

Hommage au Pr. Jean-Paul Cachera

---

## Protection myocardique : le point en 2003

---

Ph Menasché

Département de Chirurgie Cardio Vasculaire  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
20, rue Leblanc  
75015 PARIS  
Tel : 01 56 09 36 22  
Fax : 01 56 09 22 19  
E-mail : philippe.menasche@hop.egp.ap-hop-paris.fr

---

### Résumé

En dépit de progrès importants, la protection myocardique reste un problème d'actualité en raison de la gravité croissante des patients opérés en chirurgie cardiaque et par conséquent de leur susceptibilité accrue aux lésions d'ischémie-reperfusion. Les innovations les plus récentes, qu'il s'agisse de la cardioplégie en normothermie, du pontage sans circulation extra-corporelle ou du recours au polymorphisme génétique pour dépister les patients les plus à risque ne remettent nullement en cause certains principes fondamentaux à l'élaboration desquels la contribution de Jean-Paul Cachera reste fondamentale.

**Mots clés** : Myocarde / protection myocardique / chirurgie cardiaque

---

Contrairement à une idée parfois répandue, on ne peut considérer que le problème de la protection myocardique soit aujourd'hui complètement réglé. Une étude de cohorte récemment menée dans les états de la Nouvelle Angleterre montrait que 65 % des décès postopératoires sont directement dus à une cause cardiogénique. Si une protection inadéquate n'explique pas la totalité de ces décès, elle joue néanmoins un rôle prédominant. De plus, des études récentes montrent qu'à côté de la mortalité, les lésions myocardiques s'exprimant sous la forme d'une élévation enzymatique, d'un bas débit ou d'un infarctus postopératoires, ont un effet délétère sur la survie à long terme même si ils n'engendrent pas des complications immédiates cliniquement préoccupantes. Il convient donc de rester vigilant et d'adopter une attitude pragmatique qui vise autant à respecter des principes bien admis et solidement validés par une expérience clinique importante, qu'à rester à l'écoute des nouveaux concepts visant à minimiser davantage la souffrance myocardique péri-opératoire.

### Les principes acquis

Trois doivent être soulignés :

- Le maintien d'une quasi-normothermie systémique ; à

### Abstract

#### Myocardial preservation in cardiac surgery

Despite significant progress, myocardial preservation remains a challenging issue because of the growing severity of the patients candidates to cardiac surgery. The most recent innovations including normothermic cardioplegia, beating heart surgery, detection of high risk patients do not challenge the fundamental principles developed by Jean Paul Cachera.

**Key words** : Myocardia / myocardial preservation / cardiac surgery

---

l'exception naturellement des arrêts circulatoires que nécessitent certaines interventions, la majorité des équipes s'accordent aujourd'hui à reconnaître qu'il n'est pas nécessaire de refroidir la température de la circulation extra-corporelle (CEC) au-dessous de 30-32°C. Beaucoup d'équipes travaillent en normothermie stricte ou se contentent de laisser dériver la température en général aux environs de 34°C, ce qui constitue sans doute une marge de sécurité, notamment vis-à-vis du cerveau en cas de problème sur le circuit extra-corporel. On peut donc considérer comme révolue la période où la température était couramment abaissée à 28°C voire moins, cette hypothermie étant tout à la fois inutile et potentiellement dommageable, ne serait-ce que par l'allongement du temps de CEC requis par le réchauffement.

- La supériorité de la cardioplégie sanguine sur la cardioplégie cristalloïde est le deuxième principe aujourd'hui fondé sur de multiples études expérimentales et cliniques. Il est évident que la cardioplégie cristalloïde reste une méthode tout à fait acceptable, notamment chez des patients à fonction ventriculaire correcte et soumis à des temps de clampage aortique relativement courts. Il est cependant tout à fait évident que dans toutes les situations dites à risque, en particulier les urgences, les réinterventions, les mauvaises fonctions ventriculaires gauches et les hypertrophies

ventriculaires gauches, la cardioplégie au sang apporte une meilleure protection, sans qu'on sache d'ailleurs toujours si cela est dû à l'oxygène, aux protéines assurant une pression oncotique, aux divers anti-oxydants ou à quelques autres facteurs circulants. Par ailleurs, si beaucoup restent encore fidèles à une dilution du vecteur sanguin par une solution cristalloïde, il existe une tendance croissante à réduire cette dilution et au maximum on peut, dans d'excellentes conditions, utiliser du sang à peu près pur et seulement enrichi en un petit volume de cristalloïde contenant les agents cardioplégiant essentiels (potassium et éventuellement magnésium).

