



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2022

N°

IMPACT DE L'HYPEROXIE AU COURS DE LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE DANS LA SURVENUE DE COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES APRES CHIRURGIE CARDIAQUE

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 25/03/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Clémence BEAUVALOT

Née le 26/05/1992

A Chenôve

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

**IMPACT DE L'HYPEROXIE AU COURS DE LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE DANS LA
SURVENUE DE COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES APRES CHIRURGIE CARDIAQUE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 25/03/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Clémence BEAUVALOT

Née le 26/05/1992

A Chenôve

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} **Septembre 2021**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	CardiologieM. Jean-Francis
	MAILLEFERT		Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
			(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie

M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie

M. Gaëtan JEGO Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Marianne ZELLER Physiologie

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme Marceline EVRARD Anglais

Mme Lucie MAILLARD Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M. Philippe DE LA GRANGE Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M. Mathieu BOULIN Pharmacie clinique

M. François GIRODON Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

Mme Evelyne KOHLI Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Amélie CRANSAC Pharmacie clinique

M. Philippe FAGNONI Pharmacie clinique

M. Marc SAUTOUR Botanique et cryptogamie

M. Antonin SCHMITT Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr Pierre-Grégoire GUINOT

Membres : Pr Belaïd BOUHEMAD

Pr Olivier BOUCHOT

Dr Pierre VOIZEUX

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Président du jury, Monsieur le Professeur BOUHEMAD,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je garderai en mémoire non seulement ces mercredis après-midi passés au tableau à dessiner tant bien que mal l'effet shunt mais surtout le temps que vous avez passé avec chacun d'entre nous à vous préoccuper non seulement de notre avenir professionnel et de notre bien-être personnel. Merci pour votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur GUINOT,

Merci de m'avoir proposé de faire partie de cette étude. Avoir pu contribuer à ce travail et le présenter à la SFAR devant un jury aussi exigeant a été pour moi une expérience enrichissante et inédite dans ma carrière de jeune médecin. Merci également pour les connaissances que vous m'avez transmises avec bienveillance et pédagogie durant ces mois en réanimation cardio-vasculaire puis en anesthésie cardiaque.

A Monsieur le Professeur BOUCHOT,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter votre analyse chirurgicale à ce travail. Je resterai toujours impressionnée par la rigueur, le calme, l'exigence que j'ai pu percevoir pendant vos blocs. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, docteur Pierre Voizeux,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Difficile de faire des remerciements sans mentionner l'amitié qui nous unit depuis maintenant de nombreuses années traversant les méandres de DU multiples jusqu'aux soirées endiablées du petit No. Mais ce que je souhaite surtout souligner aujourd'hui, c'est à quel point j'admire le médecin que tu es, aussi brillant que bienveillant. Merci pour tes conseils, pour avoir épurer mon style « lourd » et m'avoir appris à utiliser l'outil informatique, ce n'était pas gagné ! La CCV a une chance folle de te retrouver bientôt !

A ma famille :

A ma mère, Anne, ma plus fidèle accompagnatrice durant toute cette formation et bien sûr dans la vie en général. Merci pour ces après-midis à la cafetière, pour ces récitations de biologie cellulaire le dimanche matin pendant que tu faisais la cuisine, pour ces voyages incroyables, pour tout en fait. Il faudrait écrire une thèse entière sur toi pour espérer être exhaustif. Merci de nous avoir transmis l'amour de l'autre que tu pratique autant dans ta vie de maman, que dans ta vie de médecin.

A mon père, Yves, ce papa extraordinaire que rien n'arrête. Comment parler de toi sans penser à l'épée anti-crise d'angoisse, aux discussions se terminant par « ma cléclé, l'essentiel, c'est d'être E-P-A-N-O-U-I-E », à toutes ces paires de lunettes perdues dans la mer. Merci d'être qui tu es ! Merci à Christine de contribuer à son épanouissement.

A ma sœur, Jeanne, ma jeannette pouette pouette. Tu resteras à jamais la meilleure sœur du monde même si tu ne voulais jamais allumer la lumière du couloir. Merci pour tes têtes du matin quand tu te lèves trop tôt et que tu as « envie de vomir », merci pour ces fous rires à la Réunion quand tu ne voulais plus marcher, merci pour ta joie, ta bonne humeur et ta bonté sans limite. Merci bien évidemment à Quentin, mon beau-frère, de la supporter et d'être surtout quelqu'un d'incroyable.

A mes beaux-parents, Patrice et Rita, qui ont plus que participé à faire ce que je suis aujourd'hui ; Merci de m'avoir toujours considéré comme votre propre fille, d'être d'une bonté, d'une ouverture d'esprit et d'une bienveillance sans faille ; Je vous aime très très fort.

A Max meunier, le petit-frère que j'ai toujours voulu avoir ; Merci pour tous ces moments à Couternon à t'entendre rire aux larmes devant tes vidéos, à tes imitations de fête foraine, à tes siestes interminables et j'en passe ; Merci d'être joyeux et lumineux que sérieux et à l'écoute. A toi, Maxence, merci pour tous ces moments passés à la Réunion à traquer les couchers de soleil, pour ton entrain à toute épreuve dans les jeux, les randos et le sport.

A Stéphane, tonton, merci pour tous ces moments passés à Biarritz entre balades sur la plage, repas sur la terrasse et randonnées dans le Pays Basque. Merci de nous avoir fait vivre tous ces moments authentiques, à la montagne, à la mer, à la campagne... Merci d'être mon confident et de toujours comprendre ce que je ressens. Tu es vraiment quelqu'un d'exceptionnel.

A Grany et Grand-papa, mes grands parents adoptifs, vous ne serez pas là le aujourd'hui mais je sais que vous ne me quittez jamais et m'accompagnez avec amour dans toute notre vie. Merci pour tout ce que vous êtes et faites pour moi depuis toutes ces années.

A Nona, ma petite Nona, merci pour vos sourires, votre bienveillance et votre générosité. Ces vacances en Italie dans votre Terre natale resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Merci à Gérard pour votre gentillesse et votre entrain à toute épreuve ;

A mes deux merveilleuses grands-mères : mamie tom, reste comme tu es, joyeuse et sans-filtre. A mamie Odette, qui ne me quitte jamais et que je sens sourire de là où elle est.

A Quentin, Max et Florine, merci pour ces vacances passés à Biarritz et à tous ces moments en famille. J'ai beaucoup de chance.

A mes amis :

A Jeanne Morosoff, quelle chance j'ai eu d'accepter ce stage de musique dans le Morvan, il y'a de ça fort longtemps. J'étais loin de m'imaginer qu'il me mènerait jusqu'à toi et qu'il allait faire naître une des amitiés les plus importantes de ma vie. Merci de me connaître aussi bien, de comprendre ce que je ressens comme personne. Merci pour ces longues conversations à déconstruire nos acquis. Merci de m'avoir fait grandir intellectuellement et d'avoir chéri notre amitié. Merci à toi Djamel, pour tous ces moments passés ensemble, j'aimerais qu'il y'en ait plus.

A Elise, amie de toujours. Ces années lycée à se perdre dans Dijon se sont prolongées par tellement d'autres aventures. Merci pour ce merveilleux tour de la Bretagne que l'on a fait toutes les deux, pour ces week-ends parisiens et pour ces merveilleuses vacances à la Réunion. Maxime, au-delà de combler une des personnes qui compte le plus pour moi, tu es devenu un ami dont je ne pourrais me passer. Merci à vous deux ;

A Hélène. Depuis notre première rencontre sur les bancs de Carnot, il s'en est passé ! On aura vécu pas mal d'épreuves ensemble. C'est d'ailleurs un peu grâce à toi si j'en suis là ! Merci pour cette coloc' incroyable et de m'avoir toujours soutenu. Tu nous manques à Dijon. A Fab, merci de la rendre aussi heureuse, le dernier week-end tous ensemble a été génial grâce à vous deux !!

A Jeanne Caillot, alias la « vieille ». Merci pour toutes ces années depuis le lycée, entre soirée chez ta mère, week-end à Nîmes, vacances avec les copains. Reste telle que tu es : derrière tes airs organisées et « hyper compét' » se cache une amie fidèle, généreuse et au grand cœur. Guillaume, tu ne dois pas t'ennuyer mais c'est comme ça qu'on l'aime !

A Morgane, merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble à trainer en ville, à refaire le monde autour d'un thé. Merci pour ta grande sensibilité et fidélité. A quand un nouveau GR à chanter sur les sentiers ?

A Soso, si se retrouver à Sens en premier semestre a servi, c'était bien pour te rencontrer. Merci pour ton coca, pour ces soirées télé-réalité, pour ces vacances au ski et pour ces soirées à écouter tes aventures. Je t'aime très fort.

A ma Flore, tu fais partie de ces gens pour qui l'amitié se mérite. Et bien sache que je suis fière d'avoir franchi toutes les étapes. Notre groupe aurait vraiment du mal à passer des vacances sans toi. Merci pour ta douceur, ta bienveillance, ta fidélité mais aussi pour tout le reste sans lesquels on aurait moins à se raconter dans 20 ans.

A la petite Sab, Dijon tout comme notre groupe n'a plus la même saveur depuis que tu es partie. On attend chaque été et hiver avec impatience pour tous se retrouver et te voir œuvrer en cuisine, ranger tes affaires et participer à la vie en communauté. Merci pour ces soirées dont je tairais les détails mais qui me font sourire rien que d'y penser et pour tous ces moments passés ensemble. Je t'aime très très fort.

