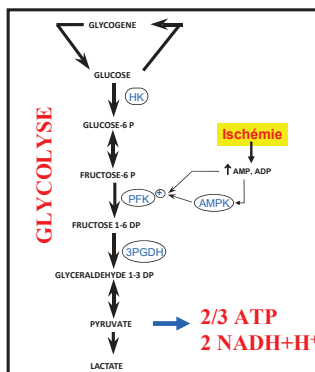
Conditions ischémiques

→ Arrêt des voies métaboliques
→ Seule la glycolyse Anaérobie fonctionne

1 glucose
↓
2-3 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 ; Glyc (n) : glycogène

Maintien de la glycolyse anaérobie pendant l'ischémie



ENZYMES

HK : hexokinase

PFK : phospho-fructokinase

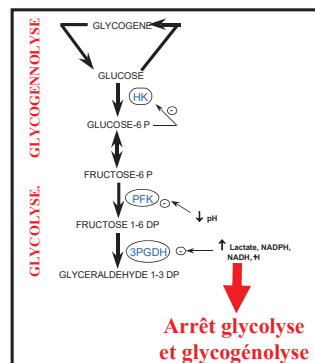
3PGDH : 3 phospho-glycéraldéhyde-déhydrogénase

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

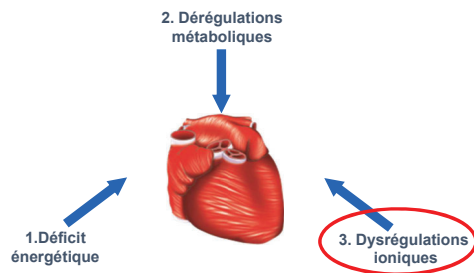


Effets réversibles et irréversibles liés à l'ischémie du myocarde.

Activation puis inhibition de la glycolyse anaérobie.

EFFETS IRREVERSIBLES

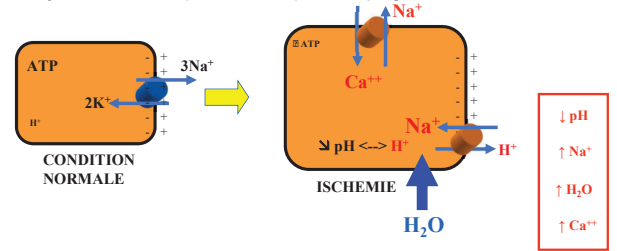
QUE SE PASSE-T-IL PENDANT L'ISCHÉMIE ?



3- Dysrégulations ioniques

3-1 La redistribution des ions Na^+

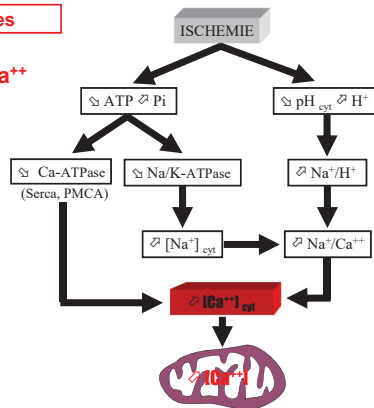
- ◆ Pendant l'ischémie, seule la glycolyse anaérobie fonctionne : $\downarrow \text{ATP}$, $\uparrow \text{H}^+$
- ◆ Les enzymes membranaires (Na/K-ATPases) cessent progressivement de fonctionner.



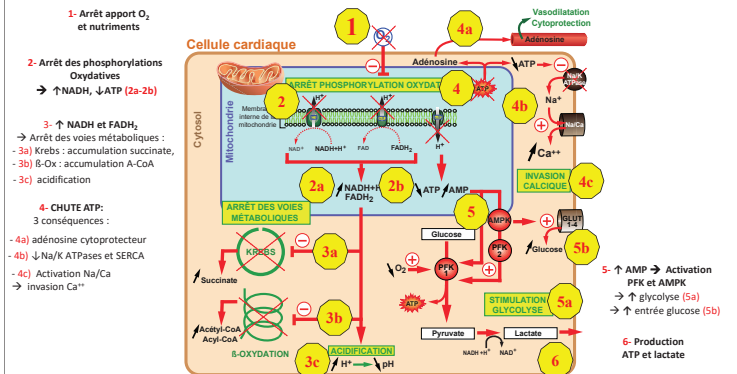
→ Entrée Na^+ favorisée (du fait des gradients de potentiel [anions LIC] et chimique)
→ Entrée d'eau (œdème) et de Ca^{++}

3- Dérégulations ioniques

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



SYNTHÈSE DES ÉVÈNEMENTS SURVENANT À L'ISCHÉMIE



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.

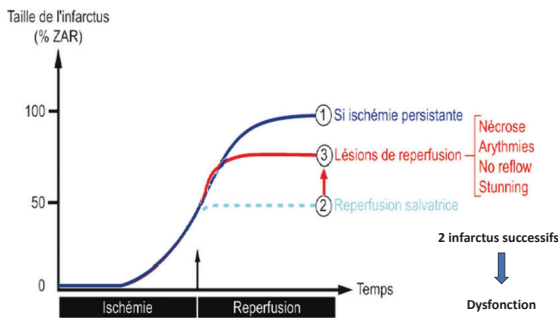
C'est donc la condition incontournable pour sauvegarder le tissu ischémique.

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

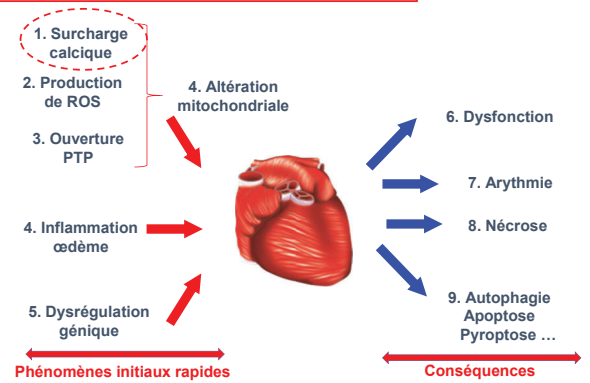
Les lésions dues à l'ischémie sont accentuées lors de la reperfusion salvatrice (ROS, Ca^{++} , retour au pH physiologique, inflammation ...).

→ Concept des effets délétères de la reperfusion

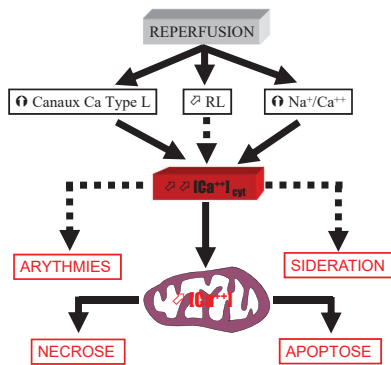
2- CONCEPT DU DOUBLE INFARCTUS



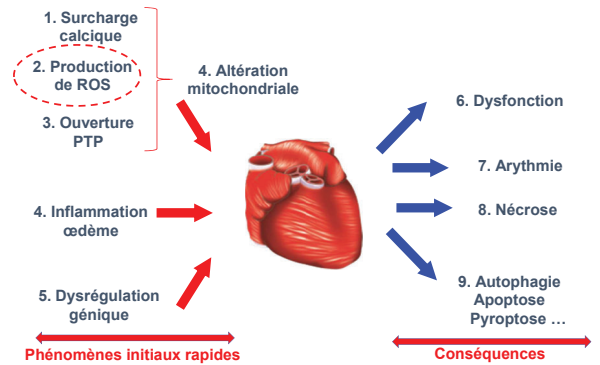
3- LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION



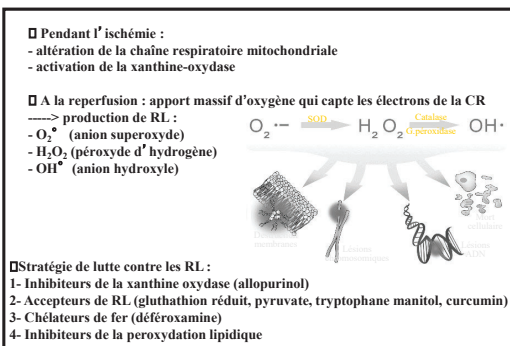
3-1 Invasion calcique à la reperfusion



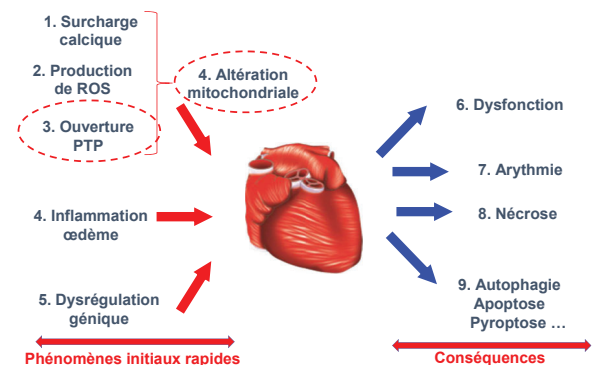
3- LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION



3-2 Production de radicaux libres

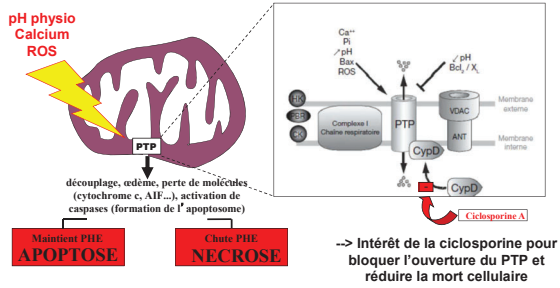


3- LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION

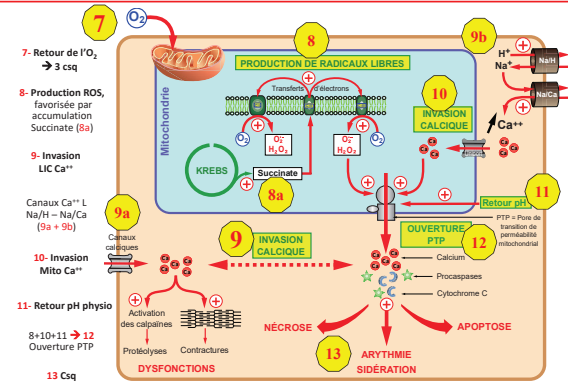


3-3 Activation du pore de transition de perméabilité (PTP) mitochondriale

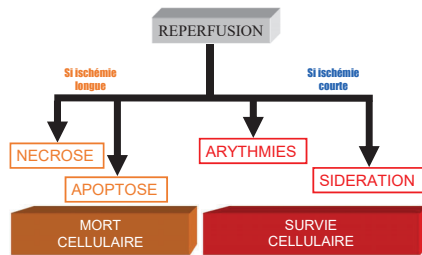
- ♦ Le PTP mito est un mégacanal dont on connaît mal le rôle physiologique.
- ♦ L'ouverture du PTP est accompagnée d'une sortie massive de calcium à l'origine de la mort cellulaire.



