

ANNEE 2017

N°

**EVALUATION DE L'EFFET PROTECTEUR MYOCARDIQUE D'UN
CONDITIONNEMENT TOTAL PAR SEDATION AU SEVOFLURANE EN
COMPARAISON AU PROPOFOL EN CHIRURGIE CARDIAQUE PROGRAMMEE**

THESE

Présentée

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

et soutenue publiquement le 3 novembre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Vincent Jaudon

Né(e) le 10 Octobre 1988

A Narbonne (11)

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 encourt une poursuite pénale.

ANNEE 2017

N°

**EVALUATION DE L'EFFET PROTECTEUR MYOCARDIQUE D'UN
CONDITIONNEMENT TOTAL PAR SEDATION AU SEVOFLURANE EN
COMPARAISON AU PROPOFOL EN CHIRURGIE CARDIAQUE PROGRAMMEE**

THESE

Présentée

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

et soutenue publiquement le 3 novembre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Vincent Jaudon

Né(e) le 10 Octobre 1988

A Narbonne (11)

Année Universitaire 2017-2018
au 1^{er} Septembre 2017

Doyen :
Assesseurs :

M. Frédéric HUET
M. Marc MAYNADIE
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Bélaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
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.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
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
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
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	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
Mme	Monique	DUMAS-MARION (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Pharmacologie fondamentale
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2018)	Neurologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	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	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
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 : Professeur Bélaïd BOUHEMAD

Membres : Professeur Olivier BOUCHOT

Docteur Pierre-Grégoire GUINOT

Docteur Serge AHO-GLELE

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Bélaïd BOUHEMAD

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. C'est une fierté de pouvoir bénéficier de vos enseignements et de vos conseils au quotidien. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A nos Juges

Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie personnellement pour le travail que vous avez fourni, dans la réalisation de ce protocole. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Claude GIRARD

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail de thèse et de m'avoir soutenu tout au long de mes études. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Pierre-Grégoire GUINOT

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour le temps que vous m'avez accordé dans la correction de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Serge AHO-GLELE

Je vous remercie d'avoir accepté de m'aider et de participer à ce jury. Vos conseils statistiques avisés m'ont permis de mener à terme ces trois années de dur travail. Merci pour le temps que vous m'avez accordé. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.

A mon Gecko (le dragon), ces 11 dernières années passées à tes côtés me font dire que tu es mon équilibre. J'aime ta présence, tes rires, ta bonne comme ta mauvaise humeur. Tu es mon refuge dans ce monde de brute ! Un condensé détonnant de fermeté de tendresse et d'amour. On en a fait du chemin ensemble, à bourlinguer sur la planète entière. Petit à petit j'ai réussi à t'appivoiser et à te faire comprendre mes passions. Tu en as d'ailleurs fait de même avec moi.

Cette année a été difficile pour nous deux, l'aboutissement de 11 années d'études pour moi et une épreuve bien plus difficile encore pour toi. Tu en sors plus forte avec une jolie reconversion haute en couleur et créativité en perspective. Tu as tout mon soutien pour ton projet à venir, l'important c'est que notre chemin reste commun.

Je compte sur toi pour nous serrer les coudes durant les cinq mois d'introspection qui nous attendent. Entre pumas loups et ours bruns, il va falloir s'accrocher à la tente car les nuits seront rudes.

Tu es ma raison d'être, je t'aime.

A mes parents, merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années de labeur. Vous m'avez apporté soutien, aide et amour dans les bons et les mauvais moments.

Maman, soixante-huitarde dans l'âme, toujours à bourlinguer dans un bal occitan ton accordéon à la main après une dure journée de récolte du miel ou à soigner tes « pitit vieux » comme tu les appelles. Tu es un rayon de miel dans ma tanière d'ours !

Papa, tu nous as transmis ton amour de la nature, de la montagne et des grands espaces. Tu as supporté nos chamailleries de frères et sœurs au ski, en vélo, en canyoning, en alpinisme et en grimpe. Tu es Biboundé dans notre jungle... le docteur qui nous soigne et qui donne tout pour ses patients !

Je vous aime.

A Mathieu et Amalia. Frérot, merci de partager avec moi cette passion de la montagne et du voyage depuis tant d'années. Tu es probablement mon opposé en termes de tempérament et de sagesse mais je sais que je peux compter sur toi en n'importe quelles circonstances. Tes trois années de tour du monde ont été éprouvantes et tu en reviens grandi. Je te sens prêt pour fonder une famille.

Sœurette, je suis fier de toi, ta sensibilité me touche beaucoup et je suis heureux de te savoir épanouie dans nos montagnes. Je te souhaite le meilleur au plan professionnel et amoureux.

Je compte sur vous pour me suivre au bout du monde jusqu'à nos vieux jours. Je vous aime.

A papi et mamie, merci de tout l'amour que vous m'avez donné. Pour les petits chocolats blancs au goûter quand on jouait aux indiens et pour tous ces bons petits plats que tu nous mijotes si tendrement mamie. Mamie tu es mon César et je suis ton centurion que tu couvres de noisette à chacun de ses retours à la ferme. Je t'aime du plus profond de mon cœur... qui est, en partie Picard !

A Palou et Mazou, l'amour du bois, de la nature, de la montagne, des feux de camps et de la famille c'est à vous que je le dois. Merci à vous de nous avoir prodigué tant de tendresse, d'avoir fondé une si belle famille sans discorde ni rancœur. Merci pour tous ces noëls à sceaux, les écureuils, le parc, la villette, le Grand-Palais, Florentin... Vous êtes l'Adénine la Guanine la Cytosine et la Thyminine de mon ADN. Je vous aime.

A mes cousins et cousines, Marion ma jumelle adorée que je remercie d'être si nulle au jeu des « philippines », **Elise V** pour sa vision cinématographique et littéraire de notre grande famille, **Olivier** pour sa discrétion. **J-B et Manu**, pour tous ces hivers passés à Viroflay à geeker comme il faut, warhammeresquement votre ! **Clémi et Laurent**, je vous souhaite le meilleur avec votre petit mouflet, **Hélène**, pour une guérison prochaine. **Sylvain, Manu, Inès et Elise D**, vous êtes les mains qui travaillent notre terre notre faune et notre flore, j'admire et j'envie votre travail. **Benoit et Christophe**, la force tranquille, ça n'a pas toujours été facile pour vous mais vous vous en sortez admirablement ! Une famille (tortues comprises) digne d'un conte de fée ! J'espère très bientôt revenir déguster des huitres à Eu et faire du kayak dans les hortillonnages d'Amiens à vos côtés. **Basile**, pour un nouveau départ dans le monde du travail.

A mes oncles et tantes, vous n'êtes qu'amour et je vous aime en retour.

Aux « Marchands » (KAUFFMANN), Michel et Françoise, vous êtes ma deuxième famille, toujours souriants, une bauge à la main, des figues pleins le jardin et des bons méchouis en perspective. **Pix Loul et Guigui** criant « frites-moules ! » à Padern Duilhac ou Galamus en sautant dans les vasques bien fraîches de nos Corbières, les sessions vélo et trottinette-trial, les descentes en Kart sans frein ou on a failli perdre la vie milles et une fois, la recherche de mille-mille, les sessions décharge, les moules sur la plage de la Franqui jusqu'à pas d'heure à tourner autour du feu... et j'en passe. Durbas dans la place !!!

A Anne-Marie et Nicolas, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts et de m'avoir offert la possibilité de rencontrer un si joli dragon. Je vous souhaite plein de bonheur dans votre aventure à Grand-Popo ! On vous y rejoindra dès que possible pour déguster de bon plats à l'agro-ferme et qui sait peut-être tenter de protéger le dernier lyon blanc. Vous serez toujours les bienvenus à toute étape de notre vie.

A notre méhari, son odeur d'essence, ses amortisseurs qui couinaient, le coffre qui sentait le miel chaud de nos récoltes, la décapotable par excellence... toi si je te vois je te ramène à la maison !

Aux Toulousains, vous avez tous fondés vos petites vies un peu partout en France et je vous souhaite le meilleur pour la suite ! A très bientôt !!!

A Morgane, pour ton bagou. **Gogot**, pour ta simplicité et ta maladresse, tu es une femme de qualité. **Alexia**, la boxeuse œnophile, **Lucile et Béné**, pour vos récentes prouesses en deux roues...gare à la déshydratation !

Aux Montpelliérains, malgré notre éclatement dans tous les coins de la France, c'est bien à vos côtés que la première partie du parcours c'est écrite. Un externat bien rempli d'émotions, sportives ou œnophiles. Chaque retrouvaille est un petit plaisir, que je déguste du bout des lèvres. **Alice**, pour Lacoste, Le Kampuchéa, la rivière, le VTT. **Matthieu**, pour mon éveil culinaire lors des confs, ta joie de vivre, la découverte de ton Paris, les manades et le ski... Mui, Pi, Baï...MERCI !!! **Michou**, le casanier ! J'aime tes petits bigoudis et ton franc parler. Je compte sur toi pour changer ma courroie de distribution à bas prix. A bientôt sur l'île. **Chloé**, encore désolé pour la portière mais bon sans rancune...tu pourras te venger à la réunion. **Linda**, Bon ok je t'ai fait pleurer 2-3 fois, mais bon apparemment ça ne t'empêche

pas de me suivre dans mes galères. Merci d'être là dans les bons et les mauvais moments. **Guillaume**, merci de ne plus trébucher. **Marie et Constance**, ground control to major tom ?!?! **Vuthy**, le chien ! T'es peut-être un geek mais au moins t'es pas un moit-moit. Un peu déçu de ne pas te voir à ma thèse, toi aussi t'en a bouffé des galères à vélo et j'espère que t'en mangera encore. **Thomas**, pour l'accent d'Avignon et les faux plans drinks à Dijon ! **Caro, Fanny, Julie, Helena**, pour le Cambodge, les drinks et 6 ans de galère d'externe. **Claire**, pour ta sensibilité et ton goût de la montagne.

Aux vraies colocs et Dijonnaises d'adoption, Maud, je sais plus quoi dire tellement tu m'em...rdes ! Ta mauvaise humeur contraste avec tes exploits gymnastiques. Malgré tout tu restes la plus épicurienne-omnivore de nous tous et la plus vétérinaire de cette coloc... vive les Marmoul et le « bon » vin de pissenlit, à nous deux Chalon!!! **Suze**, ok on est cousins mais ça ne te donne pas le droit de me gaver de foie gras tous les ans. J'aime ta conception torturée de l'humanité et quand tu te prends à refaire le monde. Petite pensée pour Dédé et merci de nous avoir présenté ta jolie famille. Reste Suze ! **Neige-là**, « bin oui c'est comme ça que ça se prononce ! » allé on l'a prononcé comme ça pendant cinq ans mais c'est vraiment pour te faire plaisir et parce que t'avais la plus petite chambre à l'internat. OK j'accepte enfin que tu fasses partie de cette coloc. T'inquiète pour Paris, malgré ton indécision patente t'as fait le bon choix ! **Ophilou**, merci pour ton habileté à calmer Momo. Tu es le chef d'orchestre de notre troupe, discrète, mais digne descendante de Dschinghis khan...Moscow !!!

Aux vrai-faux colocs, Sven, merci de nous noyer dans la bière et le bon miel. Je passe toujours d'agréables moments en ta compagnie, en randonnée, en grimpe, en vélo ou en musique...Kalachnikov !!! ... reste simple et qui sait peut-être qu'un jour on brassera de la bière ensemble avec tes Burner New Yorkais flambants neufs ! **Siavoche**, Atchoum ! Comment ça je fais de la pub?... Je me rappelle la dégustation de bœuf à la fête du charolais, malheureusement après le concours d'insémination, ton regard vide quand je te croise et que je te fais coucou à 2 mètres, ton côté candide... un perse dans la ville, pristine beauty ! **Massoud**, la startup d'enfer, un gars qui pétille et lésine pas sur les sourires ! **Shiva**, déesse de ... la boue, l'eau et le carnage, merci de m'empêcher de bronzer à saint Agnan, c'est la dernière fois que je te balance un bout de bois à l'eau. **Syrine**, la sirène. **Chapelle**, tu as beau être calvite, j'accepte de te compter dans le cercle très restreint de mes amis. Fais un travail sur toi pour calmer toute cette agressivité qui est en toi...tu détruis la belle unité de ce groupe...comment ça je suis agressif ? ;) **Ayline**, fais pas trop la belle avec ton permis. **Amanda**, partenaire de grimpe, ne sous-estime pas tes capacités et ta dextérité. **Lazare**, je ne comprends rien à ce que tu dis ! Mais un gars qui a eu un renard comme animal de compagnie et qui aime autant la bonne bière ne peut-être qu'un bon gars.