A Lise, on ne te remerciera jamais assez pour avoir eu cette idée géniale il y'a quelques années de faire des « teams » pour les vacances : je crois que c'est grâce à ça qu'on est resté tous amis, sinon on se serait étripé ^^ Merci pour toutes nos discussions allant du féminisme jusqu'à l'écologie. Tu es devenue quelqu'un d'incontournable dans ma vie.

A Vincent, j'ai la pression tu sais car je sais à quel point derrière tes grands airs, le poids des mots compte pour toi. Merci pour tous ces moments passés au ski, du p'tit greg jusqu'aux balades en raquettes que tous les quatre. Merci de nous faire toujours autant rire avec tes maladresses.

A Julien, merci pour notre amitié et l'importance que tu lui accordes au-delà de celle que tu as avec Seb. Je ne reviendrais pas sur nos moments à la Réunion car je les ai plus que raconté mais j'y pense souvent. Il y'en a eu tant d'autres allant des week-ends dans le beaujolais jusqu'aux vacances à Biarritz en passant par les matchs (que je ne regarde pas) à Couternon. Merci mon juju.

A Emeline, je crois que Juju a une chance incroyable de t'avoir trouvé. Tu es une des personnes les plus touchantes et sensibles que j'ai rencontré. A tes sourires, tes yeux qui brillent et ton envie de faire plaisir quoi qu'il t'en coute.

A Nico, notre organisateur préféré. Merci pour toutes les vacances car sans toi, je suis pas sûre qu'on en aurait trouvé un qui aurait eu le courage d'organiser quelque chose. Merci pour les barbeucs, les soirées, le vin (haha on sait quelle bouteille) et puis pour nos petites engueulades dans les supermarchés !!

A Manu, j'espère que tu auras repris un peu de poils de la bête d'ici ma thèse parce qu'avec tes 15 kilos en moins, personne n'aura envie de faire de la réanimation le Jour J. Merci pour ton humour qui t'ont érigé sur le podium des mecs les plus drôles de notre groupe contrairement à tes résultats en kart.

A Léo, merci pour nos longues discussions. Aussi doux que rageux, tu es une de mes dernières découvertes dans ce groupe fabuleux.

A Fab, merci pour toutes ces années d'amitiés depuis nos premières soirées en P2. Tu fais partie des initiaux. A nos prochaines années à rire, chanter et danser !

A Flo, merci d'apporter tes sourires, ton Lillet et ta douceur. Fab a beaucoup de chance de t'avoir.

A Toto, aux dessins animés regardés à l'île Maurice et aux Pokémons recherchés sur l'île de la Réunion. Tu étais notre enfant pendant ces vacances ; A Lise, dommage que l'on n'arrive pas à se retrouver plus souvent !

A Arthur, on ne te voit plus assez mais chaque retrouvaille est comme si l'on ne s'était jamais quitté. Hâte que tu reviennes avec ta petite Elsa qu'on aimerait voir plus aussi!!

A Anaïs et Guillaume, maintenant collègues mais surtout amis pour la vie, j'espère que vous n'oublierez pas de nous inviter à Annecy. Anaïs j'attends avec impatience ma formation couture !

A Mathou et Flo, merci pour ce merveilleux week-end à Marseille qui restera gravé dans les annales. Mathou, merci pour toutes les attentions que tu portes à chacun d'entre nous et Flo, merci pour tes imitations de DJ et ta blague du requin. Revenez-nous vite !

A Caleb, même si tu n'es pas là ce soir car parti sous les cocotiers, sache que tu ne nous quitte jamais vraiment. Trop hâte de te retrouver musclé, bronzé avec de grands cheveux de kite-surfeur ! En tout cas, tu nous manques énormément.

A Clémence R., Aurel', Fanny, Ré', Azelie pour tous les moments passés ensemble. J'espère qu'il y'en aura plein d'autres.

A Marine, notre surexcitée. Merci juste d'être toi. Toujours prête à partir en rando, à courir, à faire de l'escalade, à faire n'importe quoi n'importe où. Merci pour ton énergie contaminante !!

A Agathe et Simon, merci pour cette soirée au Maïdo en tente (un peu plus et on ne voyait pas le lever du soleil^^). Ces quelques mois passés avec vous étaient juste merveilleux et ont été le point de départ d'une amitié que je sais durable.

A Ophélie et Maxime, à nos apéros sur la terrasse à l'Oasis de Terre Rouge à refaire le monde. Vous avez été des piliers pendant ces quelques mois passés au paradis.

A Arthur et Marine pour ces tous ces moments au mag'.

A Louise M., mon petit Louison, tu as été un rayon de soleil pendant ces 6 mois de réanimation à Macon. Même si tu repars dans ta contrée natale, j'espère que l'on aura encore l'occasion de se voir.

A Edouard, merci de m'avoir accordé des off à Macon (franchement trop sympa), merci d'avoir amélioré mon coup de pied au foot et surtout merci pour tous ces fous-rire du quotidien ; Futur chef de service, franchement, trop fière de faire partie de ton équipe !!

A Guigui Réocreux, merci pour tous ces moments authentiques passés au boulot et surtout en dehors à parler tomates, bouturage et permaculture ! Merci pour tous ces moments passés avec ta petite famille qui est juste magnifique !

A Idris, mon dridri, merci pour tous ces moments en réa poly ; merci pour ta bonne humeur, tes sourires et nos discussions sur la vie. Tu feras un merveilleux papa !

A Flo, merci pour tous ces moments en traumatisme puis en poly, à boire des cafés, à râler, à rigoler, à bosser un peu quand même. Le retour au CHU sans toi n'avait pas la même saveur. Hâte de rencontrer le mini Flo. J'espère qu'il prendra aussi soin de sa future barbe que son père !

A Mylène, ma petite mymy, merci de ton soutien sans faille pendant ces années d'internat. On se ressemble beaucoup dans le travail, et pouvoir me confier à quelqu'un comme toi a été m'a beaucoup aidé ; J'espère pouvoir rencontrer Noa un de ces quatre quand même ! ^^

A Mathieu, titi, merci pour tes ronchonneries, sans elles, l'anesth-réa n'aurait pas la même saveur. Merci pour ce merveilleux week-end à la montagne, j'espère qu'il y'en aura d'autres.

A Juliette, amie d'enfance, on ne se voit plus assez mais j'espère remédier à cela dans les prochaines années. Merci pour tous ces moments au collège, à l'alto, en vacances. Tu restes quelqu'un qui compte énormément pour moi.

Aux collègues :

A la merveilleuse équipe macônnaise, vous resterez à jamais mes collègues de cœur, ceux qui m'ont appris beaucoup et surtout m'ont donné confiance en moi. J'aurais énormément aimé travailler avec vous car au-delà d'être une équipe soudée, vous arrivez à nous faire sentir chez nous avec vous ! Bruno, Beber, Marie, Daniel, Sophie, Arnaud restez comme vous êtes, aussi compétent que bienveillant.

A la réanimation polyvalente, j'aurais finalement fait plus d'un semestre chez vous. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées et de m'avoir accueilli avec bienveillance ces derniers mois. Max, merci pour les articles, Justine pour ta rigueur, Christophe pour ta bienveillance.

A l'équipe du DTU, anesth, IBODE, chir, IADE, ces 3 derniers mois ont été vraiment super. Aliant bonne ambiance et rigueur de travail, ne changez rien. Ophé, le petit rayon de soleil du -2 maintenant, Elo d'une gentillesse sans limite,

A la réanimation neuro-traumatisme, Abdel merci pour nos longues conversations sur la prise en charge des patients, Jean-Christophe merci pour ta bienveillance sans faille, Romain pour ton en-train à tout épreuve et à l'équipe de neurochirurgie sandrine pour tes rires, Claire Marie, promis je n'engueulerais plus Lucie, Aurélien et tous les autres..

Aux co-internes Valou, merci pour tes cours sur le café, les vêtements, les enceintes, ils me manquent depuis qu'on ne travaille plus ensemble. A Valentin et Jean, fine équipe de

Mâcon. Valentin je t'attends toujours pour les cours de dessin ! A Claire et Chloé, mes co-équipières du DTU, vous avez palié à mes boulettes de planning, Chloé je te dois toujours un petit-déjeuner d'ailleurs. Merci les filles pour ces 3 mois avec vous ! A Baptou, co-interne de promo et futur collègue, hâte de bosser avec toi ! A Pierre-Alain, Anouck, Bastien, et les autres co-internes de promo avec qui on a passé de bons moments à Besançon les premières années ! Aux autres collègues avec qui je n'ai pas bossé mais que j'aime (Marie, Marine bonne route à Macon et Auxerre, j'espère vous revoir !)

