

Université de Montréal

**EFFETS DE LA PERFUSION PULSATILE DURANT UNE
CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE**

Par

Thierry Lamarre Renaud

Département de Chirurgie

Institut de Cardiologie de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention
du grade de maître en Sciences Biomédicales

Option générale

Décembre 2012

©Thierry Lamarre Renaud, 2012

Identification du Jury

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

EFFETS DE LA PERFUSION PULSATILE DURANT UNE CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

Présenté par

Thierry Lamarre Renaud

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président du jury:
Directeur de recherche:
Dr. Louis P. Perrault
Président-rapporteur:
Dr. Jean-Sébastien Lebon
Membre du jury
Dr. Benoit E. De Varennes

Résumé en français

INTRODUCTION : L'utilisation de la circulation extracorporelle durant la chirurgie cardiaque est associée à des problèmes pulmonaires chez certains patients. L'utilisation d'une pression pulsatile induite par un ballon intra-aortique (BIA) pourrait diminuer la dysfonction endothéliale et la survenue de tels événements. **MATÉRIEL ET MÉTHODE :** 12 porcs Landrace-Yorkshire ont subi une circulation extracorporelle et ont été divisés en deux groupes et 4 porcs ont servi de contrôles sans CEC. Le premier groupe (n=6) a bénéficié d'un flot pulsatile créé par un BIA en mode interne à 80 battements par minute durant les 90 minutes de l'opération alors que le second groupe (n=6) a subi une CEC standard. Après 60 minutes de reperfusion suivant la CEC, les valeurs hémodynamiques ont été évaluées dont les pressions artérielles, les pressions pulmonaires, l'index cardiaque et la concentration de glucose et de lactate. Les artères pulmonaires sont ensuite montées en chambre d'organe pour évaluer la fonction endothéliale. **RÉSULTATS :** Les porcs avec pression pulsatile ont tendance à produire moins de lactate sanguin après 60 minutes de reperfusion. Les autres valeurs hémodynamiques sont semblables. Finalement, la relaxation à la bradykinine est significativement meilleure dans le groupe pression pulsatile alors que la relaxation à l'acétylcholine n'est pas significativement différente. **CONCLUSION :** Ces résultats démontrent que la perfusion pulsatile produite par un BIA protège l'endothélium pulmonaire lors d'une CEC. Cet effet pourrait être dû à une augmentation du flot bronchique qui diminuerait l'ischémie pulmonaire ou à une diminution de la libération de cytokines et de bradykinine qui réduirait les dommages de reperfusion.

Mots clés : CEC, pulsatilité, BIA, endothélium, poumons, bradykinine, pulmonaire, cardiaque, chirurgie.

Résumé en anglais

INTRODUCTION : Cardiopulmonary bypass (CPB) during cardiac surgery leads to postoperative pulmonary complications. The use of pulsatile pressure with an intra-aortic balloon pump (IABP) could preserve the endothelial function and decrease the occurrence of pulmonary problems. **MATERIAL AND METHODS** : Twelve Landrace-Yorkshire swine were divided into two groups, one group (n=6) received pulsatile perfusion under CPB from an IABP in an internal mode at 80 beats per minute (bpm) and the other (n=6) had a standard CPB of 90 minutes. A third group (n=4) has been used as controls without CPB. The two first groups underwent aortic clamping for 80 minutes with administration of intermittent blood cardioplegia. After 60 minutes of reperfusion following of bypass, swine were sacrificed and pulmonary arteries were harvested. Haemodynamic values were calculated including pulmonary arterial pressures (PAP), mean arterial pressures (mAP), lactate production, blood glucose and cardiac index. Pulmonary arteries were placed in organ chambers and vascular reactivity studies were performed. **RESULTS** : There was a trend towards lower lactate production with use of pulsatile perfusion after 60 minutes of reperfusion. All other hemodynamics were not significantly different in both groups. Relaxation to bradykinin was greater in pulsatile group while relaxation to acetylcholine did not differ. **CONCLUSION** : IABP induced pulsatile pressure protect the pulmonary endothelium during CPB. This could be explained by an increase in blood flow through the bronchial arteries or by a decreased release of cytokines or bradykinin which could reduce reperfusion damage.

Key words : CPB, Pulsatile, IABP, endothelium, lungs, bradykinin, pulmonary, cardiac, surgery.

1.0 Table des matières

Identification du Jury	ii
Résumé en français	iii
Résumé en anglais.....	v
1.0 Table des matières.....	vi
2.0 Listes.....	ix
2.1 Liste des tableaux.....	ix
2.2 Liste des figures	xi
3.0 Introduction.....	1
3.1 Circulation extracorporelle.....	2
3.1.1 Rôle de la CEC.....	2
3.2 Pathophysiologie de la circulation extracorporelle.....	4
3.2.1 L'endothélium.....	8
3.2.2 Schématisation de la physiopathologie de la circulation extracorporelle.....	15
3.3 Optimisation du flot de la CEC.....	16
3.3.1 Les techniques pulsatiles.....	22
3.3.2 Calcul d'énergie de la CEC avec pulsatilité.....	25
3.3.3 Équipement pour produire un flot pulsatile.....	28
3.4 Le système neurologique.....	29
3.4.1 Incidence des complications neurologiques.....	29
3.4.2 Facteurs de risque des problèmes neurologiques.....	30
3.4.3 Physiopathologie des complications neurologiques.....	32
3.4.4 Avantages de la pulsatilité pour le système neurologique.....	35
3.4.5 Désavantages de la pulsatilité pour le système neurologique.....	35
3.5 Le système pulmonaire.....	36
3.5.1 Incidence des complications pulmonaires.....	36
3.5.2 Facteurs de risque des complications pulmonaires.....	37
3.5.3 Physiopathologie des complications pulmonaires.....	38
3.5.4 Avantages de la pulsatilité pour le système pulmonaire.....	39
3.5.5 Désavantages de la pulsatilité pour le système pulmonaire.....	40
3.6 Le système rénal.....	40
3.6.1 Incidence des problèmes rénaux post-CEC.....	40
3.6.2 Facteurs de risque des problèmes rénaux.....	40
3.6.3 Physiopathologie de l'atteinte rénale.....	41
3.6.4 Avantages de la pulsatilité sur le système rénal.....	41
3.6.5 Désavantages de la pulsatilité sur le système rénal.....	42
3.7 La pulsatilité et l'hémodynamie.....	43
3.8 La pulsatilité et le système hépatique.....	43
3.9 La pulsatilité et la fonction pancréatique.....	44
3.10 La pulsatilité et le système gastro-intestinal.....	44
3.11 Les autres avantages et inconvénients de la pulsatilité.....	45
4.0 Matériel et méthodes.....	46
4.1 Animaux.....	46
4.2 Procédure chirurgicale.....	46
4.3 Groupes expérimentaux.....	49
4.3.1 Groupe control.....	49
4.3.2 Groupe non-pulsatile.....	49