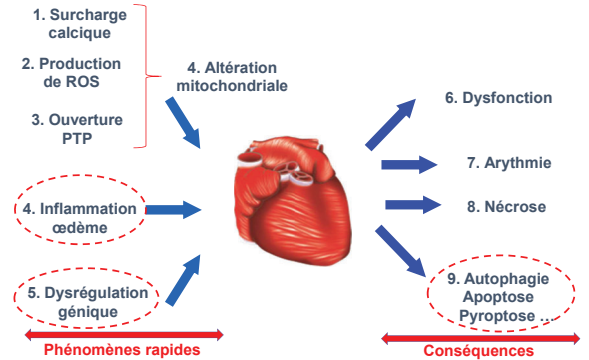
SYNTHÈSE DES ÉVÈNEMENTS SURVENANT À LA REPERFUSION



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

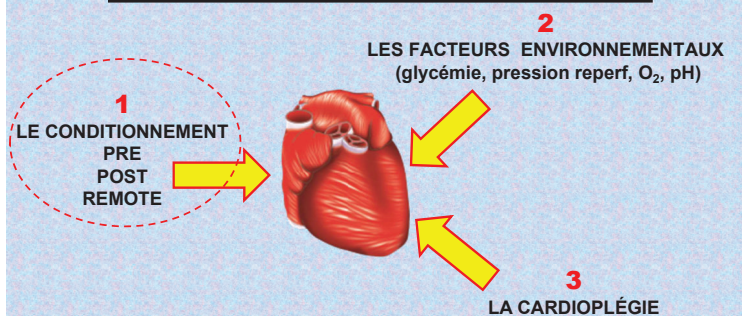


AUTRES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA REPERFUSION



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

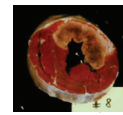
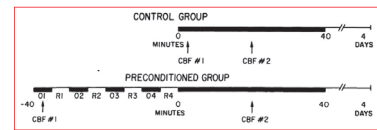
Myocardique

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

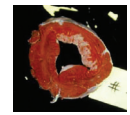
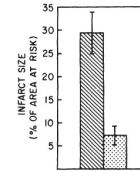
CHARLES E. MURRY, B.S., ROBERT B. JENNINGS, M.D., AND KEITH A. REIMER, M.D., Ph.D.

Circulation
LABORATORY INVESTIGATION
MYOCARDIAL INFARCTION

Préconditionnement
Agir
AVANT
l'ischémie



CONTROL

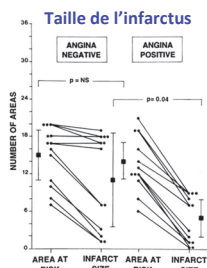


PRECONDITIONED

Murry et al. Circulation 1986

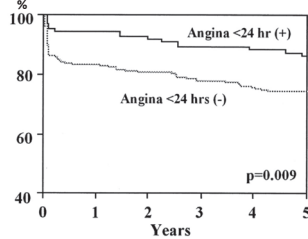
PRE-conditionnement Ischémique chez l'homme

SCA inaugural vs Angor 24h avant le SCA



Ottani et al. Circulation 1995

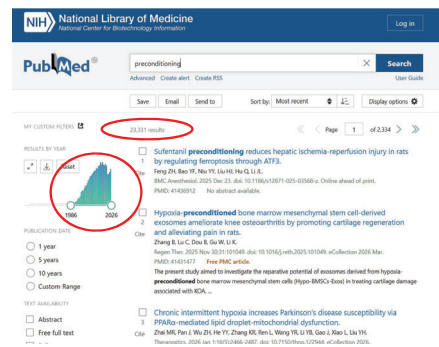
Survie



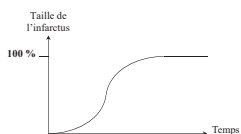
Ishihara et al. JACC 1997

PRE-conditionnement ... 1986...! PubMed le 24/12/2025 ...!!!

Préconditionnement Ischémie Reperfusion



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

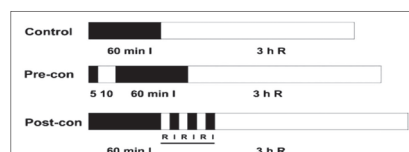
Ischémie → Rein } Cardio-Protection
Mb }

RIPC
(remote ischemic preconditioning)

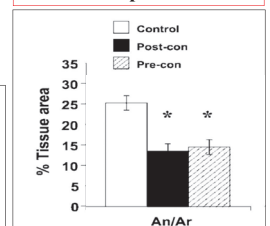
Le POST-conditionnement Ischémique

PRE-Cond. **5 min I + 10 min R**

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

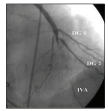


Postconditionnement
Agir APRES l'ischémie
=
A la Reperfusion

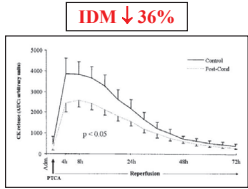
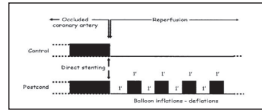


Zhao et al. Am J Physiol 2003

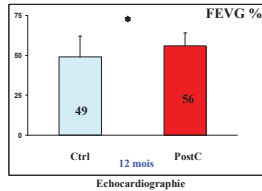
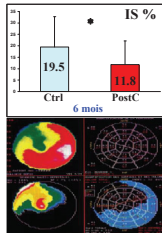
Le POST-conditionnement Ischémique chez l'homme



30 patients, STEMI
Angioplastie coronaire



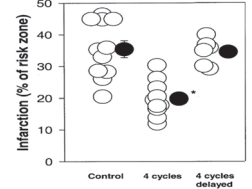
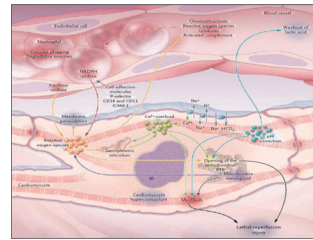
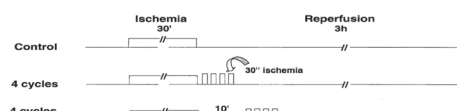
Staat et al. Circulation 2005



Echocardiographie

Thibault et al. Circulation 2008

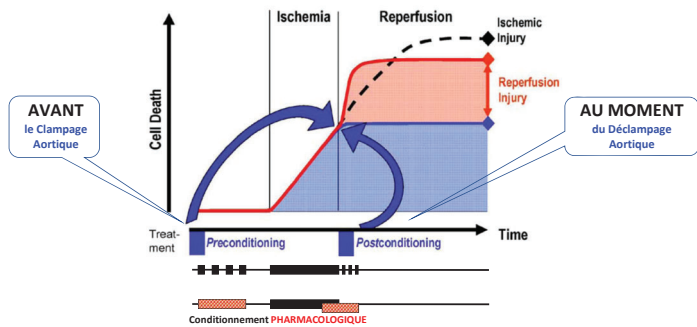
Le POST-conditionnement Ischémique



Yang et al. JACC 2004

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

Conditionnement Myocardique



Garcia-Dorado and Piper. Cardiovasc Res 2006



Effets Protecteurs de la cyclosporine A ?
Bolus i.v. administré 10 min avant le déclampage aortique



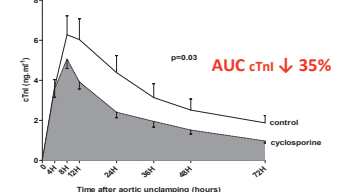
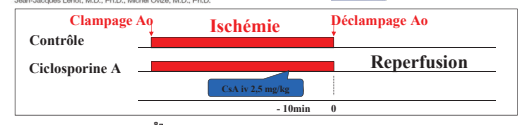
Etude Prospective Randomisée 61 patients
Chirurgie Valvulaire Aortique (RVA, Bentall, David)

Cyclosporine Protects the Heart during Aortic Valve Surgery

Pascal Chazot, M.D., Ph.D., Denis Angoulvert, M.D., Ph.D., Nathan Mouton, M.D., Ph.D., Olivier Desbordes, 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 Bostan, M.D., Ph.D., Jean-Jacques Lehot, M.D., Ph.D., Michel Doco, M.D., Ph.D.

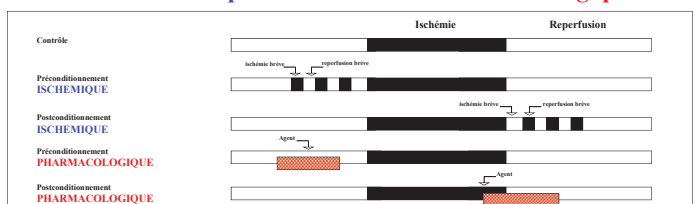


mPMP
Pore de transition
Cyclophilin D

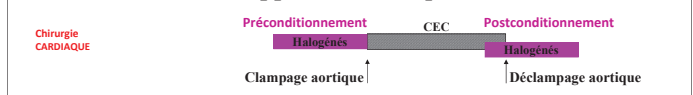


Chiari et al. Anesthesiology 2014

Conditionnement Ischémique Pharmacologique



Application clinique



PRE-conditionnement par l'ISOFLURANE

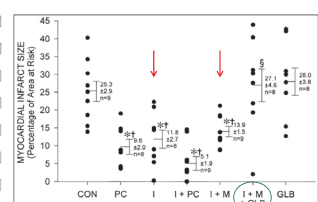
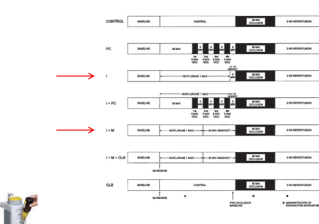


Isflurane Mimics Ischemic Preconditioning via Activation of KATP Channels

Reduction of Myocardial Infarct Size with An Acute Memory Phase

Judy R. Kersten, M.D., * Todd J. Schlemmer, B.S., Paul S. Paget, M.D., Ph.D., S. Ganesh, Ph.D., S. David G. Warburton, M.D., Ph.D.

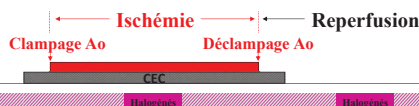
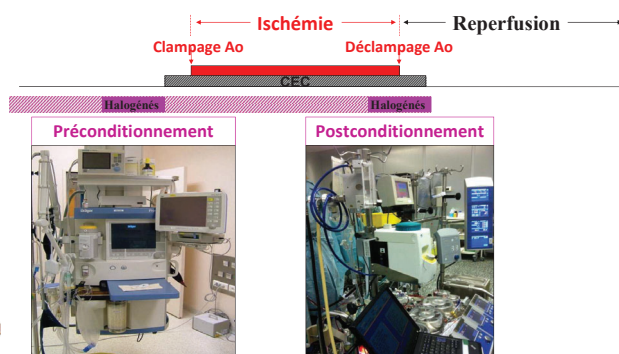
± Glibenclamide → bloqueur cKATP
Sulfamide hypoglycémiant !!



