

---

**Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires  
méthodologiques intégratifs[BR]- Mémoire : Efficacité de la protection  
myocardique par Custodiol au décours de la chirurgie valvulaire mitrale : étude  
observationnelle rétrospective**

**Auteur :** MANGON, Andy

**Promoteur(s) :** Amabili, Philippe; Koch, Jean-Noël

**Faculté :** Faculté de Médecine

**Diplôme :** Master en sciences de la santé publique, à finalité spécialisée patient critique

**Année académique :** 2022-2023

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/16945>

---

*Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

Effacité de la protection myocardique  
par Custodiol® au décours de la chirurgie  
valvulaire mitrale : étude  
observationnelle rétrospective

Mémoire présenté par **Andy MANGON**

En vue de l'obtention du grade de  
Master en Sciences de la Santé publique  
Finalité spécialisée en patient critique

Option perfusion

Année académique 2022-2023



Effacité de la protection myocardique  
par Custodiol® au décours de la chirurgie  
valvulaire mitrale : étude  
observationnelle rétrospective

Mémoire présenté par **Andy MANGON**

En vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique

Finalité spécialisée en patient critique

Option perfusion

Promoteur : Pr Amabili Philippe

Co-Promoteur : Koch Jean-Noël

Année académique 2022-2023

## **Remerciements**

Tout d'abord, j'aimerais remercier mes promoteurs, le Pr Philippe Amabili et Jean-Noël Koch, pour leur disponibilité, leur présence et leurs précieux conseils dans la réalisation ce mémoire. Je souhaite également remercier le Pr Grégory Hans qui a su nous guider tout au long de ce travail malgré la distance.

Un grand merci à mes collègues perfusionnistes pour leur précieuse aide ainsi qu'à Anémone et Francis pour leur aide dans la collecte des données.

Je remercie l'entièreté du service de chirurgie cardio-vasculaire et thoracique dans lequel je m'épanouis depuis bientôt 7 ans et où j'ai pu évoluer.

Merci à mes proches qui me soutiennent depuis le début du Master. J'ai une pensée toute particulière à mon grand-père qui m'a soutenu dans le changement de voie professionnelle mais qui entre temps nous a quitté.

## **Liste des abréviations**

AIT	Accident Ischémique Transitoire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMI	Body Mass Index
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CEC	Circulation Extracorporelle
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CK	Creatinine Kinase
CK-MB	Creatinine Kinase Myocardial Bande
CPIA	Contrepulsion Intra-Aortique
DVPC	Dysfonction Ventriculaire Post Cardiotomie
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
ESC	European Society of Cardiology
FEVG	Fraction Ejection Ventriculaire Gauche
HTA	HyperTension Artérielle
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
HTK	Histidine Tryptophan Ketoglutarate
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
NYHA	NewYork Heart Association
OG	Oreillette Gauche
RAA	Rhumatisme Articulaire Aigu
VG	Ventricule Gauche
VIS	Vasoplegic Inotrope Score

## **Résumé**

**Contexte et objectifs :** Le syndrome de bas débit cardiaque (Low Cardiac Output Syndrome, LCOS) est un facteur de risque majeur de morbi-mortalité en postopératoire de chirurgie cardiaque. En fonction de la définition du LCOS, son incidence varie de 1.5 à 91%. La connaissance des facteurs de risque de survenue d'une dysfonction myocardique postopératoire permet l'amélioration des résultats à la chirurgie cardiaque. Une mauvaise protection myocardique pourrait être reconnue comme un facteur de syndrome de bas débit cardiaque postopératoire. Lors d'une intervention de chirurgie cardiaque, la protection myocardique est assurée par la perfusion d'une solution de cardioplégie. Différents types de cardioplégie sont utilisés en chirurgie cardiaque. Le choix d'une solution de cardioplégie plutôt qu'une autre est encore débattue. Cette étude compare, rétrospectivement, l'efficacité de deux cardioplégies cristalloïdes ; le Custodiol® et la cardioplégie conventionnelle de type St. Thomas. L'identification d'un syndrome de bas débit cardiaque lors d'une chirurgie valvulaire mitrale est l'objectif principal. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la protection myocardique par les biomarqueurs cardiaques et le taux de transfusion peropératoire.

**Méthode :** Cent quatre-vingt-un patients ont été recensés dans notre base de données. Le LCOS a été défini comme la mise en place d'un support inotrope pour une période supérieure à 24 heures avec ou non une assistance mécanique. L'association entre les patients et le LCOS a été étudié en régression uni et multivariée.

**Résultats :** L'incidence de LCOS est de 11%. Le type de cardioplégie utilisée n'a pas été retrouvée comme facteur de risque indépendant d'apparition du LCOS après ajustement avec d'autres covariables (p-Value=0.10). Les facteurs de risque retenus de LCOS sont le score NYHA de grade III-IV, l'altération de fonction systolique ventriculaire gauche, l'hypertension artérielle pulmonaire sévère ainsi que la durée de clampage artériel. En ce qui concerne les résultats secondaires, le taux de CPKMB et le besoin transfusionnel s'est vu retrouvé statistiquement significatif en fonction du type de cardioprotection.

**Conclusion :** Aucune répercussion n'a été trouvée entre le développement d'un LCOS et le type de cardioplégie utilisée lors d'une chirurgie valvulaire mitrale.

**Mots clés :** Syndrome bas débit cardiaque, Cardioplégie, Bretschneider, St. Thomas, Circulation extracorporelle, chirurgie cardiaque.

## **Abstract**

**Background and objectives:** Low Cardiac Output Syndrome (LCOS) is a major risk factor for morbidity and mortality in postoperative cardiac surgery. Depending on the definition of LCOS, its incidence varies from 1.5 to 91%. Knowledge of the risk factors for the occurrence of postoperative myocardial dysfunction allows improvement of the outcome of cardiac surgery. One etiology of this may be poor myocardial protection, which is recognized as a factor in postoperative low cardiac output syndrome. During cardiac surgery, myocardial protection is provided by the infusion of a cardioplegia solution. Diverse types of cardioplegia are used in cardiac surgery. The choice of one cardioplegia solution over another is still debated. The main objective of this study is to retrospectively compare the efficacy of two crystalloid cardioplegias, Custodiol® and conventional St. Thomas cardioplegia, in terms of the occurrence of low cardiac output syndrome in the context of mitral surgery. The secondary objectives are the evaluation of myocardial protection through the rate of cardiac biomarkers and intraoperative transfusion rate.

**Method:** One hundred and eighty-one patients were identified in our database. LCOS was defined as the provision of inotropic support for a period longer than 24 hours with or without mechanical assistance. The association between patients and LCOS was studied in uni and multivariate regression.

**Results:** The incidence of LCOS was 11%. The type of cardioplegia used was not found to be an independent risk factor for the development of LCOS after adjustment for other covariates (p-Value=0.10). The retained risk factors for LCOS were NYHA grade III-IV score, impaired left ventricular systolic function, severe pulmonary hypertension, and duration of arterial clamping. Regarding secondary outcomes, CPKMB levels and transfusion requirement were found to be statistically significant in relation to the type of cardioprotection.

**Conclusion:** No impact was found between the development of LCOS and the type of cardioplegia used during mitral valve surgery.

**Key words:** Low cardiac output syndrome, Cardioplegia, Bretschneider, St. Thomas, Extracorporeal circulation, Cardiac surgery.



## Table des matières

1.	Introduction .....	1
	Physiopathologie de la valvule mitrale .....	1
	Traitement chirurgical de la valvule mitrale .....	3
	La cardioplégie .....	5
	Revue de la littérature .....	6
2.	Question de recherche .....	8
	Question de recherche .....	8
	Objectif principal.....	8
	Objectifs secondaires.....	8
	Hypothèses .....	8
3.	Matériel et méthode .....	9
	Type d'étude .....	9
	Population étudiée et type d'échantillonnage .....	9
	Paramètres étudiés et outils de la collecte des données .....	9
	Organisation de la collecte des données .....	11
	Planification de l'étude et de la collecte des données .....	12
	Traitement des données et méthode d'analyse .....	12
	Contrôle de qualité .....	13
	Considération éthique .....	13
4.	Résultats .....	14
	Population étudiée .....	14
	Hypothèse 1.....	17
	Hypothèse 2.....	20
	Hypothèse 3.....	21
5.	Discussion .....	22
	Résultats préopératoire et opératoire.....	22
	Syndrome de bas débit cardiaque .....	23
	Biomarqueurs .....	26
	Besoin en transfusion .....	27
6.	Limites de l'étude .....	28
7.	Perspectives.....	28
8.	Conclusion .....	29
9.	Bibliographie.....	30
10.	Annexe .....	34

## **Préambule**

Après avoir intégré le bloc opératoire en chirurgie cardio-vasculaire et thoracique en août 2016, en tant qu'infirmier, j'ai intégré l'équipe des perfusionnistes en 2021.

Pour ce faire, un Master en Sciences de la Santé Publique à finalité patient critique option perfusion a dû être commencé. J'ai suivi mon cursus tout en exerçant dans la profession.

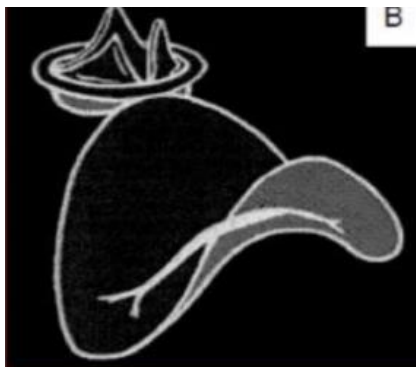
Connaissant peu les différentes problématiques rencontrées en perfusion, je me suis orienté vers des experts de la discipline, à savoir des perfusionnistes et des anesthésistes du secteur de chirurgie cardiaque. C'est pourquoi, le sujet de ce mémoire a été inspiré par un projet d'un anesthésiste du secteur. Le but est de comparer les deux cardioplégies utilisées dans le service de chirurgie cardio-vasculaire et thoracique, au Centre Hospitalier Universitaire de Liège. Il y est utilisé habituellement une cardioplégie de Bretschneider (Custodiol®) et une cardioplégie de St. Thomas®. Celles-ci sont utilisées en fonction de l'intervention et de l'approche thérapeutique. Par exemple, lors d'une intervention de chirurgie cardiaque complexe avec un temps de clampage prévu prolongé, le Custodiol® sera privilégié.

La cardioplégie a pour objectif premier de fournir une protection myocardique durant toute la procédure. Cette protection myocardique est primordiale afin d'éviter les lésions ischémiques suivies d'une reperfusion ayant des effets délétères sur la fonction myocardique. Par exemple, une dysfonction ventriculaire post cardiectomie impactant la morbidité et la mortalité en post opératoire. C'est pourquoi, une étude comparant ces deux cardioplégies nous semblait opportun.

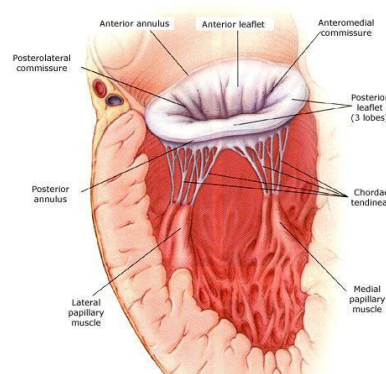
# 1. Introduction

## Physiopathologie de la valvule mitrale

La valvule auriculo-ventriculaire gauche s'est vue donnée le nom de valvule mitrale par André Vésale en 1543 dû à sa ressemblance à la mitre épiscopale. Celle-ci se compose de deux parties : l'appareil valvulaire composé du feuillet postérieur (divisé en 3 parties distinctes), du feuillet antérieur (divisé en 3 parties distinctes) et d'un anneau fibreux (entourant la valvule). L'appareil sous valvulaire est composé de 25 à 30 cordages tendineux qui s'implantent sur deux muscles papillaires dont le but est de maintenir cette valvule. Il existe des cordages primaires qui s'insèrent sur le bord libre des valvules et des cordages secondaires sur la face inférieure des valvules. L'anneau mitral se présente en forme de selle à cheval dont les points les plus élevés sont antérieurs et postérieurs. Tandis que les points les plus bas sont en regard des commissures.



(1)



(2)

Cette valvule sépare l'oreillette gauche (OG) du ventricule gauche (VG) et a pour fonction de permettre un flux sanguin oxygéné unidirectionnel entre l'OG et le VG. Lorsque ce dernier se contracte, il entraîne la fermeture de la valvule mitrale et l'ouverture de la valvule aortique pour éjecter le sang dans la circulation systémique.

Comme tout composant du corps humain, cette valvule mitrale peut devenir pathologique. Il existe alors deux types de pathologies : l'insuffisance et la sténose.

L'insuffisance mitrale (IM) a une prévalence de 1.7% en Europe et augmente avec l'âge (9.3% au-delà de 75 ans) (3) . Elle se caractérise par une fermeture incomplète de la valvule entraînant un reflux sanguin du VG vers l'OG lors de chaque contraction ventriculaire. Ce reflux a pour conséquences une diminution du débit cardiaque, une dilatation de l'OG, une dilatation et une hypertrophie excentrique du VG augmentant les besoins en oxygène tout en diminuant les apports (4).

Il existe deux types d'atteintes pour l'insuffisance : organique et fonctionnelle. L'atteinte organique se caractérise par une altération structurale des feuillets et des cordages de la valvule. Celle-ci peut être secondaire à différentes étiologies telles qu'une dégénérescence

myxoïde (maladie de Barlow), des calcifications de l'anneau et/ou des feuillets, un rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou une dégénérescence fibro-élastique. Cette dernière représente 2/3 des cas opérés de la valvule mitrale (4). Dans l'atteinte fonctionnelle, la structure valvulaire est conservée. Dans ce cas, il existe une dysfonction ventriculaire gauche due à une dilatation ventriculaire, entraînant une traction sur les cordages avec une diminution de la hauteur de coaptation des feuillets mitraux. Une ischémie avec altération de la cinétique segmentaire en regard des piliers mitraux peut également être à l'origine de la dysfonction du ventricule gauche (4).