4.3.3 Groupe Pulsatile.....	49
4.5 Valeurs biochimiques.....	50
4.6 Prélèvement des artères pulmonaires.....	50
4.7 Étude de la réactivité vasculaire pulmonaire.....	51
4.7.1 Étude avec l'ACh.....	51
4.7.2 Étude avec la BK.....	52
4.7.3 Étude de la relaxation indépendante de l'endothélium.....	52
4.8 Médicaments utilisés durant l'étude.....	52
4.9 Analyses statistiques.....	52
5.0 Résultats.....	53
Abstract.....	53
Introduction.....	55
Material and Method.....	58
Animals.....	58
Surgical Procedure.....	58
Experimental Groups.....	60
Hemodynamic Studies.....	60
Biochemical Studies.....	60
Pulmonary arteries Harvesting.....	61
Organ Chamber Experiments.....	61
Endothelium-dependent Relaxation.....	61
Endothelium-independent Relaxations.....	62
Drugs.....	62
Statistical Analysis.....	62
Results.....	63
Hemodynamic Data.....	63
Biochemical Data.....	65
Vascular Reactivity Studies.....	67
Discussion.....	72
Hemodynamic Studies.....	72
Biochemical Studies.....	72
Vascular Reactivity Studies.....	73
Clinical Implications.....	76
Limitations.....	77
Conclusion.....	78
Acknowledgements.....	79
References.....	79
6.0 Discussion.....	82
6.1 Étude des valeurs hémodynamiques.....	82
6.2 Étude des valeurs biochimiques.....	83
6.3 Étude des réactivités vasculaires.....	83
6.3.1 Contractions.....	83
6.3.2 Étude de la voie médiée par le NO.....	84
6.3.3 Étude de la voie EDHF.....	86
6.3.4 Étude de la relaxation indépendante de l'endothélium.....	86
6.4 Implications cliniques.....	87
6.5 Limites.....	88
7.0 Conclusion.....	90

8.0 Remerciements..... 91
9.0 Références..... 92

2.0 Listes

2.1 Liste des tableaux

Tableau I :

Agents vasomoteurs qui régulent la contraction ou la dilatation de différentes artères via l'endothélium et le muscle lisse. Tiré de Mongero, L.B. and J.R. Beck, *On bypass : advanced perfusion techniques*. Current cardiac surgery. 2008, Totowa, NJ: Humana Press. xii, 576 p. [1]

Tableau II :

Facteurs de risque pour les deux types de dommage neurologique post-CEC. Le type 1 est le plus fréquent mais le plus bénin alors que le type II représente des problèmes neurologiques importants avec séquelles permanentes. Chaque facteur de risque augmente d'un certain ratio les risques de subir le type de dommage sont décrits. Étude faite par le Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) sur 2108 patients entre 1992 et 1994. Tableau traduit de Arrowsmith, J.E., et al., *Central nervous system complications of cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2000. **84**(3): p. 378-93.[2]

Tableau III :

Liste des complications pulmonaires et fréquence en pourcentage de l'apparition de ces problèmes. Traduit de Wynne, R. and M. Botti, *Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice*. Am J Crit Care, 2004. **13**(5): p. 384-93. [3]

Tableau IV :

Contraction des artères pulmonaires suite à l'exposition à 60 nM de KCl et à différentes concentrations de PE pour atteindre 50% de la réponse maximale induite par le KCl. Les artères pulmonaires ont été obtenues des porcs exposés à une pression pulsatile (PP) (n=6), des porcs avec une CEC non-pulsatile (NP) (n=6) et des porcs contrôles sans CEC (n=4). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. CBP, cardiopulmonary bypass; P, with pulsatile pressure; NP, without pulsatile pressure; ACh, acetylcholine; BK, bradykinin; KCl, potassium chloride; PE, phenylephrine. *P<0,05 between pulsatile and non-pulsatile pressure. **P<0,01 between pulsatile and non-pulsatile pressure. ***P<0,001 between pulsatile and non-pulsatile pressure. &P<0,05 between control and non-pulsatile pressure. &&P<0,01 between control and non-pulsatile pressure. &&&P<0,001 between control and non-pulsatile pressure. \$P<0,05 between pulsatile and control. \$\$P<0,01 between pulsatile and control. \$\$\$P<0,001 between pulsatile and control.

2.2 Liste des figures

Figure 1 :

Schéma illustrant le fonctionnement de la CEC. Le sang désoxygéné arrive vers l'oreillette droite et est dérivé par une canule (en bleu). Le sang se dirige vers un réservoir où il est ensuite propulsé par une pompe. Le sang passe par un échangeur thermique pour réguler la température, puis dans une membrane qui permet les échanges gazeux. C'est à cet endroit que le sang s'oxygène. Le sang est ensuite réacheminé vers l'aorte ascendante du patient via la canule aortique (en rouge).

Figure 2 :

Schéma des principaux facteurs produits par l'endothélium. L'endothélium produit : 1) des produits de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs (fibronectine, laminine, collagène, protéoglycans, protéases), 2) des facteurs antithrombotiques (PGI₂, thrombomoduline, Antithrombine III, t-PA, héparine sulfate), 3) des facteurs procoagulants (facteur de Von Willebran, thromboxane, thromboplastine, facteur V, PAI-1 et PAI-2), 4) des protéines ayant un rôle dans le métabolisme des lipides (récepteurs LDL, lipoprotéine lipase), 5) des facteurs inflammatoires (cytokines, leucotriènes, etc.), 6) des facteurs vasomoteurs (NO, PGI₂, PGE₂, EDHF, ECA, thromboxane, EDCF, leucotriènes, radicaux libres, endothélium) et 7) des facteurs de croissance (PDGF, EDGF, FGF, IGF, TGF- β , GM-CSF, G-CSF). Tirée de de Sumpio, B.E., J.T. Riley, and A. Dardik, *Cells in focus: endothelial cell*. Int J Biochem Cell Biol, 2002. **34**(12): p. 1508-12. [4]

Figure 3 :

Stimuli affectant les cellules endothéliales qui induisent une réponse chez les cellules musculaires lisses vasculaires. L'acétylcholine agit via son récepteur M2, l'histamine agit via son récepteur H2, la vasopressine agit via son récepteur VP1, l'adrénaline et la noradrénaline agissent sur des récepteurs α -2. La bradykinine agit via son récepteur B2, la sérotonine agit via son récepteur 5-HT1, l'ADP agit sur le récepteur P2, l'endothéline agit via ses récepteurs ETA et ETB et la trombine agit sur le récepteur T. Ces stimuli vont agir sur l'endothélium et créer une suite de réactions qui vont induire une relaxation dans la cellule musculaire lisse vasculaire. Tirée de Flammer, A.J. and T.F. Luscher, *Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases*. Swiss Med Wkly. **140**: p. w13122. [5]

Figure 4 :

Schéma illustrant différents agonistes qui agissent sur les cellules endothéliales et qui mène ultimement à une vasorelaxation des cellules musculaires lisses. Tiré de Yoan Lamarche, M., *Nouvelles approches thérapeutiques pour la dysfonction endothéliale et l'hypertension pulmonaire secondaire à la circulation extracorporelle chez le porc*, in *Département de Chirurgie* 2003, Université de Montréal: Montréal. p. 129.[6]

Figure 5 :

Voie de synthèse du monoxyde d'azote et son mécanisme d'action. Certains agonistes tel l'ACh et la BK se lient à leur récepteur couplé à des protéines G qui activent à leur tour l'enzyme NOS. Lorsque tous les substrats sont réunis (L-arginine, calcium, NADPH, tétrahydrobioprotéine, calmoduline), le NO est produit et il diffuse alors vers la cellule musculaire lisse. Le NO active la guanylate cyclase qui produit du GMPc. Le GMPc entraîne une relaxation musculaire. Tiré de Yoan Lamarche, M., *Nouvelles approches thérapeutiques pour la dysfonction endothéliale et l'hypertension pulmonaire secondaire à la circulation extracorporelle chez le porc*, in *Département de Chirurgie* 2003, Université de Montréal: Montréal. p. 129.[6]

Figure 6 :