A mon Seb'

Merci de partager mon quotidien et de l'illuminer. Merci de me rendre meilleure et de nous pousser chaque jour un peu plus dans le chemin du bonheur que nous parcourons maintenant depuis plus de 7 ans. Ta sensibilité, ton honnêteté, ta joie (et un peu tes ronchonneries aussi) font de toi quelqu'un que je continue d'admirer. Merci pour tous nos souvenirs et ceux à venir. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</u>	<u>18</u>
<u>Introduction</u>	<u>19</u>
<u>Matériel et méthode.....</u>	<u>21</u>
a. <u>Type d'étude.....</u>	<u>21</u>
b. <u>Critères d'inclusion et de non-inclusion.....</u>	<u>21</u>
c. <u>Intervention.....</u>	<u>21</u>
d. <u>Critères de jugement.....</u>	<u>22</u>
e. <u>Collection des données.....</u>	<u>23</u>
f. <u>Randomisation.....</u>	<u>24</u>
g. <u>Analyse statistique.....</u>	<u>25</u>
<u>Résultats.....</u>	<u>26</u>
a. <u>Caractéristiques de la population.....</u>	<u>26</u>
b. <u>Critère de jugement principal</u>	<u>28</u>
c. <u>Critères de jugement secondaires.....</u>	<u>29</u>
<u>Discussion.....</u>	<u>31</u>
a. <u>Résultat principal.....</u>	<u>31</u>
b. <u>Critères de jugement secondaires.....</u>	<u>33</u>
c. <u>Caractéristiques de la population.....</u>	<u>34</u>
d. <u>Biais de l'étude.....</u>	<u>34</u>
e. <u>Perspective.....</u>	<u>35</u>
<u>Conclusion.....</u>	<u>37</u>
<u>Bibliographie.....</u>	<u>38</u>

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques standards de la population avant chirurgie.....p.26

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée pendant la chirurgie...p.27

Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal.....p.28

Tableau 4 : Résultats des critères de jugement secondaires.....p.29

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Diagramme de flux.....p.25

LISTE DES ABREVIATIONS

- AVC** : accident vasculaire cérébral
- BIS** : index bi-spectral
- BNP** : peptide natriurétique de type B
- BPCO**: broncho-pneumopathie obstructive
- CEC**: circulation extracorporelle
- CK** : créatine kinase
- CKMB** : créatine phosphokinase MB
- CRP** : protéine C réactive
- FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche
- IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- PCT** : procalcitonine
- ECG** : électrocardiogramme
- E_TCO₂** : fraction télé-expiratoire en dioxyde de carbone
- FAPO** : fibrillation auriculaire post-opératoire
- FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche
- FV** : fibrillation ventriculaire
- FiO₂** : fraction inspirée en oxygène
- IMC** : indice de masse corporelle
- PaO₂** : pression artérielle en oxygène
- SpO₂** : saturation pulsée en oxygène
- SvO₂** : saturation veineuse centrale en oxygène
- TaO₂** : transport artériel en oxygène
- TV** : tachycardie ventriculaire
- ROS** : reactive oxygen species
- VO₂** : consommation en oxygène

Introduction

Malgré les avancées récentes, la chirurgie cardiaque reste pourvoyeuse de morbi-mortalité avec une mortalité intra-hospitalière estimée entre 0,9 % et 8 % en 2018 (1). La fibrillation atriale représente une complication majeure avec une incidence variant entre 30 % et 50 % et un pic au deuxième jour post-opératoire (2).

La majorité des chirurgies cardiaques sont réalisées sous circulation extracorporelle (CEC). Elle permet de maintenir la perfusion systémique, d'assurer les échanges gazeux, l'équilibre acido-basique et la température corporelle. L'objectif du perfusionniste et de l'anesthésiste est d'adapter le transport artériel en oxygène (TaO_2) aux tissus en fonction des besoins du patient (consommation en oxygène ou VO_2). La TaO_2 en CEC est dépendante du débit de pompe et de la concentration artérielle en oxygène, elle-même fonction de la saturation en oxygène, de la pression partielle en oxygène et de l'hémoglobine. A ce titre, l'hyperoxémie est une pratique courante en CEC et constitue un levier potentiel d'optimisation de la TaO_2 , ce d'autant que l'hypoxémie est un phénomène redouté. Néanmoins, il n'existe pas, à ce jour, de recommandations sur la gestion de l'oxygénation durant la CEC.

Les données de la littérature sur l'hyperoxie sont contradictoires. En effet, l'hyperoxie a fait la preuve de son caractère délétère. Sur le plan cellulaire, des travaux expérimentaux démontrent la pathogénicité de l'oxygène dans la génération de radicaux libres oxygénés responsable d'une toxicité directe sur l'épithélium et l'endothélium et majorant les lésions d'ischémie (3–5). Elle est associée à une vasoconstriction systémique, à une diminution du débit cardiaque et à des troubles microcirculatoires liés à la raréfaction vasculaire (6–11). Ces données physiopathologiques ont été confirmées sur le plan clinique avec un effet délétère de l'oxygène délivré à dose maximale en préhospitalier chez les patients atteints d'infarctus du myocarde sur la survenue de récurrences ischémiques (12). Joachimsson et al. ont étudié la pression artérielle en oxygène (PaO_2) musculaire lors de chirurgie cardiaque avec CEC comportant des phases d'hyperoxie. Ils ont trouvé une diminution significative de l'oxygénation musculaire à chaque étape de la chirurgie avec hyperoxie (7).

Cependant, d'autres travaux suggèrent un effet protecteur de l'hyperoxie. Des études expérimentales ont démontré un effet « pré-conditionnement » de l'hyperoxie. Certaines études sur l'animal ont montré un effet bénéfique sur la taille de l'infarctus du myocarde et sur la récupération myocardique post-ischémique (13). De même, lors de la reperfusion myocardique, l'incidence des troubles du rythme (fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire) et la taille des lésions ischémiques sont diminuées lors d'une exposition

préventive à l'hyperoxie (14). Cette dernière pourrait donc atténuer les lésions d'ischémie-reperfusion liées au déclampage aortique (15–17). Deux études cliniques randomisées sur un faible effectif de patients ont été réalisées chez l'homme. Elles n'ont hélas pas démontré d'effet bénéfique mais elle ne s'intéressaient pas aux troubles du rythme (18,19). En outre, certains auteurs suggèrent un effet bénéfique de la vasoconstriction induite par l'hyperoxie et une potentielle diminution du risque d'embolie gazeuse pendant la CEC (20–22).

Finalement, les bénéfices et les risques imputables à l'hyperoxie demeurent incertains. Il est important de constater que ces effets néfastes ont été décrits expérimentalement chez l'animal, que les études cliniques réalisées chez l'adulte, notamment en chirurgie cardiaque, sont peu nombreuses et incluent, le plus souvent, un faible effectif de patients. De plus, l'optimisation des résistances vasculaires, de l'hématocrite et du débit de pompe constituent autant de leviers pour limiter les effets délétères de l'hyperoxie, permettant ainsi l'étude de l'impact de l'hyperoxie sur le préconditionnement myocardique. Une récente méta-analyse souligne l'hétérogénéité des résultats des différentes études (23), rendant difficile la mise en place de recommandations solides sur l'oxygénation pendant la CEC.

Ainsi, l'objectif de ce travail est de comparer l'effet de l'hyperoxie sur l'incidence des troubles du rythme post-opératoires. Notre hypothèse est que l'hyperoxie de courte durée durant la circulation-extra-corporelle en chirurgie cardiaque soit protectrice, en diminuant les lésions d'ischémie-reperfusion liées au déclampage aortique, et de ce fait diminue l'incidence des troubles du rythme post-opératoires.

Matériel et méthode

a. Type d'étude

Nous avons mené un essai clinique, contrôlé, randomisé. Avant la chirurgie, tous les patients ont reçu une information claire et écrite sur le déroulement de l'étude et ont donné leur consentement écrit après réflexion. La randomisation a été stratifiée par site avec un ratio en un pour un. L'essai a été réalisé en double aveugle, de manière bicentrique sur les CHU de Dijon et d'Amiens, sur une période s'étalant de juin 2018 à mars 2019.

Nous avons recueilli l'approbation du comité éthique de chaque site (CPP Nord-Ouest II, Amiens, France; ref 2014-001403-44).

b. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Tous les participants avaient plus de 18 ans et étaient éligibles à une chirurgie cardiaque avec CEC. Etaient exclus tous les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire permanente ou traités par Amiodarone au long cours, porteurs d'un pace-maker, traités par une hypothermie du fait d'un arrêt cardiocirculatoire ainsi que les chirurgies cardiaques sans CEC et enfin tout patient ayant déjà été inclus dans une autre étude. Etaient également exclus toutes les femmes enceintes et les patients sous tutelle ou curatelle.

c. Intervention

La gestion de l'anesthésie et de la CEC était standardisée pour tous les patients, selon les recommandations de la société française d'anesthésie-réanimation (24) . La surveillance peropératoire incluait notamment un scope électrocardiographique, une saturation pulsée en oxygène (SpO_2), de la fraction téléexpiratoire en CO_2 (E_TCO_2) et un monitoring de la profondeur de l'anesthésie, de la pression artérielle invasive en continue et de la température. L'anesthésie était réalisée par anesthésie intraveineuse à objectif de cible sous PROPOFOL et SUFENTANIL avec une cible de BIS entre 50-60.

Les réglages du respirateur après intubation correspondaient aux recommandations éditées par nos sociétés savantes (25) et la gestion de l'oxygénation était identique pour tous les patients. Les gaz du sang artériel et veineux étaient réalisés systématiquement afin d'adapter la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) afin d'obtenir une pression artérielle en oxygène (PaO_2) inférieure à 150 mmHg avec une SpO_2 comprise entre 97 et 99 % et une $PaCO_2$ entre 37 et 40

mmHg. Lors de la CEC, le patient était déconnecté du respirateur, les poumons étaient déflatés et laissés vides.

La circulation extra-corporelle était réalisée au moyen d'une Stockert Sorin S5. Il est à noter que seule la gestion de la FiO_2 différait entre les deux groupes de patients.