Pour distinguer les différents mécanismes de régurgitations, une classification selon Carpentier a été établie comme suit :

Classification de Carpentier pour le mécanisme de l'insuffisance mitrale chronique		
IM : insuffisance mitrale ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche.		
Types d'IM	Mécanisme	Lésions responsables
Type I	Mouvement valvulaire normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation de l'anneau valvulaire</li> <li>• Perforation de feuillet valvulaire (endocardite)</li> </ul>
Type II	Mouvement excessif des feuillets <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolapsus</li> <li>• Eversion complète (capotage)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dégénérescence valvulaire (myxoïde, fibro-élastique) avec élévation/rupture de cordage</li> <li>• Elongation/rupture de pilier post-infarctus/post-traumatique</li> </ul>
Type III	Mouvement restreint des feuillets <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIIa: restriction systolo-diastolique</li> <li>• IIIb: restriction systolique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvulopathie rhumatismale/inflammatoire</li> <li>• Dilatation globale ou localisée du VG avec déplacement apical et latéral des muscles papillaires, et traction sur les cordages mitraux</li> </ul>

(5)

Selon la classification de la société européenne de cardiologie (ESC), le diagnostic de sévérité, basé sur une échocardiographie-doppler, classe l'insuffisance mitrale en 3 stades (6).

La sténose valvulaire mitrale correspond à 10% des valvulopathies de l'adulte (7). Elle se caractérise par un épaississement des feuillets mitraux avec une diminution de l'ouverture valvulaire. Cette sténose est responsable d'une augmentation progressive des pressions intra-auriculaires pour assurer un remplissage ventriculaire et un débit cardiaque adéquat.

La surface mitrale normale est de 4 à 6cm<sup>2</sup>, le gradient de pression transvalvulaire est minime (≤4mmHg). La sténose se divise en trois degrés (Annexe 1) et peut s'accompagner d'une insuffisance.

La géométrie des cavités gauches permet de préjuger de la composante majeure de la maladie mitrale. Si la sténose prédomine, l'OG se dilate et le VG est petit (surcharge de pression sur le versant atrial). Si l'insuffisance prédomine, le VG est dilaté et l'OG moins volumineuse (surcharge de volume des cavités gauches) (1).

## **Traitement chirurgical de la valvule mitrale**

En fonction de l'évolution symptomatique du patient, des paramètres échocardiographiques, du développement d'arythmie, du risque opératoire ou de la résistance au traitement médicamenteux, une prise en charge chirurgicale de la pathologie mitrale peut être proposée (cfr schéma des guidelines ESC en annexe 2). La chirurgie peut consister en un remplacement ou une réparation. Elle peut être combinée avec une revascularisation myocardique et/ou une correction d'une autre valvulopathie (aortique, tricuspidiennne). En ce qui concerne l'intervention, si celle-ci est réalisable, une réparation (plastie) est préférée au remplacement valvulaire. La conservation de l'appareil sous valvulaire apporte un réel atout dans le postopératoire du patient et notamment sur la préservation de la fonction ventriculaire gauche (8).

Depuis le début de la chirurgie cardiaque, la chirurgie mitrale est classiquement abordée par sternotomie médiane. A partir des années 1990, une approche par thoracotomie latérale (ou « minimal invasive ») a été proposée pour cette chirurgie (9). Au CHU de Liège, depuis octobre 2018, cette approche est proposée au patient si cela s'avère possible. Les avantages de cette approche « minimale » sont nombreux : une diminution des coûts moyens d'hospitalisation, des infections, des durées de séjour aux soins intensifs et hospitaliers et une récupération plus rapide pour les patients (9).

La littérature démontre également une meilleure épargne sanguine ainsi qu'un bénéfice esthétique non négligeable pour les patients. (10)

Pour réaliser une telle chirurgie, un clamage aortique est nécessaire pour rendre le cœur exsangue et inerte. Lors d'une chirurgie « minimale invasive », le temps de clamage aortique peut-être plus long en raison de la complexité des gestes à réaliser, en comparaison à une sternotomie où la vue est directe et l'espace opératoire plus grand (11). Une réinjection régulière de cardioplégie peut être nécessaire afin de garantir une protection myocardique adéquate contre l'ischémie induite par ce clamage aortique. Ces changements de techniques opératoires ont donc un impact sur le choix des solutions de cardioplégie.

Lors du clamage aortique, le maintien d'un débit sanguin pour le reste des organes est assuré par une circulation extracorporelle (CEC), apparue dès 1955 (12). Celle-ci peut être conservée lors d'une approche « minimale », grâce à une canulation périphérique (via la veine et l'artère fémorale).

Une mauvaise protection myocardique aura comme principale conséquence une dysfonction ventriculaire post cardiectomie (DVPC) (13). Cette complication s'explique par le phénomène d'ischémie-reperfusion. Il se caractérise par l'association des lésions induites par l'arrêt de l'oxygénation des cellules myocardiques, des lésions causées par les radicaux libres et de l'inflammation générée lors de la restauration de cet oxygénation (14). La DVPC s'accompagne

d'un syndrome de bas débit cardiaque (LCOS) définit comme une diminution de l'index cardiaque en dessous de 2L/min/m<sup>2</sup> de surface corporelle et d'une pression artérielle systolique inférieure à 90mmHg. A ceci, s'ajoutent des signes d'hypoperfusion, tels que des extrémités froides, une oligurie, une peau moite, une confusion, une augmentation des lactates et une diminution de la saturation veineuse en oxygène (15). Cette complication peut nécessiter le recours aux agents inotropes, voire à un support mécanique lorsque celle-ci est réfractaire aux inotropes (16).

La Contrepulsion Intra-Aortique (CPIA) reste l'outil le plus accessible comme soutien circulatoire mécanique temporaire chez les patients en chirurgie cardiaque qui développe un bas débit cardiaque postopératoire (17). Cependant, il ne génère qu'une faible hausse du débit cardiaque, limitant son intérêt. Le choc cardiogénique, l'arrêt cardiaque, l'insuffisance respiratoire aigüe sont des complications potentielles après une chirurgie cardiaque avec une élévation du risque de mortalité (17). Il existe également des complications liées à la chirurgie valvulaire mitrale telles que des troubles thrombo-emboliques, l'endocardite ou une insuffisance résiduelle (18). Toutes ces complications peuvent nécessiter la mise en place d'une oxygénation par membrane extra corporelle (ECMO) (17). En chirurgie cardiaque, environ 0.5 à 1% des patients présentent un choc cardiogénique réfractaire nécessitant la mise en place d'un tel support mécanique (19). D'après Condello & al (20), la mise en place d'un support mécanique dans le cadre d'un traitement d'un syndrome cardiogénique dans le décours d'une chirurgie mitrale est de 0.2%.

Il existe des facteurs de risques de DVPC liés au profil du patient (l'âge, l'insuffisance cardiaque préalable, la dysfonction ventriculaire, le diabète, l'insuffisance rénale, l'artériopathie, l'hypertension pulmonaire) et à la procédure chirurgicale (une intervention en urgence, la durée de clampage aortique, une chirurgie combinée) (21).

Le LCOS est une complication grave après une chirurgie cardiaque car elle augmente la morbidité et la mortalité (22). Il existe un intérêt scientifique pour celui-ci afin d'identifier les patients à risque de LCOS mais il n'existe pas de définition uniforme permettant aux cliniciens une comparaison entre les différentes études (23). En effet, il existe dans la littérature pas moins de 262 définitions de LCOS. Une méta-analyse démontre que sur base des différentes définitions utilisées, l'incidence de LCOS varie de 1.5 à 91% chez les adultes (23). Les inotropes (durée d'utilisation ou le Vaso-active-Inotropic Score (VIS) (24)), les assistances mécaniques, la fonction cardiaque via la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) font parties des principales définitions de LCOS rencontrées dans la littérature.

Pour offrir la meilleure protection myocardique, il existe différentes méthodes de cardioprotection : l'hypothermie, le pré conditionnement (ischémique [pré clampage], anesthésique [insufflation d'anesthésiques volatils de type halogénés] ou pharmacologiques), la cardioplégie et le post conditionnement (25).

## **La cardioplégie**

Les premières cardioplégies, des solutions riches en citrate de potassium, furent découvertes simultanément par Lam en 1957 aux Etats-Unis et Melrose en Angleterre (26,27). Après de nombreux essais, celles-ci furent vite abandonnées car apparaissaient des fibrillations ventriculaires avec des lésions ischémiques myocardiques (28), probablement dues à une cytotoxicité potassique provoquant la mort des cellules cardiaques (29).

Aujourd'hui, il existe une multitude de solutions de cardioplégie utilisées dans le monde. Celles-ci se classent en différentes familles : les cardioplégies cristalloïdes ou sanguines, les cardioplégies intra-cellulaires ou extra-cellulaires et les cardioplégies dépolarisantes ou polarisantes. Celles-ci pourront être chaudes (pour le sang) ou froides (30). Dans le cadre du travail, seules les cardioplégies froides seront abordées.

**La solution dite de St. Thomas**, développée par Hearse et Braimbridge à Londres dans les années 70, est une solution de cardioplégie cristalloïde extracellulaire riche en potassium, en magnésium et pauvre en calcium. Elle contient de la procaine qui fait office de stabilisateur membranaire. Elle provoque un arrêt en phase diastolique par dépolarisation membranaire, celle-ci inhibant les canaux sodiques à action rapide. L'inconvénient est qu'elle s'utilise par l'administration de doses répétées toutes les 20 à 40 minutes. (26,31)

**Le Custodiol®** est une solution d'histidine tryptophan-ketoglutarate (HTK) de type cristalloïde intracellulaire utilisée par certains centres pour la préservation d'organes lors de transplantation ou pour la protection myocardique dans la chirurgie cardiaque complexe. Celle-ci présente l'avantage d'être administrée en dose unique offrant une protection myocardique de 120 minutes (32). Cependant, la quantité requise de Custodiol® pour une protection optimale est de 2 litres. Cela provoque une plus grande hémodilution. C'est une solution appauvrie en sodium et en calcium. Cet appauvrissement d'ions abolit ainsi l'ouverture des canaux sodiques et le couplage excitation-contraction des myofilaments. La contraction myocardique est alors inexistante et provoque un arrêt en phase diastolique (33).

D'autres produits y sont ajoutés telles que l'histidine (qui régule l'acidose induite par l'ischémie) (34), le tryptophane ( qui sert de stabilisant de la membrane cellulaire et agit sur sa protection) et le cétoglutarate ( qui sert à augmenter la production d'énergie pendant la reperfusion). Cette solution contient du mannitol pour diminuer l'œdème cellulaire et agit également comme piègeur de radicaux libres. (35)

## Revue de la littérature

Il existe une multitude d'études incluant la cardioplégie de type St. Thomas et le Custodiol® dans le décours de la chirurgie cardiaque en général, mais très peu d'études incluent ces deux cardioplégies dans le décours de la chirurgie mitrale.

Dans le décours de la chirurgie cardiaque, Edelman & al en 2013 (36), ont réalisé une revue systématique incluant 14 études. Ces études portaient toutes sur l'utilisation de la cardioprotection de type St. Thomas ou du Custodiol®. Parmi celles-ci, cinq ont étudié les créatinine kinase (CK) moyenne ou les troponines I. Il n'y avait pas de différence significative dans les moyennes pour les CK et les troponines I des deux groupes.

Dans cette même revue systématique, sept études ont étudié le besoin d'inotropes ou l'apparition d'un syndrome de bas débit cardiaque. Le taux d'inotropes/syndrome de bas débit cardiaque ne différait pas entre les groupes (Custodiol 15.0% versus cardioplégie St. Thomas 12.7%, RR 1.33, IC à 95% 0.86-2.05, p-Value=0.20). L'hétérogénéité des résultats entre les études limite l'interprétation.

Une seule étude a rapporté une incidence significativement plus faible de besoin d'inotropes dans le groupe Custodiol (37). Le recours aux inotropes concerne 40% des patients dans le groupe St. Thomas versus 7% dans le groupe Custodiol (p-Value=0.03). Cependant lors de l'analyse multivarié, le traitement inotrope n'était plus impacté de manière significative par le type de cardioplégie. Cette même étude a pu démontrer une durée de séjour en soins intensifs diminuée de manière significative dans le groupe Custodiol (5.8+/-6.7 versus 9.7+/-9.3, p-Value=0.037).

Dans le décours d'une chirurgie mitrale par thoracotomie, Mork & al ont étudié l'impact de la cardioplégie au Custodiol® versus la cardioplégie de St Thomas (38). Seule la créatine kinase (CK) (médiane respectivement : 1370 versus 1152 U/L p-Value= 0.037) est significativement impactée par le type de cardioplégie, et ce, en faveur de la cardioplégie de type St. Thomas. La Créatine Kinase Myocardial Bande (CK-MB), la fraction d'éjection, la mortalité et la survenue d'événements cardiaques majeures (Major Adverse Cardiac Events (MACE)) ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Les temps de clampage et la pathologie mitrale étaient homogènes entre les groupes. Le constat fut identique pour De Haan & al, qui ont étudié l'impact des deux types de cardioplégie dans le cadre d'une chirurgie valvulaire combinée à des pontages coronaires (39). Une différence significative a été observée pour les CK en faveur de la cardioplégie de type St. Thomas (médiane : 839 versus 669 U/L p-Value=0.023). Concernant les complications postopératoires, la mortalité et les besoins d'inotropes, aucune différence significative ne fut mise en évidence. A l'aide d'une régression linéaire, les auteurs ont en revanche démontré que les CK-MB en postopératoire étaient directement corrélés au temps de clampage. Le temps de clampage entre les deux groupes était différent de manière statistiquement significative (125 minutes pour le groupe Custodiol contre 93 minutes dans le groupe St. Thomas, p-Value<0.0001). Malgré cette



différence et la corrélation entre le temps de clampage et la présence de CK-MB, ceux-ci ne différaient pas de manière statistiquement significative entre les deux groupes.