Schéma récapitulatif des répercussions inflammatoires de la CEC sur les différents organes et systèmes. Tiré de Elefteriades, J. A. 1997, "Mini-CABG: a step forward or backward? The "pro" point of view", *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.*, vol. 11, no. 5, pp. 661-668. [7]

Figure 7 :

Illustration des effets d'un BIA sur la pression artérielle d'un patient. Le BIA augmente la pression diastolique et diminue la post charge. Tiré de Bridgewater, B, 2008, "The intra-aortic balloon pump. *Surgery*, december, p.489-490", [8]

Figure 8 :

Histogramme présentant les différentes pressions artérielles moyennes (mmHg) pendant une CEC pulsatile et une CEC non-pulsatile. Axe vertical: pression artérielle moyenne

(mmHg). Axe vertical: Étapes de la chirurgie. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SEM *p<0,05 P vs NP

Figure 9

Histogramme présentant les différentes pressions pulmonaires moyennes (mmHg) pendant une CEC pulsatile et une CEC non-pulsatile. Axe vertical: pressions pulmonaires moyennes (mmHg). Axe vertical: Étapes de la chirurgie. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SEM *p<0,05 P vs NP

Figure 10 :

Graphique présentant les différents index cardiaques (L/min/BSA) pendant une CEC pulsatile et une CEC non-pulsatile. Axe vertical: index cardiaques (L/min/BSA). Axe vertical: Étapes de la chirurgie. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SEM *p<0,05 P vs NP

Figure 11 :

Histogramme présentant les différences entre les concentrations de lactate sanguin (mmol/L) pendant une CEC pulsatile et une CEC non-pulsatile. Axe vertical: concentrations en lactate sanguin (mmol/L). Axe vertical: Étapes de la chirurgie. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SEM *p<0,05 P vs NP

Figure 12

Histogramme présentant les différences entre les concentrations de glucose sanguin (mmol/L) pendant une CEC pulsatile et une CEC non-pulsatile. Axe vertical:

concentrations en glucose sanguin (mmol/L). Axe vertical: Étapes de la chirurgie. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SEM * $p < 0,05$ P vs NP

Figure 13

Anneaux d'artère pulmonaire porcine avec endothélium. Axe vertical: Concentration logarithmique d'ACh. Axe horizontal: Tension (en % de la contraction maximale à la PE). PE: phényléphrine. Les résultats sont illustrés en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$ P vs NP

Figure 14

Anneaux d'artère pulmonaire porcine avec endothélium. Axe vertical: Concentration logarithmique de BK. Axe horizontal: Tension (en % de la contraction maximale à la PE). PE: phényléphrine. Les résultats sont illustrés en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$ P vs NP

2.3 Liste des abréviations

AAE : Acide aminé excitateur
ACh : Acétylcholine
ACT : Activated clotting time
ADP : Adénosine di-phosphate
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ATP : Adénosine tri-phosphate
B2 receptor : Récepteur à la Bradykinine 2
BIA : Ballon intra-aortique
BK : Bradykinine
bpm : battement par minute (beat per minute)
BSA : Body surface area
CaCl : Calcium chloride
CEC : Circulation extra-corporelle
cGMP : Guanosine monophosphate cyclique
C3a : Anaphylatoxine 3a
C5a : Anaphylatoxine 5a
CI : Cardiac index
CML: Cellule musculaire lisse
CO : Cardiac Output
CO₂ : Dioxide de carbone
CPB : Cardiopulmonary bypass
DAG : Diacylglycérol
ECA : Enzyme conversion angiotensine
ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
EDCF : Endothelium-derived contracting factor
EDHF: Endothelium derived Hyperpolarizing Factor
EDRF : Endothelium derived Relaxing Factor
EEP : Énergie équivalente pression
EKG: Electrocardiogram
eNOS : Endothelium Nitric Oxide Synthase
ET : Endothelin
FAD : Flavine adénine dinucléotide
FGF : Facteur de croissance des fibroblastes
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
FMN : Flavine mononucléotide
Fr : French
g : Gramme
G-CFS : Granulocyte colony-stimulating factor
GI : Gastro-intestinal
Gi protein : Gi binding protein (GTPase binding protein)
GM-CSF : Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
Gq protein : Gq binding protein
HT1 : Serotonin receptor
IABP : Intra-Aortic Balloon pump
IGF : Insulin-like growth factor

IL-1 β : Interleukine 1 β
IL-6 : Interleukine 6
IL-8 : Interleukine 8
iNOS: Inducible nitric oxide synthase
IP3: Inositol Triphosphate
KCl : Potassium chloride
Kg: Kilogramme
L : Litre
LDL : Low density lipoprotein
M2 : Récepteur muscarinique de type 2
mAP: Mean arterial pressure
MgSO₄: Sulfate de magnésium
mm : millimètre
mmHg : Millimètre de mercure
MPOC : Maladies pulmonaires obstructives chroniques
mV : Millivolt
mW : Milliwatt
n : nombre
NaCl : Sodium chloride
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NO : Nitric oxide
NP : Non-pulsatile
nNOS : Neuronal nitric oxide synthase
NOS: Nitric oxide synthase
OR : Operation room
P : Pulsatile
P2 : Purinergic ATP receptor
PAI : Plasminogen activator inhibitor
PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène
PAP : Pression artérielle pulmonaire
PCB : Pression capillaires bloqués
PCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone
PDGF : Platelet-derived growth factor
PE : Phényléphrine
PEEP : Positive end-expiratory pressure
PGE : Prostaglandine E
PGI: Prostacycline I
pH : Potentiel hydrogène
PKC : Protein kinase C
PKG : Protein kinase G
PVR : Pulmonary vascular resistance
Q : Débit cardiaque
RVS : Résistance vasculaire systémique
rpm : round per minute
SEM : Standard error of the mean
SHE : Surplus hemodynamic energy
SIRAB : Systemic inflammatory response after bypass
SIRS : Systemic inflammatory response syndrome

SMC: Smooth muscle cell
SNP : Sodium Nitroprusside
SVR : Systemic vascular resistance
t : Période
t-PA : tissue plasminogen activator
TGF- β : Transforming growth factor beta
TNF- α : Tumor necrosis factor α
TXA₂ : Thromboxane A₂
UI : unité internationale
VAD: Ventricular assist device
VO₂ : Consommation d'oxygène
VP1 : Vasopressin receptor
Wpuls : Force pulsatile hydraulique moyenne

3.0 Introduction

La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) est une opération complexe qui sauve des vies. Près de 6000 opérations sont réalisées chaque année seulement au Québec. Ces opérations sont à la fine pointe de la technologie, par contre, des dommages peuvent survenir lors de l'opération et compromettre la qualité de vie du patient. Des améliorations tant au niveau chirurgical, pharmacologique et technologique ont permis l'avancement et l'amélioration des soins portés à ces patients. L'invention de l'oxygénateur à membrane, [9] de l'hémofiltration, des mini-circuits et des pompes centrifuges a permis de diminuer les problèmes reliés à la circulation extracorporelle. [10-15] La pulsatilité permet à cette circulation non-physiologique de mimer davantage les conditions normales. [16, 17] Depuis l'invention de la CEC, des scientifiques ont tenté de reproduire le flot pulsatile produit naturellement par le cœur. Pourtant, cette idée est rapidement disparue parce que les contraintes technologiques ne permettaient pas de produire facilement de telles conditions. Plusieurs années plus tard, dans les années 1990, d'autres chercheurs ont tenté de prouver que la pulsatilité possédait des avantages qui surpassaient les désavantages de cette technique. [18] De nouvelles pompes plus complexes ont vu le jour et sont aujourd'hui utilisées de routine partout dans le monde. Les Européens utilisent ce type de perfusion dans 25% des cas alors que les Américains dans seulement 5% des cas. [11] Le but de ce travail est de déterminer si la pression pulsatile induite par un BIA peut réduire la dysfonction endothéliale pulmonaire. Dans la première partie, je discuterai du fonctionnement de la circulation extracorporelle. Dans la deuxième partie, j'expliquerai la pathophysiologie de la CEC et plus précisément ses effets délétères sur l'endothélium. Dans la troisième partie, j'aborderai le sujet de l'optimisation du flot, puis j'approfondirai

sur les effets de la technique pulsatile avec un ballon intra-aortique. Finalement, dans les sections suivantes, j'identifierai les problèmes potentiels subis par les patients (neurologiques, pulmonaires, rénaux etc.) et expliquerai comment la technique pulsatile peut améliorer la fonction endothéliale et ainsi réduire la survenue de ces complications.