La gestion de l'oxygénation pendant la CEC dépendait du groupe d'attribution du patient. Dans le groupe témoin, la FiO_2 était réglée afin de maintenir une PaO_2 inférieure à 150 mmHg durant la CEC avec une saturation veineuse centrale en oxygène (SvO_2) entre 70 et 75 %. Au démarrage de la CEC, la FiO_2 était initialement réglée à 60 %. Une fois les objectifs hémodynamiques atteints, celle-ci était diminuée afin d'obtenir une PaO_2 inférieure à 150 mmHg. Cette PaO_2 était maintenue jusqu'à la fin de la CEC. Dans le groupe hyperoxie, la FiO_2 était réglée à 100 % durant tout le temps de la CEC.

Des prélèvements sanguins étaient réalisés à H0, H3, H6, J1 et J2, J3 et selon le protocole de service. Ils comprenaient une numération formule sanguine complète, un bilan de coagulation, un ionogramme sanguin, des gaz du sang artériels et veineux avec lactates, un bilan hépatique avec lipasémie, des marqueurs cardiaques (troponine, myoglobine, CK, CKMB, BNP), CRP et PCT.

d. Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la survenue de fibrillation auriculaire et/ou de fibrillation ventriculaire et/ou tachycardie ventriculaire dans les 15 jours suivant la chirurgie cardiaque.

L'ensemble des définitions concernant les critères de jugement sont établies par la société Européenne de cardiologie (26–28).

La fibrillation auriculaire est définie comme une tachycardie irrégulière sur un tracé électrocardiographique de 30 secondes avec des intervalles RR irréguliers et l'absence d'onde P.

La tachycardie ventriculaire est définie comme une tachycardie régulière, rapide (200-280/min), avec des QRS très larges ($\geq 0,14$ s), monomorphes, différents d'un bloc de branche ou monophasiques dans les dérivations précordiales.

Le flutter ventriculaire se définit par un rythme ventriculaire très rapide (>250 /mn) avec des complexes ventriculaires identiques, de forme sinusoïdale. Il n'est plus possible de distinguer les ondes T entre les complexes QRS.

La fibrillation ventriculaire est définie comme la perte de toute activité organisée des ventricules. Elle est caractérisée par la survenue de complexes ventriculaires de morphologie très anormale, très élargis, d'amplitude complètement inégale, anarchiques, survenant de façon totalement irrégulière et à grande fréquence.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont la survenue d'évènements indésirables graves cardiovasculaires (à type de fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, d'insuffisance rénale aiguë, d'accident vasculaire cérébral, d'ischémie mésentérique, d'arrêt cardio-respiratoire ressuscité d'origine cardiaque et de décès durant l'hospitalisation), la présence de lésions d'ischémie-reperfusion (évaluées par le taux de créatine phosphokinase, la myoglobine et la troponine à la sixième heure post-opératoire à J1 et J2), l'utilisation de vasopresseurs et d'inotropes et la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.

L'arrêt cardiaque est défini par la cessation d'activité mécanique du muscle cardiaque, et confirmé par l'absence de signes de circulation.

L'accident vasculaire cérébral est défini comme un évènement embolique, thrombotique ou hémorragique cérébral confirmé par un scanner cérébral avec apparition d'une dysfonction motrice, sensitive ou cognitive persistante (comme une hémiplégie, une hémiparésie, une aphasie, un déficit sensitif ou des troubles de mémoire).

L'insuffisance rénale aiguë est définie selon les critères KDIGO comme une augmentation de la créatinine sérique de plus de 27 $\mu\text{mol/l}$ en 48 heures ou une diminution de la diurèse de moins de 0,5 ml/kg/heure.

e. Collection des données

Caractéristiques des patients

Les données suivantes ont été collectées : âge, indice de masse corporelle, sexe, antécédents médicaux (diabète, dyslipidémie, hypertension, artériopathie périphérique, hypertension artérielle pulmonaire, syndrome d'apnée du sommeil, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire $< 60\text{ml/min/m}^2$), traitement chronique (béta-bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aspirine, statines, diurétiques), fraction d'éjection du ventricule gauche pré-

opérateur, créatinine préopératoire ($\mu\text{mol/l}$), type d'intervention chirurgicale (pontage aorto-coronarien, remplacement valvulaire, chirurgie combinée) et EuroSCORE.

Données per-opératoires

Les données per-opératoires étaient les suivantes : PaO_2 moyenne pendant la CEC (calculée à partir de la moyenne de l'ensemble des valeurs collectées toutes les 10 minutes), durée de clampage aortique et durée de CEC (minutes), type de cardioplégie, ratio de transfusion en culot globulaire, utilisation de catécholamine en per-opératoire et PaO_2 à l'admission en réanimation.

Critères de jugement

Un monitoring continu électrocardiographique était réalisé pendant les 48 premières heures post-opératoires en réanimation. Était également réalisé un électrocardiogramme par jour ainsi qu'à chaque trouble du rythme de plus d'une minute. Les électrocardiogrammes étaient lus par deux médecins seniors dont un cardiologue. Aucun examen paraclinique supplémentaire n'a été demandé en dehors de ceux réalisés habituellement dans notre service.

f. Randomisation

Chaque participant a été assigné avant l'étude à un groupe selon une randomisation informatique (Clinsight software). Afin d'assurer un parfait équilibre entre les deux groupes, une randomisation par bloc de dix a donc été générée. Cette randomisation a également été stratifiée par site, avec un ratio de 1 pour 1.

Elle était réalisée le matin de l'intervention et les résultats étaient communiqués, par la suite, uniquement au perfusionniste. En effet, bien que les membres collectant les données ne puissent être en aveugle, une attention toute particulière a été portée afin que l'anesthésiste du bloc opératoire, l'infirmier anesthésiste, le chirurgien et le réanimateur ne connaissent pas le résultat de la randomisation.

g. Analyse statistique

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été basé sur une analyse précédente de bases de données intrahospitalières (à partir d'une étude pilote réalisée au CHU d'Amiens entre 2011 et 2012 sur 500 patients), qui a pu démontrer une réduction absolue du risque de trouble du rythme post-opératoire de 15 % lorsque les patients étaient soumis à une hyperoxie.

Sachant que la prévalence des troubles du rythme en post-opératoire de chirurgie cardiaque est de 45 % selon certaines séries, nous nous attendions à démontrer une réduction de risque de 15 % et ce, avec une puissance de 80 % et une valeur de p à 0,05.

Le nombre de sujets nécessaires pour cette étude a donc été évalué à 330 patients (165 par groupe) en sachant que le nombre de perdus de vue et celui de données manquantes étaient évalués à 10 %.

Un test en intention de traiter modifié afin d'exclure les patients ayant subi une chirurgie sans CEC a donc été appliqué ainsi qu'un test Shapiro-Wilk, afin de garantir la normalité sur la distribution des données. Les critères de jugement principal et secondaires ont été évalués en utilisant un test de Chi-2. En ce qui concerne les variables continues, nous avons utilisé un test t de Student.

Tous les tests utilisés dans notre étude sont des tests bilatéraux avec un seuil de significativité $p < 0,05$ pour les critères de jugement principal et secondaires.

Toutes les analyses statistiques ont été faites grâce au logiciel SAS version 9.4 par un statisticien indépendant.

Résultats

a. Caractéristiques de la population

Au total, sur les 1307 patients devant subir une chirurgie cardiaque dans les deux centres, 485 patients étaient inéligibles (soit parce qu'ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion, soit parce qu'ils avaient un critère d'exclusion) et 492 étaient éligibles mais non inclus . 330 patients ont donc été randomisés, 167 dans le groupe normoxie et 163 dans le groupe hyperoxie.

Parmi les 167 du groupe normoxie, 7 ont été exclus du fait de violations de protocole (chirurgie à cœur battant) ou de perdus de vue à 6 mois. Dans le groupe hyperoxie, 2 ont été exclus du fait de violations de protocoles.