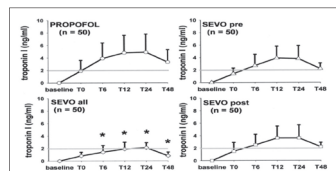
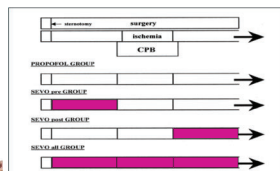
Kersten et al. Anesthesiology 1997

MEDICAL
COLLEGE
OF WISCONSIN

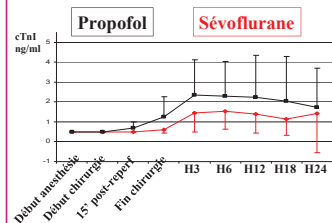
Pascal C. Chari, M.D., Martin W. Bionengrabler, Ph.D.,† Paul S. Pagel, M.D., Ph.D.,‡ John G. Krolkowski, B.A.,§*
Archie R. Kucenas, M.D.,‡ David C. Woodruff, M.D., Ph.D.,¶



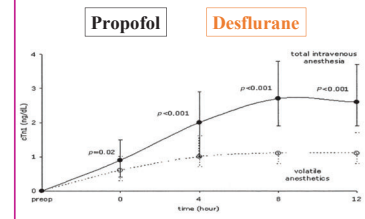
Chirurgie coronaire sous CEC - Etude monocentrique (clampage Ao intermittent)

De Hert et al. *Anesthesiology* 2004

2 x 10 patients
Sévoflurane vs Propofol

Conzen et al.
Anesthesiology 2003

2 x 55 patients
Desflurane vs Propofol



Guarracino et al.
JCVA 2006

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

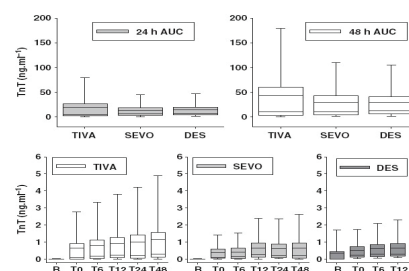


Chirurgie coronaire / CEC
Etude multicentrique = 8 centres (Belgique + Pays Bas)

**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

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery

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

Hypothèse: 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%

Figure 3. Kaplan-Meier Survival Estimates of Death from Any Cause. The inset shows the same data on an enlarged Y axis.

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 Sighin, M.D., Ph.D., Cristiano Alcinio, M.D., Ph.D., Irene Marmiro, M.D., Maria Antonietta Grassi, M.D., Luigi Martelli, M.D., Giacomo Defferni, M.D., Ph.D.

AVH vs TIVA

AVH+TIVA vs TIVA

Mortalité à 1 an

Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
De Hertog et al.	27	269	18	145	14.9%	0.78 [0.42, 1.48]	2009
Pear et al.	6	41	5	41	0.9%	0.29 [0.01, 6.58]	2013
Landoni et al.	11	100	11	108	7.2%	1.00 [0.41, 2.42]	2014
Lindqvist et al.	56	427	89	741	26.9%	0.78 [0.42, 1.48]	2016
Subtotal (95% CI)	96	837	123	945		0.69 [0.45, 1.05]	
Total events	96		123				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.12, df = 3 (P = 0.54); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)							

Forest plot showing Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) for Volatile Anesthetics vs Total Intravenous Anesthetics. The overall effect size is 0.69 [0.45, 1.05].

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

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

Authors/Task Force Members: Alexander Wahba^{1,2,3} (Chairperson) (Norway), Milan Milojovic^{4,5,6,7} (Serbia, Netherlands), Christa Boer⁸ (Netherlands), Filip M.J. De Somer⁹ (Belgium), Tomas Gudbjartsson¹⁰ (Iceland), Jenny van den Groot¹¹ (Netherlands), Timothy J. Jones¹² (UK), Vladimir Lomivorotov¹³ (Russia), Frank Merkle¹⁴ (Germany), Marco Ranucci¹⁵ (Italy), Gudrun Kunst^{16,17} (Chairperson) (UK), and Luc Puij¹⁸ (Chairperson) (Belgium)

Recommendations for anaesthesia and pharmacological management

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Volatile anaesthetics should be considered during 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]

European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and Intensive Care

EACTS

THE EUROPEAN BOARD OF CARDIOVASCULAR PERfusion

Protection Myocardique Halogénés

CARDIOVASCULAR

2024 EACTS/EACTA/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery

after CPB.⁵²⁴

Volatile anaesthetic agents can mimic the activation of myocardial protective pathways, whereas propofol might be an inhibitor.^{625,626} A large international multicentre RCT in 36 centres that included 5400 patients undergoing elective CABG

In summary, with the results of 2 meta-analyses showing no outcome benefit from volatile anaesthetics and 2 meta-analyses indicating improved mortality with the usage of volatile anaesthetics, there is equipoise regarding mortality outcomes.⁵³⁴

Wahba et al. Br J Anaesth 2025

Volatile Anesthetics Protect the Ischemic Rabbit Myocardium from Infarction

Doris K. Cope, M.D., W. Keyser Ispasato, D.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 Périoopératoire – HALOGENES – en 2026....!

Peut-on encore utiliser les halogénés en 2026 ?

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**

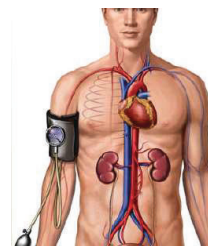
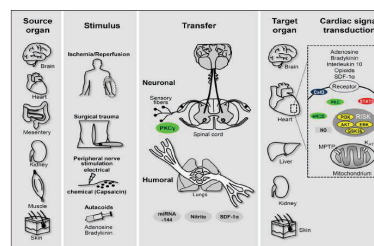
1 autre exemple...

/

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

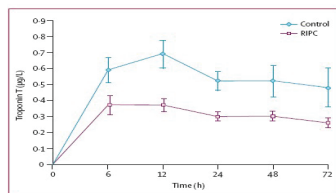
Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial

Daniel J Hausenloy, Peter K Sharma, Vinod Vengalil, Joanne Harris, Matthew Barnard, Erno Gendy, Elizabeth Ashby, Sarpin Vohra, Carmel M Salvi, Shyam Sundar, Martin Hayward, Bruce Knight, Raymond J Shabane, David M Yellin



57 patients PAC / CEC + RIPC (3 cycles)

AUC : - 43%



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

Hausenloy et al. Lancet 2007

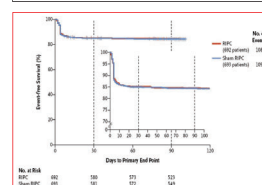
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

DOI: 10.1056/NEJMoa1501001

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

RIPHeart-Study

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

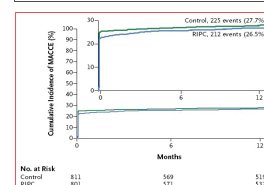


Maybohm et al.

Protection Myocardique RIPC



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



Hausenloy et al.

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews



Protection Myocardique RIPC

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 cTnT 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.

Benstoem et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT
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)

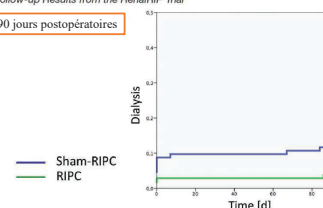
Table 2. Primary and Secondary Study Outcomes, by Group

	Control (n = 120)	RIPC (n = 120)	ARR or Median Difference (95% CI)	P Value
Primary Outcome, No. (%)				
AKI stage 2 or 3	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)*	.36
Intensive care unit stay, median (IQR), d	4 (2-7)	3 (2-5)	1 (0 to 2)*	.04
Hospital stay, median (IQR), d	11 (10-19)	12 (10-19)	1 (-2 to 2.5)*	.45
In-hospital death, No. (%)	4 (3.3)	6 (5.0)	1.67 (0 to 5.72)*	.34
30-d mortality, No. (%)	5 (4.2)	7 (5.8)	1.67 (0 to 5.72)*	.37
Myocardial infarction, No. (%)	5 (4.2)	6 (5.0)	0.83 (0 to 6.12)*	.75
Stroke, No. (%)	3 (2.5)	2 (1.7)	0.83 (0 to 4.45)*	.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

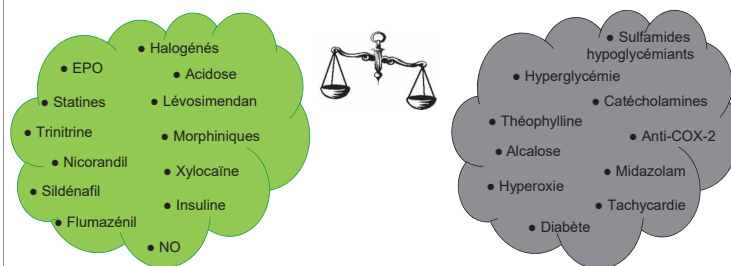
CEC - Inflammation
Clampage aortique de durée variable
Cardioplégie: cristalloïde/ sang
Réseau coronaire ± calcifié

Age
Oestrogènes
Dysglycémie - Diabète
Insuline / Sulfamides
Statines
Nitrés
NO
Théophylline
β-bloquants...
Inhibiteurs Récept P2Y12
Morphiniques
Propofol
Kétamine
BZD
Halogénés
Lidocaïne

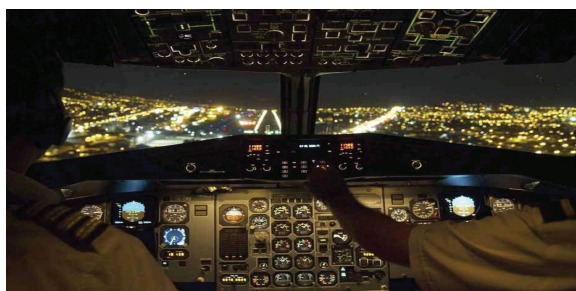
Multitude des facteurs intriqués

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 Housch, Gary F. Baxter, and Rainer Schulz



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

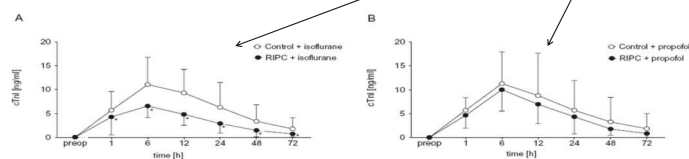
E. KOTTENBERG¹, M. THEISMANN², L. BERGMANN³, T. HEINZ⁴, H. JAROW⁵, G. HAUSCH⁶ and J. PETERS⁷
¹Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; ²Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; ³Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; ⁴Städtisches Krankenhaus, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; ⁵Städtisches Krankenhaus, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; ⁶Klinik 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

Cardioprotection...!

CARDIOVASCULAR

2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery

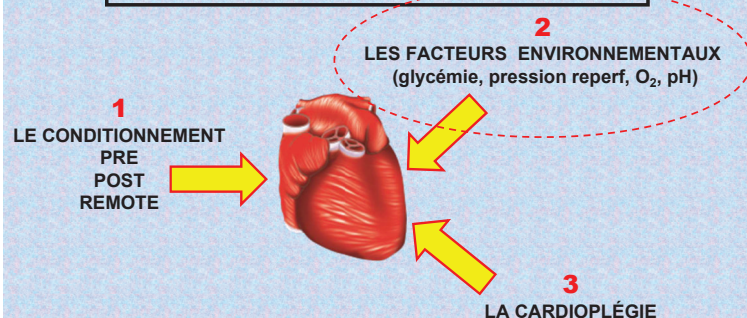
Recommendation Table 21 Recommendation for remote ischaemic preconditioning

Recommendation	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
RIPC should be considered to improve clinical outcomes and reduce myocardial and kidney injury in patients anaesthetized with <u>volatile anaesthetic agents</u> .	Ila	A	263,270



Wahba et al. Br J Anesth 2024

COMMENT PROTEGER LE CŒUR LORS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE?