Aux affreux Lyonnais, Nono..no...no..no,no,nooooo, pour m'avoir appris le maniement des calembours graveleux, l'art de la chute sans fin, le concept d'aimer ses blagues plus que n'importe qui d'autre. **A Razvi**, Je pensais rencontrer une belle femme venant de l'est... quelle ne fut pas ma stupeur de voir autant de masculinité en toi ! Le maniement du salto arrière, ton wake-style irréprochable, ta vélocité quand il s'agit de griller un radar avec ma 207, ton goût des macarons...Le bleu Razvan te sied à ravir. **A Quentin dit le DG**, pour tous tes bons petits-salés et pique-nique à

Arc-sur-tille j'accepte de supporter ta coolitude durant deux mois de randonnée et deux ans de réunion de plus... on se la fera enfin cette nuit à la belle étoile. **A Fafa**, qui aurait cru qu'un gentil gars comme toi survivrai au milieu d'un monde de gonzesse ! Pour ça je te décerne la médaille du courage. **A Brune**, pour tes petits salés aussi... ne l'oublions pas. **A Ally**, pour avoir supporté l'humour de son homme depuis trop longtemps. **A Malo**, qui héritera de l'humour de son père. **A Aulnay**, la tectonique et l'art de racoler n'auront plus de secret pour moi. **A Axel et Elise**, Au volant d'une Porsche décapotable.

A Anouck et Edouard pour m'avoir aidé à inclure les patients dans cette étude mais surtout pour vos jolis sourires de minots. **A Bébert**, pour m'avoir appris à dompter un Anaconda. **A Maxou**, pour m'avoir éduqué au plan statistique du terme et m'avoir supporté durant ces un an et demi de réanimation. J'ai beau ne rien avoir dans le gilet et être une vraie chialeuse, j'ai tout de même eu le courage de supporter tes élucubrations statistico-durpiesque ... courage Audrey ! A un prochain goûté, avec ou sans cookie, avec ou sans Heineken, avec ou sans piscine. **A Vivien**, merci de m'avoir fait découvrir les spécialités Bourguignonnes, la pêche et la viande maturée. Merci aussi de m'avoir supporté durant un an de réa CCV. A très bientôt pour un vagabondage en forêt à la recherche de champignons, de biches, d'asperges... ou juste de tranquillité. **A Basile**, mouhahahahat, je compte sur toi pour farter tes skis ! A nous le skating jurassien, les fondues aux morilles et le vin de paille ! Merci de m'avoir éduqué au sens échocardiographique du terme, d'avoir inclus des patients pour moi et de m'avoir appris le concept du déménagement -50+2000 calories =+1950 Calories. **A Michael**, parce qu'il est beau qu'il y'est toi ! je te souhaite de t'envoyer en l'air avec Sarah... dans ton biplace ! **A Samy**, Ni... sa mè... ! Pour toutes ces sessions télé, torse nu cheveux lâchés à refaire le monde et à maudire nos stages... on y retourne quand tu veux y'a plus !.....on! **A Justine**, pour ton aide dans la correction de mon mémoire et pour avoir tenté de mater Momo. **A Dartagnan**, petit, moustachu, nerveux from la cité phocéenne, j'aimerais découvrir un jour tes calanques et ton univers frère ! **A Sanchez**, je ne dirais rien sur ton goût cinématographique ni ta présence à la mat. **A Guillaume B**, monsieur MUL, un opinel N°2, un duvet ultra-light, 3 barres de céréales et une paire de sneakers... ajoutez à ça un crane polie comme un caillou et vous êtes prêts pour l'Annapurna ! **A Max et Doroth**, le grand blond et son teckel. Merci pour la découverte de vos Alpes et votre gentillesse, je vous souhaite le meilleur avec votre marmot. **A Delphine**, un peu de sud dans cette bourgogne de brutes ça fait du bien !

A Anne-lise, Abdel, Marisa, Anis, Claire-Marie, RGP, Cyril, Christophe, Jean Christophe, Thibaut, Bénédicte, Jean-Baptiste, Mélitine, Arnaud, Audrey, Cha-Cha, qui m'ont redonné courage et foi en ma profession dans les mauvais passages de mon internat.

Aux anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens, perfusionnistes et infirmières d'anesthésie réanimation et chirurgie cardio-vasculaire, pour m'avoir aidé dans la réalisation de ce projet, dans toutes les étapes clés de la préparation à la réalisation du protocole. Je vous remercie pour votre aide précieuse.

A Catherine, Christian, Yvan, Alexandre et Maxime, partis trop tôt.

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."

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	15
I. INTRODUCTION	16
II. MATERIELS ET METHODES	20
1. Schéma de l'étude	20
a. Type d'étude.....	20
b. Population étudiée	20
c. Aspects éthiques.....	20
d. Critères de jugements	21
e. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	21
2. Déroulement de l'étude	22
3. Analyse statistique	25
a. Description des variables.....	25
b. Modèles pour l'analyse univariée	25
c. Modèles pour l'analyse de la cinétique des troponines.	25
III. RESULTATS	27
1. Population d'étude	27
2. Caractéristiques démographiques	28
3. Résultats du critère de jugement principal	30
4. Résultats des critères de jugements secondaires	31
IV. DISCUSSION	34
V. CONCLUSION	40
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41
ANNEXES	45
RÉSUMÉ	48

LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATIONS	SIGNIFICATION
FA	Fibrillation Auriculaire
ACT	Activated Clotting Time
AIVOC	Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration
AIVT	Anesthésie Intraveineuse Totale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATP	Adénosine 5-Tri-Phosphate
AVH	Anesthésiques Volatils Halogénés
BIS™	Bispectral Index System
CEC	Circulation Extracorporelle
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
DRCI	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
ECLS	Extra Corporeal Life Support
EIG	Évènement Indésirable Grave
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
ETT	Échocardiographie Trans Thoracique
FEVG	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
GEHT	Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose
IDE	Infirmière Diplômée d'État
IDM	Infarctus Du Myocarde
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
ITT	Intention de Traiter
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MAC	Concentration Alvéolaire Minimale
NGAL	Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin
NSN	Nombre de Sujets Nécessaires
PAC	Pontages Aorto-Coronariens
PCMI	Préconditionnement Myocardique Ischémique
PCMP	Préconditionnement Myocardique Pharmacologique
PP	Per Protocole
PTPm	Pores de Transition de Perméabilité mitochondriale
RVA	Remplacement Valvulaire Aortique
RASS	Richmond Agitation Sédation Scale
SAP	Système Anti-Pollution

I. INTRODUCTION

Durant la chirurgie cardiaque avec clampage aortique, le myocarde subit des lésions d'ischémie-reperfusion responsables de dommages myocardiques importants. Les complications cardio-vasculaires qui en résultent étant une des principales causes de morbi-mortalité péri opératoire, il paraît donc impératif d'en minimiser les sources¹⁻⁵.

Ainsi, on définit l'ischémie comme l'inadéquation entre les apports en oxygène et substrats énergétiques et les besoins de la cellule. Elle est responsable de lésions cellulaires irréversibles par apoptose et nécrose.

Pendant l'ischémie, la production par phosphorylation oxydative de composés riches en énergie, principalement de l'adénosine 5-triphosphate (ATP), devient insuffisante pour assurer le métabolisme et la survie des cellules. La glycolyse anaérobie devient alors transitoirement (dès 1 minute d'ischémie), sa principale source de production. Elle est peu rentable sur le plan énergétique (baisse de 65% de l'ATP en 15 minutes) et la conversion du pyruvate en lactate entraîne une surcharge intracellulaire en protons. L'acidose active l'échangeur Na^+/H^+ , afin de restaurer le pH intracellulaire et parallèlement l'entrée de sodium active à son tour l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Lorsque l'ischémie se prolonge, un arrêt de la glycolyse anaérobie se produit par épuisement des réserves en glycogène et entraîne l'arrêt de la synthèse de l'ATP (40 minutes) ; survient alors un arrêt des pompes dépendantes de l'ATP (Na^+/K^+ et Ca^{2+}). Il en résulte une accumulation de sodium et de calcium intracellulaire avec un œdème cellulaire par entrée d'eau, une désorganisation du cytosquelette et une ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriaux (PTPm). C'est cette ouverture qui est responsable des lésions irréversibles de nécrose cellulaire (L'apoptose, consommatrice d'énergie, étant non disponible en l'absence d'ATP)^{3,6}.

La reperfusion est quant à elle nécessaire à la survie cellulaire. Cependant si elle survient après un délai prolongé de souffrance cellulaire, elle est, elle-même responsable de lésions myocardiques additionnelles par synthèse de radicaux libres et activation enzymatique délétères pour la cellule.

Au lieu de synthétiser de l'ATP, la réintroduction brutale d'oxygène, lors de la reperfusion, favorise la synthèse de radicaux libres par les produits de

dégradations de l'ATP (adénosine, hypoxanthine) et par le recrutement de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de cytokines pro-inflammatoires. Cet effet paradoxal entraîne la réactivation des pompes ioniques correctrices de l'acidose, mais au prix d'une surcharge sodique et calcique responsable d'une activation enzymatique (protéases, lipases, déshydrogénase) délétères pour la cellule. Ils sont responsables d'une activation des voies de signalisation de l'apoptose par ouverture des PTPm, libération du cytochrome C et libération de protéases pro-apoptotiques (caspases), et ainsi de la nécrose et de l'apoptose cellulaire^{3,4,6,7}.

Le préconditionnement myocardique ischémique (PCMI), mis en évidence sur modèle animal par Murry et al en 1986, consiste en l'application répétée de courtes périodes d'ischémies suivies de reperfusion avant clampage aortique⁸. Il permet, par mise en jeu de mécanismes humoraux complexes, une augmentation de la tolérance du muscle myocardique à une ischémie ultérieure par phénomène de plasticité tissulaire multifactorielle^{2-4,6,7,9-12}.

Ces mécanismes sont caractérisés par une activation de nombreux récepteurs membranaires (principalement adénosine, alpha et bêta-adrénergiques et opioïdes) avec pour conséquence une activation des protéines kinases C intracellulaires par l'intermédiaire des protéines G. Les protéines kinases C ont un rôle de phosphorylation stabilisatrice anti-apoptotique des canaux K-ATP mitochondriaux et sarcoplasmiques. L'ouverture des canaux K-ATP mitochondriaux induit une augmentation secondaire de la synthèse d'ATP avec diminution rapide du calcium mitochondrial, principal agent responsable des lésions de nécrose et d'apoptose par ouverture des PTPm. L'ouverture des canaux K-ATP sarcoplasmiques permet une diminution du calcium intracellulaire et une vasodilatation améliorant l'apport en oxygène^{2-4,6,7}. Il a par ailleurs été démontré que le PCMI a un effet préconditionneur tardif dans les 12-72h après sa réalisation. Il est lié à une activation de la NO synthase par transcription génique tardive suite à la première phase de préconditionnement. Le NO ainsi produit a également un rôle activateur sur les Protéine kinase C^{7,13}.

De nombreuses équipes ont cherché à développer des techniques de PCMI à distance, s'affranchissant ainsi du risque thromboemboligène rencontré lors de

clampages aortiques itératifs (risque de lésions tissulaires, fragilisation et embolisation de plaques d'athéromes)^{2,14}.

Ils sont partis de l'hypothèse qu'il existe une redistribution systémique de médiateurs neuronaux et humoraux, lors d'épreuves de clampages des extrémités, protégeant le myocarde à distance. Birnbaum Y et al sont les premiers à décrire une réduction de l'infarctus expérimentalement par application répétées de sténoses artérielle distales en 1997¹⁵. L'étude clinique de Hausenloy DJ et al¹⁶ a mis en évidence chez 57 patients, en réalisant des compressions intermittentes du membre supérieur, une réduction significative des troponines Ic en postopératoire de PAC. Cependant Meybohm P et al¹⁷ ne retrouvent aucune différence en termes de morbi-mortalité ou d'ascension des Troponines Ic postopératoires, dans leur récente étude réalisée sur 1385 patients opérés de chirurgie cardiaque. Ces techniques peu invasives n'ayant pas permis de mettre en évidence de différence réellement concluante, c'est sur les agents de PCMP que la recherche s'est concentrée^{2-4,6,7,18-23}.