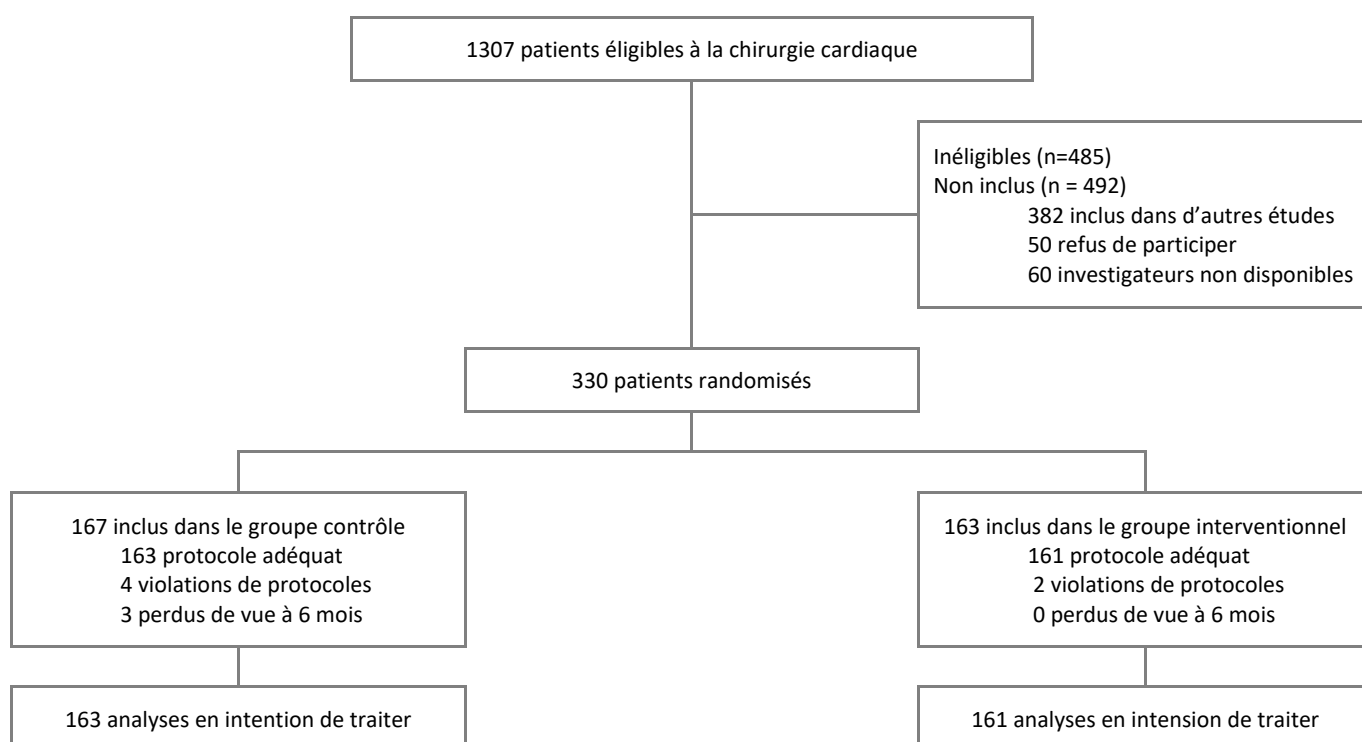


Figure 1. Diagramme de flux.

Les caractéristiques de la population sont exposées dans le Tableau 1. L'âge moyen était respectivement de 66 ans \pm 9 ans et 67 \pm 11 ans dans le groupe normoxie et dans le groupe hyperoxie et majoritairement des hommes (75 % dans les deux groupes). Leurs antécédents médicaux étaient majoritairement une hypertension artérielle (pour plus de la moitié dans les deux groupes) et une dyslipidémie (45 % dans les deux groupes).

Aucune différence significative n'a pu être constatée dans les deux groupes. A noter que plus de la moitié des interventions réalisées étaient des remplacements valvulaires.

Variables	Groupe contrôle (n=163)	Groupe interventionnel (n=161)
Age (années)	66 ± 9	67 ± 11
Genre masculin (n, %)	122 (75)	123 (76)
IMC (kg/m ²)	29.2 ± 14.3	28.9 ± 17.1
Antécédents (n, %)		
Insuffisance rénale chronique	10 (6)	20 (12)
Dyslipidémie	72 (45)	71 (44)
Diabète	41 (26)	42 (26)
Hypertension	87 (55)	100 (62)
Maladie vasculaire	16 (10)	26 (16)
Accident vasculaire cérébral	11 (7)	11 (7)
Syndrome d'apnée du sommeil	16 (10)	15 (9)
BPCO	10 (6)	9 (6)
Traitement habituel (n, %)		
Bêta-bloquant	76 (47)	73 (46)
Inhibiteur calcique	26 (16)	34 (21)
IEC	86 (54)	86 (54)
Aspirine	70 (44)	86 (54)
Statine	83 (52)	87 (55)
Furosémide	22 (14)	33 (21)
Echographie : FEVG (%)	60 ± 11	59 ± 11
Créatinine de base (μmol l ⁻¹)	86 ± 30	92 ± 59
Type de chirurgie (n, %)		
Pontage isolé	44 (29)	42 (27)
Remplacement de valve	87 (55)	90 (57)
Pontage + valve	20 (13)	19 (12)
Aorte ascendante	5 (7)	7 (5)
Euroscore (%)	3.3 [2.1 -6.3]	4.0 [2.3 - 8.4]

Tableau 1. Caractéristiques standards de la population avant chirurgie

Les données sont exprimées en moyenne ± déviation standard, en médiane [IQR], ou en nombre (%)

IMC : indice de masse corporelle, BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

Les données per-opératoires sont détaillées dans le tableau 2. La durée moyenne de CEC était de 103 ± 56 minutes pour le groupe contrôle et 100 ± 43 minutes pour le groupe interventionnel, sans différence significative. La durée moyenne de clampage aortique était également similaire pour le groupe normo et hyperoxie avec 77 ± 42 et 72 ± 32 minutes ($p=0,24$) respectivement. Les paramètres de pompe étaient similaires dans les deux groupes en ce qui concerne le débit de pompe, la pression artérielle moyenne, l'hémoglobine et l'hématocrite.

On observe en revanche une différence significative en termes de SvO_2 entre les deux groupes en faveur du groupe hyperoxie.

A noter une baisse progressive de la PaO_2 dans le groupe hyperoxie au cours de la CEC.

Variables	Groupe contrôle (n=163)	Groupe interventionnel (n=161)
Durée de la CEC (min)	103 ± 56	100 ± 43
Durée du clampage aortique (min)	77 ± 42	72 ± 32
PaO_2 moyenne durant la CEC (mmHg)	161 ± 60	447 ± 98
Cardioplégie (n, %)		
Sang	138 (84)	131 (87)
Delnido®	16 (10)	12 (8)
Custodiol®	9 (6)	8 (5)
Transfusion, en CGR (n %)	19 (12)	23 (14)
Médicaments vasoactifs (n, %)		
Noradrénaline	48 (29)	46 (29)
Phényléphrine	68 (43)	55 (35)
Ephédrine	20 (13)	14 (9)
Dobutamine	7 (4)	8 (5)
Adrénaline	3 (2)	3 (2)

Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée pendant la chirurgie

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, en nombre (%).

CEC : circulation extra-corporelle, CGR : culots de globules rouges.

b. Critère de jugement principal

L'incidence de fibrillation auriculaire post-opératoire ou de fibrillation/tachycardie ventriculaire dans les 15 premiers jours suivant la chirurgie cardiaque ne différait pas entre les deux groupes (30 % dans le groupe contrôle et 30 % dans le groupe interventionnel, réduction de risque absolu 0,4% ; IC 95 %, -9,6 à 10,4 ; $p=0,94$).

Type d'évènement	Groupe contrôle (n= 163)	Groupe interventionnel (n=161)	Différence de risque absolu	Valeur de p
Critère principal				
FAPO ou TV/ FV (n, %)	49 (30)	49 (30)	0,4 % [-9,6 à 10,4]	0,94
FAPO (n, %)	48 (29)	47 (29)	0,0 % [-9,5 à 10,2]	0,94
TV/FV (n, %)	4 (2)	4 (2)	0,0 % [-3,3 à 3,4]	0,99

Tableau 3. Résultats du critère de jugement principal.

Les données sont exprimées en médiane [IQR] ou en nombre (%).

La différence absolue est exprimée comme un pourcentage avec un intervalle de confiance de 95 %.

FAPO : fibrillation atriale post-opératoire, TV tachycardie ventriculaire, FV fibrillation ventriculaire.

Les comparaisons ont été faites en utilisant un test t de Student, de Wilcoxon-Man-Whitney, de Chi Square ou de Fischer selon les types de variables.

c. Critères de jugement secondaires

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes sur la survenue d'évènements graves cardio-vasculaires.

En effet, nous avons pu constater 21 % d'évènements graves cardio-vasculaires dans le groupe contrôle contre 24 % dans le groupe interventionnel (réduction de risque absolu 3,4 % ; IC 95 %, -5,7 à 12,5 ; $p=0,47$).

La mortalité est de 2 % dans le groupe interventionnel pendant le séjour à l'hôpital alors qu'aucun décès n'a été constaté dans le groupe contrôle. Le taux d'insuffisance rénale aiguë dans les quinze jours suivant la chirurgie était de 18 % dans le groupe contrôle et 22 % dans le groupe hyperoxie. Les taux de troponine, myoglobine et créatine kinase à la sixième heure post-opératoire, au premier et au deuxième jour post-opératoire ne différaient pas entre les deux groupes. En termes d'utilisation de vasopresseurs, 7 % des patients du groupe contrôle et 6 % du groupe interventionnel ont bénéficié d'une perfusion de Dobutamine en per-opératoire tandis que 39 % et 30 % ont bénéficié d'une perfusion de Noradrénaline. Les durées de séjours en réanimation et à l'hôpital étaient similaires dans les deux groupes.

Type d'évènement	Groupe contrôle (n= 163)	Groupe interventionnel (n=161)	Différence de risque absolu	Valeur de p
EIGCC (n, %)	34 (21)	39 (24)	3,4 % [-5,7 à 12,5]	0.47
Résultats (n, %)				
Arrêt cardiaque	2 (1)	3 (2)	0,6 % [-2,0 à 3,3]	0.64
Mortalité intrahospitalière	0 (0)	4 (2)	2,5 % [0,08 à 6,3]	0.06
Insuffisance rénale aiguë	30 (18)	35 (22)	3,3 % [-5,4 à 12,0]	0.45
AVC	2 (1)	1 (1)	- 0.6 % [-2,7 à 1,5]	0.57
Ischémie mésentérique	0 (0)	2 (1)	1.2 % [-0,5 à 2,9]	0.25
Troponine (ng/L)				
6 h post CEC	7.4 [4.3-14.4]	8.0 [4.3-15.4]	-	0.79
J1 post CEC	4.3 [2.5 - 8.0]	4.6 [2.8-8.4]	-	0.53
J2 post CEC	1.9 [1.0 - 3.9]	2.0 [1.0-3.7]	-	0.80
Noradrénaline (n, %)	60 (39)	47 (30)	-9.1% [-19,7 à 1,5]	0.10
Dobutamine (n, %)	11 (7)	10 (6)	- 0.7 % [-6,3 à 4,9]	0.81
Durée de séjour en réanimation (jours)	2 [2-3]	2 [2-3]	-	0.94
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	11 [9-14]	10 [9-12]	-	0.09
Mortalité à 6 mois (n, %)	3 (2)	0 (0)	-	0.08

Tableau 4. Résultats des critères de jugement secondaires.