3.1 Circulation extracorporelle

3.1.1 Rôle de la CEC.

Lors d'une chirurgie cardiaque, il est souvent grandement bénéfique d'interrompre le rythme cardiaque. Par contre, cette condition serait mortelle si une machine ne prenait la relève pour perfuser les autres organes. C'est la fonction de la circulation extracorporelle. Le principe est simple : une canule dans l'oreillette droite, c'est-à-dire à l'entrée du sang dans le cœur, dévie le sang vers une pompe, puis une membrane oxygène le sang et par la suite le sang est retourné dans l'aorte ascendante, c'est-à-dire la sortie de sang du cœur. [19] La machine remplace le cœur et les poumons d'où l'expression anglophone *cardiopulmonary bypass* ou *heart-lung machine* qui a été traduite en français par circulation extracorporelle. Bien que le principe soit simple, la technique est plus complexe. Lors de chirurgie de pontages, l'arrêt du cœur permet au chirurgien d'opérer sur un cœur immobile et d'obtenir un champ opératoire exsangue. D'autre part, la perfusion des autres organes est assurée par la machine qui permet une perfusion plus contrôlée. Enfin, il est possible de modifier certains paramètres de perfusion coronarienne par la cardioplégie. [20-22] En effet, une petite quantité de sang est injectée dans les coronaires pour arrêter le cœur, mais permet aussi de diminuer la température du cœur, d'oxygéner le myocarde et d'ajouter certains substrats qui protègent le cœur (MgSO₄, adénosine, insuline, etc.). [23] Lors des chirurgies intracardiaques, la CEC est tout simplement indispensable puisque le

cœur ne pourra pas éjecter de sang durant l'opération. Un tel événement mènerait à une embolie gazeuse qui pourrait être mortelle. [24] La CEC est une technique utilisée mondialement pour soutenir ou remplacer le cœur et les poumons durant une certaine période de temps.

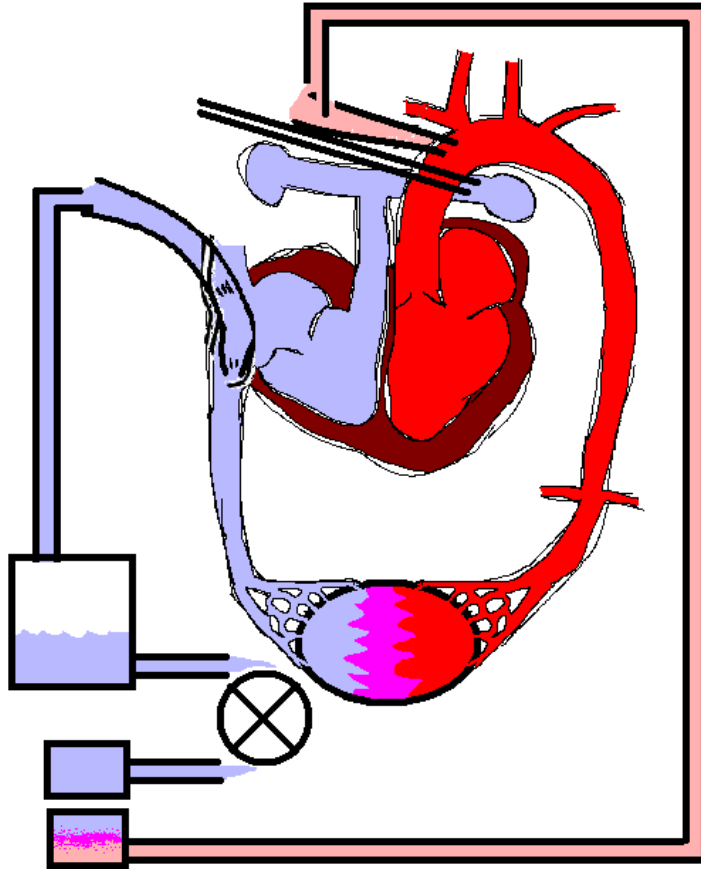


Figure 1: Schéma illustrant le fonctionnement de la CEC. Le sang désoxygéné arrive vers l'oreillette droite et est dérivé par une canule (en bleu). Le sang se dirige vers un réservoir où il est ensuite propulsé par une pompe. Le sang passe par un échangeur thermique pour réguler la température, puis dans une membrane qui permet les échanges gazeux. C'est à cet endroit que le sang s'oxygène. Le sang est ensuite réacheminé vers l'aorte ascendante du patient via la canule aortique (en rouge).

3.2 Pathophysiologie de la circulation extracorporelle.

Les insultes physiologiques suite à la circulation extracorporelle sont multiples : premièrement, l'altération de la pulsatilité, deuxièmement, l'exposition des éléments figurés du sang à des surfaces artificielles et à des forces de cisaillement, troisièmement l'hémodilution et quatrièmement la réponse au stress. [10, 11, 25-28]

Les trois dernières insultes sont aujourd'hui minimisées par certaines percées technologiques telles que les enduits à l'intérieur des tubes qui miment l'endothélium humain et certains médicaments qui réduisent la réponse inflammatoire (corticostéroïdes, insuline). L'hémodilution est une modification potentiellement néfaste mais possède aussi des avantages lorsqu'elle est limitée. [11, 26, 29, 30] La composition de l'amorce (liquide utilisé pour préparer la CEC qui sert entre autres à enlever l'air dans le circuit) peut modifier cette insulte. En effet, l'amorce de la CEC est le plus souvent non-sanguine, composée de liquides à pH variables et dont l'osmolarité est également variable. Heureusement, de plus en plus de systèmes permettent d'amorcer le système avec le sang du patient ou de diminuer la quantité d'amorce afin de réduire la réaction face à cette insulte. [31]

Ainsi on peut classer en quatre grands mécanismes les causes de la pathophysiologie de la CEC. Il est toutefois beaucoup plus complexe d'en quantifier les conséquences. Dans la littérature, les conséquences sont normalement subdivisées en cinq groupes qui représentent les répercussions physiologiques sur les patients.

La disparition de la pulsatilité est une insulte faite au corps humain qui entraîne de sérieuses répercussions. En effet, la pulsatilité est nécessaire pour maintenir la microcirculation ouverte et permettre des échanges efficaces entre le sang et les tissus. La perte de la pulsatilité entraîne aussi un changement dans le flot sanguin qui crée des zones hyperperfusées et des zones hypoperfusées, par exemple les reins et certaines parties du cerveau. [10, 11, 32-34] Une revue plus en profondeur des effets physiologiques de la perte de la pulsatilité sur chaque organe est présentée dans les prochains chapitres.