La mise en évidence de l'effet de préconditionnement myocardique pharmacologique (PCMP) des anesthésiques volatils halogénés (AVH) fut faite en 1969 par Spieckerman¹⁸ et démontrée expérimentalement en 1997 par Kersten et al¹⁹ avec l'isoflurane et cliniquement en 1999 par Belhomme et al²⁴. Ils permettent de préserver la fonction mitochondriale et d'empêcher l'activation de l'apoptose en bloquant l'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriaux (PTPm) par la mise en jeu de médiateurs humoraux communs au PCMI^{2-4,6,7,13,19,25,26}.

Un effet protecteur myocardique d'un postconditionnement par AVH, de mécanisme similaire, a récemment été mis en évidence lorsque l'introduction est effectuée dès le début de l'ischémie^{2-4,6,27-29}.

Les halogénés agissent sur les récepteurs membranaires (Adénosine, opioïdes et bradykinines) qui activent de nombreuses kinases (Phosphatidylinositol-3-Kinase et reperfusion injury salvage kinases) et favorise le maintien de l'acidose. Ces deux facteurs agissent en bloquant l'ouverture des PTPm empêchant l'activation de l'apoptose par les radicaux libres de l'oxygène surexprimés lors de la reperfusion^{2-4,6}.

Deux fenêtres de protection ont ainsi été décrites ; un effet protecteur précoce, transitoire, maximum durant les deux heures suivant la procédure et une phase retardée d'intensité moindre apparaissant moins de douze heures après le préconditionnement et persistant jusqu'à soixante-douze heures^{2-4,6,7}.

Il est maintenant recommandé de réaliser un préconditionnement par AVH en pratique courante de chirurgie cardiaque^{20,23,24,30,31}. Cependant l'effet protecteur myocardique recherché reste faible en regard des dernières méta-analyses réalisées, qui préconise la réalisation de plus grandes études avec conditionnement myocardique avant, pendant et après clampage aortique^{32,33}.

Dans l'optique d'améliorer nos pratiques, nous avons émis l'hypothèse qu'une imprégnation totale par Sévoflurane, per et postopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle (CEC), chez des patients opérés de remplacement valvulaire aortique (RVA) ou de pontages aorto-coronariens (PAC) programmés à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure à 35%, mettrait en évidence un effet protecteur myocardique complet comparativement aux études antérieures évaluant séparément le pré ou le postconditionnement par AVH^{5,34-36}.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Schéma de l'étude

a. Type d'étude

Essai thérapeutique de supériorité, prospectif, contrôlé, randomisé, en simple aveugle, monocentrique, au sein de l'unité d'anesthésie, réanimation et chirurgie cardio-vasculaire du centre hospitalier universitaire (CHU) de Dijon. Cette étude est inscrite au N° NCT02851433 sur la base de données internationale « clinicaltrials.gov ».

b. Population étudiée

Etaient inclus les patients programmés pour un RVA ou des PAC par sternotomie ou thoracotomie, avec CEC et cardioplégie au sang froid.

N'étaient pas inclus les patients non affiliés à la sécurité sociale, sous tutelle, mineurs, femmes enceintes, greffés cardiaques, à FEVG préopératoire inférieure à 35%, ayant des Contre-indications au traitement par Propofol (hypersensibilité au Propofol ou à l'arachide et au soja) ou au Sévoflurane (hypersensibilité, myopathes, antécédents d'hyperthermie maligne personnel ou familiaux, d'hyper-éosinophilie, d'atteintes hépatiques sévère, d'ictère évolutif, de fièvre inexplicquée après anesthésie par halogénés), En insuffisance rénale chronique dialysée et enfin, les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu de moins de 90 jours à troponines Ic positives la veille de l'intervention ou compliqué d'un arrêt cardio-respiratoire.

Etaient exclus de l'analyse les patients ayant présenté une réaction allergique aux produits anesthésiques à l'étude et enfin ayant nécessité la mise en place de technique de suppléance hémodynamique postopératoire : pompe impela®, dispositifs d'assistance ventriculaire gauche, Extra Corporeal Life Support (ECLS).

c. Aspects éthiques

C'est une recherche biomédicale sur médicament, en phase IV. Le CHU de Dijon est le promoteur (N° EUDRACT : 2015-000476-99). Le protocole a reçu l'avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) Est I et l'autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en date du 15 Septembre 2015 (*Annexe 1*).

d. Critères de jugements

Le critère de jugement principal était la différence des cinétiques des Troponines Ic (ng/ml) postopératoires, à zéro, six, douze, vingt-quatre et quarante-huit heures (H0, H6, H12, H24, H48) en fonction du produit anesthésique.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- L'hémodynamique per et postopératoire par évaluation de la consommation d'amines, de vasopresseurs et par le dosage des lactates à l'induction, au déclampage, à H0, à H6 et à H24 postopératoires.
- La fonction cardiaque par mesure de la FEVG pré et post-opératoire.
- La fonction hépatique par dosage des alanine et aspartate aminotransférase (ASAT, ALAT) et Bilirubine totale à H0 postopératoire.
- L'hématose par dosage des GDS à l'induction, au déclampage, à H0, à H6 et à H24 postopératoires.
- La fonction rénale par évaluation de la clairance de la créatinine selon la formule du CKD-EPI pré et post-opératoire et la survenue d'insuffisance rénale aiguë (IRA) selon les critères KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).
- La qualité de la sédation par évaluation du RASS (richmond agitation sedation scale) postopératoire (*Annexe 2*).
- La durée de réveil et d'extubation à l'arrêt des sédations (en minutes).
- La durée de séjour en réanimation (en heures).
- La mortalité postopératoire à la sortie de réanimation et à J28.
- Le coût direct et indirect en réanimation selon l'anesthésique employé.

e. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN) a été réalisé à partir des études de Cromheecke S³¹ et de De Hert SG²⁰, dont les moyennes et écarts types sont similaires pour les deux types de chirurgies. Le critère de jugement principal était la différence de cinétique postopératoire des troponines Ic, le risque α de 5% et β de 5% (soit une puissance de 95%). 41 patients par bras étaient nécessaires pour obtenir une réduction de 1,8ng/ml dans le groupe Sévoflurane en comparaison au groupe Propofol.

2. Déroulement de l'étude

Les patients étaient sélectionnés lors de la consultation d'anesthésie par un médecin anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardio-vasculaire du CHU de Dijon. Ils recevaient alors une information claire, détaillée, orale et écrite (note d'information) sur la réalisation de l'étude, ses objectifs et ses risques (*Figure 2 : organigramme*).

La veille de l'intervention le médecin anesthésiste-réanimateur recueillait lors de la visite pré-anesthésique, le consentement écrit du patient après réinformation. Il recueillait également les données démographiques, les antécédents, les traitements, le bilan biologique (troponines Ic, fonction rénale) et la FEVG.

Il vérifiait le respect des consignes préopératoires et réalisait une prémédication protocolisée par Gabapentine 300mg par voie orale la veille au soir et le matin de l'intervention, à laquelle pouvait être adjointe de l'Hydroxyzine ou une Benzodiazépine. Toutes les thérapeutiques étaient maintenues jusqu'à l'intervention à l'exception des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques qui étaient arrêtés la veille au soir de l'intervention. Les antidiabétiques oraux étaient arrêtés 24h avant l'intervention et les thérapeutiques anticoagulantes et antiagrégantes étaient arrêtées ou relayées selon les recommandations en vigueur de la société française d'anesthésie et réanimation (SFAR).

Le matin de l'intervention, le logiciel de randomisation stratifiée TENALEA été utilisé pour attribuer un des deux traitements comparés au patient. Il permettait d'obtenir des groupes appariés sur l'âge, le sexe, l'EuroSCORE II. Le patient et le chirurgien n'étaient pas informés du produit choisi de façon à respecter le simple aveugle.

Les prise en charge anesthésiques et techniques chirurgicales étaient identiques et standardisées dans les deux groupes et ne différaient pas des pratiques habituelles hormis les traitements à l'étude.

Dans les deux groupes, l'induction était réalisée par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) de Propofol et de sufentanil (standardisée) et curarisation par bolus de cisatracrium de 0,15mg/kg. Aucune administration de Kétamine n'était réalisée. Le monitoring était usuel (BIS™ (Aspect Medical

Systems), électro-cardioscope 5 brins (monitorage du segment ST), oxymétrie de pouls, capnographe, sondage urinaire avec sonde de température, voie veineuse centrale et cathéter artériel.

La totalité du geste était réalisé sous couverture antibioprophylactique par Céfamandole (Vancomycine en cas d'allergie), selon les recommandations de la société française d'anesthésie et réanimation. Un premier prélèvement était réalisé avant clampage aortique pour dosage des lactates et de l'hématose.

L'Entretien de l'anesthésie était réalisé par du sufentanil avec une cible plasmatique à 0,15-0,2ng/ml, le Sévoflurane était débuté à une concentration alvéolaire minimale de 1 (MAC) dans le groupe Sévoflurane ou le Propofol était débuté avec une cible plasmatique de 2-4ug/ml dans le groupe Propofol, pour un objectif de BISTM entre 40 et 60³⁷. Une première dose d'Exacyl (acide tranexamique) de 15mg/kg était réalisée avant la sternotomie médiane ou la thoracotomie et la curarisation par cisatracrium était poursuivie à la dose de 0,1mg/kg/h.

Suite à l'abord chirurgical, les canulations veineuse et aortique étaient réalisées après administration d'une héparinothérapie de 300 UI/kg pour un Activated Clotting Time (ACT) supérieur à 400 secondes durant la CEC. Après mise en route de la CEC et clampage aortique, la cardioprotection par injections multiples de cardioplégie antérograde au sang froid était réalisée. L'entretien de l'anesthésie par Sévoflurane était réalisé grâce à un dispositif de délivrance des AVH sur l'oxygénateur de la CEC.

L'objectif de pression artérielle moyenne (PAM) était de 50-60mmHg, la glycémie inférieure à 1.5g/dl et la température de 32°C durant la CEC.

A la fin du geste, la CEC était progressivement sevrée après déclampage aortique, un second dosage des lactates et de l'hématose était fait. On administrait alors une seconde dose de 15mg/kg d'Exacyl associé à 300 UI/kg de sulfate de protamine. La ventilation était alors reprise avec Sévoflurane dans le groupe concerné. Une fois l'hémostase chirurgicale obtenue et l'ACT à 140 secondes, la fermeture plan par plan était débutée et le sang de la CEC était retransfusé au patient. Etaient recueillis en peropératoire, les paramètres hémodynamiques, la consommation de drogues vasoactives, l'hématose, les temps de clampage et de CEC et les complications rencontrées.

A la fin de l'intervention le patient était transféré en service de réanimation cardiaque où la sédation tirée au sort au départ était maintenue.

Le Sévoflurane était délivré en postopératoire grâce à un dispositif de délivrance des AVH récemment développé par la société Pall, le MIRUS™ (Figure 1). Il permettait le contrôle électronique de l'administration des AVH avec MAC cible à 1 (Fi/Fe) et fonctionnait indépendamment du respirateur. Le système antipollution (SAP « Scavenger ») était placé en aval du système anesthésique afin de recueillir le mélange gazeux expiré.

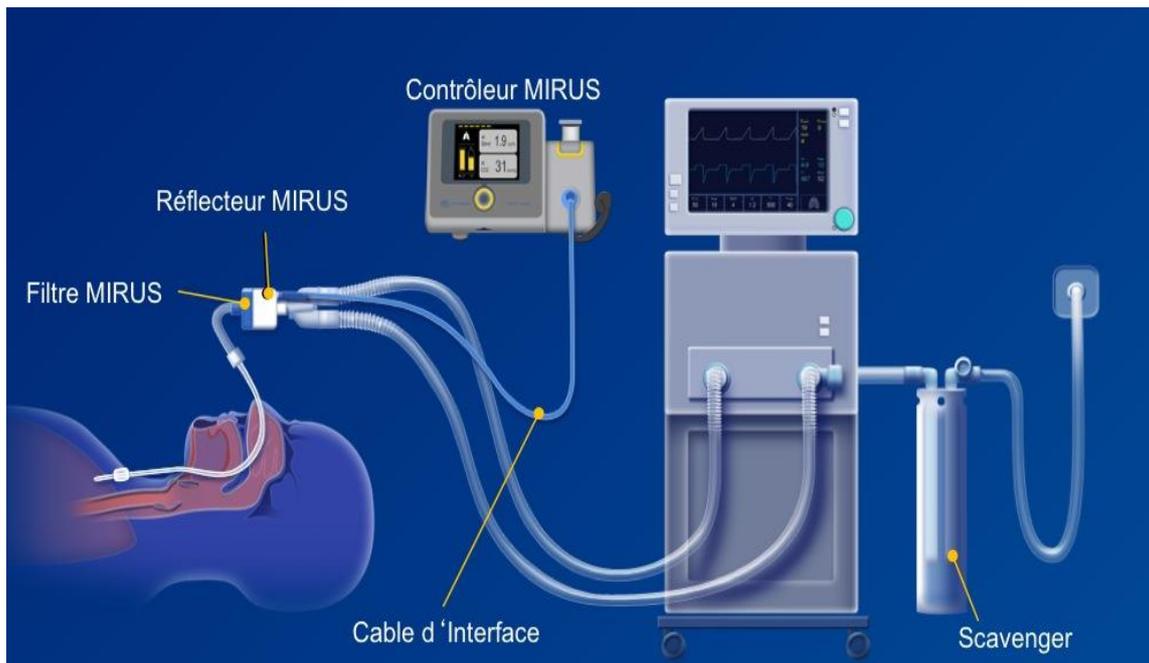


Figure 1 : Présentation du dispositif de délivrance d'AVH, MIRUS™-Pall (après accord).