Les données sont exprimées en médiane [IQR], ou en nombre (%). La différence absolue est exprimée comme un pourcentage avec un intervalle de confiance de 95 %.

EIGCC : évènements indésirables graves cardio-vasculaires et cérébraux, CEC : circulation extra-corporelle, AVC : accident vasculaire cérébral.

Les comparaisons ont été faites en utilisant un test de Student, de Wilcoxon-Man-Whitney, de Chi Square ou de Fischer selon les types de variables.

Aucun décès dans les six mois n'a été constaté dans le groupe interventionnel (p=0,08). En revanche, trois patients sur les 163 du groupe contrôle sont décédés dans les six mois : une médiastinite grave, une mort subite et un accident vasculaire cérébral avec hypertension intracrânienne maligne. Les quatre décès dans le groupe interventionnel correspondaient à une tamponnade, une plaie de la veine cave supérieure pendant la chirurgie, une dysfonction de pontage et une ischémie mésentérique donc, mise à part l'ischémie mésentérique, les décès dans le groupe hyperoxie étaient tous en rapport avec des complications d'ordre chirurgical. Sur les quatre décès dans le groupe interventionnel, deux étaient porteurs de fibrillation auriculaire.

Discussion

a. Résultat principal

Notre étude a montré qu'il n'existe pas de différence significative en termes de survenue de troubles du rythme (fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) jusqu'à quinze jours après la chirurgie cardiaque entre un groupe de patients traités par normoxie et un groupe de patients traités par hyperoxie en per-CEC.

L'hypothèse de notre étude est, qu'en induisant une hyperoxie de courte durée pendant la CEC, on pourrait bénéficier des effets protecteurs de l'hyperoxie et prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion liées au déclampage aortique à l'origine de la survenue de fibrillation auriculaire.

L'hyperoxie ne semble pas associée à la survenue de troubles du rythme post-opératoire. La fibrillation auriculaire reste la complication la plus fréquente en chirurgie cardiaque et elle est associée à une hausse de la morbi-mortalité. La base de données de Agostino et al., sur 49000 malades, retrouve une association entre la fibrillation auriculaire en post-opératoire de chirurgie cardio-thoracique et la mortalité, le taux de réadmission à l'hôpital, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital avec un coût plus élevé (1,29). Ses principaux effets sont hémodynamiques avec un risque de décompensation cardiaque, d'ischémie myocardique, thrombo-embolique avec, en particulier, des risques d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de décès (30).

Actuellement, la prise en charge péri-opératoire de la fibrillation auriculaire repose sur la prévention des facteurs de risque et sur l'administration de médicaments anti-arythmiques (31,32). Les troubles hydroélectrolytiques, l'hypoxémie ou l'insuffisance d'analgésie sont des facteurs favorisants, aisément corrigeables dès lors qu'ils sont identifiés.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de certains médicaments dans la prévention des troubles du rythme post-opératoires (33,34). Ces derniers ne sont pas dénués d'effets indésirables. On peut citer les dysthyroïdies, les troubles visuels, les neuropathies périphériques liées à l'utilisation d'amiodarone mais aussi les troubles de conduction auriculo-ventriculaires et l'effet inotrope négatif lié à l'utilisation de bêta-bloquants (35). Par ailleurs, la nécessité d'anticoagulation efficace en cas de fibrillation auriculaire de plus de 48 heures, comme le préconise les recommandations, expose au risque hémorragique et de thrombopénie induite par héparine (32). Des études récentes montrent que le risque thrombo-embolique lié à la fibrillation auriculaire post-opératoire est probablement moindre

que celui lié aux fibrillations auriculaires de novo, ce qui pourrait faire changer l'indication d'anticoagulation dans les prochaines années (36).

Cette étude n'a pas permis de démontrer un effet protecteur de l'hyperoxie. Cela peut s'expliquer par les difficultés à définir cette dernière. Il existe dans la littérature de grandes disparités concernant les définitions de l'hyperoxie et l'étude de ses conséquences. Sur le plan physiologique, il convient de souligner la corrélation entre hyperoxémie et hyperoxie. L'hyperoxémie est définie par une augmentation de la PaO₂ (pression artérielle en oxygène) dont la valeur dépend de la température, l'altitude, la ventilation alvéolaire et l'âge. L'hyperoxie correspond à une augmentation de la pression tissulaire en oxygène. De nombreux travaux dont ceux de Yu et al. ont démontré qu'une augmentation de la pression artérielle en oxygène induisait une augmentation des pressions tissulaires en oxygène chez les volontaires sains (37). Dans ce travail, le terme d'hyperoxie a donc été utilisé au sens large pour recouvrir les concepts d'hyperoxie et d'hyperoxémie. En revanche, il n'existe pas de seuil consensuel pour définir l'hyperoxémie. Il peut varier de 120 à 400 mmHg selon les études (38–41). Les recommandations de la société britannique thoracique retiennent un seuil de 120 mmHg, une augmentation supplémentaire de pression partielle en oxygène n'entraînant pas d'augmentation de la SaO₂ et donc de transport artériel en oxygène (42). Certaines études de physiologie évolutive ont pu mettre en évidence ce seuil maximal de PaO₂ auquel l'homme a été confronté au cours de l'Histoire. De ce fait, jusqu'à ce seuil de 120mmHg, l'Homme a pu développer des mécanismes adaptatifs. En revanche, pour des PaO₂ plus élevées comme c'est le cas dans le groupe hyperoxie, n'y ayant jamais été confronté dans l'Histoire de notre évolution, aucun mécanisme adaptatif n'a donc pu être mis en place. Ainsi, du point de vue de la physiologie évolutive, le seuil de 120 mmHg prend tout son sens(43).

Dans notre étude, nous avons retenu le seuil de 150 mmHg pour définir l'hyperoxie. En outre, nous avons fixé une saturation veineuse centrale en oxygène cible de plus de 70 %. En effet, la circulation extracorporelle induit de nombreux troubles de la microcirculation et nous avons choisi une marge de sécurité supplémentaire au-delà des 120 mmHg afin de maintenir un transport artériel en oxygène adéquat (6,7,44).

Par ailleurs, les travaux réalisés étudiaient l'impact de l'hyperoxie à différents temps de la prise en charge. L'étude d'Inoue et al. a étudié l'impact de l'hyperoxie après le déclampage aortique (39). D'autres études portaient sur la période per- et post-opératoire, ou sur un temps court après le déclampage aortique (45,46). Dans ce travail, l'hyperoxie n'a été appliquée que durant la CEC. Il est désormais largement démontré l'effet délétère de

l'oxygène sur le poumon, responsable d'atélectasies de dénitrogénéation, de modifications du surfactant rendant l'utilisation de hautes FiO₂ peu licite(47).

Une deuxième raison pouvant expliquer l'absence de résultat significatif réside dans la complexité de l'impact de l'oxygène à l'échelle cellulaire. Sur le plan cellulaire, certaines études ont établi le rôle de l'oxygène dans l'expression des enzymes antioxydantes aux effets anti-apoptotiques, notamment au niveau tissulaire (48). A l'inverse, en cas d'exposition prolongée à l'hyperoxie, les mécanismes protecteurs sont dépassés. Ainsi, de nombreux travaux expérimentaux démontrent le rôle de l'oxygène dans la génération de ROS (reactive oxygen species) et leur cytotoxicité, notamment sur l'épithélium et l'endothélium (3–5). Au sein des cardiomyocytes, les radicaux libres peuvent causer des dysfonctions canalaire à l'origine d'apoptoses cellulaires et donc d'une plus forte arythmogénicité (49). Il a d'ailleurs été démontré que les patients souffrant de fibrillation auriculaire avaient plus de marqueurs apoptotiques d'origine atriale (50).

Notre étude n'a montré aucun effet indésirable de l'hyperoxie. Ces résultats peuvent être expliqués par la courte période d'exposition à de fortes PaO₂ sans que des mécanismes délétères n'aient eu le temps d'apparaître. De plus, à l'échelle cellulaire, on a pu démontrer une toxicité de l'oxygène par l'intermédiaire des radicaux libres, sachant qu'en chirurgie cardiaque, du fait de la perte de la pulsatilité, il existe déjà des troubles microcirculatoires qui modifient la captation de l'oxygène par la cellule. Tsai et al. avaient démontré une baisse du flux sanguin microcirculatoire et de la capacité fonctionnelle. En revanche ils n'avaient trouvé aucune modification de l'oxygénation tissulaire globale lors d'hyperoxie et aucun retentissement global (6).

b. Critères de jugement secondaires

La durée de séjour en réanimation et à l'hôpital n'était pas différente entre les deux groupes. L'hyperoxie ne semble pas plus pourvoyeuse d'insuffisance rénale aiguë, d'ischémie mésentérique ou d'accident vasculaire cérébral. De plus, elle ne semble pas induire de dommages myocardiques comme le suggère la cinétique des biomarqueurs étudiés.