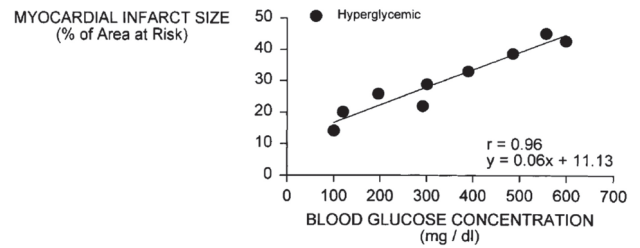


Cardioprotection péri-opératoire

Equilibre glycémique peropératoire

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

Protection Myocardique
Glycémie



Kersten et al. Am J Physiol 2000

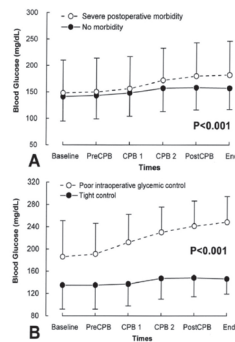
Contrôle Glycémique – Chirurgie Cardiaque

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



Quattara 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

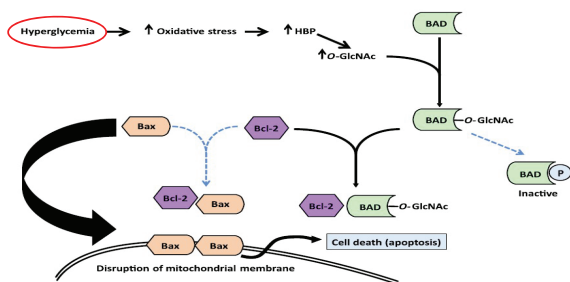
Highest blood glucose control (BGC)
H0 → H60 post-op.

- 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

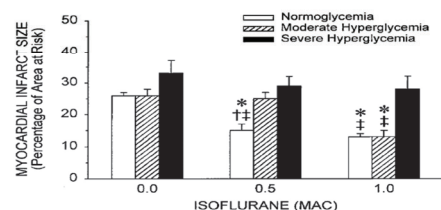


Mapanga et al. Am J Physiol 2016

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

	Per-op	Coefficient of Variation _{Per-op} (95% CI)	Post-op	Coefficient of Variation _{Post-op} (95% CI)
Mortality	3.82 (0.01-8.70)*	1.15 (0.75-1.69)	10.0 (0.86-33.3)*	1.49 (1.05-2.11)*
Cardiac morbidity	1.95 (0.46-2.22)	1.03 (0.66-1.60)	0.17 (0.001-2.22)	1.23 (0.81-1.84)
Prolonged intubation	1.84 (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 (0.58-1.18)	2.04 (0.38-11.1)	1.45 (1.05-1.99)*
Serious infection	1.85 (1.14-2.94)*	1.01 (0.75-1.35)	0.84 (0.15-4.88)	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	1.68 (1.08-2.61)*	1.06 (0.81-1.29)	3.67 (1.38-9.88)*	1.33 (1.15-1.54)*

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

Balachandran Subramaniam, M.B.B.S., M.D.,¹ Peter J. Ponsky, M.D.,¹ Victor Novick, M.D., Ph.D.,² Parvaz Bakhsh, M.D.,¹ Richard M. B. S.,¹ John D. Mitchell, M.D.,¹ Bruce S. Singer, M.B.B.S.,¹ Rama Bose, M.B.B.S.,¹ Frank Pomposelli, M.D.,³ Andy R. Kanten, M.D.,¹ Daniel S. Tallor, M.D., M.P.H.⁴

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

Subramaniam et al. Anesthesiology 2009

	IB Group, n = 122	CI 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 (0.45-1.59)	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 (SD)	1.0 (0.3-3.0)	1.0 (0.3-2.0)	—	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)	—	0.08

Perioperative Management of Hyperglycemia and Diabetes in Cardiac Surgery Patients

Rodolfo J. Galindo, MD, Maya Fayman, MD, and Guillermo E. Umpierrez, MD, CDE¹

Protection Myocardique
Glycémie
Insuline

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...!

- Presson de Reperfusion
- PaO₂ à la Reperfusion
- pH artériel à la Reperfusion

Myocardial Reperfusion Injury

Yellon and Hausenloy. N Engl J Med 2007

Cardioprotection péri-opératoire

Conduite de la CEC – lors du déclampage aortique

Déclampage Aortique...!

- Presson de Reperfusion
- PaO₂ à la Reperfusion
- pH artériel à la Reperfusion

Myocardial Reperfusion Injury

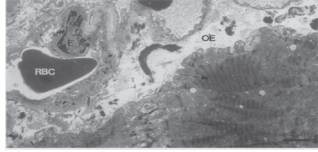
Yellon and Hausenloy. N Engl J Med 2007

Pression de Reperfusion - Cardio-Protection

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

S. Lindal¹, S. Gunnes², J. Lund¹, B. K. Straume³, L. Jørgensen¹, D. Sævi²

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)

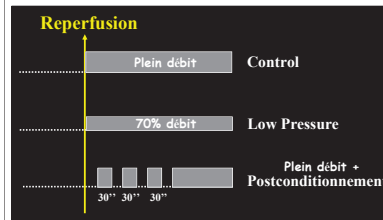


Table 1
Irreversible myocardial damage

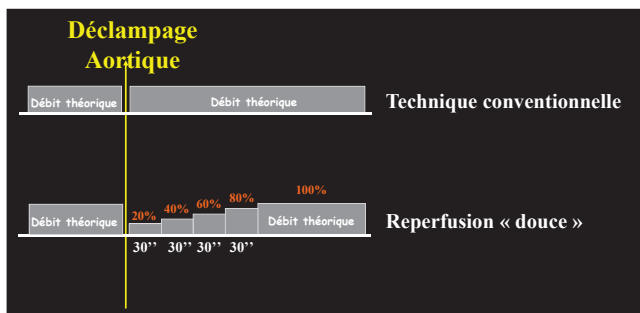
	LDH (IU/hg of tissue)	CK (IU/hg of tissue)	Tnl (IU/hg of tissue)
Control	340 ± 10	470 ± 70	13 ± 2
Control/Wort	350 ± 30	480 ± 70	15 ± 1
Control/LY	360 ± 35	460 ± 50	12 ± 2
CP	230 ± 30 *	330 ± 60 *	4 ± 1 *
LP/Wort	420 ± 90 †	500 ± 75 †	12 ± 2 †
LP/LY	370 ± 30 †	460 ± 60 †	10 ± 1 †
PostC	145 ± 15 *	245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

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

Bopassa et al. Cardiovasc Res 2006

Reperfusion « Douce » Clinique = CEC

Gentle Reperfusion

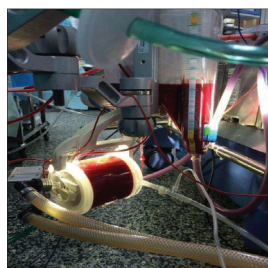
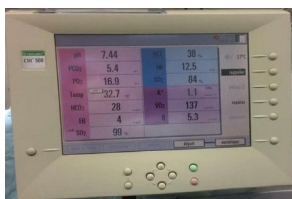


Cardioprotection péri-opératoire

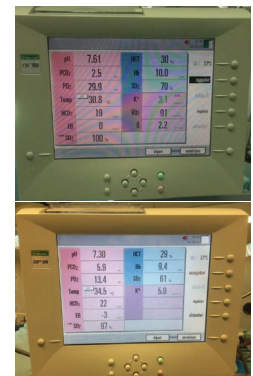
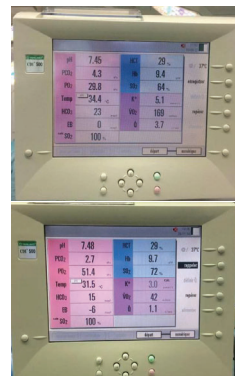


Cardioprotection péri-opératoire

Moniteur de GDS per-CEC



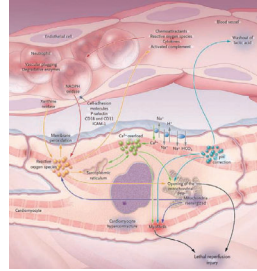
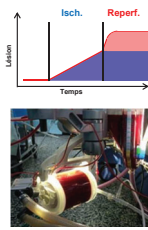
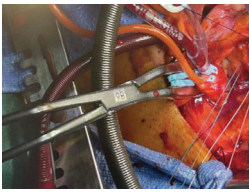
Equilibre des Gaz du sang au déclantage aortique...



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 - PaO₂ à la Reperfusion
- 3 - pH artériel à la Reperfusion

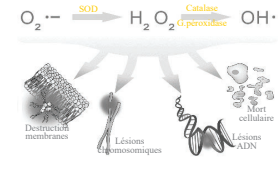
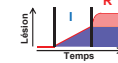
Physiopathologie de l'Ischémie - Reperfusion



□ **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 :**
- O₂⁻ (anion superoxyde)
- H₂O₂ (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, BEng(HonPrestic); Michael Stephenson, RN, BHSoc, Grad Dip (MICA); Janet E. Ross, RN, PhD; Peter Cameron, MBBS, MD; Bill Burger, MACAP; Andris H. Ellins, 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%

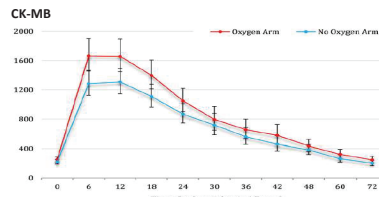
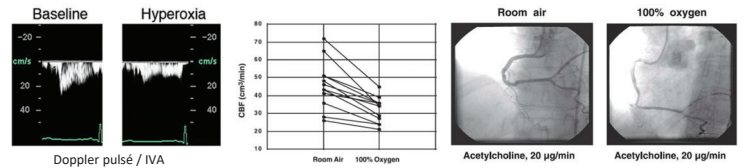


Figure 3. Geometric mean (95% confidence interval) for creatine kinase release (U/L) over 72 hours in patients with confirmed ST-segment-elevation myocardial infarction. A repeated-

Stub et al. *Circulation* 2015

Revisiting the Role of Oxygen Therapy in Cardiac Patients

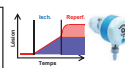
Protection Myocardique Oxygénation



Hyperoxygénation → vasoconstriction coronaire

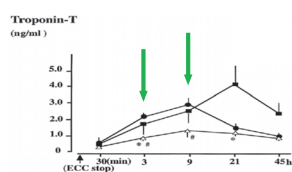
Moradkhan et al. *J Am Coll Cardiol* 2010

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

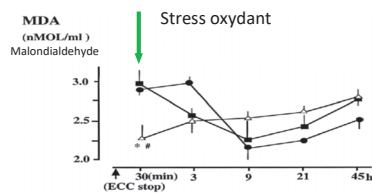


Protection Myocardique Oxygénation Déclampage Aortique

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



*p<0.05 vs hyperoxic reperfusion group

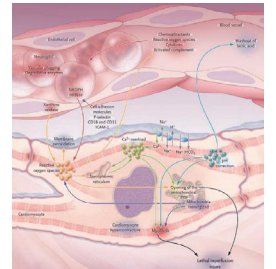
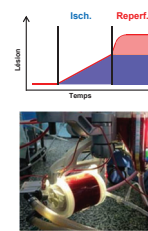
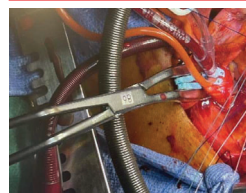


Inoue et al. *Circ J* 2002

Cardioprotection péri-opératoire

Conduite de la CEC – lors du déclampage aortique

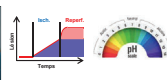
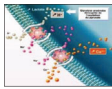
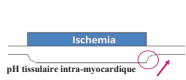
Déclampage Aortique...!