L'infirmière diplômée d'état (IDE) responsable du patient recueillait la profondeur de la sédation, la consommation totale de drogues vasoactives et réalisait les prélèvements biologiques protocolisés. La sédation par halogénés était adaptée en fonction du RASS avec un objectif recherché inférieur à - 3.

Le patient était réveillé sans délais après contrôle des bilans biologiques, de la radiographie thoracique, des saignements et réchauffement ; le sevrage de la ventilation mécanique était protocolisé, sous surveillance de l'interne en charge du patient, sans délais et ce jusqu'à l'extubation trachéale.

Le recueil des données postopératoires comprenait la cinétique des troponines Ic à H0, H6, H12, H24, H48, et les données de critères de jugements secondaires. Ainsi que la qualité et la durée de la sédation, la qualité du réveil, la durée d'hospitalisation, le coût de la sédation, les complications.

Tout au long de l'étude le patient ne pouvait participer à un autre protocole de recherche pouvant interférer avec les résultats à l'étude. Le patient était sortant de l'étude dès sa sortie de l'hôpital, un échantillon de sang était préservé en sérothèque pour une durée de deux ans pour analyses complémentaires. Les données étaient recueillies prospectivement à partir des logiciels Opesim, DxCare et des pancartes de réanimation. Le relevé était anonyme, sur un ordinateur sans partage de données, selon les recommandations de la commission nationale de l'informatique et des libertés.

3. Analyse statistique

a. Description des variables

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 12). Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de leur moyenne (écart-type) et/ou médiane (interquartile : p25, p75). L'étude de leur distribution (gaussiennes ou non) a été réalisée à l'aide d'histogrammes suivis de test de normalité sur différents types de transformation (logarithmique, puissances diverses...). Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage. Les intervalles de confiance à 95 % ont été estimés à l'aide de la méthode binomiale exacte.

Certaines variables ont été recodées en cas de déséquilibre important de l'effectif de certaines modalités pour les variables qualitatives.

b. Modèles pour l'analyse univariée

L'hypothèse de normalité, ainsi que l'égalité des variances ont été vérifiées. En cas de non vérification de ces hypothèses, ces moyennes ont été comparées à l'aide d'un test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les pourcentages ont été comparés à l'aide du test du chi-square ou de la méthode exacte de Fisher.

c. Modèles pour l'analyse de la cinétique des troponines.

La cinétique de la troponine a été modélisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte³⁸ et d'un modèle Generalised Estimating Equations (GEE)³⁹ afin de prendre en compte la corrélation des données. Les variances des paramètres des modèles ont été estimées par bootstrap ou par un estimateur robuste de variance⁴⁰.

Les variables binaires ont été codées 0 ou 1, tandis que les variables multinomiales à k modalités ont été incluses dans le modèle avec (k-1) variables indicatrices. Les variables ayant un degré de significativité $p < 0,10$ en analyse univariée ont été entrées dans le modèle multivarié. Le seuil de significativité final a été fixé pour $p < 0,05$.

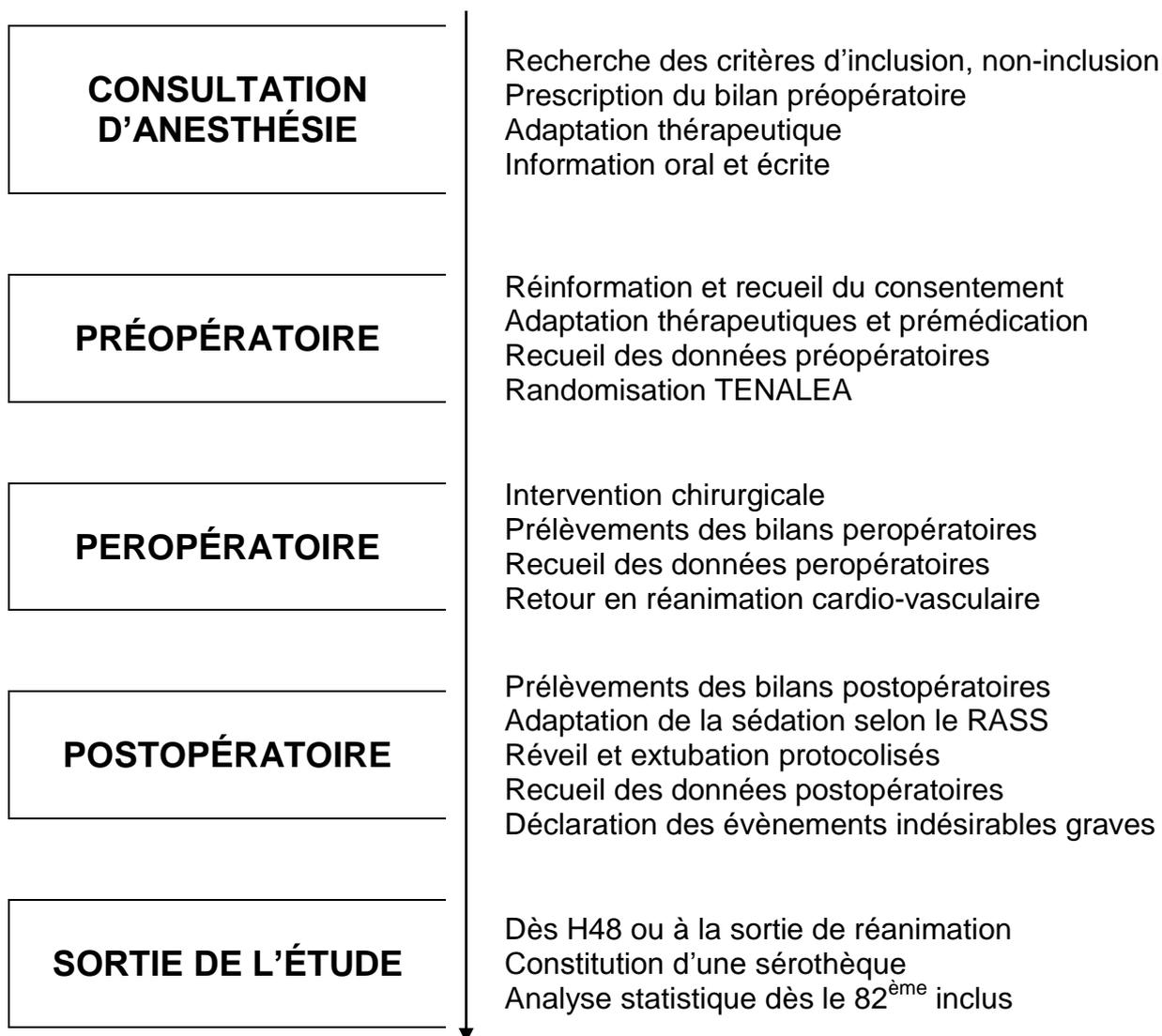


Figure 2 : Organigramme de l'étude SUPRA

III. RESULTATS

1. Population d'étude

Les inclusions ont débuté le 14 Octobre 2015, le dernier patient a été inclus le 30 Août 2017. Sur les 150 patients opérés, 82 patients ont été inclus. 42 dans le groupe Sévoflurane (groupe S) et 40 dans le groupe Propofol (groupe P). Parmi les 68 patients non inclus, 57 répondaient aux critères de non-inclusion et 11 ont refusé de participer à l'étude (*Figure 3*). Tous les patients ont reçu le traitement correspondant à leur groupe de randomisation.

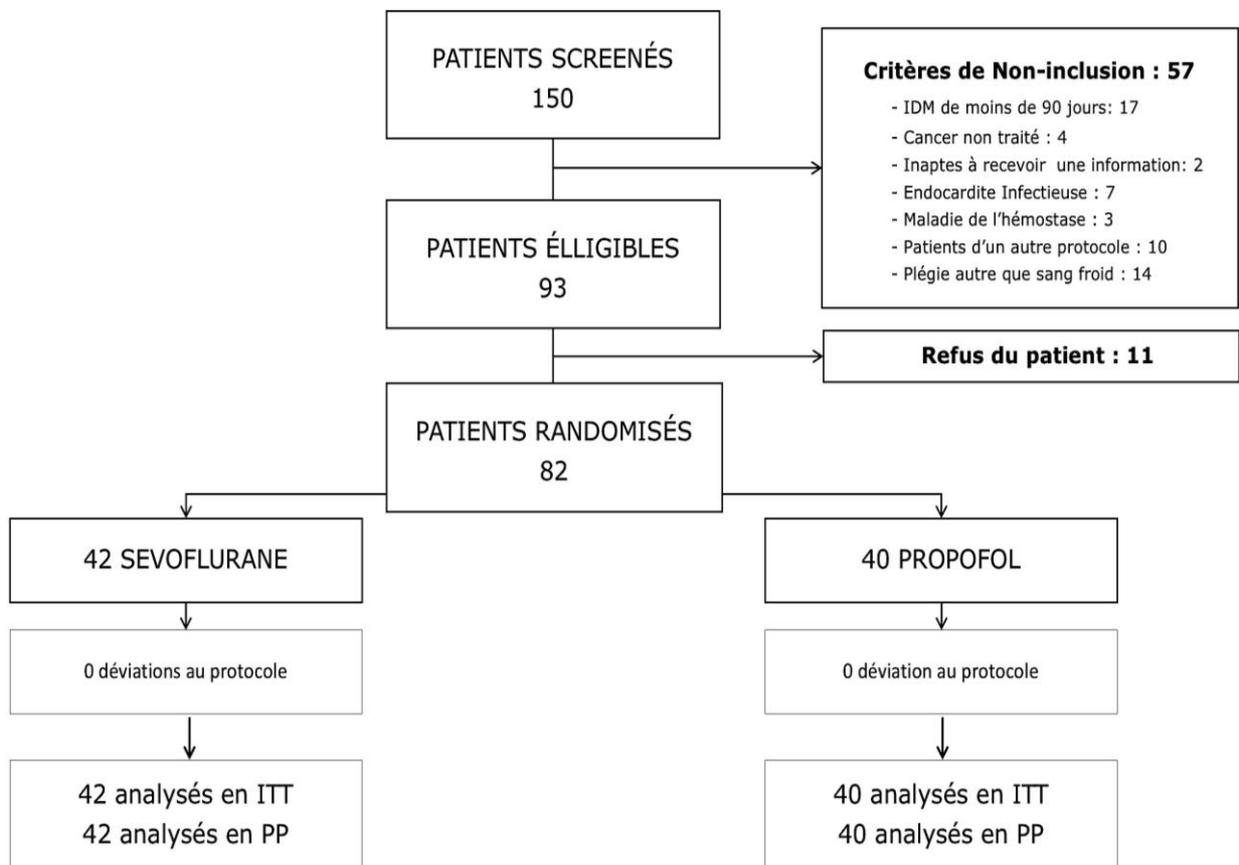


Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude SUPRA.

2. Caractéristiques démographiques

Les groupes étaient comparables concernant les principales données démographiques recueillies dans le *Tableau 1*.

La population étudiée était à 63% de sexe masculin, avec une moyenne d'âge de 69 ans, un score ASA de 2 ou 3 respectivement dans 28 et 68% des cas, et un IMC moyen de 28 kg/m². Les médianes des EuroSCORE II étaient de 1,4% dans le groupe S et de 1,2% dans le groupe P.

Les FEVG préopératoires étaient en moyenne de 60% dans le groupe S et 62% dans le groupe P. 7 patients avaient une FEVG entre 35 et 50 % dans le groupe S (17%) contre 3 dans le groupe P (7.5%). La médiane des troponines Ic préopératoires était de 0.02ng/ml dans les deux groupes.