Nous avons inclus un nombre non négligeable de patients dans 2 centres. Il existe peu d'études randomisées sur le sujet qui traitent du domaine spécifique de la chirurgie cardiaque et encore moins de la fibrillation auriculaire. En dehors de la chirurgie cardiaque, deux études récentes randomisées n'ont pas révélé de différences significatives en termes de mortalité et

de morbidité cardiaque et neurologique (12,51). Dans le domaine de la chirurgie cardiaque, Abdel-Rahman et al. ont mis en évidence un plus grand degré d'inflammation chez les patients hyperoxiques juste avant le déclampage (46). Mais ces résultats n'ont pas été retrouvés chez Smit et al. (40). Sur le plan clinique, l'étude de McGuinness et al. n'a pas montré de différences significatives en termes de survenue d'insuffisance rénale aigue post-opératoire chez les patients traités par hyperoxie pendant la CEC (41). Peu de données sont disponibles et celles qui existent soulignent l'hétérogénéité des critères de jugements et des groupes les rendant difficilement comparables.

c. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population sont comparables aux données obtenues dans la littérature. L'âge moyen était respectivement de 66 et 67 ans dans le groupe normoxie et dans le groupe hyperoxie. Les deux groupes étaient constitués majoritairement d'hommes et étaient parfaitement comparables autant sur leurs caractéristiques intrinsèques que sur les données per-opératoires. On constate que la majeure partie des chirurgies cardiaques étaient des remplacements valvulaires. Or, ce type de chirurgie est fortement pourvoyeuse de fibrillation auriculaire post-opératoire, renforçant la valeur de nos résultats.

Ces données étaient comparables à celles des précédentes études citées. Enfin, l'incidence des troubles du rythme observés dans notre étude, à savoir 30 %, est proche de celle décrite dans la littérature dont les études rapportent un taux compris entre 30 % et 50 %.

Les seules variables qui différaient et ce, de manière très significative entre les deux groupes, était le chiffre de PaO₂ pendant la CEC évidemment plus élevée dans le groupe hyperoxie par rapport au groupe contrôle ($p < 0,0001$) et la SvO₂ de manière logique puisque dépendante du transport artériel en oxygène lui-même dépendant de la PaO₂.

d. Biais de l'étude

Cette étude présente certaines limites. La première concerne l'absence d'enregistrement holter-électrocardiogramme (ECG) après le séjour en réanimation. En effet, pendant leur séjour en réanimation, tous les patients bénéficiaient d'un monitoring continu électrocardiographique grâce à un ECG 3 brins ainsi qu'un électrocardiogramme 12 brins tous les jours. A leur arrivée dans le service de chirurgie, ils ne bénéficiaient de ce monitoring que s'ils présentaient des symptômes cliniques. Néanmoins, nous constatons que l'incidence des

troubles du rythme observée dans notre étude est proche de celle décrite dans la littérature dont les études rapportent un taux entre 30 % et 50 % contre 30 % dans notre étude. De plus, les deux groupes bénéficiant du même monitoring, ce biais semble négligeable.

Concernant notre cible de PaO₂, on constate que les valeurs de PaO₂ dans le groupe hyperoxie tendent à diminuer au cours de la CEC avec, pour rappel un réglage de FiO₂ sur CEC à 100 % dans le groupe hyperoxie et un réglage initial entre 40 % et 50 % dans le groupe contrôle. Cette tendance est constatée dans les deux centres investigateurs en sachant que le même analyseur de sang était utilisé (CDI analyseur de gaz du sang, Terumo). Il est donc probable que cette tendance soit le reflet de la nécessité de recalibration régulière du matériel. De plus, la PaO₂ moyenne dans le groupe contrôle est légèrement supérieure à celle prédite initialement. Ceci est lié à la nécessité de devoir maintenir une SvO₂ > 70% pendant la CEC et également au fait que les premières valeurs de PaO₂ recueillies en début de CEC sont plus élevées et sont le reflet de l'oxygénation liée à la ventilation mécanique avant le départ de la CEC. Mais étant donné les valeurs extrêmement élevées de PaO₂ retrouvées dans le groupe hyperoxie, ce défaut influe probablement peu sur la significativité des résultats.

En ce qui concerne la méthodologie, nous n'avons pas pu appliquer la méthode du double aveugle sur le recueil des événements indésirables puisque c'était l'investigateur qui évaluait chaque événement indésirable au regard de sa gravité et le notifiait au promoteur. Néanmoins, le médecin anesthésiste en charge du patient au bloc opératoire, le chirurgien, le réanimateur en post-opératoire n'avaient pas connaissance de la répartition des patients. De plus, toutes les prises en charge que ce soit au bloc opératoire comme en réanimation, étaient standardisées, avec une attention toute particulière à la gestion de la ventilation mécanique. Il n'était pas adjoint de ventilation mécanique pendant la CEC afin d'éviter un apport exogène excessif d'oxygène pouvant être à l'origine d'un biais.

Quatre patients sont décédés avant la fin de l'étude. Il se pose donc la question de l'analyse statistique de ces événements en tant que risques compétitifs. Deux seulement étaient porteurs de fibrillations auriculaires avant leur décès. Ainsi, les deux autres n'ont finalement pas d'impact sur l'analyse statistique.

e. Perspective

Cette étude présente comme principale force celui du design, à savoir une étude randomisée bi-centrique de forte puissance. En effet, l'impact des facteurs confondants a été minimisé par la comparaison à un groupe contrôle. Les biais de sélection ont été évités par la randomisation

tandis que les biais d'interprétation ont été minimisés par la technique de l'aveugle. Seul le perfusionniste et l'investigateur en charge de la randomisation connaissaient l'appartenance au groupe. Les critères de jugement étaient prédéfinis et hiérarchisés tandis que les méthodes statistiques étaient prédéfinies également avec un calcul de l'effectif et de la puissance statistique. Les abandons et perdus de vue ont été pris en compte dans l'analyse statistique en intention de traiter. Le suivi a été prolongé jusqu'à 6 mois afin de pouvoir détecter des manifestations indésirables graves.

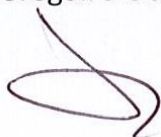
De futurs travaux pourraient compléter cette analyse en réalisant une étude similaire avec un caractère multicentrique. De même, le seuil de 150 mmHg pourrait être rediscuté et ramené à des valeurs plus basses en assurant une saturation veineuse centrale en oxygène supérieure à 70 %, afin de limiter l'exposition du groupe contrôle à des pressions artérielles et tissulaires en oxygène élevées.

CONCLUSIONS

Il n'existe pas de différence significative en termes de survenue de troubles du rythme jusqu'à quinze jours après chirurgie cardiaque entre un groupe de patients soumis à une normoxie et un groupe de patients traité par hyperoxie pendant la Circulation extracorporelle. Ceci suggère donc que nos résultats n'ont certes pas démontré d'effets protecteurs de l'oxygène à haute concentration ni répondu à la question de la valeur seuil d'oxygène à ne pas dépasser pendant la Circulation extracorporelle mais qu'en tout cas, l'hyperoxie pendant une courte durée, en chirurgie cardiaque, n'est pas pourvoyeuse de morbidité cardio-vasculaire post-opératoire.

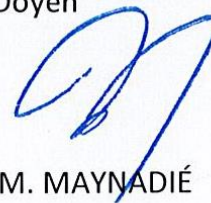
Le Président du jury,

Pr. Pierre-Grégoire GUINOT



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 28 Février 2022
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



Bibliographie

1. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *The Annals of Thoracic Surgery*. janv 2018;105(1):15-23.
2. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Brown M, Rich JB, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Significantly Increases Mortality, Hospital Readmission, and Hospital Costs. *The Annals of Thoracic Surgery*. août 2014;98(2):527-33.
3. Pagano A, Barazzone-Argiroffo C. Alveolar Cell Death in Hyperoxia-Induced Lung Injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. déc 2003;1010(1):405-16.
4. Young RW. Hyperoxia: A Review of the Risks and Benefits in Adult Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*. déc 2012;44(4):241-9.
5. Sola A. Oxygen in neonatal anesthesia: friend or foe?: Current Opinion in Anaesthesiology. *Current Opinion in Anaesthesiology*. juin 2008;21(3):332-9.
6. Tsai AG, Cabrales P, Winslow RM, Intaglietta M. Microvascular oxygen distribution in awake hamster window chamber model during hyperoxia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. oct 2003;285(4):H1537-45.
7. Joachimsson P-O, Sjöberg F, Forsman M, Johansson M, Ahn HC, Rutberg H. Adverse effects of hyperoxemia during cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. sept 1996;112(3):812-9.
8. Harten JM, Anderson KJ, Kinsella J, Higgins MJ. Normobaric hyperoxia reduces cardiac index in patients after coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. avr 2005;19(2):173-5.
9. Harten JM, Anderson KJ, Angerson WJ, Booth MG, Kinsella J. The effect of normobaric hyperoxia on cardiac index in healthy awake volunteers: Forum. *Anaesthesia*. sept 2003;58(9):885-8.
10. McNulty PH, Robertson BJ, Tulli MA, Hess J, Harach LA, Scott S, et al. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *Journal of Applied Physiology*. mai 2007;102(5):2040-5.
11. Smit B, Smulders YM, van der Wouden JC, Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME. Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. déc 2018;22(1):45.
12. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 28 sept 2017;377(13):1240-9.
13. Baharvand B, Dehaj ME, Foadaddini M, Rasoulia B, Poorkhalili K, Aghai HW, et al. Delayed Cardioprotective Effects of Hyperoxia Preconditioning Prolonged by Intermittent Exposure. *Journal of Surgical Research*. mai 2010;160(1):53-9.
14. Esmaili Dehaj M, Baharvand B, Rasoulia B, Foadaddini M, Asgari A, Noroozadeh A, et al. Delayed Protective Effects of Hyperoxia Against Cardiac Arrhythmias and Infarction in Anesthetized Rats. *Journal of Surgical Research*. janv 2009;151(1):55-61.