Myocardial Reperfusion Injury

Yellon and Hausenloy. *N Engl J Med* 2007

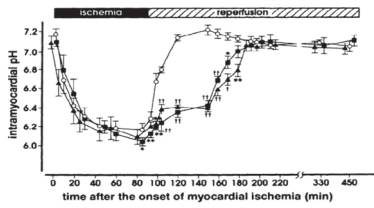
- 1 - Pression de Reperfusion
- 2 - PaO₂ à la Reperfusion
- 3 - pH artériel à la Reperfusion



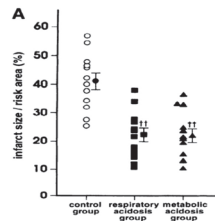
Protection Myocardique
pH paradoxe
Déclantage Aortique

Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size in dogs

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

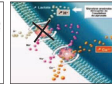


Effet protecteur de l'acidose à la reperfusion



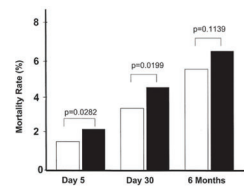
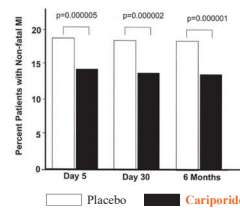
Kitakaze et al. Am J Physiol 1997

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

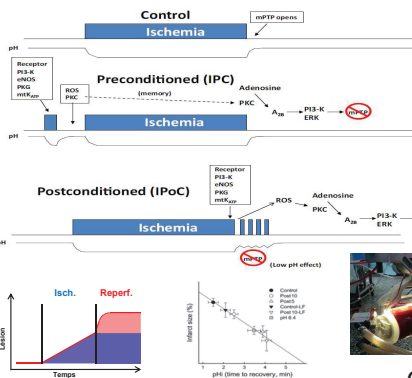


Protection Myocardique
pH paradoxe
Déclantage Aortique

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



Mentzer et al. Ann Thorac Surg 2008



Protection Myocardique
pH paradoxe
Déclantage 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 PROTEGER
LE CŒUR LORS DE LA CHIRURGIE
CARDIAQUE ?**

1
LE CONDITIONNEMENT
PRE
POST
REMOTE

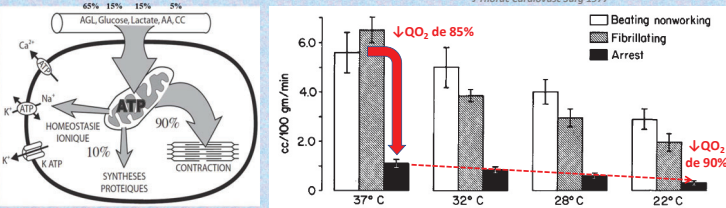


2
LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
(glycémie, pression reperf, O₂, pH)

3
LA CARDIOPLEGIE

Cardioplégie
« Aspects Théoriques »

La Cardioprotection sous CEC...

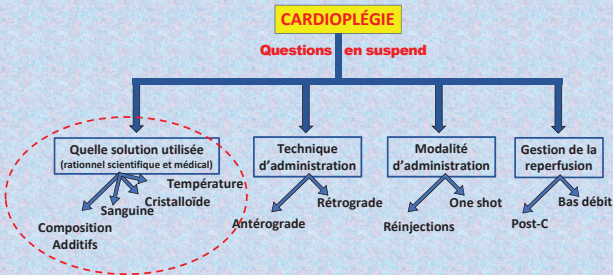


- Le facteur principal de la consommation d’oxygène du myocarde = l’activité électromécanique. L’arrêt du cœur en normothermie réduit le consommation d’oxygène du myocarde de 80-90%.
- L’hypothermie (-15°C) ne l’abaisse que de 5-10% supplémentaire.
- Mais sur un organe déjà arrêté, la chute du métabolisme est de plus de 50% si on abaisse la T° de 15°C.

→ Importance de maintenir le myocarde non battant (et immobile) pendant le clampage aortique... C’est l’objet de la cardioplégie

MODALITÉS DE LA CARDIPLÉGIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE

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



LES SOLUTIONS DE CARDIPLÉGIE

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 Wiederbelebungzeit 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 CARDIPLÉGIQUES

COMPOSITION DES « SOLUTIONS DE CARDIPLÉGIE » : 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 cardioplégé ?
→ Y-a-t-il une solution meilleure qu’une autre?

Peu d’études comparatives prospectives et standardisées

COMPOSITION DES « SOLUTIONS DE CARDIPLÉGIE » : 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
- | Solution | K ⁺ (mM) | Na ⁺ (mM) | Ca ⁺⁺ (mM) |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| - UW | 125 | 30 | 0 |
| - St Thomas-2 (plégisol) | 16 | 160 | 2 |
| - Celsior | 15 | 100 | 0,25 |
| - Del Nido | 24 | 150 | 0,4 |
| - Custodiol ou HTK ou Perisoc | 10 | 15 | 0,02 |

+ 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 ?

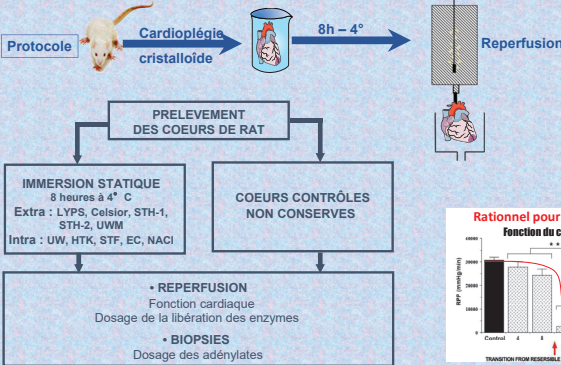
a- Une abolition des fonctions (arrêt du cœur) et des métabolismes → c’est l’objectif unique de la cardioplégie
→ Placer le cœur en arrêt diastolique et en état de survie minimale
→ solutions purement ioniques suffisantes ?

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 PARMI LES PLUS UTILISEES



COMPOSITION DES SOLUTIONS

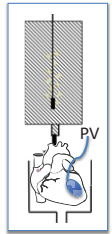
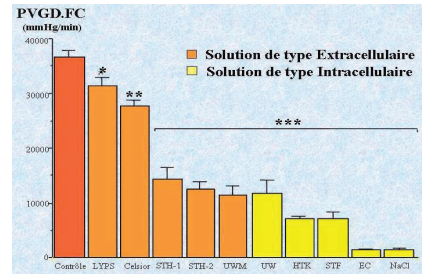
Solutions cardioplogiques (aussi utilisées pour la préservation du greffon cardiaque)

Composé	STH-1	STH-2	UW	UW-1	UW-2	LTYS	Colleur	HTK	EC	STF
Type	Extra	Extra	Intra	Extra	Extra	Extra	Extra	Intra	Intra	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 ²⁻	-	-	25	25	25	-	-	-	42	-
HLPO ₄ ²⁻	-	-	-	-	-	-	-	-	15	-
HCO ₃ ⁻	-	10	-	-	-	-	-	-	15	20
Metabolic agents										
Glucose	-	-	-	-	-	20	-	-	194	250
Aspartate	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Glutamate	-	-	-	-	-	1.4	20	-	-	-
α-Ketoglutarate	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Tryptophan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insulin (U/L)	-	-	-	-	-	250	-	-	-	-
Pyruvate	-	-	5	5	5	-	-	-	-	-
Adenosine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Impermeants										
Lactobionate	-	-	100	100	100	-	80	-	-	-
Mannitol	-	-	-	-	-	2	60	30	-	60
PEG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D+ Raffinose	-	-	35.36	35.36	35.36	-	-	-	-	-
HES (g/l)	-	-	50	50	50	-	-	-	-	-
Antioxydants										
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	-	-	-	-
Doxamine-HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Cardiologique laboratoire

ETUDE EXPERIMENTALE-2

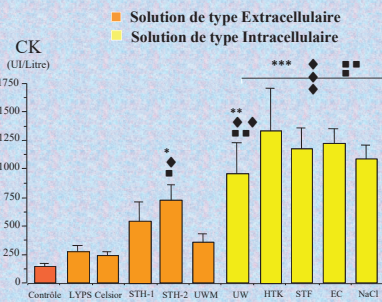
EVALUATION FONCTIONNELLE



→ Enormes différences d'effets entre les solutions

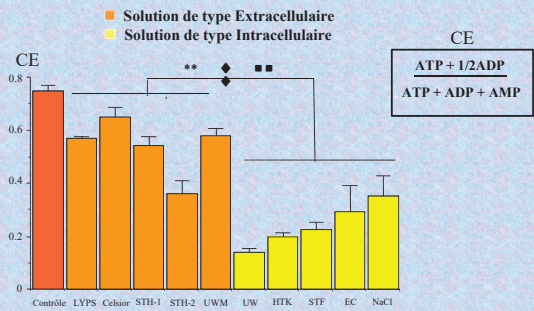
(Michel et coll, J Heart Lung Transplant, 2002)

ETUDE EXPERIMENTALE-2 LIBERATION DE CREATINE KINASE



(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 cardioplogés).
2. Tout tient au lavage cardioplogique 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 cardioplogique et cardioprotectrice ?