Il n'existe pas d'études qui démontrent réellement l'avantage d'un type spécifique de cardioplégie. Actuellement, le choix du type de cardioplégie est principalement guidé par le contexte chirurgical et surtout en fonction du temps de clampage aortique estimé (32).

L'objectif de cette étude est de comparer rétrospectivement l'efficacité du Custodiol® par rapport à un autre type de cardioplégie (St. Thomas) utilisé dans le contexte d'une chirurgie mitrale via un abord par thoracotomie ou sternotomie dans le centre Hospitalier Universitaire de Liège.

## **2. Question de recherche**

### **Question de recherche**

Quel est l'impact de l'utilisation du Custodiol® comparé à la cardioplégie St. Thomas, en termes d'efficacité de protection myocardique chez les patients opérés de la valvule mitrale au CHU de Liège ?

### **Objectif principal**

1. Comparer rétrospectivement l'efficacité du Custodiol® à une méthode standard de cardioprotection (la cardioplégie St. Thomas) au sein du CHU de Liège. Cette comparaison se concentre sur l'apparition d'une dysfonction ventriculaire entraînant un syndrome de bas débit cardiaque défini par la nécessité de mise en place d'un support inotrope pour une durée supérieure à 24 heures avec ou sans assistance mécanique.

### **Objectifs secondaires**

1. Comparer l'efficacité du Custodiol® en termes d'élévation des biomarqueurs cardiaques (Créatine Phosphokinase (CPK), CK-MB) et Troponines)
2. Comparer la nécessité d'une transfusion sanguine postopératoire.

### **Hypothèses**

1. Les patients recevant de la cardioplégie Custodiol® présentent un moindre besoin d'inotropes, un soutien circulatoire par assistance mécanique plus faible et une fraction d'éjection gauche postopératoire plus élevée que les patients recevant de la cardioplégie de St. Thomas.
2. Les patients recevant de la cardioplégie Custodiol® présentent des niveaux de biomarqueurs moins élevés que les patients recevant de la cardioplégie de St. Thomas.
3. Les patients recevant de la cardioplégie Custodiol® présentent un besoin de transfusion sanguine peropératoire plus élevés que les patients recevant de la cardioplégie de St. Thomas.

### **3. Matériel et méthode**

#### **Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portée sur la chirurgie de la valvule mitrale au CHU de Liège, Sart-Tilman.

#### **Population étudiée et type d'échantillonnage**

La population étudiée est constituée de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de la valvule mitrale au CHU de Liège durant la période comprise entre le 01 janvier 2017 et le 31 décembre 2021.

Pour éviter des biais de sélection et afin de mieux définir notre population étudiée pour permettre de répondre à la question de recherche, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués.

Critères d'inclusion :

- Tous patients ayant subi une intervention sur la valvule mitrale avec circulation extracorporelle entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2021.
- Âge égal ou supérieur à 18 ans.

Critères d'exclusion :

- Utilisation d'une cardioplégie autre que la ST. Thomas ou Custodiol®.
- Les patients opérés en urgence.
- Les patients ayant déjà eu préalablement une chirurgie cardiaque (Redux).
- Les patients opérés d'une chirurgie combinée.

#### **Paramètres étudiés et outils de la collecte des données**

La collecte des données est réalisée à partir du dossier médical informatisé (Omnipro®) et recensé dans une base de données propre au service de chirurgie cardiaque au CHU de Liège (FileMaker®). Ces données seront ensuite extraites sous format Excel pour réaliser les tests statistiques à l'aide du logiciel R (4.1.1).

Les données récoltées sont classées en trois catégories ; préopératoires, peropératoires et postopératoires.

### **Données préopératoires :**

- Démographiques : l'âge (années), le poids (Kg), la taille (Cm), le BMI (Kg/m<sup>2</sup>), le genre.
- Les antécédents du patient : dialyse, artériopathie, hypertension artérielle (HTA), bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), endocardite, NYHA\*, angor de repos, fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), infarctus du myocarde endéans les 90 jours, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), antécédents d'accidents ischémiques transitoires (AIT), antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou emboliques.
- Biologie préopératoire : hémoglobine et créatinine.  
Ces données seront récoltées sur la biologie la plus récente en préopératoire.

\*NYHA : Classification de dyspnée du New York Heart Association : évaluation de la dyspnée du patient (1 à 4). (40)

Ces données préopératoires permettront d'analyser les différents profils des patients, avec leurs facteurs de comorbidités, leurs pathologies associées et ainsi évaluer le risque opératoire lié à la chirurgie cardiaque grâce à un score : L'Euro SCORE II. L'Euro Score II calcule le risque de mortalité à 30 jours postopératoires qui met en lien les facteurs de risques préopératoires (41).

### **Données peropératoires :**

- L'abord requis pour réaliser l'intervention (Sternotomie versus Thoracotomie droite).
- Type de cardioplégie utilisée (St. Thomas versus Custodiol®). (Explication de l'utilisation voir annexe 3)
- Durées de CEC et du clampage aortique (minutes).
- Température minimale atteinte (°C). (Données récoltées via un thermomètre rectal).
- Utilisation d'halogéné durant la CEC.
- Niveau d'hémodilution (g/dl). (Hémoglobine nadir per CEC).
- Transfusion de produits sanguins per CEC.
- Epuration extra rénale (EER).

### **Données postopératoires :**

- L'hémodynamique : nécessité ou non d'un traitement inotrope ou vasopresseur durant la période postopératoire (durée en heures du traitement et récolte de la dose maximale administrée).
- Nécessité de la mise en place d'une assistance circulatoire (ECMO/CPIA)
- Pics sériques de CPK-MB et des troponines durant la période postopératoire immédiate. (Données récoltées lors des premières biologies sur une période de maximum 24 heures).
- Evaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche par la méthode de Simpson lors de l'échographie cardiaque de contrôle en postopératoire (généralement à J5-J6).

Le critère de jugement principal, le LCOS, a été défini comme la nécessité d'un support inotrope pendant au moins 24 heures postopératoires avec ou non un soutien circulatoire par assistance mécanique. Les patients qui ont reçu uniquement de la noradrénaline, n'ont pas été considérés comme ayant un LCOS postopératoire.

Le Score Inotrope (IS) a été calculé sur base du Vasoplegic Inotrope Score (VIS) sans y inclure la vasoplégie traitée par la noradrénaline (24).

### **Organisation de la collecte des données**

La collecte de données se base sur le dossier médical informatisé et les fichiers Excel du service de perfusion. Ces derniers sont recensés dans une base de données propre au service de chirurgie cardiaque au CHU de Liège (FileMaker) protégé par mot de passe. Elles sont ensuite extraites sous format Excel de façon anonymes.

## Planification de l'étude et de la collecte des données

Tâches	Année 2021				Année 2022												Année 2023																		
	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S										
Question de recherche et rédaction du protocole			←————→																																
Comité éthique					↔																														
Validation du sujet								↔																											
Collecte des données											←————→																								
Analyses statistiques																		↔																	
Interprétation des résultats																			↔																
Discussion/Conclusion/Limites et biais																					↔														

FIGURE 1 : DIAGRAMME DE GANT REPRÉSENTANT LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU MÉMOIRE

## Traitement des données et méthode d'analyse

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (4.1.1). La normalité de toutes les variables est vérifiée au moyen de l'histogramme, la différence moyenne-médiane, du Q-Qplot et du test Shapiro-Wilk. Les premières statistiques établies sont réalisées pour établir le profil des sujets de l'étude. Les résultats obtenus des variables quantitatives seront donnés par la moyenne +/- écart type pour les données qui suivent une loi normale et dans le cas contraire, en médiane [P25-P75]. Pour les variables correspondant à des fréquences, les résultats seront rapportés sous forme de fréquences et de proportions (n (%)).

Le taux de significativité a été établi à  $\alpha=0.05$ .

Les analyses univariées comparent toutes les variables dans les différents groupes établis. Les caractéristiques des patients seront comparées entre les groupes en utilisant le test T de student, le test de Mann-Withney pour les variables quantitatives. Le test du chi-carré et le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives.

Les données de types « durées » ont été analysées en utilisant les courbes de Kaplan-Meier et la comparaison entre les groupes s'est faite grâce au Log rank Test.

Des régressions logistiques ont été réalisées pour modéliser le risque de développer un syndrome de bas débit cardiaque et le recours à la noradrénaline. Des régressions multiples ont été réalisées pour les dosages CPKMB et le score inotrope. Ces analyses multivariées

incluent l'ensemble des variables qui sont revenues significatives ( $p\text{-Value}<0.05$ ) et les variables qui ressortent significatives dans la littérature.

### **Contrôle de qualité**

Afin d'éviter des erreurs aberrantes d'encodage, des seuils ont été préétablis lors de l'encodage des valeurs.

De plus, des tests statistiques et des graphiques ont été réalisés en premier lieu, afin de vérifier l'absence de données aberrantes. Ces dernières ont été revérifiées à travers le dossier du patient.

### **Considération éthique**

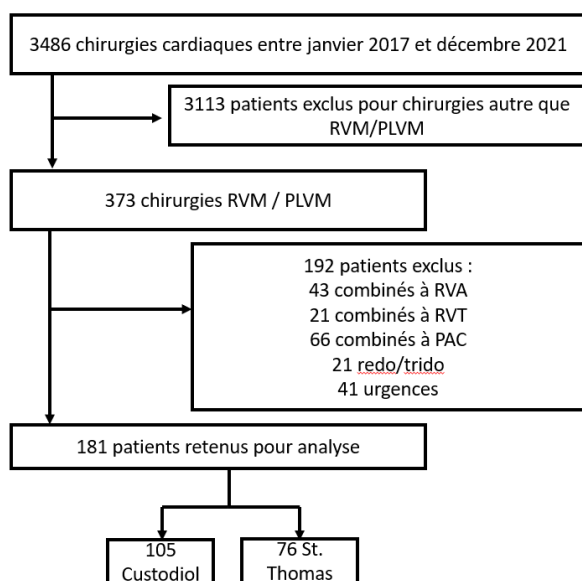
C'est une étude rétrospective qui ne pose pas de problème éthique. Les données sont collectées anonymement. Aucun lien ne peut être établi entre l'identité des patients et les données encodées. L'identité du patient a été convertie en un numéro d'inclusion dans l'étude. Le consentement des patients n'a pas été demandé vu le caractère rétrospectif.

Une demande au comité d'éthique Hospitalo-Facultaire a été soumise et un avis favorable a été rendu. (Annexe 4)

## 4. Résultats

### Population étudiée

Après récolte et analyse des données, 373 patients ont bénéficié d'une chirurgie mitrale entre janvier 2017 et décembre 2021. Parmi ceux-ci, 181 patients (48.5%) ont été retenus après confrontation des critères d'exclusion pour nos analyses statistiques. Sur les 181 patients retenus, 105 des patients (58%) ont reçu du Custodiol® contre 76 (42%) ont reçu de la cardioplogie de type St. Thomas.



RVM : REMPLACEMENT VALVULE MITRALE  
PLVM : PLASTIE DE LA VALVULE MITRALE  
RVA : REMPLACEMENT DE LA VALVULE AORTIQUE  
RVT : REMPLACEMENT DE LA VALVULE TRICUSPIDE  
PAC : PONTAGE AORTO-CORONARIEN

FIGURE 2 : DIAGRAMME DE FLUX REPRÉSENTANT LE PROCESSUS D'INCLUSION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE

L'âge global est en moyenne de 64.2 années. Le BMI est de 25.8 Kg/m<sup>2</sup>. Nous pouvons observer la présence de plusieurs comorbidités dans notre population telles que l'hypertension artérielle présente chez un peu plus d'un patient sur deux, l'hypertension artérielle pulmonaire (modérée à sévère) présente chez trois patients sur quatre. La totalité des patients présentent une dyspnée préopératoire de grade II ou plus du score NYHA. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes concernant la présence de ces comorbidités (p-Value>0.05).

La maladie valvulaire mitrale la plus couramment rencontrée est l'insuffisance par rapport à la sténose (88.4% versus 11.6%). En peropératoire, l'intervention chirurgicale la plus souvent réalisée est la plastie valvulaire (65.2%) par rapport à un remplacement valvulaire mitral (34.2%). Aucune de ces deux variables n'ont montré de différences statistiquement significatives entre les deux groupes (p-Value>0.05).



Le tableau 1 expose les caractéristiques démographiques de la population opérée d'une pathologie mitrale au CHU de Liège en fonction de la cardioplégie reçue. Une partie des variables y sont présentes (l'entièreté des variables se trouvent dans le tableau présent en annexe 5).

Le genre masculin est prépondérant dans le groupe Custodiol où l'on dénombre 68 hommes (64.8%) contre 32 (42.1%) dans le groupe St. Thomas ( $p$ -Value=0.0025). Septante-six patients (72.4%) présentent une fraction d'éjection préopératoire normale et 29 des patients (27.6%) présentent une altération de la FEVG dans le groupe Custodiol. Dans le groupe St. Thomas, 61 patients (90.3%) présentent une FEVG normale et 15 patients (19.7%) ont une FEVG altérée ( $p$ -Value=0.06).

Le Custodiol® est principalement utilisé lors de chirurgie par abord minimal invasif avec 93 patients (51.4%) opérés par mini-thoracotomie contre 12 (6.6%) opérés par sternotomie ( $p$ -Value<0.0001).

Les temps de CEC sont significativement plus élevés dans le groupe Custodiol que dans le groupe St. Thomas avec une moyenne de 138.5 minutes dans le premier groupe contre 75.5 minutes dans le second groupe ( $p$ -Value<0.0001). Même constat pour les temps de clampage avec une moyenne 95.5 minutes dans le groupe Custodiol contre 75.5 minutes dans le second groupe ( $p$ -Value<0.0001).