La pathophysiologie de la circulation extracorporelle est complexe et multifactorielle et n'est pas exclusivement liée à la perte de la pulsatilité. Les altérations décrites plus haut agissent en synergie et créent un ensemble de problèmes. La perte de la pulsatilité ainsi que l'initiation de l'inflammation via l'augmentation des catécholamines, de l'angiotensine, de la vasopressine, de la thromboxane A2 et une diminution de monoxyde d'azote vont créer une constriction des vaisseaux précapillaires, [35] qui peut mener à une ischémie des organes cibles. D'autres problèmes liés à la CEC peuvent également survenir dont une augmentation de l'œdème, [36] une diminution du drainage lymphatique, une augmentation de la viscosité du sang, une altération des globules rouges et une activation des leucocytes et des autres éléments figurés sanguins. [9, 11, 37, 38]

Des altérations hématologiques surviennent aussi tels que des perturbations au niveau de la cascade de la coagulation, une destruction des plaquettes et l'hémolyse associées à leur tour à une augmentation de l'hémoglobine libre. Les protéines plasmatiques subissent aussi une détérioration qui peut conduire à une diminution de la fonction enzymatique, à une augmentation de l'agrégation des protéines et à l'augmentation de la libération de lipides. Il en résulte une augmentation de microembolies. [11, 39, 40]

Certains organes dont le cœur, les poumons, les reins, le système digestif et le système nerveux sont à risque élevé de développer divers problèmes qui peuvent se répercuter sur la qualité de vie ou même sur la survie du patient en post-opératoire. Une section spéciale sur les répercussions de la CEC et de la pulsatilité est consacrée à chacun de ces organes. [3, 11, 41]

La réponse inflammatoire systémique durant la CEC est en partie activée par la perte de la pulsatilité et est constituée de nombreux signes et symptômes se manifestant avec une incidence variable chez chaque patient.[1, 42] Ces signes et symptômes sont la fièvre, l'activation des leucocytes, la tachycardie, l'augmentation de la consommation d'oxygène, l'augmentation de la perméabilité capillaire et la dysfonction de certains organes dont l'endothélium [43], un sujet qui sera approfondi dans la prochaine section.

La CEC induit le syndrome de réponse inflammatoire systémique après la CEC (SIRAB) qui est apparenté au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) qui comprend aussi les réactions infectieuses. Deux des conditions suivantes doivent être présentes pour diagnostiquer un SIRS ou un SIRAB: 1) Température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C, 2) Rythme cardiaque supérieur à 90 battements par minute, 3) Rythme respiratoire supérieur à 20 par minute ou PCO₂ inférieure à 32 mmHg, 4) Décompte leucocytaire inférieur à 4000 cellules/mm³ ou supérieur à 12 000 cellules/mm³. [11] L'incidence et la sévérité du SIRAB sont déterminées par la durée de la CEC et d'autres facteurs de risque. Le SIRAB est provoqué par plusieurs mécanismes qui produisent des microembolies, interrompent l'hémostase et entraînent une réponse inflammatoire. Le SIRAB est initié par les contraintes de cisaillement, par l'ischémie tissulaire, par le contact du sang à des

surfaces artificielles, par les dommages de reperfusion, par l'hypothermie, par l'hémodilution et par l'utilisation d'anticoagulants. Lorsque le sang entre en contact avec les surfaces non-endothélialisées, de la plasmine et de la bradykinine sont produites. Ces agents activent la cascade du complément. En activant plusieurs voies inflammatoires, la CEC induit simultanément des réactions qui se catalysent et mènent au SIRAB. [11]

Cette réaction inflammatoire à la CEC conduit à une augmentation des molécules pro-inflammatoires telles que les anaphylatoxines, les prostaglandines, les cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6 et IL-8), la bradykinine, la kallikréine, les radicaux libres et les molécules d'adhésion des leucocytes. Ces facteurs inflammatoires jouent un rôle important dans les dommages survenant au moment de la reperfusion. Le système du complément est activé via la voie alterne lorsque le sang entre en contact avec les parois du circuit. Quand le système du complément est activé, il y a libération d'anaphylatoxines C3a et C5a, d'histamine et de radicaux libres. Ces substances sont néfastes pour l'endothélium. méli

La réponse humorale face à cette activation inflammatoire est aussi importante et contribue aux dommages causés aux organes, entre autres par l'action des radicaux libres. [35] Cette réponse humorale consiste en l'augmentation d'adrénaline, de noradrénaline, d'hormone anti-diurétique, de l'hormone adrénocorticotropique, du cortisol, de l'hormone de croissance et du glucagon. L'augmentation de la rénine, de l'angiotensine et de l'aldostérone est particulièrement importante durant la CEC puisque les poumons métabolisent normalement l'angiotensine. Certaines hormones fluctuent dont le peptide natriurétique ou les hormones thyroïdiennes et ont une influence moindre. [11, 44]

Finalement, une dérégulation métabolique et électrolytique survient dans la plupart des cas. Une augmentation de la glycémie survient fréquemment secondairement à une résistance à l'insuline. Une diminution de calcium peut diminuer la fonction cardiaque et une diminution de magnésium peut augmenter certains dommages lors de la reperfusion. Le potassium n'augmente généralement pas mais ses fluctuations peuvent mener à des arythmies.[11, 45]

En conclusion, ce résumé décrit les principaux mécanismes de la pathophysiologie de la CEC. Certains aspects sont particulièrement importants afin de comprendre les effets positifs de la pulsatilité et ont été décrits plus en détail alors que d'autres sujets ont simplement été mentionnés. L'inflammation, l'altération de la microcirculation, les effets sur les éléments figurés du sang et la réponse humorale et métabolique sont des problèmes qui pourraient être diminués par la pulsatilité bien que ces complications soient probablement le résultat d'une combinaison de la perte de la pulsatilité en plus de l'exposition du sang à des surfaces artificielles, de l'hémodilution et des forces de cisaillement.

3.2.1 L'endothélium

L'exposition à la circulation extracorporelle entraîne plusieurs conséquences physiologiques dont certaines sont médiées par l'endothélium. Il est donc important de comprendre son fonctionnement et la dysfonction endothéliale suite à la CEC.

L'endothélium est la couche monocellulaire qui tapisse les vaisseaux sanguins du corps humain. Ses rôles sont multiples: l'endothélium régule la contraction et la relaxation du

muscle lisse, procure une surface anti-thrombotique et régule les échanges entre le sang et les organes. [46] Les cellules endothéliales sécrètent aussi plusieurs substances (Figure 2) qui sont vasoconstrictrices (endothéline, thromboxane A_2 , radicaux libres) ou vasodilatatrices (monoxyde d'azote, prostacycline, adénosine, monoxyde de carbone, EDHF (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor)). [47]