Aspect cardioplogique 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
- Maintien 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 AGCL
- Activer le catabolisme des acides aminés

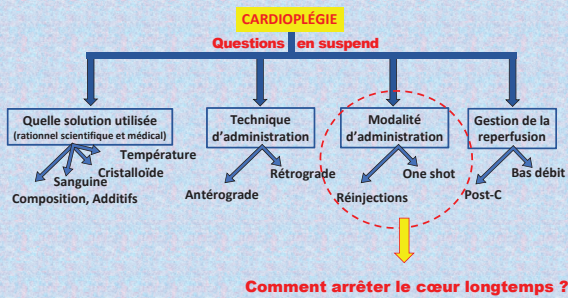
D - Préparer la reperfusion

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

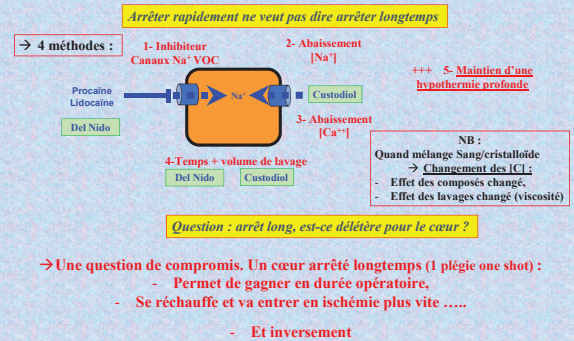
* Spécificité cardiaque

« Cardioplegia » is define as 'an elective, rapid and reversible paralysis of the heart during cardiac surgery'. (Hearse et al, JTCVS, 1984)

PLACE ET MODALITÉS DE LA CARDIPLÉGIE EN CHIRURGIE CARDIAQUE



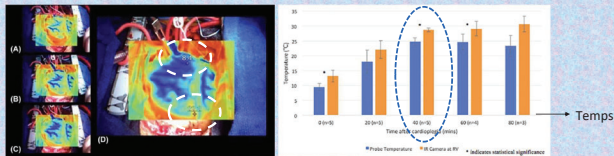
ARRÊTER LE CŒUR LONGTEMPS...



Évaluation de la température du cœur au cours de la cardioplégie

Intraoperative thermographic imaging to assess myocardial distribution of Del Nido cardioplegia

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 : $T^{\circ} VD > T^{\circ} VG$ (notamment en cas de sténose Cœur.)

Danger Ischémique

Cardioplégie – « Aspects Pratiques »

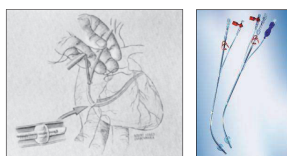
- Voie d'administration: Antérograde / Rétrograde
- Monitoring de la Pression d'injection
- Cardioplégie Cristalloïde / au Sang - Microplégie
- Température de la Cardioplégie au Sang: Froide - Chaude - Tiède...!
- Durée de la cardioplégie: 1 dose unique / Réinjections (*Périsoc – Del Nido*)

Cardioplégie Antérograde et/ou Rétrograde

Antérograde: - Racine de l'aorte
 - Ostia coronaires



Rétrograde: - Perfusion par le sinus coronaire, via l'OD
 - notamment en cas de coronaropathie sévère



Canules / ballonnets gonflables ou autogonflables
 Contrôle de la pression de perfusion.

Risque de lésion du sinus coronaire: hématome, perforation...!

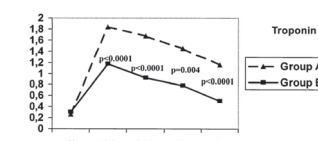
« Débit initial 100 mL/min, augmentation progressive jusqu'à 250 à 300 mL/min pour atteindre une Pression de Perfusion dans le sinus coronaire: 30 à 50 mmHg. » Gundry et al. Ann Thorac Surg 1990

Does antegrade blood cardioplegia alone provide adequate myocardial protection in patients with left main stem disease?

148 patients – CABG – Cardioplégie hyperK⁺ sang 34°C « Calafiore »

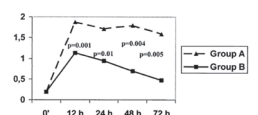
Gr A - 87 p: Antérograde – Pr 70 mmHg sur 3 min – 1x / 20 min

Gr B - 61 p: Antérograde (idem)
 puis Rétrograde – 200 mL/min sur 2 min
 Pr < 30 mmHg
 1x / 20 min – sur 3 min

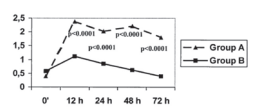


Cardioplégie Antérograde vs Antérograde + Rétrograde

TnI assay in LV hypertrophy



TnI assay in right coronary stenosis



Onorati et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003



Is There a Place for Cold Crystalloid Cardioplegia in the 1990s?
Paul J. Hendry, MD, Roy G. Masters, MD, and Anne Haspect, RN
Division of Cardiac Surgery, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa Civic Hospital, Ottawa, Ontario, Canada

Global Cardioplegia Practices: Results from the Global
Cardiopulmonary Bypass Survey Type

CPB is now well established within the practice of cardiac surgery. Myocardial protection is an essential requirement to counteract the global ischemia during aortic cross-clamp and necessary to achieve a bloodless operative field. This survey has revealed significant variation in international practice with regards to myocardial protection, likely due to a lack of clear consensus on best practice.

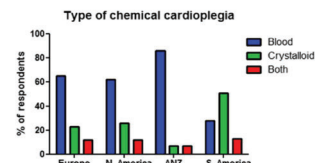
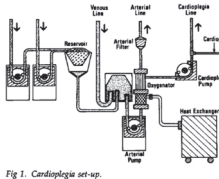


Table 5. Dilution of blood cardioplegia at centers where individual respondents worked

Blood Cardioplegia Dilution	1:1	2:1	3:1	4:1	5:1	Microperleia	Other	No Response
Europe	36 (22.2%)	16 (9.9%)	18 (11.1%)	61 (37.7%)	6 (3.7%)	5 (3.1%)	20 (12.3%)	88 (32.7%)
North America	44 (22.4%)	20 (10.0%)	20 (10.0%)	59 (32.6%)	5 (2.8%)	13 (7.3%)	20 (11.0%)	115 (54.4%)
ANZ	12 (14.3%)	1 (1.2%)	12 (14.1%)	49 (57.1%)	4 (4.7%)	3 (3.5%)	2 (2.3%)	74 (86.8%)
South America	27 (44.3%)	14 (22.9%)	10 (16.4%)	17 (27.9%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (17.9%)	112 (182.5%)
Total	119 (24.3%)	51 (10.4%)	60 (12.3%)	177 (35.2%)	17 (3.5%)	22 (4.5%)	48 (9.8%)	240 (36.8%)

Ali et al. J Extra Corpor Technol 2018

The diagram illustrates the components and flow of a cardioplegia set-up. It includes a Reservoir, Arterial Filter, Arterial Line, Cardioplegia Line, Cardioplegia Pump, Heat Exchanger, and Arterial Pump. The flow is indicated by arrows, showing the path from the heart to the reservoir, through the filter and pump, and back to the heart.



KCl (16 mEq) + MgCl₂ (6 mEq): 20 mL

- Antérograde = 300 mL/min
puis
- Rétrograde continu = 150 à 200 mL/min



Microplégie (sang)



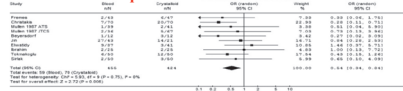
Menasché et al. Ann Thorac Surg 1993

Is Blood Superior to Crystalloid Cardioplegia?: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

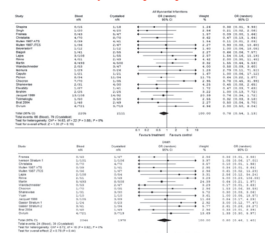
34 études randomisées = 5044 patients
2582 p. cardioplégie-sang / 2462 p. cardioplégie-cristalloïdes

Cardioplégie

Bas Débit Cardiaque : ➡



Time Point Postoperatively	N of Patients in Blood Arm	N of Patients in Crystalloid Arm	Random Weighted Mean Difference (95% CI) of Crystalloid as Compared to Blood Cardioplegia
1 hour ^a 15.17, 22.26, 36.36	403	383	-3.55 (-8.07, 0.98)
7 hours ^a 14.21, 15.21, 20.35	351	336	-7.09 (-12.92, -1.26)
24 hours ^a 13.15, 15.22, 28.38	425	396	-5.91 (-10.21, -1.62)
48 hours ^a 14.19, 15.28	262	253	-0.39 (-3.33, 2.54)



Mortalité hospitalière : ns

Guru et al. *Circulation* 2006

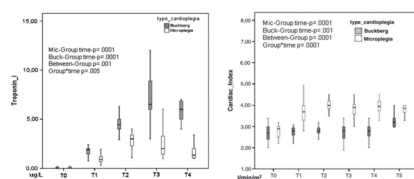
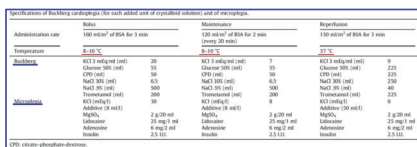
"Polarizing" microplegia improves cardiac cycle efficiency after CABG for unstable angina☆

Microplégie (sang) 8-10°C
vs **Plégie Sanguine 8-10°C**

Etude Prospective Randomisée: 80 patients CABG

Microplégie vs Buckberg (ratio 4:1)

Cardioplégie Intermittente Antérograde + Rétrograde puis « Hot Shot » Rétrograde à la Reperfusion.



Critical outcome.				
Variable	Mid-Group (40 patients)	Back-Group (40 patients)		<i>p</i>
<i>S. pneumoniae</i> rhythm at aortic deceleration	31/40 (77.5%)	21/40 (52.5%)		0.0001
Pre-op acute myocardial infarction	2/40 (5%)	2/40 (5%)		1.0
Pre-op stroke/aneurysm	1/40 (2.5%)	5/40 (12.5%)		0.15
Ischemic postop. IABP	2/40 (5%)	4/40 (10.0%)		0.75
Ischemic support	None	6/40 (15.0%)		
	Low dose	1/40 (2.5%)		
	Medium dose	4/40 (10.0%)		
	High dose	1/40 (2.5%)		
Length of stay (h)	30.9 ± 4.0	50.8 ± 6.2		0.01
Length of stay (h) in transformed patients	10.0 (25.0%)	33.3 (57.5%)		0.0001
Length of stay (h) in non-transformed patients	30.9 ± 4.0	50.8 ± 6.2		0.01
French drains/plasma (units/patient)	2 ± 6	1.3 ± 1.8		0.0001
Platelates (units/patient)	0.2 ± 0.5	1.2 ± 4.0		0.49
ICU length of stay (days)	47.9 ± 9.1	72.7 ± 13.7		0.15
Length hospitalization (days)	74.5 ± 17	94.3 ± 9.4		0.02

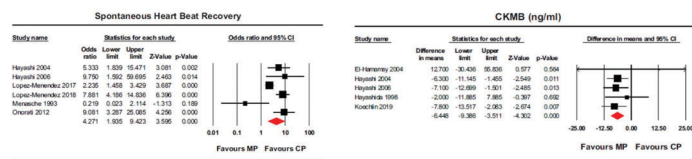
Onorati et al. Int J Cardiol 2013

Microplegia in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis

11 études RCT + cas-contrôles = 5798 patients
Microplégie au sang vs Plégie cristalloïde ou sang (chaud – froid)...