- Le dernier principe reconnu est l'impact de la CEC sur la fonction myocardique. On a en effet montré que les différents médiateurs inflammatoires libérés au cours d'une CEC, et notamment les cytokines, ont des effets souvent inotropes négatifs. Les conséquences pratiques de cette constatation ne sont pas nulles puisqu'elle implique que toute intervention qui peut améliorer la biocompatibilité de la CEC et par conséquent diminuer les taux circulants de ces médiateurs inflammatoires, est susceptible d'avoir un effet bénéfique sur la fonction myocardique post-opératoire.

### **Les controverses permanentes et quelque peu dépassées**

Les trois points qui suivent concernent des aspects de la protection myocardique qui ont fait l'objet au cours des années passées de débats permanents et souvent passionnés. Au bout du compte, chaque équipe a fini par adopter une technique et ces controverses ont peu à peu perdu de leur acuité. Il est vraisemblable que ces techniques que l'on tendait à opposer sont globalement assez comparables et que comme d'habitude en chirurgie la meilleure est celle dont on a l'expérience et avec laquelle on se sent confortable.

Il en est ainsi de la température de la cardioplégie. Certains restent fidèles à une cardioplégie froide à 4°C et ont résisté à la poussée de la cardioplégie improprement dite chaude puisqu'elle est la plupart du temps tiède (32-34°C). Même si un nombre croissant d'études portant sur des nombres importants de malades tend à montrer une certaine supériorité de ces cardioplégies dites chaudes, il serait parfaitement absurde de vouloir pour autant diaboliser l'hypothermie. Pour les adeptes de la cardioplégie chaude, un deuxième débat a concerné le mode de perfusion, continu ou discontinu. Même si l'interruption périodique de la perfusion a l'avantage évident d'un assèchement du champ opératoire qui facilite les anastomoses coronaires, nous restons convaincus que cette technique est conceptuellement discutable puisqu'elle équivaut à imposer au myocarde des périodes intentionnelles d'ischémie quasi normothermique. Le caractère délétère de ces ischémies a été bien démontré chez l'homme sous la forme d'une acidose tissulaire progressive, et ce en dépit des réinjections intermittentes. Si cette souffrance peut être globalement bien tolérée dans de nombreux cas, ses conséquences peuvent être plus dommageables dans les situations dites à risque. C'est dans ces cas là que la voie rétrograde trouve sans doute une de ses meilleures indications puisqu'elle seule permet en effet une perfusion

quasi-continue compatible avec une visualisation correcte du champ opératoire au prix de quelques minimes artifices techniques.

On aborde ici le troisième débat concernant la voie d'administration de la cardioplégie, antérograde ou rétrograde par le sinus coronaire. La meilleure indication de cette voie rétrograde est sans doute l'existence de véritables occlusions coronaires qui rendent problématique une distribution homogène de la cardioplégie par voie antérograde. La chirurgie de la valve aortique si on souhaite éviter la canulation directe des ostias coronaires et naturellement l'utilisation d'une cardioplégie chaude que l'on souhaite continue représentent d'autres indications électives de la perfusion cardioplégique par le sinus coronaire. Les progrès faits dans les canules conçues à cet effet donnent aujourd'hui à cette technique une indiscutable sécurité sous réserve que des précautions soient prises notamment pour éviter tout hyperpression au-dessus de 40 mmHg. Il est tout à fait évident que la cardioplégie rétrograde, a fortiori chaude et continue est techniquement plus contraignante, mais sans doute est-ce là le prix à payer pour une protection de qualité. C'est la raison pour laquelle toute réticence à l'égard de cette approche, parfaitement compréhensible, ne doit pas conduire à la pratiquer de façon parcellaire ou expéditive ; dans ces circonstances une cardioplégie antérograde froide est sans doute beaucoup plus sûre.

### **Les espoirs déçus**

Il s'agit là d'interventions qui ont soulevé un certain enthousiasme sur la base de résultats expérimentaux très positifs. Malheureusement, le passage à la clinique n'a pas permis de conforter ces espoirs. Les résultats négatifs ne signifient pas pour autant que l'intervention testée n'avait pas de valeur protectrice mais soulignent simplement les difficultés méthodologiques à mettre en évidence un gain de protection dans la pratique clinique. On sait en effet aujourd'hui que, compte tenu du niveau globalement acceptable de la protection, plusieurs milliers de patients peuvent être nécessaires avant qu'une différence significative portant sur des critères cliniques « durs » puisse être mise en évidence.

C'est ainsi que les molécules anti-oxydantes supposées piéger les radicaux libres ou les substrats métaboliques, l'insuline étant le dernier en date, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Le protocole par ailleurs proposé par Buckberg (induction chaude/ cardioplégie froide/ reperfusion chaude), conceptuellement logique et fondé sur une expérimentation solide, s'est révélé relativement complexe à mettre en œuvre sans pour autant apporter d'améliorations notables.