Les deux groupes étaient comparables concernant les principaux antécédents (tabagisme, infarctus du myocarde, diabète, HTA, dyslipidémie, artériopathie, accidents vasculaires cérébraux(AVC)) et les principaux traitements (bêtabloqueurs, antiagrégants, anticoagulants, antihypertenseur, antidiabétiques) pouvant influencer sur les variables à l'étude.

Concernant le geste chirurgical réalisé, 55% des patients dans le groupe S ont eu un RVA contre 45% dans le groupe P. 48% des gestes ont été réalisés avec sternotomie dans le groupe S contre 52% dans le groupe P.

Tableau 1 : caractéristiques démographique de la population d'étude			
Variables	Sévoflurane (n=42)	Propofol (n=40)	p*
Caractéristiques			
Age {ans}	69 (10.3)	68 (10.5)	0.72
Sexe masculin n(%)	28 (60)	24 (67)	0.65
IMC {kg/m ² }	27.4 [24.7-30.1]	27.2 [25-30.1]	0.93
EuroSCORE II {%}	1.4 [0.85-2.34]	1.2 [0.84-1.71]	0.43
ASA n(%)			0.82
2	14 (33)	12 (30)	
3	28 (67)	28 (70)	
Troponines Ic pré-op {ng/ml}	0.02 [0.01-0.03]	0.02 [0.01-0.02]	0.36
FEVG préopératoire {%}	60 (11)	62 (7)	0.44
35-50 n(%)	7 (17)	3 (7.5)	0.39
>50 n(%)	35 (83)	37 (93)	0.39

Tableau 1 (suite) : caractéristiques démographique de la population d'étude

Variables	Sévoflurane (n=42)	Propofol (n=40)	p*
Antécédents n(%)			
IDM	8 (19)	8 (20)	1.00
Angor	11 (26)	12 (30)	0.81
Dyslipidémie	30 (71)	31 (77)	0.62
Tabagisme	3 (7)	7 (18)	0.19
MTEV	2 (5)	2 (5)	1.00
Hypertension artérielle	32 (76)	32 (80)	0.79
Diabète ((insulino-dépendants))	15 (36) ((2))	15 (38) ((4))	1.00
CKD-EPI {ml/min/1.73m ² }	78 (18)	82 (17)	0.32
IRC Absente (>90) n(%)	13 (31)	15 (37.5)	0.83
Maladie rénale (60-89) n(%)	22 (52)	19 (47.5)	0.83
IRC modérée (30-59) n(%)	7 (17)	6 (15)	0.83
Accident vasculaire cérébral	5 (12)	2 (5)	0.43
Artériopathie	4 (10)	7 (17)	0.34
Traitements n(%)			
Bêtabloqueurs	25 (60)	23 (58)	1.00
Anti arythmiques	2 (5)	3 (8)	0.67
Inhibiteurs calciques	10 (24)	12 (30)	0.62
Antiagrégants plaquettaires	25 (60)	22 (65)	0.82
Clopidogrel	7 (17)	11 (28)	0.29
Anti vitamine K	4 (10)	3 (8)	1.00
Nouveaux anticoagulants oraux	4 (10)	2 (5)	0.68
Héparines	2 (5)	2 (5)	1.00
IEC et ARA2	30 (71)	28 (70)	1.00
Statines	27 (64)	28 (70)	0.64
Diurétiques	18 (43)	9 (23)	0.06
Anti diabétiques oraux	14 (33)	11 (28)	0.64
Insuline	2 (5)	4 (10)	0.52
Temps chirurgicaux			
Durée de chirurgie {min}	208 (64)	190 (44)	0.58
CEC {min}	100 (40)	90 (28)	0.47
Clampage {min}	75 (35)	71 (31)	0.65
Type de chirurgie n(%)			0.66
RVA	23 (55)	19 (45)	
PAC	19 (48)	21 (52)	
Voie d'abord n(%)			
Thoracotomie	18 (56)	14 (44)	0.50
Sternotomie	24 (48)	26 (52)	

* Valeur du p basée sur le Chi² de Pearson pour les variables qualitatives exprimées en pourcentages n (%), et par un test de Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test (chi-squared) pour les variables quantitatives exprimées en moyennes (écart type : sd) et médianes [p25-p75]. {Unités de mesures}.

Définition des termes : american society of anesthesiology (ASA), circulation extracorporelle (CEC), fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), infarctus du myocarde (IDM), indice de masse corporelle (IMC), insuffisance rénale chronique (IRC) remplacement valvulaire aortique (RVA), pontages aorto-coronariens (PAC), Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2).

3. Résultats du critère de jugement principal

En intention de traiter (ITT), l'effet du protocole anesthésique de randomisation sur la cinétique des troponines Ic postopératoires n'était pas significatif. Ainsi on observait une différence non significative des cinétiques des troponines Ic de $+0.44 \pm 1.09$ ng/ml en faveur du groupe S ($p=0.69$) (Figure 4).

Un ajustement a été réalisé sur les facteurs per et postopératoires susceptibles d'influencer la variable principale. Ces facteurs étaient la consommation d'amines et de vasopresseurs et les lactates per et postopératoires. L'analyse multivariée mettait en évidence une différence non significative des cinétiques des troponines Ic de -1.15 ± 1.24 ng/ml en faveur du groupe S ($p=0.35$).

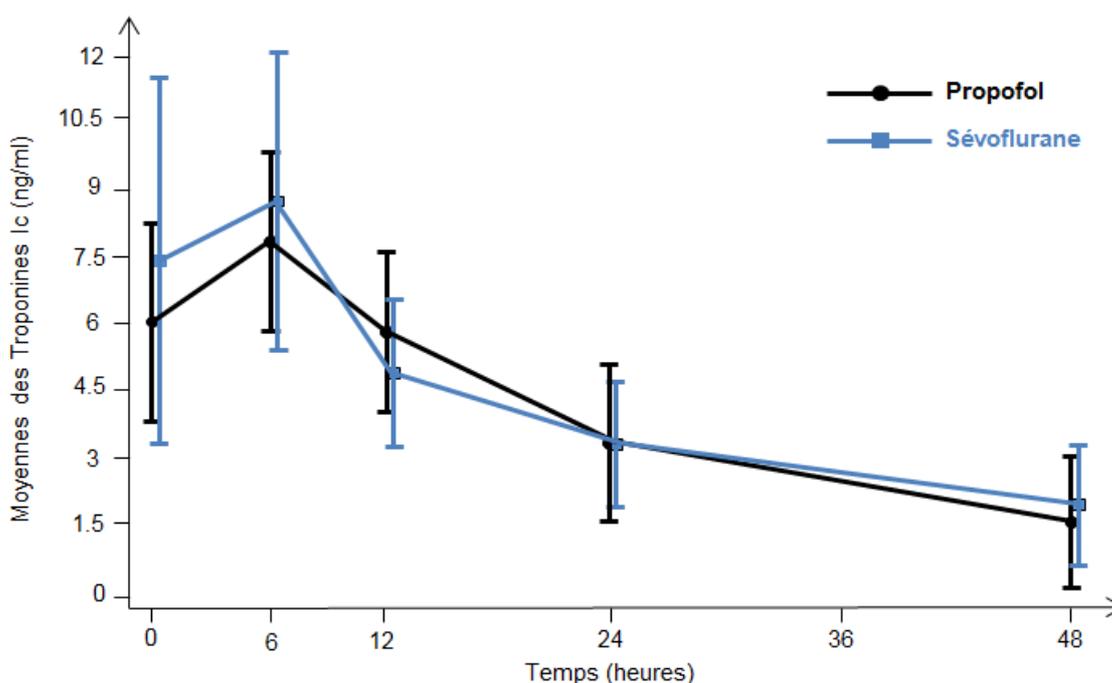


Figure 4 : cinétique des troponines Ic postopératoires : on observait une différence non significative des cinétiques des troponines Ic postopératoires de $+0.44 \pm 1.09$ ng/ml ($p=0.69$).

Prises individuellement les médianes des troponines Ic à H0, H6, H12, H24 et H48 étaient non significativement différentes entre les groupes (Tableau 2).

Troponines Ic {ng/ml}	Sévoflurane (n=42)	Propofol (n=40)	p*
H0	5 [2-8.1]	4.1 [2.2-7.5]	0.67
H6	5.4 [2.8-10]	6.7 [3.3-9.5]	0.52
H12	3.2 [2.4-6.4]	4 [2.7-8.3]	0.31
H24	2.2 [1.4-3.7]	2.2 [1.6-4.6]	0.89
H48	1.3 [0.7-1.8]	1.1 [0.7-1.8]	0.99

* Valeur du p basée sur un test de Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test (chi-squared). Médianes [p25-p75]. {Unités de mesures}.

4. Résultats des critères de jugements secondaires

Les données peropératoires sont décrites dans le *Tableau 4*.

La dose moyenne d'agents vasoconstricteurs était significativement plus importante dans le groupe S concernant la Noradrénaline ($p=0.04$) et l'Éphédrine ($p=0.02$). Dans le groupe S, il existait une augmentation significative des lactates au déclantage ($p=0.003$).

Tableau 4 : résultats sur les données de morbi-mortalité peropératoire			
Variables	Sévoflurane (N=42)	Propofol (N=40)	p*
Désaturation n(%)	3 (7)	2 (5)	1.00
Recours aux inotropes n(%)			
Adrénaline	3 (7)	0 (0)	0.09
Dobutamine	3 (7)	1 (2.5)	0.62
Recours aux vasopresseurs n(%)			
Noradrénaline	21 (50)	10 (25)	0.02
Ephédrine	37 (88)	27 (70)	0.04
Néosynéphrine	32 (76)	26 (65)	0.27
Lactates déclantage {mmol/l}	2 [1.5-2.2]	1.4 [1.3-2]	0.003
Lactates induction {mmol/l}	1 [0.9-1.1]	1.1 [0.8-1.4]	0.44

* Valeur du p basée sur le Chi² de Pearson pour les variables qualitatives exprimées en pourcentages n (%), et par un test de Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test (chi-squared) pour les variables quantitatives exprimées en moyennes (écart type : sd) et médianes [p25-p75]. {Unités de mesures}.

Le *Tableau 5* décrit les données de morbi-mortalité postopératoires.

La consommation de Noradrénaline était significativement plus importante dans le groupe S ($p=0.046$). Dans le groupe S on constatait une augmentation significative des lactates à H0 et H6 ($p=0.03$). La différence des cinétiques des lactates per et postopératoires était significativement plus importante dans le groupe S de $+0.35 \pm 0.17$ mmol/l ($p=0.03$).

Aucunes différences de mortalité à la sortie de réanimation et à J28 n'ont été retrouvées. Un patient est décédé dans le groupe S après avoir présenté un choc hémorragique compliqué d'un arrêt cardio respiratoire secondaire à une désunion de l'une des sutures aorto-coronariennes. Il est décédé à cinq jours après la reprise chirurgicale, d'une défaillance multiviscérale malgré une assistance par ECLS.

Tableau 5 : résultats sur les données de morbi-mortalité postopératoire

Variables	Sévoflurane (N=42)	Propofol (N=40)	p*
Recours aux inotropes + n (%)			
Adrénaline	3 (7)	0 (0)	0.09
Dobutamine	3 (7)	0 (0)	0.09
Recours aux vasopresseurs n(%)			
Noradrénaline	25 (60)	15 (38)	0.046
Ephédrine	5 (12)	8 (20)	0.29
Néosynéphrine	2 (5)	3 (8)	0.67
Fonction hépatique n(%)			
ASAT H0 {mmol/l}	59 (36)	67 (113)	0.57
ALAT H0 {mmol/l}	34 (29)	34 (47)	0.71
Bilirubine H0 {mmol/l}	16 (9)	13 (7)	0.11
IRA n(%)			
CKD-EPI H24	83 [58-94]	88 [81-98]	0.07
Lactates H0 {mmol/l}	1.6 (1)	1.2 (0.5)	0.03
Lactates H6 {mmol/l}	2.4 (2.6)	1.5 (0.6)	0.03
Lactates H24 {mmol/l}	1.6 (0.6)	1.9 (0.9)	0.1
Fonction cardiaque postopératoire			
ECLS n(%)	1 (2.4)	0 (0)	1.00
Dysfonct° ventriculaire dte n(%)	3 (7.1)	0 (0)	0.24
FEVG postopératoire {%	60 (7.8)	58 (9.2)	0.20
35-50 n(%)	6 (15)	11 (27.5)	0.18
>50 n(%)	35 (85)	29 (72.5)	
Complications n(%)			
Désaturation n(%)	1 (2.5)	0 (0)	0.49
NVPO n(%)	6 (14)	2 (5)	0.27
AVC	0 (0)	0 (0)	1.00
Fibrillation auriculaire	3 (7)	1 (2.5)	0.62
Saignement	5 (12)	2 (5)	0.43
Reprise chirurgicale	3 (7)	2 (5)	1.00
IDM	0 (0)	0 (0)	1.00
Mortalité postopératoire n(%)			
Survie à la sortie	41/42 (98)	40/40 (100)	1.00
Survie à J28	38/39 (97)	39/39 (100)	1.00
Durée séjour en réanimation {h}	41 [23-72]	26 [23-58]	0.33

* Valeur du p basée sur le Chi² de Pearson pour les variables qualitatives exprimées en pourcentages n (%), et par un test de Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test (chi-squared) pour les variables quantitatives exprimées en moyennes (écart type : sd) et médianes [p25-p75]. {Unités de mesures}.