L'hémofiltration est réalisée pour 58% des patients ayant reçu du Custodiol® contre 10.5% des patients ayant reçu de la cardioplégie St. Thomas ( $p$ -Value<0.0001).

**Tableau 1 : Statistique descriptive des sujets de l'étude (N=181)**

	<b>Custodiol (N=105)</b>	<b>St. Thomas (N=76)</b>	<b>p-Value</b>
<b>Âge (années)</b>	64,5 ± 12,0	63,7 ± 11,8	0,65
<b>Genre (Homme) (%)</b>	68 (64,8)	32 (42,1)	<b>0,0025*</b>
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,1 ± 4,10	25,5 ± 5,30	0,45
<b>FEVG préopératoire (%)</b>			<b>0,06**</b>
Bonne (>50%)	76 (72,4)	61 (90,3)	
Modérée (31-50%)	29 (27,6)	13 (17,1)	
Pauvre (20-30%)	0 (0,00)	2 (2,60)	
<b>HTA<sup>2</sup></b>	67 (63,8)	41 (53,90)	0,18
<b>Diabète préopératoire<sup>2</sup></b>	9 (8,60)	10 (13,20)	0,48
<b>AIT / AVC<sup>2</sup></b>	1 (0,95)	4 (5,30)	0,16
<b>Artériopathie non-cardiaque<sup>2</sup></b>	7 (6,70)	5 (6,60)	0,98
<b>HTAP<sup>2</sup> (&gt;55mmHg)</b>	14 (13,3)	8 (10,5)	0,7
<b>Maladie pulmonaire<sup>2</sup></b>	9 (8,60)	6 (7,90)	0,87
<b>Mobilité pauvre<sup>2</sup></b>	4 (3,80)	6 (7,90)	0,5
<b>NYHA</b>			0,57
I	2 (1,90)	1 (1,30)	
II	65 (61,9)	53 (79,7)	
III	38 (36,2)	22 (28,9)	
<b>Euroscore II (%)</b>	1,21 [0,91-1,91]	1,44 [1,04-2,13]	0,21
<b>Hémoglobine préopératoire (g/dl)</b>	13,86 ± 1,65	13,83 ± 1,41	0,9
<b>Créatinine préopératoire (mg/L)</b>	9,20 [8,10-11,1]	9,50 [8,28-11,4]	0,85
<b>Pathologie valve (Insuffisance)</b>	95 (90,5)	65 (95,5)	0,3
<b>Geste opératoire (Plastie)</b>	70 (66,7)	48 (63,2)	0,62
<b>Incision (Thoracotomie)</b>	93 (88,6)	6 (7,90)	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>CEC (Minutes)</b>	138,5 ± 27,2	99,3 ± 22,8	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Clampage (Minutes)</b>	95,5 ± 21,1	75,5 ± 16,4	<b>&lt;0,0001*</b>

<sup>2</sup> Présence de l'antécédent en préopératoire \* valeur significative (p-Value<0,05) \*\* Valeurs marquant une tendance (p-Value<0.10)

Nombres de sujets (pourcentage)

Médiane [P25-P75]

Moyenne ± Ecart-type

**Hypothèse 1 :** Les patients recevant de la cardioplégie Custodiol® présentent un moindre besoin d'inotropes, un soutien circulatoire par assistance mécanique plus faible et une fraction d'éjection gauche postopératoire plus élevée que les patients recevant de la cardioplégie de St. Thomas :

La figure 3 montre une courbe de Kaplan-Meier de la durée globale d'inotrope en fonction de la cardioplégie.

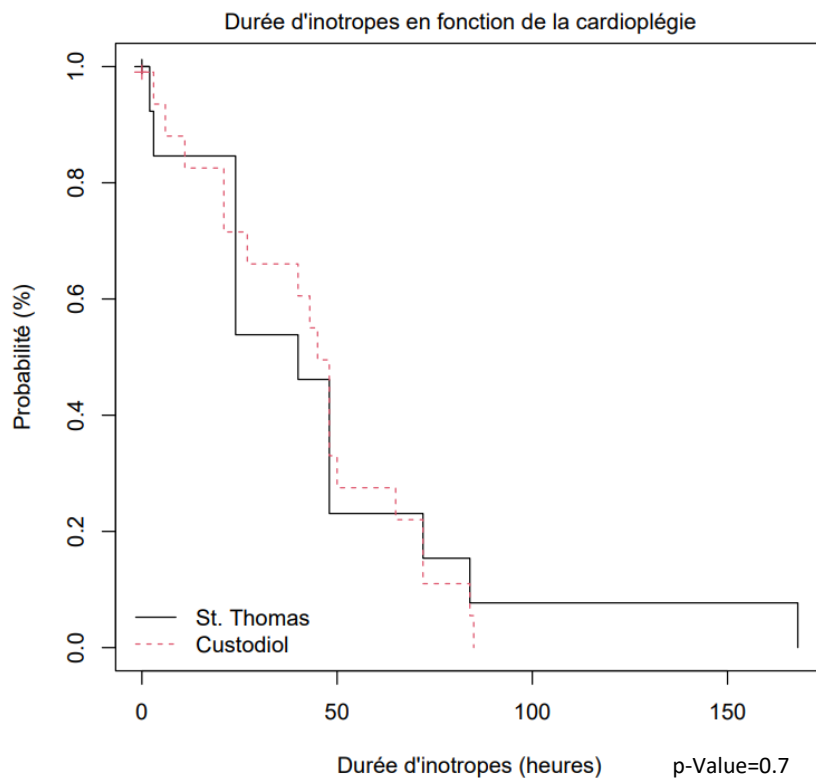


FIGURE 3 : DURÉE D'INOTROPES EN FONCTION DE LA CARDIOPLÉGIE.

Parmi ces 181 patients inclus, 20 patients (11%) ont présenté un syndrome de bas débit dans le décours postopératoire de chirurgie valvulaire mitrale. Dans ce groupe de patient, le Custodiol® est utilisé dans 65% des cas contre 57.1% lorsqu'il n'y a pas de bas débit. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p-Value=0.5).

Les analyses univariées et multivariées entre les facteurs de risque établis et l'apparition du syndrome de bas débit cardiaque sont présentées dans le tableau 2.

Toutes les comparaisons des variables préopératoires et opératoires en fonction de la présence ou non d'un LCOS se trouvent dans des tableaux en annexe 6 et 7.

Tableau 2 : Probabilité de développer un LCOS en postopératoire						
Variables	Univarié			Multivarié		
	Odds Ratio	IC 95%	p-Value	Odds Ratio	IC 95%	p-Value
Âge (années)	1,002	0,96-1,04	0,91	NA	NA	NA
Genre (Homme)	0,99	0,39-2,58	0,98	NA	NA	NA
FEVG Préopératoire (Altérée (≤50%))	3,74	1,42-9,83	<b>0,0068*</b>	7,94	2,47-29,02	<b>0,0008*</b>
HTAP (>55mmHg)	3,88	1,24-11,24	<b>0,014*</b>	5,19	1,21-22,57	<b>0,025*</b>
Maladie Pulmonaire (Oui)	1,26	0,19-5,08	0,77	NA	NA	NA
NYHA (III versus I-II)	3,53	1,37-9,54	<b>0,0097*</b>	3,39	1,14-10,63	<b>0,03*</b>
Créatinine Préopératoire	1,022	0,93-1,09	0,54	NA	NA	NA
Euroscore II	1,14	0,89-1,43	0,30	NA	NA	NA
Temps de clampage	1,033	1,014-1,055	<b>0,00091*</b>	1,04	1,02-1,07	<b>0,0006*</b>
Geste opératoire (Plastie)	0,49	0,19-1,27	0,14	NA	NA	NA
Cardioplégie (Custodiol®)	1,39	0,54-3,88	0,50	0,33	0,08-1,23	<b>0,10**</b>

\* Valeur significative (p-Value<0,05) \*\* Valeurs marquant une tendance (p-Value<0,10) LogLik = -62.91 P-val<0.0001

Le calcul du score inotrope en postopératoire revient légèrement supérieur dans le groupe Custodiol par rapport au groupe St. Thomas (7.5 [5-10] versus 6.18 [4.91-10.96] µg/Kg/min). Sans différence statistiquement significative (p-Value=0.88).

Afin de savoir si la cardioplégie pouvait influencer le score inotrope, une régression multiple a été réalisée (Annexe 8). La variable qui explique le mieux le score inotrope est le temps de clampage (à elle seule, cette variable explique la variation de ce score à 12% (R<sup>2</sup>=0.12)). Plus le temps de clampage est élevé plus le score inotrope sera élevé (Score inotrope augmente de 0.12µg/Kg/min par minute de clampage). Le geste chirurgical et le choix de l'abord chirurgical impactent significativement le score inotrope (p-Value=0.01). On ne remarque aucun impact de la cardioplégie (P>0.05).

La répartition de la fraction d'éjection ventriculaire gauche postopératoire, évaluée par la méthode de Simpson et l'incidence des assistances mécaniques sont présentées dans le tableau 3. Il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à ces répartitions en fonction de la cardioplégie reçue.

	Custodiol (N=105)	St. Thomas (N=76)	p-value
<b>FEVG Postopératoire</b>			0,41
<b>Bonne (&gt;50%)</b>	60 (57,1)	50 (66,7)	
<b>Modérée (31-50%)</b>	40 (38,1)	22 (29,3)	
<b>Pauvre (20-30%)</b>	5 (4,8)	3 (4,0)	
<b>ECMO</b>	0 (0,00)	1 (1,30)	0,42
<b>CPIA</b>	0 (0,00)	1 (1,30)	0,42

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche  
 ECMO : ExtraCorporelle Membrane Oxygenation  
 CPIA : ContrePulsion Intra-Aortique  
 Nombre de sujets (%)

Septante-quatre patients (40.9%) ont nécessité un support vasopresseur par noradrénaline. Cette variable est utilisée pour quantifier la vasoplégie. Ce support serait plus souvent utilisé dans le groupe Custodiol que dans le groupe St. Thomas (49 patients dans le groupe Custodiol versus 25 patients dans le groupe St. Thomas (p-Value=0.063)). Au point de vue de l'importance du support de noradrénaline évalué par le dosage en µg/Kg/min, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (médiane dans le groupe Custodiol : 0.09 [0.07-0.13] versus médiane dans le groupe St. Thomas : 0.10 [0.09-0.16], p-Value=0.2).

Pour évaluer l'utilisation de la noradrénaline entre les deux groupes, une analyse multivariée a été réalisée sur la probabilité d'un recours à la noradrénaline (Tableau 4). Les hommes sont moins prédisposés à l'utilisation de la noradrénaline que les femmes.

Variables	Univarié			Multivarié		
	Odds Ratio	IC 95%	p-Value	Odds Ratio	IC 95%	p-Value
<b>Genre (Homme)</b>	0,44	0,24-0,80	<b>0,0074*</b>	0,32	0,16-0,62	<b>0,001*</b>
<b>Incision (Thoracotomie)</b>	0,96	0,53-1,74	0,89	NA	NA	NA
<b>T° minimal</b>	0,97	0,84-1,11	0,64	NA	NA	NA
<b>Temps de CEC</b>	1,009	0,99-1,02	<b>0,075**</b>	1,01	1,00-1,02	<b>0,10**</b>
<b>Hémofiltration (Oui)</b>	1,08	0,58-1,98	0,81	NA	NA	NA
<b>Concentré érythrocytaire (Oui)</b>	3,62	0,97-17,26	<b>0,069**</b>	2,65	0,66-13,3	0,19
<b>Cardioplégie (Custodiol®)</b>	1,79	0,97-3,33	<b>0,06**</b>	1,51	1,0005-1,002	0,32

IC 95 : Intervalle de confiance à 95%

LogLik : -122,43/p-Value Test =0,0008\*

**Hypothèse 2 : Les patients recevant de la cardioplégie Custodiol® présentent des niveaux de biomarqueurs moins élevés que les patients recevant de la cardioplégie de St. Thomas.**

Du point de vue des biomarqueurs, il existe une différence significative entre le groupe Custodiol par rapport au groupe St. Thomas concernant le taux de CPK-MB postopératoire (p-Value <0.0001). La médiane est plus élevée dans le groupe Custodiol (40.8) que dans le groupe St. Thomas (32.1).

Une analyse univariée présentée dans le tableau 5 démontre que des temps de CEC et de clampage allongés augmentent le taux de CPK-MB.

En ce qui concerne les troponines, la médiane des troponines I est de 4604 [2595.4-7545.2] pour le groupe St. Thomas contre 4115.1 [2896-7937] dans le groupe Custodiol. Celle des troponines T est de 656 [485-1038] dans le groupe St. Thomas contre 630 [456.5-1657.5] dans le groupe Custodiol. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p-Value=0.98 pour les deux comparaisons).

Variables	Coef ± SE	p-Value
Genre (Homme)	-7,55 ± 7,19	0,3
Incision (Thoracotomie)	-8,85 ± 7,18	0,22
Temps CEC	0,37 ± 0,11	<b>0,00082*</b>
Temps de clampage	0,58 ± 0,16	<b>0,00038*</b>
Cardioplégie (Custodiol®)	12,4 ± 7,21	<b>0,0866**</b>

Coefficient ± Erreur standard

\* Valeur significative (p-Value<0,05)

\*\* Valeur marquant une tendance (p-Value<0,10)

**Hypothèse 3 : Les patients recevant de la cardioplégie Custodiol® présentent un besoin de transfusion sanguine peropératoire plus élevés que les patients recevant de la cardioplégie de St. Thomas.**

Un total de 10 patients (5.5%) a bénéficié d'une transfusion sanguine peropératoire. Le type de cardioplégie utilisé impact significativement le besoin transfusionnel. Le tableau 6 représente l'ensemble des variables concernant l'hémodilution par rapport à la cardioplégie reçue.