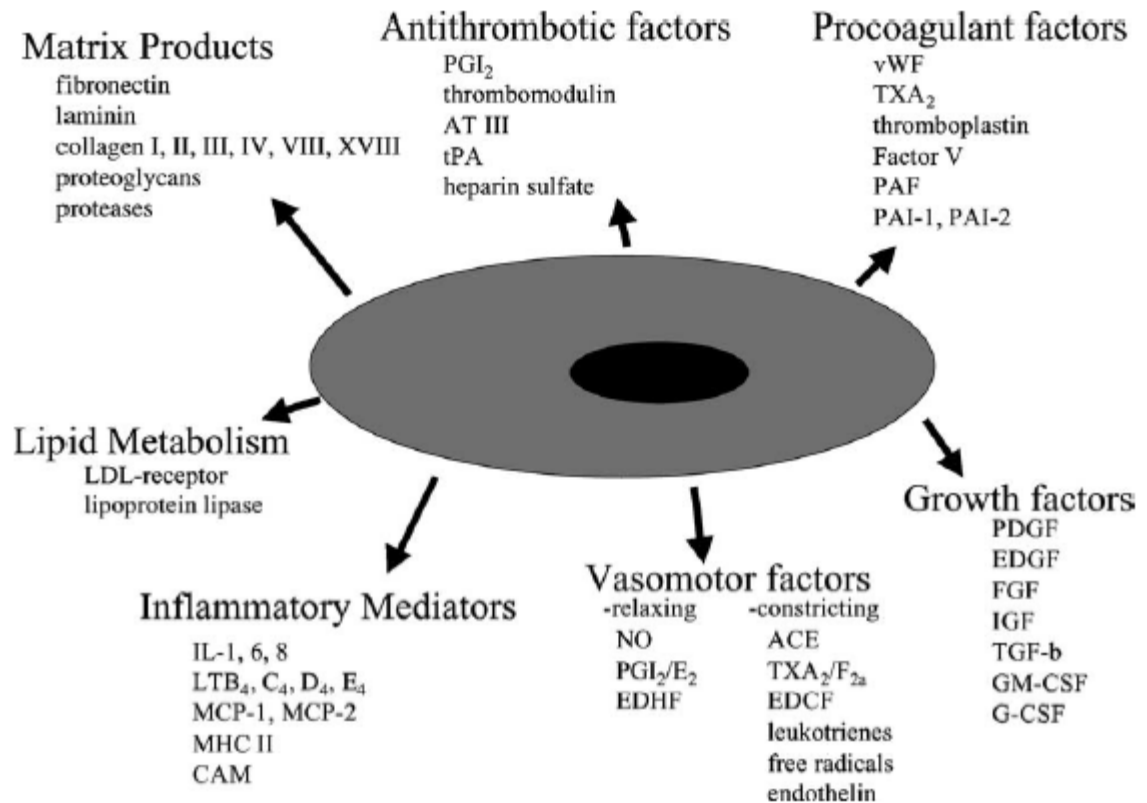


Figure 2 : Schéma des principaux facteurs produits par l'endothélium[4] Figure tirée de Sumpio, B.E., J.T. Riley, and A. Dardik, *Cells in focus: endothelial cell*. Int J Biochem Cell Biol, 2002. **34**(12): p. 1508-12.

La cellule endothéliale transforme aussi l'angiotensine I en angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur. Pour agir sur les cellules musculaires lisses, la cellule endothéliale utilise le NO comme messager. [48-50] Le NO est une substance à courte

durée de vie qui diffuse à partir de l'endothélium jusqu'aux CML. Lorsque l'endothélium est en contact avec un agoniste comme l'ACh, une série d'événements se produisent et mènent à la production de NO. Le NO est produit à partir de L-arginine par la NO synthase. Cette enzyme est activée par certains cofacteurs tels que le calcium, la flavine adénine dinucléotide (FAD), la flavine mononucléotide (FMN), la calmoduline, la tétrahydroptérine et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH). Il existe trois types de NO synthase, la eNOS, présente constitutivement dans les cellules endothéliales, la nNOS, présente dans le système neuronal et la iNOS, forme inductible qui est présente dans les cellules endothéliales, les CML et les macrophages et qui est induite lors de la présence d'endotoxines, de TNF- α ou d'autres cytokines.

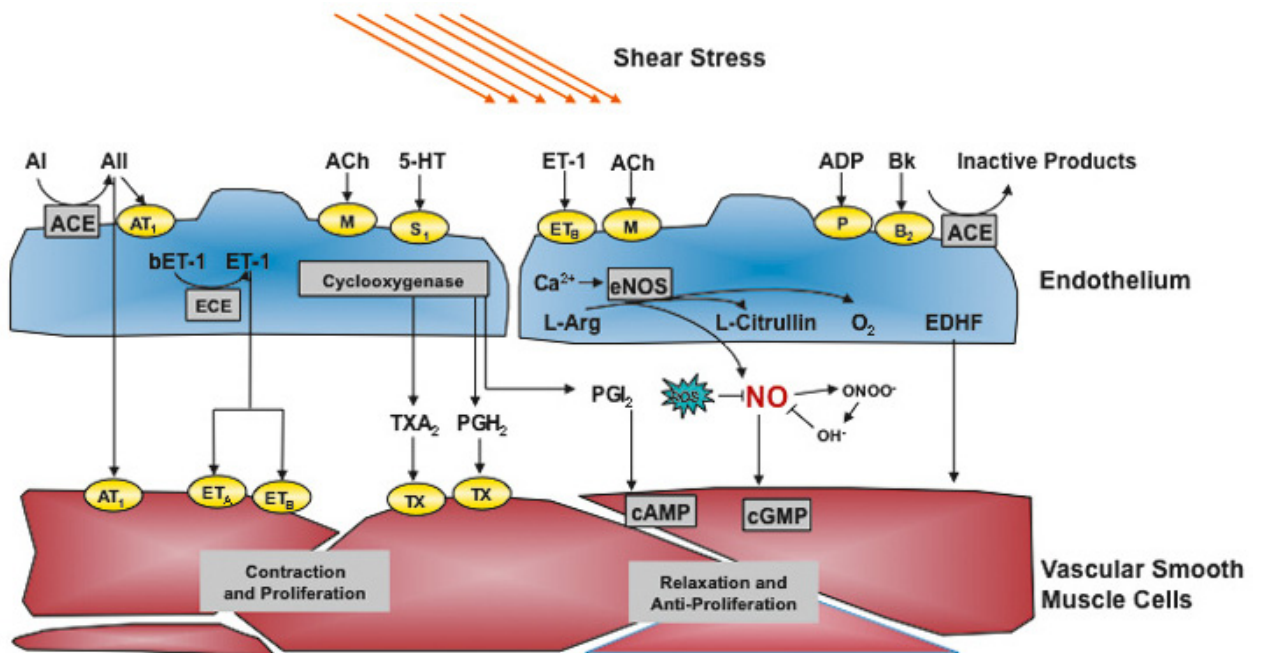


Figure 3: Stimuli qui affectent les cellules endothéliales générant des réponses au niveau des cellules musculaires lisses. [5] Tirée de Flammer, A.J. and T.F. Luscher, *Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation*

of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. Swiss Med Wkly. 140: p. w13122.