Définition des termes : accident vasculaire cérébral (AVC), alanine aminotransférase (ASAT), aspartate aminotransférase (ALAT), extra-corporeal lung support (ECLS), fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), insuffisance rénale aigue (IRA), nausées vomissements postopératoires (NVPO).

Les données évaluant la qualité d'une sédation par Sévoflurane, en comparaison au Propofol, étaient réunies dans le *Tableau 6*.

Il n'existe aucune différences significatives concernant la consommation de morphinique, les scores d'évaluation de la douleur sur 24 heures (*Annexe 3*) et la profondeur de sédation (RASS) sur les 6 premières heures postopératoires (*Annexe 3bis*).

Dans le groupe S les délais de réveil et d'extubation étaient significativement plus courts dans le groupe S ($p=0.0001$).

L'analyse économique montre un coût global de prise en charge supérieur dans le groupe S. Le coût des produits seuls, ou avec dispositifs de délivrance et ou avec coût du séjour en réanimation sont supérieurs sans le groupe S.

Tableau 6 : sédation au Sévoflurane vs Propofol en réanimation			
Variables	Sévoflurane (N=42)	Propofol (N=40)	p*
Qualité de sédation			
Morphine sur 24h {mg}	13.7 [9.4-18]	17.1 [12.8-21.3]	0.28
EVA (cf annexe 3)	-	-	NS
RASS (cf annexe 3 bis)	-	-	NS
Durée de réveil {min}	7 [4-14]	20 [10-38]	0.0001
Délais d'extubation {min}	36 [15-60]	75 [42-168]	0.0001
Coût {euros/patient}			
Produits à l'étude	11.6	3.2	NC
Avec dispositif de délivrance	164.7	3.7	NC
Avec dispositif de délivrance et prix de l'hospitalisation en réa	5125.7	4121.7	NC

* Valeur du p basée sur le Chi2 de Pearson pour les variables qualitatives exprimées en pourcentages n (%), et par un test de Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test (chi-squared) pour les variables quantitatives exprimées en moyennes (écart type : sd) et médianes [p25-p75]. {Unités de mesures}.

Définition des termes : échelle visuelle analogique (EVA), hors taxe (HT), non connus (NC), non significatifs (NS), Richmond agitation sedation scale (RASS).

L'analyse de coût est basée sur un nombre de patients éligibles annuel de 682 (toutes chirurgies cardiaques confondues), un amortissement du matériel de délivrance sur 7 ans, une moyenne de 44.8 heures passées en réanimation dans le groupe P contre 54.2 heures dans le groupe S. Le coût du séjour en réanimation comprenait les dépenses indirectes (personnel, consommables médical hors produits à l'étude, tarif hôtelier) et directes (analyses biologiques, imagerie).

IV. DISCUSSION

Nos résultats montraient une absence de différence des cinétiques des troponines Ic postopératoires entre les deux groupes. Le Sévoflurane n'apportait pas d'effet cardioprotecteur chez les patients à FEVG supérieure à 35% opérés de RVA ou de PAC avec CEC et cardioplégie au sang froid.

Les données de la littérature sur l'effet d'un conditionnement myocardique par halogénés chez l'homme sont nombreuses et contradictoires. Une grande majorité de ces études décrivent un effet bénéfique en termes de baisse des troponines Ic^{20,23,24,28,30-33,41-44}. Cependant les protocoles appliqués dans ces études sont très hétérogènes et comprennent très souvent des clampages aortiques itératifs, connus pour leur effet protecteur myocardique. Leurs résultats, laissent ainsi supposer que la baisse des troponines Ic pourrait être liée à un PCMI et non aux AVH seuls^{9,20,30,32,33,42,44}. Des résultats similaires sur les troponines Ic ont été mis en évidence, en l'absence de clampage intermittent, par l'équipe de Cromheecke S en chirurgie de RVA³¹. Elle reste cependant la seule étude clinique de ce type avec un effet bénéfique et a été réalisée sur un faible nombre de patients.

Parmi toutes les études citées, nombres d'entre elles présentent des limites. Les protocoles d'études sont très souvent différents en termes de produits administrés, de technique chirurgicale, de type de cardioplégie et d'utilisation ou non de la CEC. Il paraît évident que la cardioprotection globale réalisée de nos jours représente un ensemble de mécanismes sur lesquels l'effet des AVH est certainement minime. Les voies d'abord chirurgicales, telles que la mini-thoracotomie vidéo-assistée ou la mini-sternotomie, sont de moins en moins invasives et Les durées de clampages sont raccourcies^{45,46}. Une vérification systématique par doppler des PAC et par ETO de l'insertion prothétique est réalisée avant fermeture. Enfin du côté anesthésique la protection s'opère par un monitoring étroit de l'hémodynamique et de la sédation, par l'utilisation de dispositifs de délivrance sophistiqués (AIVOC, anesthésie inhalatoire à objectif de concentration : AlnOC) et par un contrôle strict de l'oxygénation et de la glycémie.

La baisse des troponines Ic n'est pas toujours corrélée à un bénéfice clinique. Croal B montre dans son étude qu'il existe un lien entre la hausse de troponines Ic et la survenue d'un décès dans les 30 jours postopératoires⁵. Ces résultats expliquent en partie, la diminution de la mortalité à court et moyen terme rencontré dans certaines études sur les AVH^{23,45,47-50}. Cependant elles ne retrouvent pas toutes cette différence en chirurgie programmée^{32,33,43,44} et les halogénés sont même associés à une surmortalité en chirurgie cardiaque urgente selon certains auteurs^{47,50}. Dans l'étude SUPRA aucune différence de mortalité n'a été constatée. Le manque d'association entre le taux de troponines Ic et la mortalité est, selon Landoni G, dû à un manque de puissance statistique de ces études⁴⁸.

Il existe de nombreuses autres explications à ces résultats contradictoires. Le Propofol et le Sévoflurane ne représentent qu'une infime partie des médicaments employés en périopératoire. Hors certains médicaments et/ou facteurs agissent sur le PCMP⁴ ; soit en l'inhibant, comme les barbituriques, les inhibiteurs COX-2, les β -bloqueurs^{4,51,52}, la Kétamine (selon l'énantiomère employé)⁵ ou l'hyperglycémie⁵⁴; soit en le potentialisant comme pour l'angor préopératoire^{71,72} ou les opiacés^{57,58}. La réponse au PCMP du myocarde sénéscent et du myocarde hypertrophique est quant à elle imprédictible^{59,60}. Dans l'étude SUPRA, l'impact de ces facteurs était probablement faible pour plusieurs raisons. Grâce à des critères d'inclusion et de non-inclusions stricts, des médicaments non autorisés soigneusement listés, des techniques chirurgicales standardisées et des cardioplégies exclusivement au sang froid. De plus à l'issue de la randomisation, les groupes étaient comparables sur les différents facteurs précédemment cités capables d'influer sur la variable principale.

L'étude SUPRA est novatrice car elle évaluait l'effet protecteur du Sévoflurane en administration totale peropératoire et postopératoire grâce à un dispositif de délivrance d'halogénés sur le circuit de CEC et en réanimation. Elle est la première étude à réaliser une administration « sans discontinuer » pré, per et post-clampage aortique de Sévoflurane en chirurgie cardiaque de PAC et de RVA. Elle répond ainsi aux demandes des dernières méta-analyses, dont celles de Yao Y, Symons J et Landoni G, qui évoquent la nécessité de réaliser

de plus grandes études sur l'administration totale périopératoire de Sévoflurane^{12,32,33,43,47-49}. A ce jour seule l'étude de Soro M a comparé l'effet des AVH en per et postopératoire de chirurgie de PAC. Ils réalisaient une administration de Sévoflurane avant clampage, après déclampage et en réanimation par AnaConDaTM (Anaesthetic Conserving Device ; Sedana Medical, Uppsala, Suède)⁶¹. Cette étude n'a pas mise en évidence de différence des taux troponines Ic postopératoires. Ses principales limites sont l'absence d'administration de Sévoflurane pendant la CEC et des doses souvent inférieures à une MAC. Ces éléments auraient pu être responsables d'une diminution de l'effet recherché selon les auteurs. En effet la littérature rapporte que l'effet protecteur myocardique des AVH est dose-dépendant et est rencontré pour une administration de une à deux MAC, d'au moins dix minutes, débutée trente minutes avant l'ischémie^{29,62,63}. Dans l'étude SUPRA l'administration « sans discontinuer » permettait d'en augmenter l'effet recherché et de diminuer les risques d'erreurs de conditionnement myocardique⁶⁴. Cependant nous étions également exposés au risque de diminution des MAC administrées du fait d'un âge avancé de nos patients. De plus, en l'absence de stimulation douloureuse, nous avons constaté une diminution des besoins en Sévoflurane en réanimation et avons également été contraint à une baisse de nos objectifs de MAC à 0.7-1. L'emploi du BIS en peropératoire était systématique afin d'éviter un effet délétère d'une sédation trop profonde (labilité tensionnelle et surconsommation de vasopresseurs)³⁷.

Les résultats sur les bénéfices secondaires apportés par les AVH sont également contradictoires dans la littérature. En périopératoire de chirurgie cardiaque ils permettent dans certaines études de diminuer le recours aux agents inotropes et vasopresseurs^{32,48}. Dans l'étude SUPRA les patients avec AVH étaient sujets à des hypotensions artérielles plus profondes. En effet après analyse de la consommation d'agents vasopresseurs et inotropes il revenait que dans le groupe S les patients avaient plus souvent recours à la Noradrénaline et l'Ephédrine en peropératoire et à la Noradrénaline en postopératoire. Ces résultats sont également retrouvés dans l'étude de Julier K⁴⁵ sur le préconditionnement par Sévoflurane en chirurgie de PAC. De plus les taux de Lactates étaient supérieurs chez les patients sédatisés par Sévoflurane au déclampage, à H0 et à H6. Cette ascension des lactates laisse supposer

d'une plus grande prévalence d'insuffisance circulatoire et microcirculatoire en cas d'administration d'halogénés supérieure aux besoins du patient comme documenté dans l'étude de Turek Z⁶⁵.

Les AVH permettent d'améliorer la fonction cardiaque postopératoire pour nombres d'études^{20,30-32,42,44,48}. Dans l'étude SUPRA les FEVG postopératoires ont été évaluées avant la sortie hospitalière et en l'absence d'agents inotropes et n'étaient pas différentes entre les groupes. Il n'existait également pas de différence d'incidence de FA ce qui concorde avec les résultats rencontrés dans la littérature^{26,43,44,66} et aucun de nos patients n'ont été atteints d'IDM postopératoire. Les dernières méta-analyses restent contradictoires à ce sujet, ainsi Landoni G⁴⁸ montre une diminution de la prévalence quand Symons J et Yao Y constatent une égale survenue des IDM après utilisation des AVH en chirurgie cardiaque^{32,43}.

Nombres d'études ont mises en évidence un effet ubiquitaire des mécanismes de protection cellulaire mis en jeux lors de l'utilisation d'AVH³. La question longtemps controversée de la tolérance rénale et hépatique des administrations prolongées d'AVH est de nos jours largement documentée. Ainsi il est démontré, expérimentalement et cliniquement, que pour des MAC inférieures à 2 les AVH n'altèrent pas la microcirculation⁶⁵. L'apport d'oxygène est donc en adéquation avec les besoins des organes nobles tels que le foie le rein ou le cœur⁶⁵. La littérature s'accorde ainsi sur l'absence d'altération de la fonction rénale postopératoire^{45,67-73} et de la fonction hépatique^{68,74,75} par les AVH. Dans l'étude de Mesnil sur la sédation en soins intensif, aucune survenue d'insuffisance hépatocellulaire n'a été constatée après évaluation des enzymes sur 5 jours après introduction des AVH⁶⁸. Dans l'étude SUPRA il n'y avait pas de différence en terme de survenue d'IRA postopératoire ni d'insuffisance hépatocellulaire.