Variables	Custodiol (N=105)	St. Thomas (N=76)	p-Value
Hémoglobine Départ (g/dl)	12,95 ± 1,46	12,86 ± 1,49	0,61
Hémoglobine Nadir (g/dl)	8,93 ± 1,60	9,16 ± 1,70	0,36
Hémoglobine Fin (g/dl)	10,19 ± 1,46	9,88 ± 1,57	0,19
Hémofiltration	61 (58,1)	8 (10,5)	<0,0001*
Concentré érythrocytaire SOP	9 (8,6)	1 (1,3)	0,035*

\* valeur significative (p-Value<0,05)

CEC : Circulation extracorporelle

SOP : Salle d'opération

Nombre de sujets (%)

Moyenne ± écart type

## **5. Discussion**

### **Résultats préopératoires et opératoires**

Il existe de nombreuses cardioplégies utilisées en chirurgie cardiaque afin de fournir une protection myocardique adéquate. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'études formelles prônant un type de cardioplégie. La variété des caractéristiques démographiques, de pathologies et de techniques chirurgicales d'une population à l'autre rend la comparaison, l'interprétation et la transposition des résultats d'études à d'autres populations, souvent difficile.

Des résultats obtenus lors de la comparaison des deux groupes de cardioplégies, nous pouvons remarquer que la moyenne d'âge des patients opérés cardiaques est quasi identique entre les groupes. Une moyenne de 64 ans est comparable à d'autres études réalisées comme décrit dans les études de Mork & al ou De haan & al, où ils comparaient différentes cardioplégies (38,39). En ce qui concerne nos antécédents relevés, même si l'incidence de certains est plus élevée dans le groupe Custodiol (HTAP modérée, BPCO, dyspnée sévère NYHA, FEVG altérée), les groupes sont finalement de nature homogène du point de vue de ceux-ci. Cependant on peut remarquer une tendance à avoir une FEVG altérée dans le groupe Custodiol (p-Value<0.10). En termes de démographie, seul le genre est différent de manière significative dans notre collectif.

En termes de variables peropératoires, il y a une homogénéité du point de vue de la pathologie mitrale (insuffisance/sténose) ainsi que le traitement chirurgical réalisé (plastie/remplacement). Cependant, l'abord chirurgical utilisé, l'hypothermie modérée, les temps de CEC et de clampage et le taux d'hémodilution sont statistiquement liés au type de cardioplégie.

Lors de la sternotomie, il est d'usage d'utiliser une cardioplégie de type St. Thomas contrairement à la thoracotomie où les gestes sont moins aisés. Comme le démontre Sündermann & al et Lebon & al (11,42), il y a une association entre les temps de clampage et CEC et l'abord de type thoracotomie. Cette association se révèle présente dans notre étude.

Le pouvoir hyperkaliémiant et hémodiluant du Custodiol® fait qu'une technique d'hémodilution est habituellement utilisé lorsque celui-ci est administré.



## **Syndrome de bas débit cardiaque**

Dans la population étudiée, 31 patients (17.1%) ont eu recours à des inotropes. Parmi ceux-ci, 20 patients (11%) ont vu la durée de leur support supérieur à 24 heures avec ou non une assistance mécanique de type CPIA ou ECMO. D'après la définition utilisée dans cette étude, l'incidence de LCOS est de 11% dans notre centre ce qui est comparable à une étude antérieure qui avait une incidence de 9.1% (22).

Une méta-analyse démontre que sur base des différentes définitions utilisées, l'incidence de LCOS varie de 1.5 à 91% chez les adultes (23).

Chaque étude possède sa propre définition, le tout est de savoir quand est ce que la diminution du débit cardiaque devient critique et nécessite un support inotrope pour traiter l'hypoxie tissulaire. Notre étude peut sous-estimer l'incidence de LCOS car selon certaines définitions, l'incidence de LCOS peut se baser sur une durée inotropique de 12 heures.

De cette étude ressort qu'il n'y a pas d'impact de la cardioplégie sur le développement de LCOS en postopératoire (12.4% dans le groupe Custodiol contre 9.2% dans le groupe St. Thomas, p-Value=0.50). Même si la durée médiane d'un support inotrope est plus importante dans le groupe Custodiol, la différence n'est pas statistiquement significative.

Dans notre analyse multivariée, les variables exerçant une influence significative sur la survenue de LCOS sont : La fraction d'éjection préopératoire diminuée, la présence d'une dyspnée préopératoire, les temps de CEC et de clampage élevés et la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire. Ce sont des facteurs de risque de développement de LCOS avec un Odds Ratio >1. Lomivorotov & al en 2017, présentent des résultats similaires concernant la physiopathologie, le diagnostic, la prévention et le traitement de LCOS après chirurgie cardiaque (43).

Dans les travaux de Edelman & al (36), ils ne retrouvent pas de lien entre le choix de cardioplégie et le LCOS. Cependant, une certaine tendance protectrice contre le LCOS du Custodiol® peut tout de même être soulignée dans notre modèle (Odds Ratio <1, p-Value=0.10). Cet effet protecteur du Custodiol® de notre modèle aurait pu être confirmé ou infirmé si la taille de la population avait été plus grande.

D'après Rao & al (22), les femmes ont plus de chance de développer un LCOS (16% versus 7% chez les hommes) (p-Value <0.05). Le groupe Custodiol se composait majoritairement d'hommes contrairement au groupe St. Thomas. Ce biais pourrait rendre le groupe St. Thomas plus à risque de LCOS.

Unsworth & al (44) démontrent qu'à l'ouverture du péricarde, il y a une perte de vitesse du grand axe ventriculaire droit. Ils concluent leur étude en supposant que la diminution de cet axe serait dû à l'incision du péricarde et non à la CEC. Lors d'une chirurgie cardiaque par thoracotomie, la conservation du péricarde protégerait alors le ventricule droit et dans une moindre mesure, le ventricule gauche. Le type de défaillance n'a pas été mesuré dans notre étude. Cependant il aurait été intéressant de démontrer si le LCOS engendré provenait d'une mauvaise protection myocardique ou du type d'incision pratiqué. Dans notre étude, cette fonction du péricarde pourrait constituer un biais car le Custodiol® est plus fréquemment associé aux thoracotomies où le péricarde est préservé.

De plus le protocole d'utilisation du Custodiol® préconise de réaliser l'intervention en hypothermie modérée (32°C). Or, d'après Du & al qui étudie la chirurgie cardiaque congénitale, l'hypothermie modérée augmente significativement l'incidence de LCOS en postopératoire (45). Toutefois, il n'y a pas de preuves des effets de l'hypothermie sur la protection des organes lors d'une chirurgie cardiaque sans arrêt circulatoire (46). Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative en termes de température entre nos groupes LCOS et No LCOS (p-Value=0.31).

Le score inotrope s'est révélé impacté par le temps de clamage, le temps de CEC, le geste chirurgical ainsi que l'abord chirurgical. Trois variables sur les quatre avaient une différence statistiquement significative entre les groupes de cardioplégies. Ces mêmes observations sont réalisées dans la littérature où l'étude de Baysal & al montre que le score inotrope est impacté par les caractéristiques du patient mais également les temps de CEC et de clamage (47). Cependant l'impact de la cardioplégie dans ce même modèle ne se montre pas statistiquement significatif. Même s'il se révèle plus élevé dans le groupe Custodiol. Sur base de notre modèle multivarié, nous pensons que l'incidence de LCOS est plus liée aux caractéristiques qui nous poussent à utiliser le Custodiol® qu'au type de protection lui-même.

Careaga & al (37) montrent que lorsque la fraction d'éjection, les temps de CEC et de clamage sont similaires entre les groupes de cardioplégie, il y a une utilisation plus importante d'inotropes dans le groupe St. Thomas par rapport au groupe Custodiol. Six patients (40%) se sont vu administrer des inotropes dans le groupe St. Thomas contre 1 patient (6.7%) dans le groupe Custodiol. Les différences statistiquement significatives en termes de temps de CEC et de clamage entre nos groupes biaisent probablement nos résultats.

En ce qui concerne les assistances mécaniques, dans notre population, 2 patients ont eu recours à un tel dispositif. Dans le groupe St. Thomas, on dénombre une CPIA et une ECMO. Aucun support mécanique n'a été placé dans le groupe Custodiol. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative dû au faible effectif de notre étude. Ces résultats sont similaires à la revue systématique réalisée en 2013 (36). Bonacchi & al (48) montre que les assistances mécaniques type ECMO après une chirurgie cardiaque sont principalement utilisées lorsqu'on dénombre des facteurs de risque tels que : âge supérieur à 70ans, le genre féminin, le diabète insulino-dépendant, HTAP sévère et des temps de clamage supérieur à

150minutes. Dans notre groupe Custodiol, on retrouve des temps de clampage plus élevé. Ce qui pourrait sous-entendre que le Custodiol® aurait une protection myocardique plus importante lorsque des temps de clampages sont élevés étant donné qu'aucunes assistances mécaniques n'ont été utilisées dans ce groupe. De plus d'après ces différents facteurs de risque, le genre féminin est plus important dans le groupe St. Thomas, ce qui rend le groupe St. Thomas plus à risque.

L'incidence de CPIA peut aussi être expliquée par la présence d'une hypothermie topique lors d'une sternotomie ou la cardioplégie St. Thomas est principalement utilisée. En effet, Kadan & al (49) ont montré que la présence de glace sur le cœur pendant la chirurgie est délétère. Ils ont pu observer des arythmies (ventriculaires, auriculaires), des retards de reprises de rythme au déclampage ainsi qu'une incidence de CPIA plus importante dans le groupe ayant reçu une hypothermie topique par rapport aux patients n'ayant pas eu cette hypothermie topique. Ils concluent en disant que l'instauration d'une hypothermie topique par l'adjonction de glace stérile sur le cœur n'aboutirait pas à une protection supplémentaire. Nous n'avons pas de données sur les retards de reprises de rythme peropératoires de nos patients.

Du point de vue de la noradrénaline, il ressort de cette étude que l'utilisation semble plus importante dans le groupe Custodiol. Il y aurait donc une tendance à la vasoplégie lors de l'utilisation du Custodiol®.

Son utilisation peut se justifier par la survenue d'un syndrome vasoplégique post chirurgie cardiaque qui survient chez 9 à 44% des patients (50). Ce syndrome se définit comme une hypotension systémique due à une vasodilatation profonde et à une perte de résistance vasculaire systémique (51).

D'après Ltaief & al (52), les facteurs de risque d'une vasoplégie durant la CEC comprennent l'insuffisance cardiaque avec une faible fraction d'éjection, l'insuffisance rénale, l'utilisation préopératoire d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), le temps de clampage aortique prolongé. Dans notre étude, la noradrénaline est plus utilisée dans le groupe Custodiol. Ce résultat nous semble lié aux observations de Ltaief & al car les temps de clampage aortique sont plus importants dans le groupe Custodiol. Tout comme l'incidence d'une fraction d'éjection altérée plus importante dans le groupe Custodiol. Les autres variables n'ont pas été relevées dans cette étude, nous ne connaissons pas les proportions de patients sous IEC. Cependant toutes les études ne montrent pas que les IEC ont un impact sur la mise en place de noradrénaline en postopératoire (53).

Le temps de CEC peut induire un syndrome vasoplégique à cause d'un contact prolongé avec le circuit de CEC et la libération importante de facteurs pro-inflammatoires comme expliqué par Ltaief & al (52). Il décrit également que le syndrome vasoplégique est plus important chez les patients ayant été opérés en hypothermie modérée (32°Celsius) ce qui est le cas dans notre groupe Custodiol. Il est également montré dans cette étude que le volume de cardioplégie engendrant une plus grande hémodilution aurait également tendance à induire un syndrome

vasoplégique postopératoire. La quantité de Custodiol® administrée est généralement plus importante que la quantité de St. Thomas.

Une méta-analyse de 2019 (54) montre que la transfusion sanguine de concentrés érythrocytaire peut augmenter le risque d'un syndrome vasoplégique. Or dans notre population, la transfusion de concentrés érythrocytaires est plus importante en cas d'utilisation de Custodiol®.

Toutes ces différences viennent peut-être expliquées le besoin plus important de noradrénaline dans le groupe Custodiol.

### **Biomarqueurs**

Dans cette étude, les CPK-MB se révèlent statistiquement différents selon le groupe de cardioplégie. En effet, la médiane des CPK-MB est supérieure dans le groupe Custodiol par rapport au groupe St. Thomas (40.75 versus 32.10, p-Value<0.0001). Cependant d'après De haan & al (39), le taux de CPK-MB serait corrélé au temps de clampage. Une analyse de régression linéaire a été réalisée pour étudier la corrélation entre le temps de clampage et les taux postopératoires de CPK-MB. Plus celui-ci est long, plus le taux de CPK-MB postopératoire est élevé. D'après cette régression, il est facile d'expliquer la différence obtenue entre les deux groupes car le temps de clampage est plus élevé dans le groupe Custodiol.

Nos analyses arrivent aux mêmes conclusions puisqu'en univariée, les temps de CEC et de clampage impactent de manière hautement significative les CPK-MB en postopératoire.

En ce qui concerne les troponines, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes dans notre étude.

Cependant, la méthode d'analyse au laboratoire des troponines a changé durant la période de l'étude, deux types de troponines ont été relevées. Il y a donc eu 72 sujets ou les troponines T ont été relevées et 108 patients ou ce sont les troponines I (une donnée manquante). Ce changement d'analyse amène un biais dans l'étude. De plus, le type des troponines est fortement différente en fonction de la cardioplégie. Les troponines T sont principalement mesurées chez les patients ayant reçu une cardioplégie St. Thomas (15 versus 57 patients), tandis que les troponines I sont principalement mesurées chez les patients ayant reçu une cardioplégie Custodiol® (89 versus 19).