La cellule endothéliale sécrète le NO lorsqu'elle est stimulée par certains stimuli. Les stimuli physiques sont les forces de cisaillement créées par la pulsatilité, l'exercice physique, l'hypoxie chronique et l'insuffisance cardiaque. [51] Les forces de cisaillement sont des facteurs majeurs dans la production de NO et donc dans la gestion du flot. L'augmentation du flot et de la pulsatilité stimule la production de NO et de prostacycline par les cellules endothéliales. Les stimuli chimiques sont nombreux. Certaines substances endogènes sont capables d'entraîner la libération de NO tel les catécholamines, la vasopressine, la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, l'adénosine diphosphate (ADP) et la thrombine. [52-55] Chaque agoniste est couplé à un récepteur spécifique qui est lui aussi couplé à des protéines G. Par exemple, les récepteurs α_2 adrénergiques, sérotoninergiques et thrombinergiques sont couplés aux protéines G_i sensibles à la toxine de la coqueluche, alors que les agonistes ADP et la bradykinine se lient à des récepteurs couplés aux protéines G_q insensibles à la toxine de la coqueluche. [56]

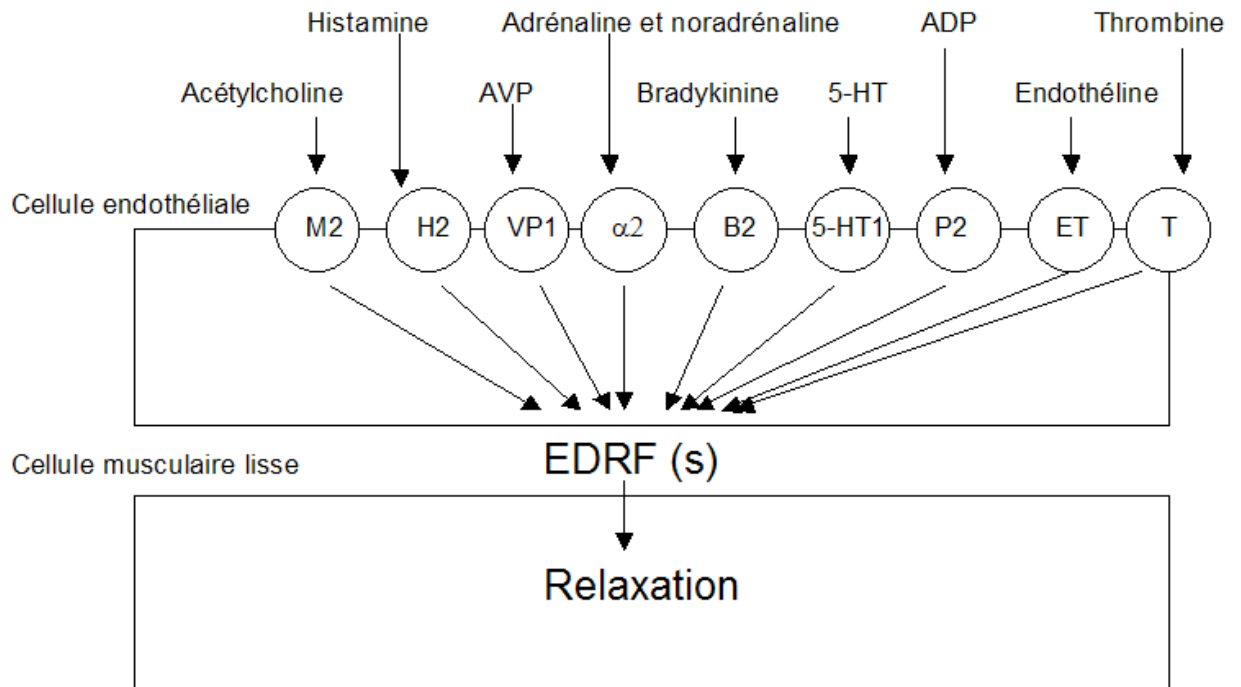


Figure 4: Schéma démontrant les différents agonistes qui peuvent mener à une relaxation des cellules musculaires lisses. Traduit et redessiné de Yoan Lamarche, M., *Nouvelles approches thérapeutiques pour la dysfonction endothéliale et l'hypertension pulmonaire secondaire à la circulation extracorporelle chez le porc*, in *Département de Chirurgie* 2003, Université de Montréal: Montréal. p. 129.[6]

Lorsque les protéines G sont activées, elles mènent à une augmentation du calcium intracellulaire qui active les NO synthases en présence de L-arginine, de calcium, de NADPD, de tétrahydrobioprotéineet de calmoduline. Le NO est produit et diffuse vers les CML. Dans les CML, le NO active la guanylate cyclase soluble qui produit du GMPc. Le GMPc inhibe l'appareil contractile des CML et une vasodilatation en résulte. Le NO diffuse aussi vers la lumière des vaisseaux où il est lié par les globule rouges. La libération de NO en aval du lieu de sécrétion initiale mène à une vasodilatation distalement dans la

circulation. [53, 57, 58] Le NO inhibe aussi l'agrégation plaquettaire et leucocytaire ainsi que la croissance et la prolifération des CML. [59]

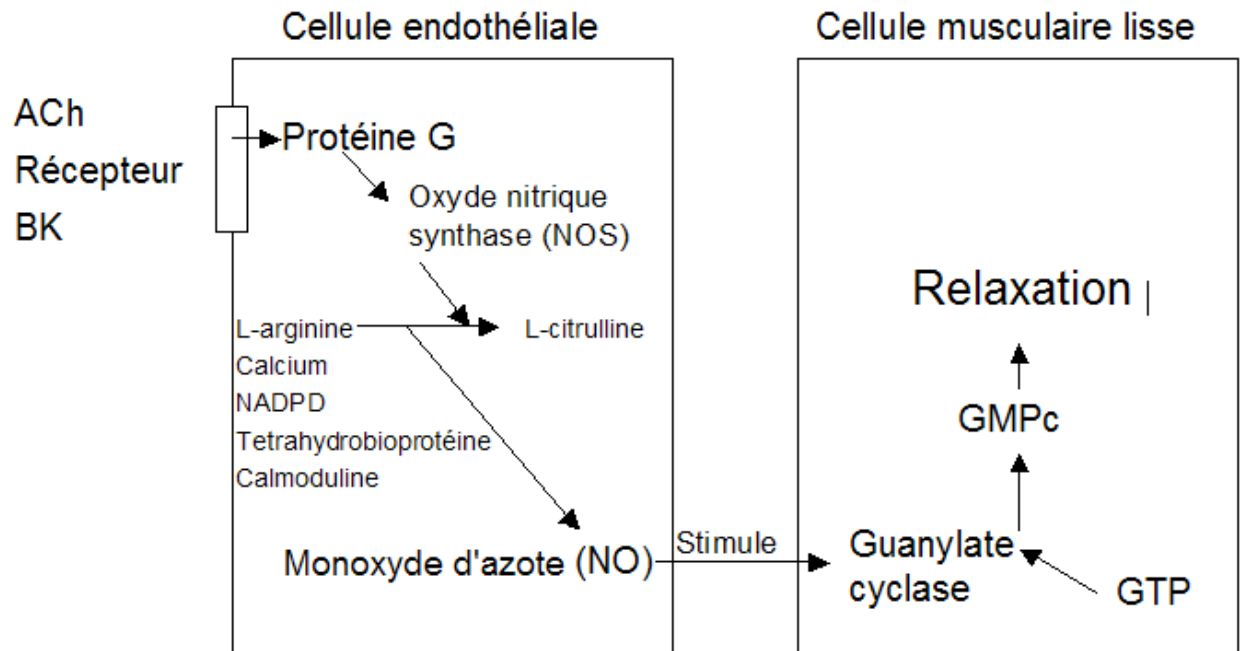


Figure 5 : Voie de synthèse du monoxyde d'azote et son mécanisme d'action. Certains agonistes tel l'ACh et la BK se lient à leur récepteur. Des protéines G sont activées et activent à leur tour l'enzyme NOS. Lorsque tous les substrats sont réunis, le NO est produit et il diffuse alors vers la cellule musculaire lisse. Le NO active la guanylate cyclase qui produit du GMPc. Le GMPc entraîne une relaxation musculaire. Tiré de Yoan Lamarche, M., *Nouvelles approches thérapeutiques pour la dysfonction endothéliale et l'hypertension pulmonaire secondaire à la circulation extracorporelle chez le porc*, in *Département de Chirurgie* 2003, Université de Montréal: Montréal. p. 129.[6]