La dernière déception concerne le préconditionnement c'est-à-dire ce phénomène par lequel l'induction brève d'une ischémie peut améliorer la tolérance du myocarde à un épisode ultérieur d'ischémie plus prolongée. La possibilité de programmer le clampage aortique a justifié un nombre considérable d'études expérimentales pour établir dans quelle mesure ce phénomène était applicable à la chirurgie cardiaque. Le stimulus ischémique, c'est-à-dire un bref clampage aortique avant le clampage prolongé,

n'a entraîné en pratique clinique aucun effet protecteur et notre expérience a plutôt suggéré qu'il pouvait être nocif. Parallèlement le démembrement des voies de signalisation intra-cellulaire permettant d'expliquer ce phénomène de préconditionnement a laissé penser qu'on pourrait le simuler par des moyens pharmacologiques. L'adénosine jouant un rôle important dans le déclenchement de ce phénomène adaptatif, ce produit a été testé dans un essai clinique d'une certaine envergure chez l'homme mais les résultats ont été trop marginaux pour que cette drogue s'impose dans la pratique clinique. Tel ne sera peut-être pas le cas des ouvreurs des canaux potassiques (voir plus loin).

### **Les supplétifs utiles**

Il s'agit là de molécules ou de systèmes dont l'efficacité a été prouvée expérimentalement et cliniquement, en général sur des séries assez limitées, ce qui explique peut-être que leur diffusion soit restée confidentielle. Tel est le cas de la L-arginine, précurseur de l'oxyde nitrique dont on connaît les effets potentiellement bénéfiques sur la vasomotricité endothéliale, et des filtres à leucocytes parfaitement logiques dès lors qu'il s'agit de piéger des cellules qui sont des réservoirs importants de médiateurs inflammatoires. La seule exception à la règle concerne l'aprotinine dont on a vite réalisé que les effets bénéfiques dépassaient le cadre de l'épargne sanguine pour intéresser la limitation de la réponse inflammatoire et celle de la souffrance myocardique. L'utilisation de plus en plus large de cette molécule fait certainement partie des facteurs qui ont contribué à améliorer la protection myocardique au cours des dernières années.

### **Les nouvelles pistes**

#### **Les alternatives au potassium**

L'une des caractéristiques majeures des lésions myocardiques irréversibles est la surcharge cellulaire en calcium. Elle est inversement proportionnelle à la qualité de la récupération fonctionnelle post-ischémique. A ce titre, la limitation de la surcharge calcique constitue un objectif fondamental de la protection myocardique. Paradoxalement, la cardioplégie est avant tout fondée sur l'utilisation du potassium qui est un ion relativement efficace pour faire rentrer le calcium dans les cellules. Il y a donc un rationnel tout à fait solide à essayer de remplacer le potassium par des agents ayant une capacité identique à arrêter le cœur sans pour autant le surcharger en calcium. C'est dans ce cadre qu'ont été proposés et testés les ouvreurs des canaux potassiques qui jouent par ailleurs un rôle important dans le phénomène de préconditionnement (on a longtemps cru qu'ils en étaient les effecteurs finaux ; ils n'en sont sans doute que des médiateurs mais leur rôle cardioprotecteur est indiscutable). Le problème pratique ici est que la seule drogue disponible chez l'homme, le nicorandil, n'est utilisable que par voie orale et possède de surcroît des propriétés vasodilatatrices qui prédominent sur son aptitude à ouvrir les canaux potassiques. C'est la raison pour laquelle un grand intérêt est actuellement porté à certains anesthésiques ha-

logénés (le plus connu étant l'isoflurane), puisqu'une utilisation rationnelle de ces produits pourrait permettre d'exploiter, au-delà de leur effet anesthésiant, leur capacité à améliorer la protection myocardique par le biais de cette ouverture des canaux potassiques. C'est également dans le cadre de la prévention de la surcharge en calcium qu'a été développé le concept d'une inhibition de l'échangeur sodium - protons. En effet au moment de la reperfusion, l'extrusion des ions  $H^+$  accumulés pendant l'ischémie se fait en échange d'une entrée d'ions sodium. L'inhibition temporaire de la pompe sodium-potassium due à l'ischémie fait que ces ions sodium ne sortent de la cellule qu'en échange d'une entrée de calcium. L'inhibition de l'échangeur sodium-protons permet de limiter ce phénomène sans pour autant prévenir l'acidose en raison de l'existence d'autres mécanismes régulateurs qui permettent l'élimination des ions  $H^+$ . Un inhibiteur de cet échange, le cariporide, vient de faire l'objet d'un très vaste essai international qui a inclus plus de 6000 patients coronariens pontés. Les résultats en seront prochainement connus et devraient permettre de savoir si le rationnel et l'expérimentation animale qui ont sous-tendu le développement de ce concept se traduisent par un bénéfice cliniquement perceptible.