15. Tähepõld P, Valen G, Starkopf J, Kairane C, Zilmer M, Vaage J. Pretreating rats with hyperoxia attenuates ischemia-reperfusion injury of the heart. *Life Sciences*. févr 2001;68(14):1629-40.
16. Tähepõld P, Ruusalepp A, Li G, Vaage J, Starkopf J, Valen G. Cardioprotection by breathing hyperoxic gas—relation to oxygen concentration and exposure time in rats and mice. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. juin 2002;21(6):987-94.
17. Foadoddini M, Esmailidehaj M, Mehrani H, Sadraei SH, Golmanesh L, Wahhabaghai H, et al. Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. févr 2011;39(2):233-40.
18. Karu I, Loit R, Zilmer K, Kairane C, Paapstel A, Zilmer M, et al. Pre-treatment with hyperoxia before coronary artery bypass grafting - effects on myocardial injury and inflammatory response. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 18 oct 2007;51(10):1305-13.
19. Karu I, Tähepõld P, Ruusalepp A, Zilmer K, Zilmer M, Starkopf J. Effects of 60 minutes of hyperoxia followed by normoxia before coronary artery bypass grafting on the inflammatory response profile and myocardial injury. *J Negat Results BioMed*. déc 2012;11(1):14.
20. Heinrichs J, Grocott HP. Pro: Hyperoxia Should Be Used During Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. juill 2019;33(7):2070-4.
21. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low Systemic Vascular Resistance After Cardiopulmonary Bypass: Incidence, Etiology, and Clinical Importance. *J Cardiac Surgery*. sept 2000;15(5):347-53.
22. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.STR.25.7.1393>
23. Heinrichs J, Lodewyckx C, Neilson C, Abou-Setta A, Grocott HP. The impact of hyperoxia on outcomes after cardiac surgery: a systematic review and narrative synthesis. *Can J Anesth/J Can Anesth*. août 2018;65(8):923-35.
24. Kunst G, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. déc 2019;123(6):713-57.
25. Jaber S, Jong AD, Verzilli D, Futier E. Quelle ventilation périopératoire ? :20.
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
27. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 1 févr 2020;41(5):655-720.
28. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology

(ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 1 nov 2015;36(41):2793-867.

29. Bowdish ME, D'Agostino RS, Thourani VH, Desai N, Shahian DM, Fernandez FG, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2020 Update on Outcomes and Research. *The Annals of Thoracic Surgery.* juin 2020;109(6):1646-55.
30. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *European Heart Journal.* 13 nov 2006;27(23):2846-57.
31. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly S, Ginger T, Sleik K, Yusuf S. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cité 14 janv 2022]. p. CD003611.pub2. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003611.pub2>
32. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SAM. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* déc 2006;30(6):852-72.
33. Zebis LR, Christensen TD, Kristiansen IS, Hjortdal VE. Amiodarone Cost Effectiveness in Preventing Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* janv 2008;85(1):28-32.
34. Gudbjartsson T, Helgadóttir S, Sigurdsson MI, Taha A, Jeppsson A, Christensen TD, et al. New-onset postoperative atrial fibrillation after heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* févr 2020;64(2):145-55.
35. Hamilton D, Nandkeolyar S, Lan H, Desai P, Evans J, Hauschild C, et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs.* déc 2020;20(6):549-58.
36. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 1 mai 2018;3(5):417.
37. Yu M, Morita SY, Daniel SR, Chapital A, Waxman K, Severino R. TRANSCUTANEOUS PRESSURE OF OXYGEN: A NONINVASIVE AND EARLY DETECTOR OF PERIPHERAL SHOCK AND OUTCOME. *Shock.* nov 2006;26(5):450-6.
38. Ihnken K, Winkler A, Schlensak C, Sarai K, Neidhart G, Unkelbach U, et al. Normoxic cardiopulmonary bypass reduces oxidative myocardial damage and nitric oxide during cardiac operations in the adult. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* août 1998;116(2):327-34.
39. Inoue T, Ku K, Kaneda T, Zang Z, Otaki M, Oku H. Cardioprotective Effects of Lowering Oxygen Tension After Aortic Unclamping on Cardiopulmonary Bypass During Coronary Artery Bypass Grafting. *Circ J.* 2002;66(8):718-22.
40. Smit B, Smulders YM, de Waard MC, Boer C, Vonk ABA, Veerhoek D, et al. Moderate hyperoxic versus near-physiological oxygen targets during and after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care.* déc 2016;20(1):55.

41. McGuinness SP, Parke RL, Drummond K, Willcox T, Bailey M, Kruger C, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Phase IIb Trial of Avoidance of Hyperoxemia During Cardiopulmonary Bypass: Survey of Anesthesiology. *av* 2017;61(2):27.
42. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG, on behalf of the British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax*. 1 oct 2008;63(Supplement 6):vi1-68.
43. Horncastle E, Lumb AB. Hyperoxia in anaesthesia and intensive care. *BJA Education*. juin 2019;19(6):176-82.
44. Orbegozo Cortés D, Puflea F, Donadello K, Taccone FS, Gottin L, Creteur J, et al. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvascular Research*. mars 2015;98:23-8.
45. Ju J-W, Choe HW, Bae J, Lee S, Cho YJ, Nam K, et al. Intraoperative Mild Hyperoxia May be Associated with Improved Survival After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Observational Study [Internet]. In Review; 2021 déc [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1081621/v1>
46. Abdel-Rahman U, Aybek T, Moritz A, Kleine P, Matheis G. Graded reoxygenation limits lipid peroxidation during surgical reperfusion. *Med Sci Monit*. 8 sept 2003;9(9):CR389-91.
47. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic Acute Lung Injury. *Respiratory Care*. 1 janv 2013;58(1):123-41.
48. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med*. déc 2013;274(6):505-28.
49. Jeong E-M, Liu M, Sturdy M, Gao G, Varghese ST, Sovari AA, et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. févr 2012;52(2):454-63.
50. Tsoporis JN, Fazio A, Rizos IK, Izhar S, Proteau G, Salpeas V, et al. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate MicroRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. août 2018;121:25-32.
51. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 sept 2017;318(12):1125.

TITRE DE LA THESE :

IMPACT DE L'HYPEROXIE AU COURS DE LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE DANS LA SURVENUE DE COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES APRES CHIRURGIE CARDIAQUE

AUTEUR : CLEMENCE BEAUVALOT

RESUME :

INTRODUCTION : LES DONNEES SUR L'HYPEROXIE SONT CONTRADICTOIRES. DANS CETTE ETUDE, L'HYPOTHESE ETAIT QUE L'HYPEROXIE PENDANT LA CIRCULATION EXTRACORPORELLE (CEC) DIMINUE L'INCIDENCE DES TROUBLES DU RYTHME POST-OPERATOIRES.

MATERIEL ET METHODES : ESSAI CLINIQUE RANDOMISE EN OUVERT INCLUANT DES ADULTES DEVANT SUBIR UNE CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CEC. LES PATIENTS ETAIENT RANDOMISES EN 1 :1 DE JUIN 2016 A OCTOBRE 2018. L'INTERVENTION CONSISTAIT A DELIVRER UNE FIO₂ DE 100% PENDANT TOUTE LA CEC. TANDIS QUE LE GROUPE CONTROLE CONSISTAIT A DELIVRER DE L'OXYGENE POUR ATTEINDRE UNE PAO₂ INFERIEURE A 150 MMHG. LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL ETAIT LA SURVENUE DE FIBRILLATION AURICULAIRE ET/OU TACHYCARDIE VENTRICULAIRE ET/OU FIBRILLATION VENTRICULAIRE DANS LES 15 JOURS POST-CHIRURGIE CARDIAQUE ; LES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES ETAIENT LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES CARDIO-VASCULAIRES.

RESULTATS : 330 PATIENTS ONT ETE ASSIGNES SOIT DANS LE GROUPE INTERVENTIONNEL (N=161) SOIT DANS LE GROUPE CONTROLE (N=163). LA PAO₂ MOYENNE ETAIT DE 447 ± 98 MMHG ET DE 161 ± 60 MMHG PENDANT LA CEC (P < 0,0001). L'INCIDENCE DES TROUBLES DU RYTHME ETAIT SIMILAIRE DANS LES DEUX GROUPES (30%, REDUCTION DU RISQUE ABSOLU DE 0,4% ; IC A 95% (-9,6 -10,4), P=0,94). LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES CARDIO-VASCULAIRE ETAIT SIMILAIRE ENTRE LES DEUX GROUPES AVEC UNE INCIDENCE DE 24% ET DE 21% DANS LE GROUPE INTERVENTIONNEL ET LE GROUPE STANDARD RESPECTIVEMENT.

CONCLUSION : L'HYPEROXIE NE DIMINUE PAS L'INCIDENCE DES TROUBLES DU RYTHME POST-OPERATOIRE ET LA MORBIDITE CARDIO-VASCULAIRE APRES CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CEC.

MOTS-CLES : HYPEROXIE, CHIRURGIE EXTRA-CORPORELLE, FIBRILLATION AURICULAIRE, RESULTATS.