Or, d'après Demmy & al (55), le moment de la mesure des pics de troponines I a toute son importance. En effet, ces pics sont atteints 6 heures après l'intervention. Ces pics sont alors différents de manière statistiquement significatifs entre les deux groupes de cardioplégie. Le groupe Custodiol a un taux de troponine I plus élevé à 6 heures postopératoires que le groupe St. Thomas. Ce taux chute dans les heures qui suivent pour revenir à la normale 10-11 heures après l'intervention. Mork & al viennent conforter cette différence en 2019 mais celle-ci concernait les troponines T (38). Or au CHU, les prélèvements de ces troponines ont été

effectués sur la biologie à l'admission ou à la première biologie du lendemain. Ceci pourrait expliquer l'absence de différence dans notre étude, on serait face à un biais lié au prélèvement.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le taux de créatinines mesuré à J1 et à J7. La différence entre les deux groupes est de 0.25mg/L à J1 et de 0.1mg/L à J7 ce qui est cliniquement non relevant.

### **Besoin en transfusion**

Cette étude montre que le besoin en transfusion de produits sanguins est plus important dans le groupe Custodiol (p-Value=0.035). Néanmoins, il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de nadir d'hémoglobine et d'hémoglobine en fin de CEC. La technique d'hémofiltration est utilisée plus fréquemment lors de l'administration du Custodiol®. Débutée à la fin de l'injection de la cardioplégie, cette technique permet de limiter l'hémodilution. Mongero & al (56) ont étudié la technique d'hémofiltration sur plusieurs cardioplégies. Ils montrent que cette technique apporte une différence significative en termes d'hématocrite pendant la CEC. Ceci pourrait expliquer l'absence d'impact sur le nadir de l'hémoglobine.

De plus, les 10 patients transfusés en peropératoire avaient un taux d'hémoglobine au départ assez faible (moyenne de 11.1g/dl) et un nadir d'hémoglobine moyen de 6.8g/dl. Le faible taux d'hémoglobine de départ est un facteur de risque de transfusion. Comme le montre Nguyen & al, les patients anémiques en préopératoire ont un besoin transfusionnel plus important (53%) que les patients non anémiques (10%). Cette différence est statistiquement significative (p-Value<0.0001). Cette anémie préopératoire vient potentiellement biaiser les résultats.

## **6. Limites de l'étude**

La conception de l'étude ne comprenait que des patients subissant une chirurgie mitrale réalisée par deux abord différents. Notre étude comprend des patients opérés en sternotomie et d'autres patients opérés par thoracotomie qui biaisent les résultats d'une certaine manière. Le type d'abord influençant le choix de la cardioplégie, celui-ci peut devenir un facteur confondant. Néanmoins, l'exclusion de l'un ou l'autre abord n'aurait pas permis de constituer un collectif de patient suffisamment important pour une étude.

Les temps de CEC et de clamage ont généralement un impact sur le postopératoire et ceci est démontré à de nombreuses fois dans la littérature. Malheureusement dans notre étude, ces temps n'étaient pas homogènes entre les deux groupes. C'est d'ailleurs plus que probablement le facteur qui a influencé le choix de la cardioplégie.

Un échantillon plus important pour permettre d'approfondir les analyses aurait été préférable. Cela aurait permis d'infirmer ou confirmer les résultats dégageant une certaine tendance.

Le caractère rétrospectif qui plus est combiné à une étude observationnelle sont deux limites importantes de cette étude. Les facteurs confondants identifiés sont nombreux. De plus certains éléments sont manquants.

Enfin, pour répondre à notre objectif principal, nous avons uniquement mesurer la durée d'inotrope. Nous n'avons pas essayé de comprendre si ce syndrome était dû à une défaillance du cœur droit ou du cœur gauche. Cela peut définir un biais étant donné que l'absence d'ouverture du péricarde lors d'un abord par thoracotomie à un effet protecteur sur le ventricule droit.

## **7. Perspectives**

Pour aller plus loin dans les analyses, cette étude s'est intéressée à l'étude du syndrome de bas débit cardiaque en postopératoire de chirurgie valvulaire mitrale afin de déterminer si la cardioplégie influençait le phénomène. Il serait opportun de réaliser une étude de manière prospective pour voir si un type de défaillance est prédominant, si celle-ci provient du ventricule droit, du ventricule gauche ou d'origine bi-ventriculaire chez des patients ayant eu le même abord chirurgical. Même si, Depaolo & al (57) ont comparé deux types de cardioplégies, le Custodiol® et la cardioplégie au sang-froid lors d'une intervention par thoracotomie. Ils avaient défini le LCOS comme un support inotrope supérieur à 24 heures et la présence d'assistance mécanique. Ils n'ont pas démontré une incidence plus importante entre les deux groupes. Dans leur étude, le biais lié à l'abord chirurgical n'était plus présent.

Il serait également opportun de réaliser cette étude sur du plus long terme pour savoir si les patients présentant un LCOS ont un taux de survie supérieur.

## **8. Conclusion**

Pour conclure ce travail, d'après nos analyses, 1 patient sur 10 présente un syndrome de bas débit cardiaque nécessitant la mise en place d'inotrope pour une durée supérieure à 24 heures ou la mise sous assistance mécanique.

Les patients opérés cardiaques sont des patients fragiles qu'il faut prendre dans leur globalité. Les comorbidités qu'ils présentent doivent être prises en compte.

Au CHU de Liège, nous utilisons une cardioplégie cristalloïde (Custodiol® et St. Thomas) pour la protection du myocarde lors d'une chirurgie cardiaque. Le chirurgien choisit le type de cardioplégie avant la procédure chirurgicale. Le Custodiol® est généralement utilisé lors de chirurgies cardiaques complexes avec des temps de clampage aortique supposés allongés.

Notre étude n'a pas pu montrer de différence en termes d'efficacité de protection myocardique entre les deux types de cardioplégies.

Lors de l'étude sur la protection myocardique, un certain nombre de facteurs confondants ont été identifiés, à savoir le genre, le type d'incision, les temps de CEC et de clampage, la fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, le score NYHA, l'hémofiltration et le besoin transfusionnel. La durée du clampage aortique est un des plus gros biais de notre étude. Toutes ces différences représentent des biais potentiels qu'il faut prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

L'absence d'impact significatif sur le devenir de nos patients est probablement l'illustration du fait qu'il n'y a pas une bonne cardioplégie mais bien une cardioplégie adaptée au patient et à la technique chirurgicale utilisée.

## 9. Bibliographie

1. 11.2 Rappel physiopathologique général | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.pac5.ch/fr/node/282/take>
2. mitral-valve-annulus.jpg (491×463) [Internet]. [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.heart-valve-surgery.com/Images/mitral-valve-annulus.jpg>
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
4. 11.6 Insuffisance mitrale | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.pac5.ch/fr/node/286/take>
5. L'insuffisance mitrale : mise au point en 2016 [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [Cited 2022 Sep 6]. Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-520/l-insuffisance-mitrale-mise-au-point-en-2016>
6. Delahaye\_reco\_valvulopathies.pdf [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: [https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/Delahaye\\_reco\\_valvulopathies.pdf](https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/Delahaye_reco_valvulopathies.pdf)
7. 11.7 Sténose mitrale | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.pac5.ch/fr/node/287/take>
8. Sá MPB de O, Ferraz PE, Escobar RR, Martins WS, de Araújo e Sá FBC, Lustosa PC, et al. Preservation versus non-preservation of mitral valve apparatus during mitral valve replacement: a meta-analysis of 3835 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Dec;15(6):1033–9.
9. Grossi EA, Goldman S, Wolfe JA, Mehall J, Smith JM, Ailawadi G, et al. Minithoracotomy for mitral valve repair improves inpatient and postdischarge economic savings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Dec;148(6):2818–2822.e3.
10. Santana O, Larrauri-Reyes M, Zamora C, Mihos CG. Is a minimally invasive approach for mitral valve surgery more cost-effective than median sternotomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Jan;22(1):97–100.
11. Sündermann SH, Czerny M, Falk V. Open vs. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Surgical Technique, Indications and Results. *Cardiovasc Eng Technol*. 2015 Jun;6(2):160–6.
12. Hessel EA. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Jun;18(2):87–100.
13. 23.3 Complications cardio-vasculaires | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.pac5.ch/fr/node/1029/take>
14. Cour M, Argaud L. Ischémie-reperfusion et protection cellulaire. *Réanimation*. 2010 Mar ;19(2) :185–90.
15. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Feb 1;31(1):291–308.
16. Bastien O, Vallet B. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Crit Care*. 2005;9(3):241–2.



17. Bellumkonda L, Gul B, Masri SC. Evolving Concepts in Diagnosis and Management of Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol.* 2018 Sep 15;122(6):1104–10.
18. Fan Q, Li X, Cao G, Yu P, Zhang F. Outcome of mitral valve repair or replacement for non-ischemic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2021 Jun 15;16(1):175.
19. Huang D, Xu A, Guan Q, Qin J, Zhang C. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation with intra-aortic balloon pump for postcardiotomy cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis. *Perfusion.* 2021 Sep 3;02676591211042568.
20. Condello I, Lorusso R, Santarpino G, Di Bari N, Fiore F, Moscarelli M, et al. Perioperative incidence of ECMO and IABP on 5901 mitral valve surgery procedures. *J Cardiothorac Surg.* 2022 Mar 17; 17:38.
21. Licker M, Cikirikcioglu M, Inan C, Cartier V, Kalangos A, Theologou T, et al. RPerseearochperative diastolic function predicts the onset of left ventricular dysfunction following aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis. 2010;11.
22. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Jul;112(1):38–51.
23. Schoonen A, van Klei WA, van Wolfswinkel L, van Loon K. Definitions of low cardiac output syndrome after cardiac surgery and their effect on the incidence of intraoperative LCOS: A literature review and cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:926957.
24. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1053077020310351?token=EB1C6BF845C4905C3C239C9142DC5328B57FF9C34E2A8900C943F0C3706240E35F8BA39676B6260EE6CE75D6E5D7D61A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230202115905>
25. Sologashvili T. Cardioprotection en chirurgie cardiaque : du concept aux applications cliniques [Internet]. University of Geneva; 2018 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:110925>
26. Carvajal C, Goyal A, Tadi P. Cardioplegia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Apr 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554463/>
27. 24.2 Protection myocardique | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.pac5.ch/fr/node/1076/take>
28. Lam CR, Gren E. Clinical Experiences with Induced Cardiac Arrest During Intracardiac Surgical Procedures. 146(3):10.
29. Francica A, Tonelli F, Rossetti C, Tropea I, Luciani GB, Faggian G, et al. Cardioplegia between Evolution and Revolution: From Depolarized to Polarized Cardiac Arrest in Adult Cardiac Surgery. *J Clin Med.* 2021 Sep 29 ;10(19) :4485.
30. Cours d'applications cliniques et pratique professionnelle de Koch Jean-Noël sur la cardioprotection dans le cadre du Master en santé publique à finalité patient critique option perfusion

31. Whittaker A, Aboughdir M, Mahbub S, Ahmed A, Harky A. Myocardial protection in cardiac surgery: how limited are the options? A comprehensive literature reviews. *Perfusion*. 2021 May 1;36(4):338–51.
32. Bretschneider HJ, Hübner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1975 Jun;16(3):241–60.
33. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther*. 2010 Jul;127(1):41–52.
34. Viana FF, Shi WY, Hayward PA, Larobina ME, Liskaser F, Matalanis G. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Mar 1;43(3):526–31.
35. Siddiqi S, Blackstone EH, Bakaeen FG. Bretschneider and del Nido solutions: Are they safe for coronary artery bypass grafting? If so, how should we use them? *J Card Surg*. 2018;33(5):229–34.
36. Edelman JJB, Seco M, Dunne B, Matzelle SJ, Murphy M, Joshi P, et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013 Nov;2(6):717–28.
37. Careaga G, Salazar D, Téllez S, Sánchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical Impact of Histidine-Ketoglutarate-Tryptophan (HTK) Cardioplegic Solution on the Perioperative Period in Open Heart Surgery Patients. *Arch Med Res*. 2001 Jul 1;32(4):296–9.
38. Mork C, Koechlin L, Schaeffer T, Schoemig L, Zenklusen U, Gahl B, et al. Bretschneider (Custodiol®) and St. Thomas 2 Cardioplegia Solution in Mitral Valve Repair via Anterolateral Right Thoracotomy: A Propensity-Modelled Comparison. *Mediators Inflamm*. 2019 Dec 4;2019: e5648051.
39. de Haan M, van Straten A, Overdevest E, de Jong M, Soliman-Hamad M. Safety of Custodiol cardioplegia: a cohort study in patients undergoing cardiac surgery with elongated aortic cross-clamp time. *Perfusion*. 2020 Oct 1;35(7):591–7.
40. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4 Suppl): S24–30.
41. Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer MJ. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J*. 2012 Dec ;20(12) :494–8.
42. Lebon JS, Couture P, Fortier A, Rochon AG, Ayoub C, Viens C, et al. Myocardial Protection in Mitral Valve Surgery: Comparison Between Minimally Invasive Approach and Standard Sternotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Apr;32(2):656–63.
43. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Feb;31(1):291–308.
44. Unsworth B, Casula RP, Kyriacou AA, Yadav H, Chukwuemeka A, Cherian A, et al. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J*. 2010 Feb;159(2):314–22.
45. Du X, Chen H, Song X, Wang S, Hao Z, Yin L, et al. Risk factors for low cardiac output syndrome in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2020 Feb 24; 20:87.