L'administration d'AVH en réanimation est lourde sur le plan logistique et complexe d'administration (dispositifs de délivrance peu nombreux et onéreux, prévention de la pollution environnementale). À la question « La sédation au Sévoflurane présente-t-elle un intérêt en comparaison au Propofol en réanimation ? », les études antérieures répondent pour beaucoup par l'affirmative. Elles mettent notamment en avant que l'administration d'AVH en

postopératoire permet une diminution de la durée d'hospitalisation^{4,32,44,48,72}. Cette diminution est liée à des délais d'extubation et de réveil plus rapide après l'arrêt des sédations⁶⁷⁻⁷² et ainsi à une diminution de la durée de ventilation mécanique^{32,48}. Les patients du groupe S ne sortaient pas plus tôt de réanimation dans l'étude SUPRA. Cette sortie étant indépendante de la durée de sédation (dans la grande majorité des cas inférieure à 4 heures) mais dépendante de la récupération d'un état de conscience, d'une autonomie respiratoire et d'une fonction cardiaque et rénale convenable. Les durées étant incompressibles (temps de séjour en réanimation dépendant du créneau horaire d'intervention), cela peut expliquer l'absence d'effet de l'agent anesthésique sur ce critère. Pour les études précédemment citées les diminutions des durées de réveil et d'extubation permettent une sortie de réanimation plus rapide et en diminuent le coût global^{69,76}. Cependant lorsque l'analyse médico-économique prend en compte le coût du dispositif de délivrance d'halogénés (AnaConDa™) le coût global de l'hospitalisation est supérieur dans le groupe AVH^{67,72,77}. Données que l'étude SUPRA confirme avec le dispositif MIRUS™ de Pall.

L'étude SUPRA comporte des limites. Le choix de réaliser notre intervention sur une population mixte de RVA et de PAC a été motivé par le trop faible nombre de RVA éligibles. Ceci étant principalement dû à une augmentation du recours au transapical aortic valve implantation (TAVI) au CHU de Dijon. Cela nous a permis d'améliorer la représentabilité de la population étudiée par rapport à celle rencontrée habituellement en chirurgie cardiaque non-urgente au dépend de l'homogénéité initialement recherchée dans la population des RVA^{31,78,79}.

Le double insu n'était réalisable du fait de modalités d'administration non compatibles (inhalée versus intraveineuse). Cependant, l'évaluation cardiologique échocardiographique pré et postopératoire, les examens biologiques (dont la troponine) et le geste chirurgical ont été effectués en aveugle car seule l'équipe anesthésique était informée du groupe attribué. De plus la personne qui collectait les données n'était présente durant l'intervention et donc n'influit pas sur le déroulement de l'anesthésie peropératoire.

Elle est monocentrique, la reproductibilité et comparabilité des techniques chirurgicales et anesthésiques en sont améliorées au dépend d'une baisse du niveau de preuve attendu. En effet au vue du nombre de personnels impliqués

il était intéressant d'éviter tout biais de non-respect du protocole et d'uniformiser les pratiques chirurgicales.

Le taux de troponine Ic postopératoire est dépendant de l'indexe de masse ventriculaire gauche préopératoire. Une différence de ce critère entre les deux groupes pourrait être un facteur confondant dans l'interprétation des résultats sur le CJP⁷⁸. Le myocarde hypertrophié étant principalement rencontré dans les chirurgies de rétrécissement aortique, l'égale répartition dans les deux groupes des deux gestes chirurgicaux réalisés permet d'estimer que son impact en a probablement été diminué.

En résumé, l'absence de différence des cinétiques des Troponines Ic postopératoires mise en évidence dans l'étude SUPRA illustre toute la complexité de la protection myocardique en périopératoire de chirurgie cardiaque. L'aspect multimodal de la stratégie de cardioprotection réalisée de nos jours et la multitude de facteurs confondants influençant les biomarqueurs pronostiques évalués font de l'administration d'AVH comme protecteur myocardique une composante faible de la stratégie globale de cardioprotection mise en œuvre.

V. CONCLUSION

Lutter contre le stress myocardique secondaire au phénomène d'ischémie-reperfusion périopératoire est devenu, depuis deux décennies, un enjeu majeur de la prise en charge du patient opéré de chirurgie cardiaque. Depuis peu, de nombreuses techniques ont vu le jour afin d'optimiser la protection myocardique. Parmi-elles, l'administration d'AVH avant, pendant et après le clampage aortique paraissait prometteuse.

Dans l'étude SUPRA, l'hypothèse était qu'une exposition au Sévoflurane périopératoire complète permettrait d'augmenter l'efficacité de la cardioprotection. Chez les patients opérés de remplacement valvulaire aortique ou de pontages aorto-coronariens avec circulation extracorporelle, l'administration totale per et postopératoire de Sévoflurane n'était pas supérieure à une administration de Propofol en terme de diminution des dommages myocardiques (troponine Ic). Actuellement une cardioprotection par administration totale d'AVH ne semble pas utile.

Le Président du jury,

05/10/2017



Pr. B. BOUHENNAD

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 5 Octobre 2017
Le Doyen



Pr. F. HUËT

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: Facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:90–100.
2. Chiari P, Bouvet F, Piriou V. Anaesthetic-induced myocardial preconditioning: fundamental basis and clinical implications. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24:383–96.
3. Cour M, Argaud L. Ischémie reperfusion et protection cellulaire. *Réanimation.* 2010;19:185–8.
4. Fräßdorf J, De Hert Stefan G, Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *BJA Br J Anaesth.* 2009;103:89–98.
5. Croal B, Hillis G, Gibson P, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114:1468–75.
6. Argaud L, Ovize M, Robert M. La mitochondrie: une cible incontournable de la cardioprotection du myocarde ischémique. *Réanimation.* 2006;15:109–16.
7. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker E, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth.* 2003;91:551–65.
8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74:1124–36.
9. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet.* 2013;382:597–604.
10. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res.* 2004;61:448–60.
11. Gateau-Roesch O, Argaud L, Ovize M. Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning. *Cardiovasc Res.* 2006;70:264–73.
12. Yang L, Wang G, Du Y, Ji B, Zheng Z. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Cardiac Troponin I Release in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:682–9.
13. Weber NC, Schlack W. The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:429–43.
14. Piriou V, Chiari P. Con: Ischemic preconditioning is not necessary because volatile agents accomplish it. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:803–5.
15. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic Preconditioning at a Distance. *Circulation.* 1997;96:1641–6.
16. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2007;370:575–9.
17. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med.* 2015;373:1397–407.
18. Spieckermann P, Brückner J, Kübler W, Lohr B, Bretschneider H.J. Preischemic stress and resuscitation time of the heart. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch.* 1969;35:358–64.
19. Kersten J, Orth K, Pagel P, Mei D, Gross G, Warltier D. Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology.* 1997;86:1128–39.
20. De Hert Stefan G, Van der Linden P, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology.* 2004;101:299–310.
21. De Hert SG. The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:445–59.

22. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *BJA Br J Anaesth.* 2003;91:566–76.
23. Conzen P, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane Provides Greater Protection of the Myocardium than Propofol in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Soc Anesthesiol.* 2003;99:826–33.
24. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P. Evidence for Preconditioning by Isoflurane in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation.* 1999;100:II-340-II-344.
25. Piriou V, Chiari P, Gateau-Roesch O, Argaud L, Muntean D, Salles D, et al. Desflurane-induced Preconditioning Alters Calcium-induced Mitochondrial Permeability Transition. *J Am Soc Anesthesiol.* 2004;100:581–8.
26. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Garcia C, Schaub MC. Differential Effects of Anesthetics on Mitochondrial KATPChannel Activity and Cardiomyocyte Protection. *J Am Soc Anesthesiol.* 2002;97:15–23.
27. Schlack W, Preckel B, Stunneke D, Thämer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth.* 1998;81:913–9.
28. Steurer MP, Steurer M, Baulig W, Piegeler T, Schläpfer M, Spahn DR, et al. Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care.* 2012;16:R191.
29. Chiari P PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, Krolikowski JG, Kersten JR, Wartier D. Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology.* 2005;102:102–9.
30. De Hert Stefan G, Cromheecke S, Broecke P, Mertens E, Blier ivo G, Stockman B, et al. Effects of Propofol, Desflurane, and Sevoflurane on Recovery of Myocardial Function after Coronary Surgery in Elderly High-risk Patients. *J Am Soc Anesthesiol.* 2003;99:314–23.
31. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorsomradee S, ten Broecke P, Stockman B, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2006;103:289–296, table of contents.
32. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *BJA Br J Anaesth.* 2006;97:127–36.
33. Yu C, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anesth.* 2006;53:906.
34. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113:1333–44.
35. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2005;173:1191–202.
36. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2011;305:585–91.
37. Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal J-C, Videcoq M, Girardet P, et al. Propofol and Sufentanil Titration with the Bispectral Index to Provide Anesthesia for Coronary Artery Surgery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 2003;99:334–46.
38. West B, B Welch K, Galecki A. *Linear Mixed Models: A Practical Guide Using Statistical Software.* 2007.
39. Twisk jos WR. *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology—A Practical Guide.* Jos W R Twisk, Cambridge: Cambridge University Press, 2003, pp. 318 £24.95 (PB) ISBN: 0-521-52580-2, £65.00 (HB) ISBN: 0-521-81976-8. *Int J Epidemiol.* 2004;33:231–231.
40. Williams RL. A note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics.* 2000;56:645–6.
41. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol EJA.* 2007;24:323–331.

42. De Hert Stefan G, ten Broecke P, Mertens E, Van Sommeren E, De Blier Ivo G, Stockman B, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002;97:42–9.
43. Yao Y-T, Li L-H. Sevoflurane versus propofol for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih*. 2009;24:133–41.
44. De Hert Stefan G, Linden P, Cromheecke S, Meeus R, Broecke P, Blier ivo G, et al. Choice of Primary Anesthetic Regimen Can Influence Intensive Care Unit Length of Stay after Coronary Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *J Am Soc Anesthesiol*. 2004;101:9–20.
45. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology*. 2003;98:1315–27.
46. Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, Kitakaze M, Chiari P, Paquin S, et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth*. 2007;99:624–31.
47. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, et al. Volatile Anesthetics Reduce Mortality in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:594–9.
48. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and Sevoflurane in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:502–11.
49. Zangrillo A, Musu M, Greco T, Di Prima A, Matteazzi A, Testa V, et al. Additive Effect on Survival of Anaesthetic Cardiac Protection and Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE*. 2015;10:1–15.
50. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm K, Faddy N, Sloth E. The Influence of Propofol Versus Sevoflurane Anesthesia on Outcome in 10,535 Cardiac Surgical Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:664–71.
51. Lange M, Redel A, Smul T, Lotz C, Nefzger T, Stumpner J, et al. Desflurane-Induced Preconditioning Has a Threshold That Is Lowered by Repetitive Application and Is Mediated by β 2-Adrenergic Receptors. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:607–13.
52. Lange M, Smul T, Blomeyer C, Redel A, Klotz K, Roewer N, et al. Role of the β 1-Adrenergic Pathway in Anesthetic and Ischemic Preconditioning against Myocardial Infarction in the Rabbit Heart In Vivo. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2006;105:503–10.
53. Müllenheim J, Fräßdorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W. Ketamine, but Not S (+)-ketamine, Blocks Ischemic Preconditioning in Rabbit Hearts In Vivo. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2001;94:630–6.
54. Kehl F F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier D, Kersten JR. Hyperglycemia Prevents Isoflurane-induced Preconditioning against Myocardial Infarction. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2002;96:183–8.
55. Ishihara M M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:970–5.
56. Wu ZK, Pehkonen E, Laurikka J, Kaukinen L, Honkonen EL, Kaukinen S, et al. Ischemic preconditioning protects right ventricular function in coronary artery bypass grafting patients experiencing angina within 48-72 hours. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002;43:319–26.
57. Sigg D, Coles J, Gallagher W, Oeltgen P, Iazzo P. Opioid preconditioning: myocardial function and energy metabolism. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1576–82.
58. Ludwig I, Patel h, Gross G, Kersten JR, Pagel PS, Warltier D. Morphine Enhances Pharmacological Preconditioning by Isoflurane Role of Mitochondrial KATP Channels and Opioid Receptors. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2003;98:705–11.
59. Sniecinski R, Liu H. Reduced Efficacy of Volatile Anesthetic Preconditioning with Advanced Age in Isolated Rat Myocardium. *J Am Soc Anesthesiol*. 2004;100:589–97.