Argumentaire: Hémodilution ➤

Œdème myocardique ➡



Owen et al. J Card Surg 2020

Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis

PRINCIPE

L'activité électromécanique = le facteur principal de consommation d'O₂ myocardique
Si activité myocardique cesse = la consommation d'O₂ ↓ de 80-90 %
La ↓ de la température = gain minime

41 études 1992 - 2005 = 5879 patients
2944 patients « Warm Blood » vs 2935 patients « Cold » [2007 Blood + 928 Cristalloïde]

↑ **Index cardiaque post-op.** WMD **0,28** (0,26 – 0,31) p < 0,01

↓ **pic cTnI post-op.** WMD **-1,45** (-2,47 – -0,42) p < 0,01

IDM post-op. RR **0,92** (0,74 – 1,16) p = 0,49

Fan et al. Eur J Cardiothorac Surg 2010

Cardioplégie

Chaud (sang)
vs **Froide** (- sang
- cristalloïde)

Cardioplégie

Cristalloïde
vs **Sanguine**

Les **mécanismes** du bénéfice de la cardioplégie au sang
vs. la cardioplégie cristalloïde
restent encore **incomplètement élucidés**.

Hémodilution et Hypothermie limitent la quantité d'O₂ apporté au myocarde.

Le cœur consomme l'O₂ en temps réel:

→ les intervalles entre les perfusions = des épisodes d'ischémie.

La protection résultant de la cardioplégie au sang découle:

- des propriétés rhéologiques du sang
- des effets cardioprotecteurs de constituants plasmatiques (protéines, systèmes tampons, substrats, antioxydants)

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

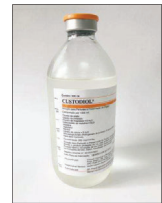
H = pouvoir tampon
T = anti-oxydant
K = substrat énergétique

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

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



Bretschneider – HTK – Custodiol – Perisoc

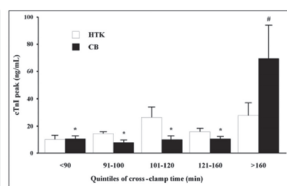
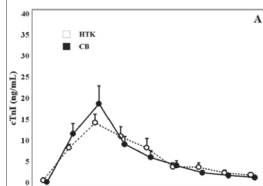


Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia

Scarsia et al.
Perfusion 2011

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

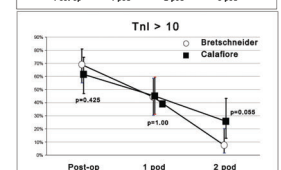
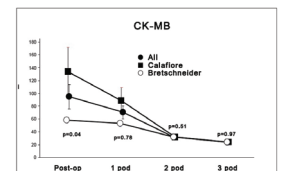
Kammerer et al.
Arch Clin Exp Surg 2012

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

	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	0.586
Height, centimeters	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 MICA-MVR	79%	73%	0.432
Cross-clamp time (min)	161 ± 47	156 ± 43	0.978
Ischemia time (min)	97 ± 32	99 ± 26	0.501
Flow time (sec)	73 ± 40	64 ± 44	0.006
Distillation	45%	10%	<0.001
IABP	0%	2%	<0.001

Bretschneider: 2000 ml (+ bobine d'hémo-filtration)

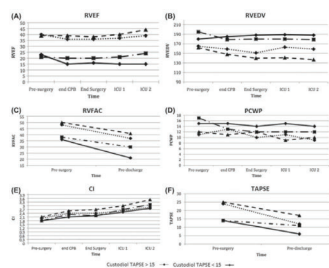
After 90 minutes, another 1000 ml of the Bretschneider's solution was administered, if needed. ...???



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

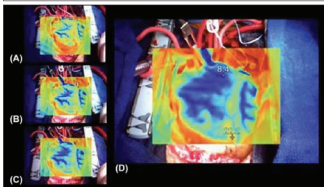
Gaudino et al.
Scand Cardiovasc J 2013

Etude prospective, randomisée, monocentrique, 60 patients :
Injection 31 Custodiol / 29 cardioplegie sang chaud
Clampage aortique (min) 1 seule répétée / 15min
FV au déclampage 71 ± 4 73 ± 6
 25 7
 p = 0,004



Solution HTK:

Défaut de protection du VD
 Chez les patients à fonction VD préop altérée ...?!

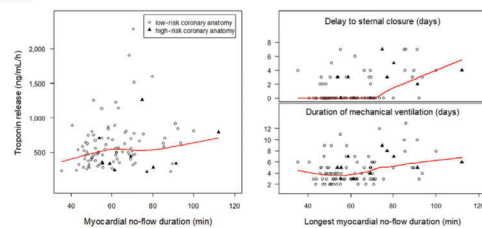


Single-Shot Cold Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Cardioplegia for Long Aortic Cross-Clamping Durations in Neonates

Dalcino et al.
J Cardiothorac Vasc Anesth 2020

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

Cardioplegie / HTK



Outcome Variable	ROC Area	Myocardial No-Flow Threshold Duration	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
Delayed sternal closure	0.675 (0.545-0.804)	74 min	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. Cardioplegie

• **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 cardioplegique 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).

Solution Perisoc®



A. Cardioplegie

• **Recommandations concernant l'administration de perfusions cardioplegiques supplémentaires** :

Si des renouvellements de la perfusion cardioplegique 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 cardioplegique initiale.

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

Service Médical Rendu important.

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

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

JECT 2012

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

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

Solution del Nido®

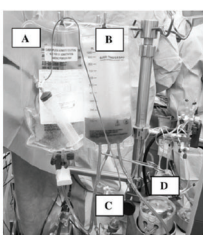


Figure 2. (A) Cardioplegia bag with crystalloid component as provided by pharmacy. (B) Cardioplegia reservoir bag where the 4:1 (crystalloid: blood) components are mixed and recirculated. (C) Stopcock line, and syringe used to inject bypass circuit blood into the cardioplegia circuit. (D) Cardioplegia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

• Mélange: 1/4 = 1 volume de sang / 4 volumes de del Nido
 → Ht final = 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)

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

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

JECT 2012

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

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

Solution del Nido®

• Mélange: 1/4 = 1 volume de sang / 4 volumes de del Nido
 → Ht final = 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)

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 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⁺

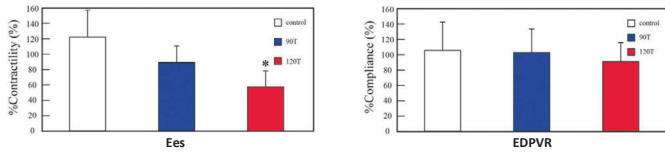
- Sang = pouvoir tampon

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

Nakao et al.
Semin Thorac Cardiovasc Surg 2020

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

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...!?

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

Donald D. Glower, MD

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
- opération de Ross

del Nido / cardioplégie sang froid

Cl Ao 145 min / 161 min

Pic CK-MB µg/L 49 / 51 (p=0,19)

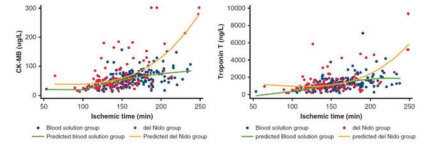
Pic TnT ng/L 748 / 710 (p=0,48)

si Clampage Aortique > 180 min

Pic CK-MB µg/L 75 / 60 (p=0,047)

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.



En guise de
Conclusion...

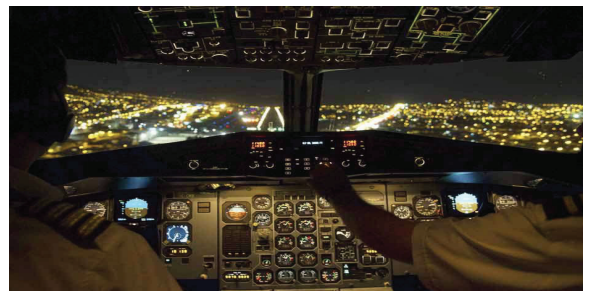
Stratégies de Cardioprotection en Chirurgie Cardiaque

- Garder à l'esprit **La Physiopathologie des processus ischémiques**
- Il y a une **sommutation de Lésions Ischémiques + Lésions de Reperfusion**
- En conditions cliniques, ne pas méconnaître:
Les multiples facteurs qui modulent la tolérance du Myocarde à l'Ischémie / Reperfusion
- **Cardioplégie:**
 - **Complexité du processus...!**
 - **Absence de consensus ...!**
 - **Ne pas confondre : Durée de Cardioplégie Prolongée / Protection Myocardique Prolongée ... !**

Merci pour votre attention

Diapo Réserves

Cardioprotection péri-opératoire



Stratégie **Globale** = Stratégie **Multimodale**

- Etude Multicentrique, Prospective, Randomisée, Contrôlée, Pragmatique...

- 6 Centres: 4 CHU (Lyon, Grenoble, Caen, St Etienne)
+ A. Tranck (St Laurent du Var) + Cli. Sauvegarde (Lyon)

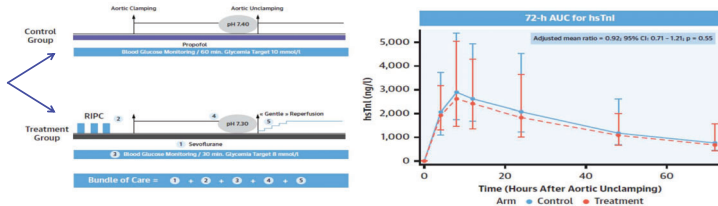
- Chirurgie valvulaire aortique +/- PAC

- Critère Principal: Aire sous la courbe d'hs Troponine I

- 105 patients « Contrôle » vs 105 patients « Traité » = Cumul de 5 modes de Cardioprotection

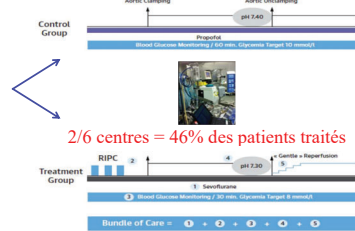
Multimodal Strategy for Myocardial Protection During Cardiac Surgery

The ProCCard Study



Chiari et al. J Am Coll Cardiol 2021

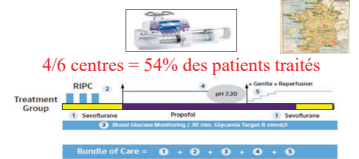
Etude multicentrique Pragmatique...