46. Abbasciano RG, Koulouroudias M, Chad T, Mohamed W, Leeman I, Pellowe C, et al. Role of Hypothermia in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Jul 1;36(7):1883–90.
47. Baysal PK, Güzelmeriç F, Kahraman E, Gürcü ME, Erkılınc A, Orki T. Is Vasoactive-Inotropic Score a Predictor for Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(6):802–6.
48. Bonacchi M, Cabrucci F, Bugetti M, Dokollari A, Parise O, Sani G, et al. Outcomes' predictors in Post-Cardiac Surgery Extracorporeal Life Support. An observational prospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl.* 2020 Oct; 82:56–63.
49. Kadan M, Erol G, Savas Oz B, Arslan M. Effects of topical hypothermia on postoperative inflammatory markers in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc J Afr.* 2014 Apr;25(2):67–72.
50. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS, Malik S. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J Card Surg.* 2021 Oct;36(10):3749–60.
51. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures—Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Apr;32(2):1013–22.
52. Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Rancati V, Gunga Z, Marcucci C, Kirsch M, et al. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *J Clin Med.* 2022 Oct 29;11(21):6407.
53. Sun X, Boyce SW, Herr DL, Hill PC, Zhang L, Corso PJ, et al. Is vasoplegic syndrome more prevalent with open-heart procedures compared with isolated on-pump CABG surgery? *Cardiovasc Revasc Med.* 2011 Jul 1;12(4):203–9.
54. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Jun 1;28(6):838–44.
55. Demmy TL, Molina JE, Ward HB, Gorton ME, Kouchoukos NT, Schmaltz RA, et al. Custodiol versus Plegisol: A phase 3 multicentre myocardial protection study. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2008;17(3):149–53.
56. Mongero L, Stammers A, Tesdahl E, Stasko A, Weinstein S. The effect of ultrafiltration on end-cardiopulmonary bypass hematocrit during cardiac surgery. *Perfusion.* 2018 Jul ;33(5) :367–74.
57. De Palo M, Guida P, Mastro F, Nanna D, Quagliara TAP, Rociola R, et al. Myocardial protection during minimally invasive cardiac surgery through right mini thoracotomy. *Perfusion.* 2017 Apr ;32(3) :245–52.

## 10. Annexe

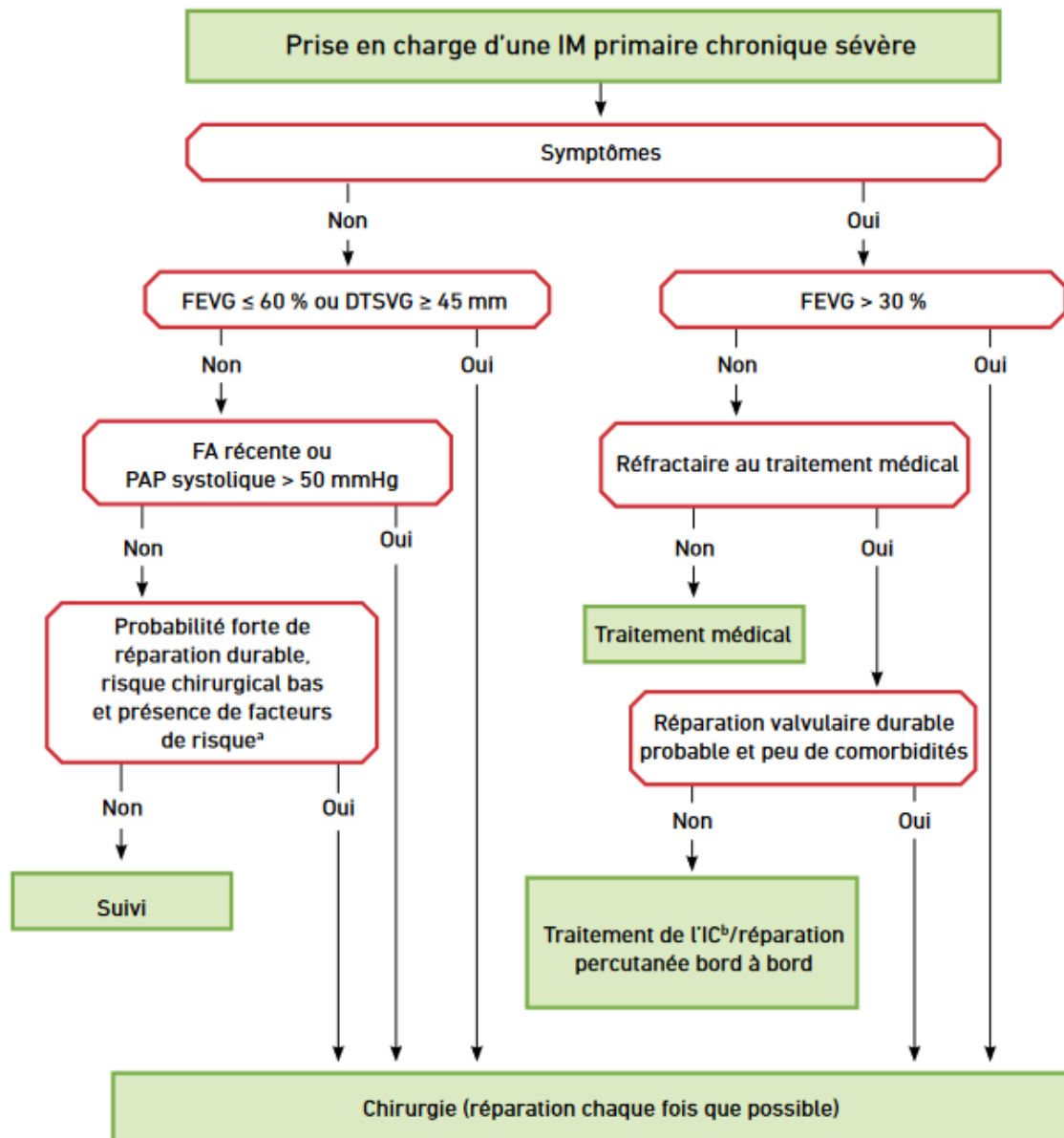
### Annexe 1 : classification de la sténose

La sténose mitrale:

- Sténose mineure, surface de 1.6 à 2.0cm<sup>2</sup> et un gradient moyen <5mmHg (patient asymptomatique).
- Sténose modérée, surface de 1.0 à 1.5cm<sup>2</sup> avec un gradient moyen de 6-11mmHg et une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPsyst) entre 30-50mmHg (patient symptomatique à l'effort).
- Sténose sévère, surface <1.0cm<sup>2</sup>, gradient moyen ≥12mmHg, PAPsyst>50mmHg au repos (patient symptomatique au moindre effort ou déjà au repos).

Une surface mitrale <0.4cm<sup>2</sup> est incompatible avec la vie.

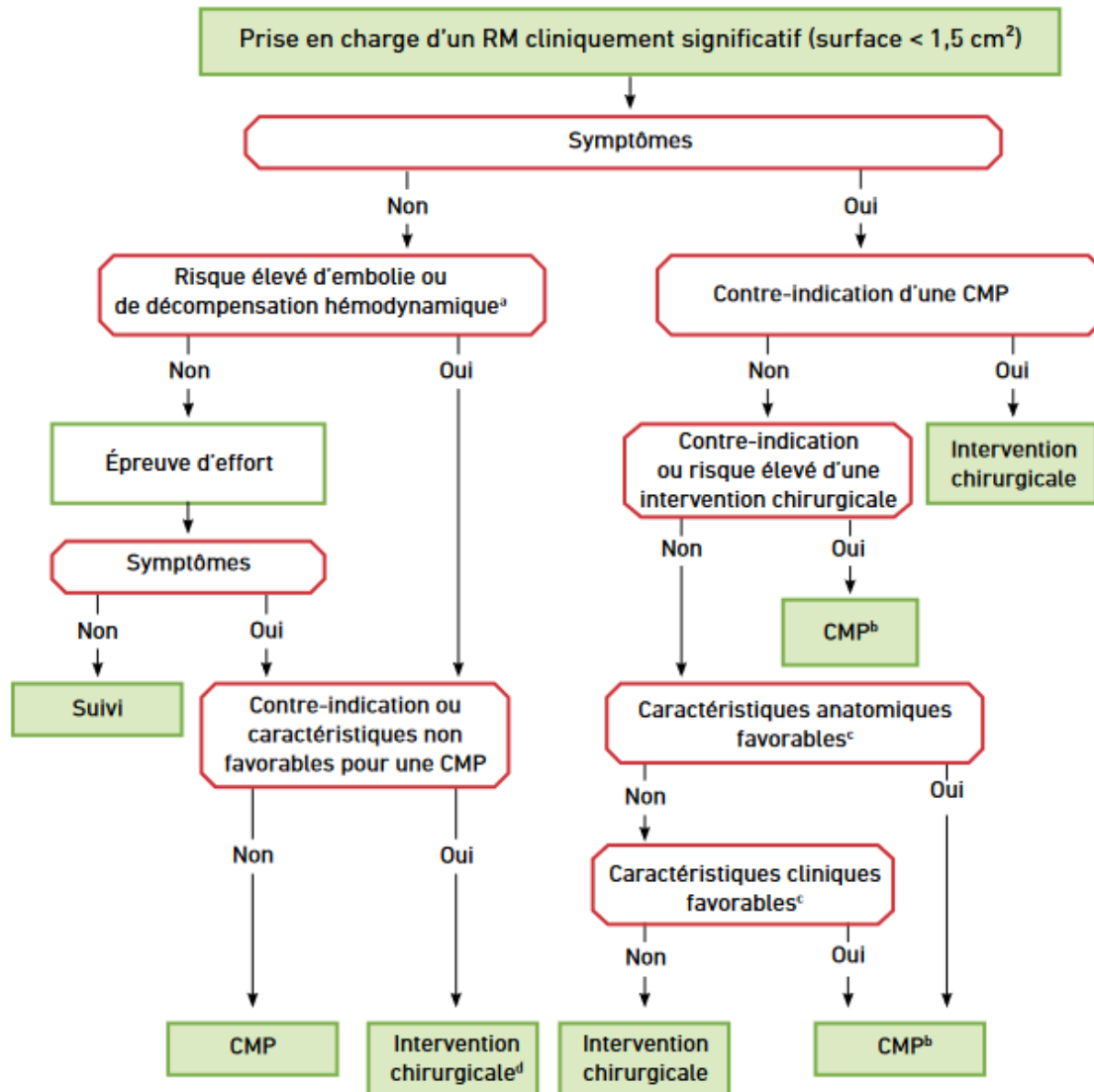
## Annexe 2 : Schémas des guidelines de la prise en charge chirurgicale de la pathologie mitrale



<sup>a</sup> Lorsque la probabilité de réparation valvulaire durable est forte avec un risque bas, la réparation doit être envisagée (IIa, C) chez les patients qui ont un DTSVG  $\geq 40$  mm et un des éléments suivants présent : feuillet en fléau ou volume de l'OG  $\geq 60$  mL/m<sup>2</sup> en rythme sinusal.

<sup>b</sup> Le traitement complet de l'IC<sup>b</sup> inclut les éléments suivants : resynchronisation, assistance ventriculaire, transplantation cardiaque.

(6)



<sup>a</sup> Risque thromboembolique élevé : antécédent d'embolie systémique, contraste spontané dense dans l'OG, FA récente. Risque élevé de décompensation hémodynamique : PAP systolique > 50 mmHg au repos, besoin d'intervention chirurgicale non cardiaque majeure, désir de grossesse.

<sup>b</sup> Une commissurotomie chirurgicale peut être envisagée par les équipes chirurgicales expérimentées ou chez les patients qui ont une contre-indication à la CMP.

<sup>c</sup> Voir la section sur les recommandations sur les indications de CMP et d'intervention chirurgicale valvulaire mitrale en cas de RM cliniquement significatif.

<sup>d</sup> Intervention chirurgicale si les symptômes surviennent à un faible niveau d'exercice et si le risque chirurgical est bas.

(6)

### **Annexe 3 : utilisation de la cardioplégie**

Les deux solutions de cardioplégies sont utilisées sous formes froides (4°C). Le Custodiol® est administré avec une dose initiale de 2L en 8 minutes. En général, les interventions qui sont pratiquées à l'aide du Custodiol® se réalisent en hypothermie, à 32°C. La solution de St. Thomas est utilisée comme méthode standard. La dose initiale est de 1L ; elle dépend de l'électrocardiogramme du patient et de l'opérateur. En cas d'activité cardiaque prématurée des doses supplémentaires sont administrées pour compléter la cardioprotection via une canule rétrograde insérée dans le sinus coronaire.

### **Annexe 4 : Accord du comité d'éthique**

Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)



Sart Tilman, le 8 mars 2022

Monsieur le **Prof. V. BONHOMME**  
Monsieur le **Dr Ph. AMABILI**  
Service de **ANESTHESIE-REANIMATION**  
**CHU B35**

Concerné: Votre demande d'avis au Comité d'Éthique  
**Notre réf: 2022/39**

**"Evaluation de la protection myocardique par une injection unique de Custodiol histidine tryptophan-ketoglutarate en comparaison d'une cardioplégie classique type St Thomas. "**  
Protocole : **Version 1.0**

Cher Collègue,

Le Comité d'Éthique constate que votre étude n'entre pas dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Le Comité n'émet pas d'objection à la réalisation de cette étude.

Vous trouverez, sous ce pli, la composition du Comité d'Éthique.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Prof. V. SEUTIN  
Président du Comité d'Éthique

Note: l'original de la réponse est envoyé au Chef de Service, une copie à l'Expérimentateur principal.