60. Tanaka K, Ludwig L, Kersten J, Pagel PS, Wartier D. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2004;100:707–21.
61. Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester MT, Lloréns J, Alvariño A, et al. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29:561–9.
62. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Wartier D, Kersten J. Is Isoflurane-induced Preconditioning Dose Related? *J Am Soc Anesthesiol*. 2002;96:675–80.
63. Obal D, Preckel B, Scharbatke H, Müllenheim J, Höterkes F, Thämer V, et al. One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart in vivo. *Br J Anaesth*. 2001;87:905–11.
64. Toller W, Kersten J, Pagel PS, Hettrick D, Wartier D. Sevoflurane Reduces Myocardial Infarct Size and Decreases the Time Threshold for Ischemic Preconditioning in Dogs. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1999;91:1437–1437.
65. Turek Z, Sykora R, Matejovic M, Cerny V. Anesthesia and the microcirculation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;13:249–58.
66. Varadarajan SG, An J, Novalija E, Stowe DF. Sevoflurane before or after Ischemia Improves Contractile and Metabolic Function while Reducing Myoplasmic Ca²⁺-Loading in Intact Hearts. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2002;96:125–33.
67. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med*. 2004;32:2241–6.
68. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med*. 2011;37:933–41.
69. L'her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier JM, Lefevre M, et al. Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. *Respir Care*. 2008;53:1295–303.
70. Chanques G, Jaber S, Jung B, Payen JF. Sédation-analgésie en réanimation de l'adulte. *Elsevier Masson Anesth- Reanim*. 2013;10 (36-710-A-10):1–12.
71. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med*. 1992;18:415–21.
72. Röhm KD, Wolf MW, Schöllhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN. Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med*. 2008;34:1683–9.
73. Lee HT, Kim M, Jan M, Emala C. Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2006;291:F67–78.
74. Wu Y, Gu C, Huang X. Sevoflurane protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by modulating microRNA-200c regulation in mice. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:1126–36.
75. Xu Z, Yu J, Wu J, Qi F, Wang H, Wang Z, et al. The Effects of Two Anesthetics, Propofol and Sevoflurane, on Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38:1631–42.
76. Boldt J, Jaun N, Kumle B, Heck M, Mund K. Economic considerations of the use of new anesthetics: a comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth Analg*. 1998;86:504–9.
77. Bisbal M, Arnal JM, Passelac A, Sallée M, Demory D, Donati SY, et al. Efficacy, safety and cost of sedation with sevoflurane in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:335–41.
78. Chiari P, Angoulvant D, Mewton N, Desebbe O, Obadia JF, Robin J, et al. Cyclosporine Protects the Heart during Aortic Valve Surgery. *J Am Soc Anesthesiol*. 2014;121:232–8.
79. Van der Linden P, Daper A, Trenchant A, De Hert Stefan G. Cardioprotective Effects of Volatile Anesthetics in Cardiac Surgery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2003;99:516–7.

ANNEXES

Annexe 1 : Accord du CPP et de l'ANSM



AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S) D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)

Nombre de pages : **1**
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : **15 SEP. 2015**

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur	CHU de DIJON		
Réf. Essai(s)		Réf. Modification(s)	
N° EudraCT	Réf. ANSM	Réf. ANSM	Réf. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2015-000476-99	150289A-21	150289M-2101	SUPRA - MSA 1 du 10/08/2015

Expéditeur
ANSM / Direction Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC
Dossier suivi par : Anne LAURENT Tél : 33 (0) 1 55 87 32 80 / Fax : 33 (0) 1 55 87 30 53

Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
Catherine RENAUD CHU de DIJON 03 80 29 31 53 33	
Fax	03 80 29 36 90 33

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-9 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

Direction des médicaments en cardiologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie
Pôle Cardiovasculaire, thrombose, métabolisme

Docteur Lotfi BOUDALI
Chef Produit

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr. A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI / Réf ANSM du dossier ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier.

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction
Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC
au : 33 (0) 1 55 87 38 05 Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES EST I

FACULTE DE MEDECINE
BP 87900
21079 DIJON CEDEX

EXTRAIT DU PROCES VERBAL

JEUDI 17 SEPTEMBRE 2015 A 17 HEURES

SALLE 105 – BATIMENT B2 – FACULTE DE MEDECINE - DIJON

PERSONNES PRESENTES :

Médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale (Catégorie I):

Dr QUENOT (Titulaire), Pr ALLAERT (Titulaire), Pr LORCERIE (Titulaire), M SKRZYPSKI (Suppléant)

Médecins généralistes (Catégorie II) : Dr PANE (Titulaire),

Infirmiers et infirmières (Catégorie IV) : Mme RAT (Suppléante),

Personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique (Catégorie V)

Mme HUICHARD (Titulaire)

Psychologue (Catégorie VI) : Mme HIDALGO (Titulaire),

Travailleur social (Catégorie VII) : M ROSSI (Titulaire),

Personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique (Catégorie VIII):

Me. MAZEN (Titulaire), Mme TABUTIAUX (Titulaire),

Représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé (Catégorie IX):

M LECOMTE (Titulaire), Mme PLASSARD (Titulaire)

Au cours de cette réunion a été étudié l'amendement au dossier :

Amendement N°1 – Dossier 2015/13- EudraCT : 2015-000476-99

«Evaluation de l'effet protecteur myocardique d'un conditionnement total par sédation au Sévoflurane versus Propofol dans la chirurgie de remplacement valvulaire aortique réglé ».

Promoteur : CHU DIJON

Investigateur-Coordonnateur : Dr Virginie FAIVRE

Documents examinés par le Comité :

- Courrier de demande de modification substantielle signé et daté du 07/09/2015
- Bordereau d'enregistrement ANSM daté du 07/09/2015
- Formulaire de demande de modification substantielle – daté du 10/08/2015
- Formulaire EudraCT modifié – daté 08/09/2015
- Modification N° 1 – Tableau comparatif des modifications apportées au 31/07/2015
- Protocole de l'étude 'SUPRA' modifié – version 2 du 31/07/2015
- Synopsis de l'étude – version 2 du 31/09/2015
- Note d'information et consentement éclairé – version 2 du 31/07/2015
- Résumé des caractéristiques du produit : PROPOFOL LIPURO 2% (20 mg/ml), émulsion injectable ou pour perfusion - ANSM mis à jour le 11/02/2013
- Résumé des caractéristiques du produit : SEVORANE liquide pour inhalation par vapeur - ANSM mis à jour le 16/04/2014
- Liste des investigateurs – version 2 du 07/09/2015 et CV des Drs Jean-Philippe PARTHIOT et Sandrine GROJEAN au CHU de Dijon

Avis du Comité : FAVORABLE

Fait à Dijon, le 18 septembre 2015



Le Président
Dr Jean-Pierre QUENOT

Annexe 2 : Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

SCORE	DESCRIPTION	DEFINITION
+4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe
+3	Très agité	Agressif envers l'équipe arrache les tuyaux et cathéters
+2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis, lutte contre le respirateur
+1	Ne tient pas en place	Anxieux, craintif, mouvements orientés non vigoureux
0	Éveillé et calme	
-1	Somnolent	Éveillable à la demande avec contact visuel > 10sec
-2	Diminution légère de la vigilance	Éveillable à la demande avec contact visuel < 10sec
-3	Diminution modérée de la vigilance	Ouverture des yeux à l'appel sans contact visuel
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucuns mouvements à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation nociceptive
-5	Non éveillable	Aucuns mouvements à l'appel, ni à la stimulation nociceptive

Annexe 3 et 3bis : Résultats détaillés des échelles d'EVA et de RASS

Annexe 3 : Résultats des valeurs d'Echelle Visuelle Analogique (EVA)			
EVA	Sévoflurane (N=42)	Propofol (N=40)	p*
H4 n(%)			0.52
EVA= 0	26 (63)	24 (63)	
EVA= 2	5 (12)	2 (5)	
EVA= 3	4 (10)	1(3)	
EVA= 4	4 (10)	6 (16)	
EVA= 5	1 (2)	3 (8)	
EVA= 6	1 (2)	1 (3)	
EVA= 10	0 (0)	1 (3)	
H6 n(%)			0.08
EVA= 0	27 (66)	23 (61)	
EVA= 1	1 (2)	0 (0)	
EVA= 2	7 (17)	3 (8)	
EVA= 3	1 (2)	6 (16)	
EVA= 4	3 (7)	2 (5)	
EVA= 5	2 (5)	0 (0)	
EVA= 6	0 (0)	1 (3)	
EVA= 7	0 (0)	1 (3)	
EVA= 8			
H4 n(%)			0.12
EVA= 0	27 (66)	16 (44)	
EVA= 1	1 (2)	1 (3)	
EVA= 2	9 (22)	8 (22)	
EVA= 4	3 (7.3)	5 (14)	
EVA= 5	1 (2.4)	6 (17)	

Annexe 3 bis : Résultats des valeurs d'échelle de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), occurrences de score supérieur à moins quatre.			
RASS n(%)	Sévoflurane (N=42)	Propofol (N=40)	p*
H1	1 (2.5)	0 (0)	1.00
H2	4 (11)	1 (3)	1.00
H3	3 (12)	1 (5)	0.61
H4	1 (14)	0 (0)	0.35
H5	0 (0)	0 (0)	1.00
H6	1 (13)	1 (25)	0.48

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Les lésions d'ischémie reperfusion induites lors de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque, sont à fort risque de morbi-mortalité périopératoire. Le pré et le postconditionnement myocardique par anesthésiques volatils halogénés sont deux techniques largement décrites pour minimiser ces lésions secondaires, mais leurs effets restent modérés dans la littérature. Nous avons émis l'hypothèse qu'un conditionnement total per et postopératoire par anesthésiques volatils halogénés permettrait d'augmenter cet effet.

METHODE : L'essai thérapeutique « SUPRA » monocentrique, contrôlé, randomisé, en simple aveugle, s'est déroulé dans les services d'anesthésie et réanimation du centre hospitalier universitaire de Dijon d'Octobre 2015 à Septembre 2017. Ont été inclus quatre-vingt-deux patients à fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à trente-cinq pourcents, opérés de remplacement valvulaire aortique ou de pontages aorto-coronariens programmés, avec circulation extracorporelle et cardioplégie au sang froid. Le protocole consistait à anesthésier les patients par Propofol à l'induction, directement relayé par sédation totale (per et postopératoire) inhalatoire par Sévoflurane dans le groupe S comparativement au groupe P anesthésié uniquement par sédation intraveineuse par Propofol. Le Sévoflurane était également délivré sur la circulation extracorporelle durant le clampage aortique. Le critère de jugement principal était la différence des cinétiques des troponines Ic postopératoires par leur dosage à zéro, six, douze, vingt-quatre et quarante-huit heures.

RESULTATS : La cinétique postopératoire des troponines Ic n'était pas différente chez les patients sédatisés par Sévoflurane ($p=0.68$). Ces résultats ne variaient pas après analyse multivariée ($p=0.35$). La consommation de Noradrénaline, d'Ephédrine peropératoire et les lactates au déclampage étaient supérieurs dans le groupe S. La consommation de Noradrénaline et les lactates à zéro et six heures postopératoire étaient supérieurs dans le groupe S. Les délais de réveil et d'extubation étaient plus courts dans le groupe S. Il n'y avait pas de différence de fonction rénale cardiaque et hépatique, ni de durée de séjour en réanimation ni de survie entre les deux groupes. Le coût de la sédation au Sévoflurane était supérieur au Propofol.

CONCLUSION : Chez les patients opérés de remplacement valvulaire aortique ou de pontages aorto-coronariens réglés avec circulation extracorporelle et cardioplégie au sang froid, il n'existe pas d'effet cardioprotecteur supérieur d'une sédation par Sévoflurane en comparaison au Propofol.

MOTS CLÉS : *ischémie, reperfusion, cardioprotection, préconditionnement myocardique ischémique et pharmacologique, protection myocardique, postconditionnement myocardique, anesthésiques volatils anesthésiques, pontages aorto-coronariens, remplacement valvulaire aortique, méta-analyses, halogénés et sédation en réanimation, unité de soins intensifs, Sévoflurane, Propofol.*