Enfin dans le cadre des alternatives au potassium, a été proposée par certains l'utilisation d'une cardioplégie au béta-bloquants ; il s'agit en l'occurrence de sang enrichi en esmolol, béta-bloquant d'action ultra-rapide qui entraîne une quasi-cessation des contractions cardiaques. Des résultats initiaux encourageants portant essentiellement sur des critères biologiques, ont été publiés mais faute d'être validée par des séries plus importantes, cette approche ris que de rester relativement confidentielle.

#### **Inhibition du complément**

Même si l'objectif initial et de réduire les effets systémiques de la réponse inflammatoire à la CEC, l'inhibition du complément peut avoir des effets directement cardio-protecteurs compte-tenu de l'étroite interrelation déjà mentionnée entre médiateurs inflammatoires et fonction contractile. Un anticorps monoclonal inhibiteur du complément vient lui aussi de faire l'objet d'un vaste essai international incluant plusieurs milliers de patients (étude Primo-CABG) et l'on attend également avec beaucoup d'impatience de savoir si le concept est là encore validé par les résultats cliniques.

#### **Pontage sans CEC**

Il n'est naturellement pas question d'entrer ici dans le débat toujours en cours qu'a ouvert l'extension des pontages coronaires sans CEC. Théoriquement, l'élimination de cette CEC devrait supprimer la réponse inflammatoire et par conséquent ses effets délétères sur le myocarde, tandis que l'élimination du clampage aortique et de la cardioplégie devrait également considérablement réduire la souffrance myocardique, désormais limitée à celle d'un territoire donné pendant le clampage segmentaire de l'artère correspondante (en sachant d'ailleurs que cette ischémie peut être évitée par la mise

en place d'un shunt endo-coronaire). Il faut néanmoins reconnaître que ces deux postulats ne sont que partiellement vérifiés. Indiscutablement, l'élimination de la CEC diminue les taux circulants de multiples médiateurs inflammatoires mais ne les supprime pas complètement pour autant. Par ailleurs, il est également évident que la souffrance myocardique exprimée sous la forme d'une libération des enzymes cardiaques est en général très diminuée après pontage sans CEC, comparé à la chirurgie coronaire traditionnelle, mais dans les quelques essais randomisés et méthodologiquement corrects, le pourcentage d'infarctus post-opératoires n'est pas toujours significativement différent selon qu'il y a eu ou non une CEC. En termes de protection myocardique, le pontage sans CEC représente donc très vraisemblablement un progrès, surtout appréciable chez les patients à risque, mais ne saurait être considéré comme une panacée. De ce point de vue, l'identification prospective des candidats électifs au pontage sans CEC est sans doute une piste importante et en marge des critères classiques (âge, fonction ventriculaire gauche, co-morbidités), sans doute faut-il introduire maintenant la notion de polymorphisme génétique. On sait en effet qu'il existe un tel polymorphisme pour nombre des cytokines libérées au cours de la CEC. En d'autres termes, cela signifie que cette libération est en grande partie conditionnée par des facteurs génétiques. Certains patients qui ont « des bons gènes » ne relargueront que peu de médiateurs inflammatoires alors que d'autres en libéreront des quantités importantes. Le génotypage permet aujourd'hui d'identifier ces patients et peut donc se révéler à l'avenir un moyen de sélection extrêmement performant pour identifier ceux chez lesquels une réponse inflammatoire particulièrement importante justifie le recours à un pontage sans CEC dans le but de limiter cette réaction et par conséquent ses effets délétères sur le cœur. C'est à ce titre que le polymorphisme génétique représentera peut-être demain un des nouveaux outils de la protection myocardique.

En conclusion, il existe des principes qui ont été suffisamment validés par l'expérience clinique pour être respectés. Cela ne doit pas pour autant conduire à l'auto-satisfaction ou à l'emprisonnement dans les habitudes du quotidien. Pour chacun, l'amélioration de la protection myocardique passe par la lecture critique des publications, la flexibilité et la conscience qu'une technique donnée, aussi satisfaisante qu'elle paraisse, peut et doit toujours être améliorée.

## Références

1. Mallidi HR, Sever J, Tamariz M et al. The short-term and long-term effects of warm or tepid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 711-20
2. Flameng J, Herijgers P, Dewilde S, Lesaffre E Continuous retrograde blood cardioplegia is associated with lower hospital mortality after heart valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 121-5
3. Doenst T, Bothe W, Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery : controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : S721-8
4. Vaage J, Valen G. Preconditioning and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : S709-14
5. Bull D, Maurer J. Aprotinin and preservation of myocardial function after ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : S735-9
6. McCully JD, Levitsky S. The mitochondrial KATP channel and cardioprotection. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : S667-73
7. Mentzer RM, Lasley RD, Jessel A, Karmazyn M. Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : S700-8