---

C.H.U. de LIEGE – Site du Sart Tilman – Avenue de l'Hôpital, 1 – 4000 LIEGE  
Président : Professeur V. SEUTIN  
Vice-Président : Professeur J. DEMONTY  
Secrétaire exécutif : Docteur G. DAENEN  
Secrétariat administratif – Coordination scientifique: 04/242.21.58  
Mail : [ethique@chuliege.be](mailto:ethique@chuliege.be)  
Infos disponibles sur: <http://www.chuliege.be/orgaen.html#ceh>

---

MEMBRES DU COMITE D'ETHIQUE MEDICALE  
HOSPITALO-FACULTAIRE UNIVERSITAIRE DE LIEGE

Monsieur le Professeur <b>Vincent SEUTIN</b> Pharmacologue, membre extérieur au CHU	<b>Président</b>
Monsieur le Professeur <b>Jean DEMONTY</b> Interniste, CHU	<b>Vice Président</b>
Monsieur le Docteur <b>Guy DAENEN</b> Honoraire, Gastro-entérologue, membre extérieur au CHU	<b>Secrétaire exécutif</b>
Monsieur <b>Resmi AGIRMAN</b> Représentant des volontaires sains	
Monsieur le Docteur <b>Etienne BAUDOUX</b> Expert en Thérapie Cellulaire, CHU	
Madame la Professeure <b>Adélaïde BLAVIER</b> / Madame <b>Régine HARDY</b> (suppléante) Psychologue, membre extérieure au CHU      Psychologue, CHU	
Madame <b>Viviane DESSOUROUX</b> / Madame <b>Marie-Charlotte JEANFILS</b> (suppléante) Représentante des patients      Représentante des patients, membre extérieure au CHU	
Madame <b>Marie Noëlle ENGLEBERT</b> Juriste, membre extérieur au CHU	
Monsieur le Professeur <b>Pierre FIRKET</b> Généraliste, membre extérieur au CHU	
Madame <b>Isabelle HERMANS</b> Assistante sociale, CHU	
Monsieur le Professeur <b>Maurice LAMY</b> Honoraire, Anesthésiste-Réanimateur, membre extérieur au CHU	
Madame <b>Marie LIEBEN</b> Philosophe, membre extérieure au CHU	
Madame <b>Patricia MODANESE</b> Infirmière cheffe d'unité, CHU	
Madame la Professeure <b>Anne Simone PARENT</b> Pédiatre, CHU	
Monsieur le Professeur <b>Marc RADERMECKER</b> Chirurgien, CHU	
Madame <b>Isabelle ROLAND</b> Pharmacien, CHU	
Madame la Docteure <b>Liliya ROSTOMYAN</b> Endocrinologue, CHU	
Madame la Docteure <b>Isabelle RUTTEN</b> Radiothérapeute, membre extérieur CHU	
Madame <b>Carine THIRION</b> Infirmière cheffe d'unité, CHU	



## Annexe 5 : Statistique descriptive des sujets de l'étude

Annexe 5 : Statistique descriptive des sujets de l'étude							
Variable		N	M±SD	Médiane	P25	P75	Fréquence (%)
Âge (années)		181	64,2 ± 11,9				
Genre (Homme)		181					
Taille (cm)		181	170,4 ± 9,60				
Poids (Kg)		181	75,2 ± 15,5				
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		181	25,8 ± 4,7				
FEVG préopératoire (%)	Bonne (>50%)	181					137 (75,7)
	Modérée (31-50%)						42 (23,2)
	Pauvre (20-30%)						2 (1,10)
HTA <sup>2</sup>		181					108 (59,7)
Diabète préopératoire <sup>2</sup>	Non	181					162 (89,5)
	IR						3 (1,70)
	Non IR						16 (8,80)
AIT / AVC <sup>2</sup>		180					5 (2,80)
Artériopathie non-cardiaque <sup>2</sup>		181					12 (6,60)
HTAP <sup>2</sup>	Non	181					45 (24,9)
	Modérée (31-55mmHg)						114 (63,0)
	Sévère (>55mmHg)						22 (12,1)
Maladie pulmonaire <sup>2</sup>		181					15 (8,30)
Mobilité pauvre <sup>2</sup>		181					9 (5,00)
NYHA	I	181					3 (1,60)
	II						118 (65,2)
	III						60 (33,2)
Euroscore II (%)		181		1,34	0,91	1,99	
Hémoglobine préopératoire (g/dl)		181	13,9 ± 1,55				
Créatinine préopératoire (mg/L)		181		9,40	8,20	11,3	
Pathologie valve	Sténose	181					21 (11,6)
	Insuffisance						160 (88,4)
Geste opératoire	Remplacement	181					63 (34,2)
	Plastie						118 (65,2)
Incision	Sternotomie	181					82 (45,3)
	Mini Thoracotomie						99 (54,7)
Halogéné		180					80 (44,4)
Température Minimale (°C)		181	33,5 ± 2,10				
CEC (Minutes)		181	122,1 ± 31,9				
Clampage (Minutes)		181	87,1 ± 21,6				
Cardioplégie (Custodiol®)		181					105 (58,0)
Volume Cardioplégie (ml)		181		2000	1300	2000	
Hémofiltration	Non	181					112 (61,9)
	Oui						69 (38,1)
Hémoglobine Nadir (g/dl)		180	9 ± 1,60				
Hémoglobine J1 (g/dl)		181	11,7 ± 1,70				
Hémoglobine J7 (g/dl)		178	11,0 ± 1,70				
Créatine J1 (mg/L)		181		7,50	6,30	9,00	
Créatinine J7 (mg/L)		178		7,95	6,90	9,58	

Annexe 5 : Statistique descriptive des sujets de l'étude							
Variables		N	M±SD	Médiane	P25	P75	Fréquence (%)
Concentré érythrocytaire SOP		181					10 (5,50)
Concentré érythrocytaire USI		181					21 (11,6)
Hémoglobine départ CEC (g/dl)		181	12,9 ± 1,5				
Hémoglobine Fin (g/dl)		177	9,9 ± 1,8				
Saignement postopératoire		178					6 (3,3)
Reprise chirurgicale <24H		181					6 (3,3)
Reprise chirurgicale		178					6 (3,3)
Troponine I MAX		109		4298.0	2889.0	7944.3	
Troponine T MAX		73		645.0	476.0	1073.0	
CPKMB		181		37.2	25.8	49,3	
Adrénaline		181					2 (1,1)
Corotrope		181					4 (2,2)
Dobutamine		181					29 (16,0)
Lévosimandan		181					1 (0,6)
Noradrénaline		181					74 (40,9)
Durée inotrope >24H		179					20 (11,2)
ECMO postopératoire		181					1 (0,6)
Contrepluse		181					2 (1,1)
Dysfonction respiratoire USI		181					18 (10)
Ventilation mécanique (H)		181		5	0	6	
Arythmie USI	Non	181					105 (58,0)
	AF Connue						47 (26,0)
	AF non connue						26 (14,4)
	Ventriculaire						3 (1,6)
Stroke postopératoire		181					3 (1,7)
Dysfonction neuro USI	Confusion	180					15 (8,3)
	AVC						4 (2,2)
FEVG postopératoire	Bonne (>50%)	180					110 (61,1)
	Modérée (31-50%)						62 (34,4)
	Pauvre (20-30%)						8 (4,5)
Réadmission USI		180					10 (5,6)
Plaie opératoire	Saine	180					178 (98,8)
	Infection superficielle						1 (0,6)
	Infection profonde						1 (0,6)
PCMK postopératoire		180					4 (2,2)
Survie 30jours		181					178 (98,3)
Temps Hospi (jours)		181		8	7	11	
Temps USI (jours)		180		2	2	4	

<sup>2</sup> Antécédents du patient

## Annexe 6 : Comparaison des variables préopératoires en fonction du LCOS

Annexe 6 :		Comparaison des variables préopératoire en fonction du LCOS		
Variables		NO LCOS (n=161)	LCOS (n= 20)	P-value
Âge (années)		64,12 ± 12,16	64,45 ± 9,57	0,90
Genre Homme (%)		89 (55,3)	11 (55,0)	1,00
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		25,66 ± 4,60	27,25 ± 5,17	0,15
FEVG préopératoire	Bonne (>50%)	127 (78,9)	10 (50,0)	<b>&lt;0,0001*</b>
	Modérée (31-50%)	34 (21,1)	8 (40,0)	
	Pauvre (≤30%)	0 (0,00)	2 (10,0)	
Diabète <sup>2</sup>	Non	143 (88,8)	19 (95,0)	1,00
	IR	3 (1,90)	0 (0,00)	
	Non IR	15 (9,30)	1 (5,00)	
AIT/AVC <sup>2</sup>		5 (3,10)	0 (0,00)	1,00
Artériopathie non-cardiaque <sup>2</sup>		11 (6,80)	1 (5,00)	1,00
HTAP <sup>2</sup>	Non	42 (26,1)	3 (15,0)	<b>0,043*</b>
	Modérée (31-55mmHg)	103 (64,0)	11 (55,0)	
	Sévère (>55mmHg)	16 (9,90)	6 (30,0)	
Maladie pulmonaire <sup>2</sup>		13 (8,10)	2 (10,0)	0,67
Antécédents Cumulés	1	46 (28,6)	10 (50,0)	0,45
	2	69 (42,9)	7 (35,0)	
	3	18 (11,2)	2 (10,0)	
	4	7 (4,30)	0 (0,00)	
NYHA	I	3 (1,90)	0 (0,00)	<b>0,033*</b>
	II	110 (68,3)	8 (40,0)	
	III	48 (29,8)	12 (60,0)	
Mobilité pauvre <sup>2</sup>		7 (4,30)	2 (10,0)	0,26
Hémoglobine préopératoire (g/dl)		13,87 ± 1,59	13,65 ± 1,14	0,55
Créatinine préopératoire (mg/L)		9,20 (8,10-11,10)	11,55 (9,35-12,2)	<b>0,024*</b>
Euroscore (%)		1,28 (0,91-1,96)	1,73 (1,28-2,24)	<b>0,046*</b>

<sup>2</sup> Présence de l'antécédent en préopératoire \* valeur significative (p-Value<0,05) \*\* Valeurs marquant une tendance (p-Value<0.10)

## Annexe 7 : Comparaison des variables opératoires en fonction du LCOS

Annexe 7 :		Comparaison des variables opératoire en fonction du LCOS		
Variables		No LCOS (n=161)	LCOS (n=20)	p-Value
Pathologie valve	Insuffisance	142 (88,2)	18 (90,0)	1,00
	Sténose	19 (11,8)	2 (10,0)	
Geste opératoire	Plastie	108 (67,1)	10 (50,0)	0,13
	Remplacement	53 (32,9)	10 (50,0)	
Incision	Thoracotomie	91 (56,5)	8 (40,0)	0,16
	Sternotomie	70 (43,5)	12 (60,0)	
Halogéné		69 (43,1)	11 (55,0)	0,31
Température minimale (°Celsius)		32 (32,0-36,0)	32 (32,0-33,65)	0,31
Temps CEC (minutes)		119,03 ± 29,01	146,55 ± 43,24	<b>0,011*</b>
Temps clampage (minutes)		85,01 ± 19,30	103,90 ± 30,92	<b>0,014*</b>
Cardioplégie Custodiol®		92 (57,10)	13 (65,0)	0,50

\* valeurs significative (p-Value<0,05)

Nombres de sujets (pourcentage)

Médiane [P25-P75]

Moyenne ± Ecart-type

## Annexe 8 : Peut-on prédire le score inotrope ?

Annexe 8 :	Peut-on prédire le score Inotrope (Inotrope Score)						
	Univarié			Multivarié		MOD 2	
Variables	Coefficient ± SE	p-Value	Coefficient ± SE	MOD 1 p-Value	Coefficient ± SE	MOD 2 p-Value	
Âge (années)	0,065 ± 0,047	0,17	NA	NA	NA	NA	
Genre (Homme)	-0,42 ± 1,12	0,71	NA	NA	NA	NA	
FEVG Préopératoire (Altérée (≤50%))	0,000032 ± 1,30	0,99	NA	NA	NA	NA	
HTAP (versus Altérée (>55mmHg))		0,0073*		0,17		0,2	
	Non	-5,99 ± 1,91	0,002*	-3,32 ± 1,79	<b>0,07**</b>	3,20 ± 1,80	<b>0,08**</b>
	Modérée (PAPs 31-55mmHg)	-4,60 ± 1,71	0,0078*	-2,64 ± 1,57	<b>0,09**</b>	-2,47 ± 1,59	0,12
Maladie Pulmonaire (Oui)	-0,59 ± 2,03	0,77	NA	NA	NA	NA	
NYHA (III VS I-II)	1,93 ± 4,37	0,66	NA	NA	NA	NA	
Créatinine Préopératoire	0,07 ± 0,11	0,54	NA	NA	NA	NA	
Euroscore II	0,63 ± 0,34	0,068**	NA	NA	NA	NA	
Temps CEC	0,06 ± 0,02	<0,001*	0,02 ± 0,03	0,54	0,02 ± 0,03	0,56	
Temps de clampage	0,13 ± 0,02	<0,0001*	0,13 ± 0,04	<b>0,001*</b>	0,12 ± 0,04	<b>0,002*</b>	
Geste opératoire (Plastie)	3,42 ± 1,14	0,003*	-2,97 ± 1,10	<b>0,007*</b>	-2,82 ± 1,12	<b>0,01*</b>	
Cardioplégie (Custodiol®)	0,77 ± 1,13	0,5	NA	NA	1,34 ± 1,88	0,48	
Incision (Thoracotomie)	-2,23 ± 1,11	0,05*	-3,68 ± 1,22	<b>0,003*</b>	-4,67 ± 1,85	<b>0,01*</b>	

\* Valeur significative (p-Value<0,05)

\*\* Valeurs marquant une tendance (p-value<0,10)

SE = Ecart type

## Annexe 9 : Profil des patients décédés

Annexe 9	SUJET 1	SUJET 2	SUJET 3
Décès	J30	J3	J29
Chirurgie	Remplacement	Remplacement	Remplacement
Abord	Mini Thoracotomie	Sternotomie	Mini Thoracotomie
Cardioplégie	Custodiol®	St. Thomas	Custodiol®
Age (années)	81	72	82
Genre	Homme	Femme	Femme
FEVG <sup>2</sup>	Bonne	Bonne	Modérée
HTAP <sup>2</sup>	Sévère	Modérée	Modérée
NYHA <sup>2</sup>	III	III	II
EUROSCORE <sup>2</sup> (%)	6,59	3,25	4,82
Durée inotropes (heures)	0	72	0
ECMO	Non	Oui	Non
IABP	Non	Non	Non
Arythmie USI	Non	Ventriculaire	AF connue
Sortie	-	-	J9
Réadmission	-	-	J11 (épanchement pleural)
Cause	AEG sur AVC sylvien Dr	ARCA 1ère nuit + défaillance bi ventriculaire malgré amines importantes	Empyème => sepsis => MOF