2/6 centres = 46% des patients traités

Multimodal Strategy for Myocardial Protection During Cardiac Surgery

The ProCCard Study



4/6 centres = 54% des patients traités

Analyse en sous-groupe - 72h-AUC for hsTnI

Subgroup	Control N	Treatment N	Mean ratio (95% CI)
SEVOFLURANE DURING CPB			
Yes	49	48	0.76 (0.52, 1.11)
No	54	56	1.08 (0.73, 1.60)

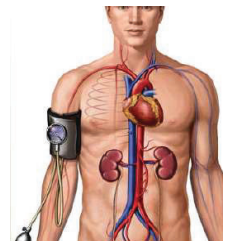
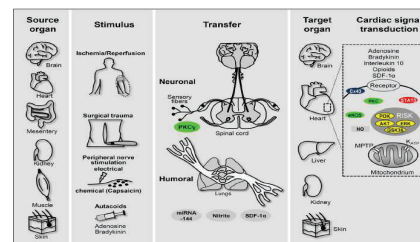
Chiari et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2023

Protection contre l'Ischémie - Reperfusion

Approche mécanistique du Conditionnement myocardique

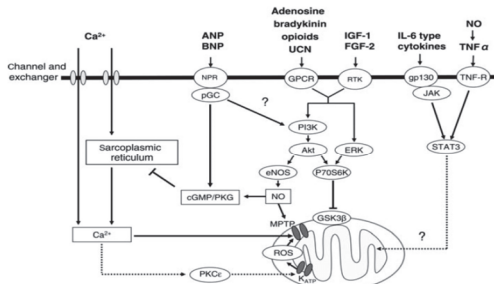
Préconditionnement à distance

Remote Ischemic Pre-Conditioning - RIPC



Conditionnement Myocardique

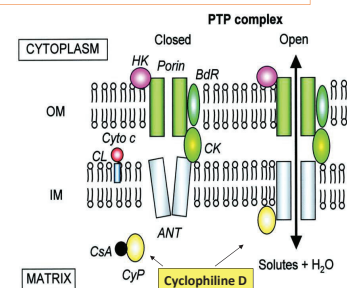
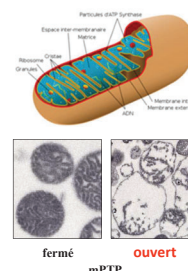
Voies de signalisation - Mécanisme cellulaire



Ovize et al. Cardiovasc Res 2010

Physiopathologie de l'Ischémie - Reperfusion

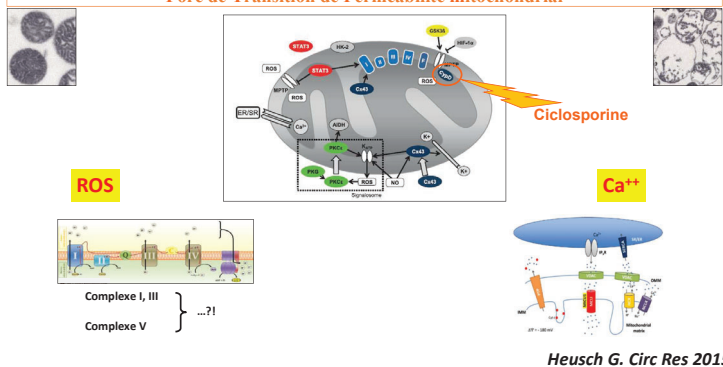
Ouverture du mPTP Pore de Transition de Perméabilité mitochondriale



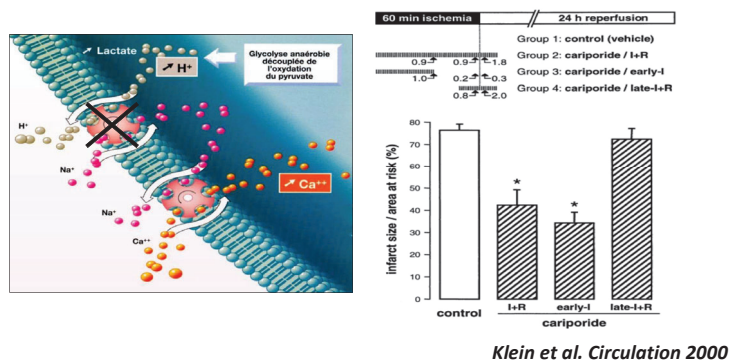
Weiss et al. Circ Res 2003

Ouverture du mPTP

Pore de Transition de Perméabilité mitochondrial

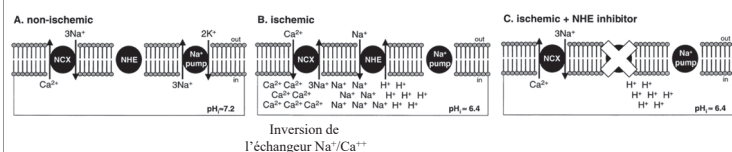
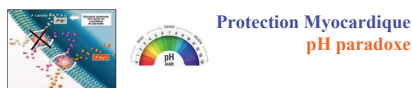


Inhibiteurs de l'échangeur Na^+ / H^+



REVIEW ARTICLE

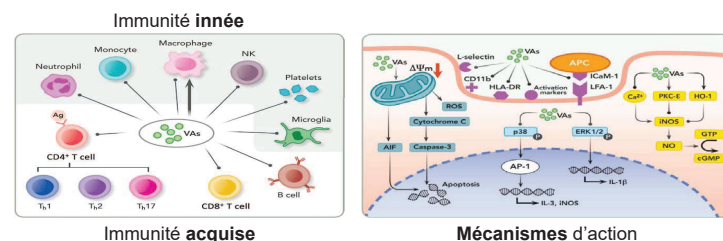
Na^+ / H^+ Exchange Inhibitors for Cardioprotective Therapy: Progress, Problems and Prospects



Avkiran and Marber. J Am Coll Cardiol 2002

Immune Modulation by Volatile Anesthetics

Lindsay M. Stollings, M.D., Li-Jie Jia, M.D., Pei Tang, Ph.D., Huanyu Dou, M.D., Binfeng Lu, Ph.D., Yan Xu, Ph.D.



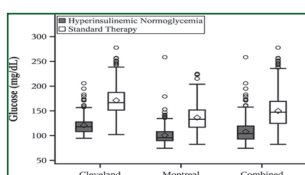
Mécanismes d'action

Stollings et al. Anesthesiology 2016

Hyperglycémie - Insuline - Chirurgie cardiaque

Hyperinsulinemic Normoglycemia during Cardiac Surgery Reduces a Composite of 30-day Mortality and Serious In-hospital Complications

Etude bi-centrique (Cleveland clinic + Montreal)
Per-op. = Forte dose d'insuline (5 mUI/kg/min) + Normoglycémie
2790 patients prévus



Glycémie: $1,08 \pm 0,20$ vs $1,50 \pm 0,33$ g/l

Arrêt per-protocole à 1439 patients.

Critère de morbi-mortalité à 30j:
6,9% Gr tt vs 11,2% Gr Contrôle

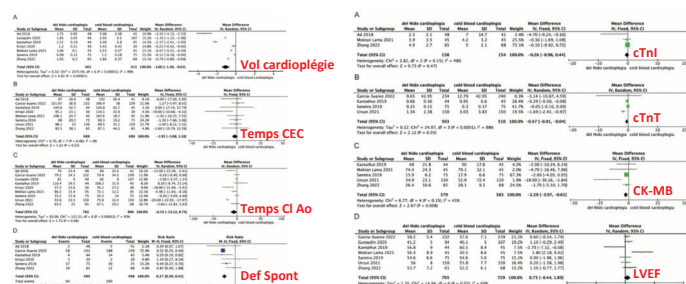
Risque Relatif : 0,62 (0,39 – 0,97)

Duncan et al. Anesthesiology 2018

Del Nido cardioplegia versus cold blood cardioplegia in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials

Li et al.
J Cardiothorac Surg 2024

Méta-Analyse = 10 études RCT : 889 patients Del Nido vs 907 patients cardioplegié au sang froid



Single- versus multidose cardioplegia in adult cardiac surgery patients: A meta-analysis

Gambardella et al.
J Thorac Cardiovasc Surg 2020

23 études = 10 études RCT + 13 études de cohortes appariées par le score de propension.
Del Nido vs Cardioplégie multidose ou Perisoc vs Cardioplégie multidose

	Model	Del Nido		HTK	
		Estimate (95% CI)	P value	Estimate (95% CI)	P value
Subgroup analysis II: type of intervention					
Ischemic time, min (MD)	Fixed	-7.60 (-9.25, -5.95)	<.01	-0.59 (-0.51, 1.70)	.29
	Random	-7.18 (-12.52, -1.84)	<.01	-1.95 (-6.44, 2.54)	.39
CPB time, min (MD)	Fixed	-7.25 (-9.50, -5.00)	<.01	2.04 (0.73-3.37)	<.01
	Random	-10.44 (-18.99, -1.88)	.01	0.71 (-4.55, 5.97)	.79
Reperfusion fibrillation (OR)	Fixed	0.14 (0.08-0.24)	<.01	1.80 (1.20-2.70)	<.01
	Random	0.16 (0.05-0.54)	<.01	1.08 (0.24-4.86)	.92
Cardiac enzymes (SMD)	Fixed	-0.17 (-0.29, 0.05)	<.01	-0.06 (-0.21, 0.08)	.41
	Random	-0.22 (-0.48, 0.03)	.09	-0.05 (-0.32, 0.21)	.69
Myocardial infarction (OR)	Fixed	0.55 (0.02-13.53)	.71	1.46 (0.55-3.89)	.45
	Random	0.55 (0.02-13.53)	.71	1.46 (0.55-3.89)	.45
Operative mortality (OR)	Fixed	1.29 (0.48-3.45)	.61	1.23 (0.86-1.76)	.26
	Random	1.29 (0.48-3.45)	.61	1.23 (0.86-1.76)	.26

Cardioplégies Cristalloïdes

EXTRA-cellulaires
Na⁺ > 70 mmol/l
K⁺ 5 – 30 mmol/l
(SLF103® « St Thomas », Celsior®)

INTRA-cellulaires
Na⁺ < 70 mmol/l
K⁺ 30 – 125 mmol/l
(Custodiol®)

1^{er} Principe : Prévention de la production de Radicaux Libres
Allopurinol, Déféroxamine, Mannitol (œdème), Histidine, Glutathion réduit

2^{ème} Principe : Prévention de la Surcharge Calcique
- Eviter les [K⁺] trop élevées, - Limiter la [Ca⁺⁺],
- Ajouter Mg⁺⁺ (antagonistes du Ca⁺⁺) - Maintenir pH neutre ou acide (compétition H⁺ / Ca⁺⁺)

Cardioplégies Cristalloïdes

Componente*	STH-1	STH-2	UW	UW-1	UW-2	LYPS	Celadr	HTK	EC	STFB
	Extra	Extra	Intra	Extra	Extra	Extra	Intra	Intra	Intra	
Type										
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	1.2	-	-	1	1	0.25	0.015	-	-
Cl ⁻	203	160	-	-	2	150	41.5	32.03	15	27
Mg ⁺⁺	16	16	8	5	5	4	13	4	-	-
SO ₄ ⁺⁺	-	-	5	5	5	-	-	-	-	-
HP0 ₄ ⁺⁺	-	-	25	25	25	-	-	-	42	-
H ₂ PO ₄ ⁺⁺	-	-	-	-	-	-	-	-	15	-
HCO ₃ ⁻	-	10	-	-	-	-	-	-	15	20
Metabolic agents										
Glucose	-	-	-	-	-	20	-	-	194	250
Aspartate	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Glutamate	-	-	-	-	-	1.4	20	-	-	-
α-Ketoglutarate	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Tryptophan	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
Insulin (U/L)	-	-	-	-	-	250	-	-	-	-
Pyruvate	-	-	-	-	-	2.5	-	-	-	-
Adenosine	-	-	5	5	5	-	-	-	-	-
Impermeants										
Lactobionate	-	-	100	100	100	-	80	-	-	-
Mannitol	-	-	-	-	-	-	60	30	-	60
PEG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dextran 40	-	-	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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepes	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-
Miscellaneous										
Chlorpromazine-HCl	-	-	-	-	-	0.7	-	-	-	-
Procaine-HCl	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-