Puisque l'endothélium est en contact direct avec le sang, il est le premier organe à réagir face à certains agresseurs dont les éléments sanguins ayant été exposés au circuit de circulation extracorporelle. L'activation du système inflammatoire par la CEC mène à une dysfonction endothéliale [43] qui résulte en une diminution de la production de NO et de substances vasodilatatrices par l'endothélium. Cette dysfonction contribue aux dommages que les patients développent suite à une opération. En effet, l'endothélium dysfonctionnel devient plus thrombogénique, augmente l'agrégation plaquettaire, produit des facteurs de croissance et exprime des molécules d'adhésion qui ont pour effet d'augmenter les dommages tissulaires. Il présente, de plus, une vasoconstriction importante. Ces répercussions augmentent aussi les dommages de reperfusion lorsque la CEC est terminée. [60] Des résultats de notre laboratoire ont démontré que les artères pulmonaires, après une CEC, présentent des contractions moins prononcées à la suite de l'exposition au KCl. L'amplitude de la contraction à la phényléphrine est aussi diminuée. Une diminution de la relaxation est également notée lorsque l'endothélium est exposé à de l'ACh dont les récepteurs sont couplés aux protéines Gi. Cette diminution de sensibilité s'explique probablement par un découplage entre le récepteur et la protéine G. [61]

3.2.2 Schématisation de la physiopathologie de la circulation extracorporelle.

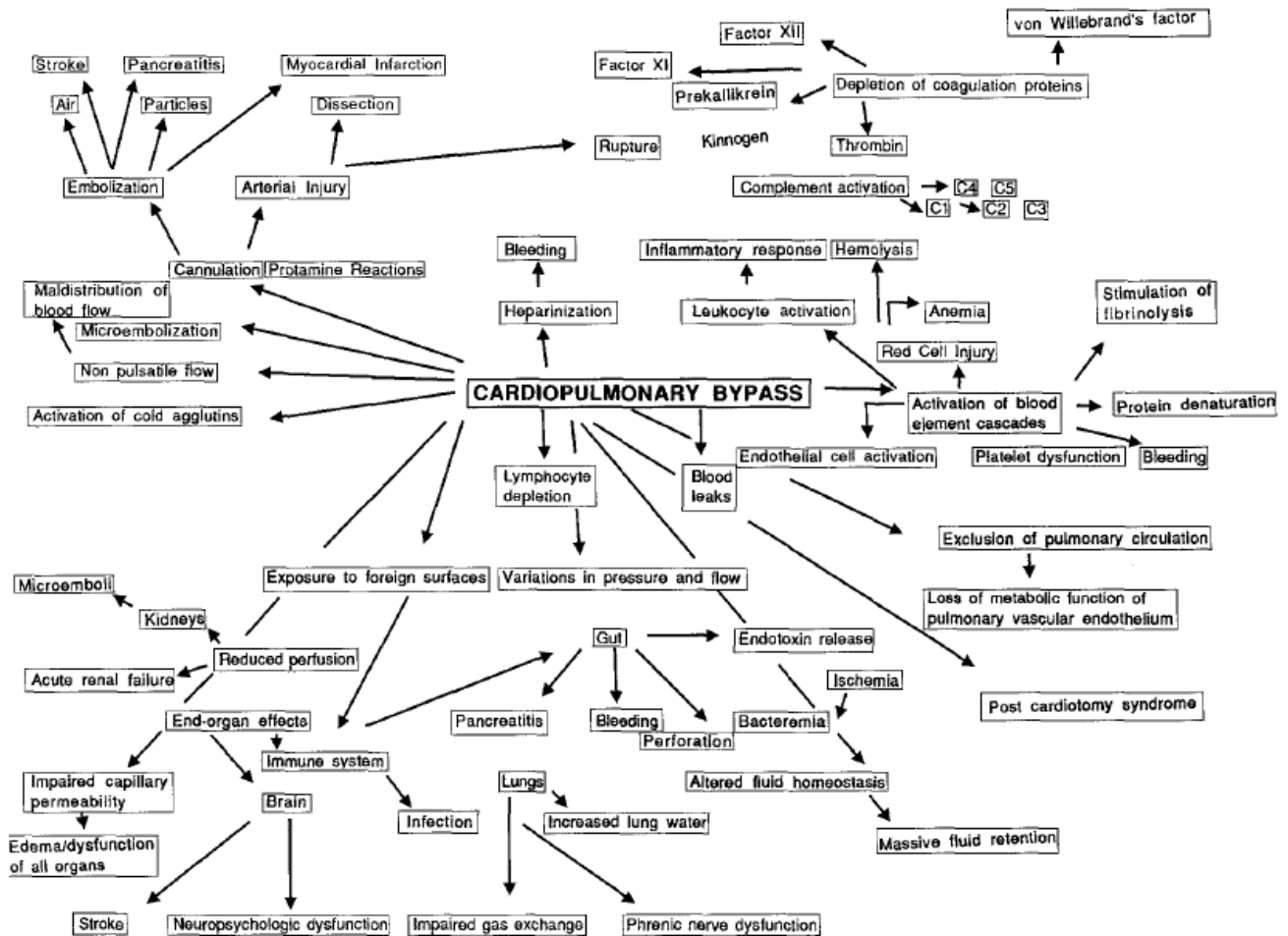


Figure 6: Schéma récapitulatif des répercussions inflammatoires de la CEC sur les différents organes et systèmes. Tiré de Eleftheriades, J. A. 1997, "Mini-CABG: a step forward or backward? The "pro" point of view", *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.*, vol. 11, no. 5, pp. 661-668. [7]

3.3 Optimisation du flot de la CEC.

La perfusion extracorporelle existe depuis près de 50 ans et a évolué avec les nouvelles technologies qui sont apparues. Cependant, les concepts des pionniers qui ont initialement créé la circulation extracorporelle sont encore bien présents dans le travail clinique. Les techniques et les appareils utilisés fonctionnent encore sur les mêmes principes de base. Malgré l'amélioration des techniques et une meilleure connaissance de la pathophysiologie de la CEC, plusieurs techniques sont encore controversées. La nature du flot et la façon dont il est produit est un sujet important de controverse parmi les perfusionnistes, chirurgiens et toute l'équipe chirurgicale. L'utilisation ou non du flot pulsatile, la technique utilisée pour effectuer ce flot, les répercussions de cette technique, la quantité de débit (L/min), les appareils utilisés pour permettre le flot (pompe centrifuge ou pompe à rouleau), sont des sujets de débats importants. Découvrir quelle technique est la plus appropriée dans chaque cas particulier est extrêmement complexe. [1]

Le cœur humain produit un flot pulsatile, il est donc facile de prétendre que le flot naturel est celui qui est optimal puisqu'il a évolué sur des millions d'années. Le corps s'est habitué à ce type de flot et il est facile de voir ce principe en observant les patients sous Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) qui reçoivent un flot non-pulsatile durant une durée prolongée. Plusieurs problèmes se manifestent chez ces patients tel qu'un œdème important et la défaillance de plusieurs organes. [62-65] Il faut cependant garder en tête que la perte de la pulsatilité n'est pas la seule insulte. Il est d'ailleurs mentionné plus haut que la CEC possède quatre grands axes qui expliquent sa pathophysiologie. Il en est de même pour l'ECMO. L'exposition du sang à des surfaces artificielles induit aussi une inflammation qui est responsable des effets négatifs chez un patient sous ECMO. [11, 66]

Il faut aussi mentionner l'existence de VAD (Ventricular Assist Devices). Ces machines sont utilisées pour aider le ventricule gauche chez les patients sévèrement atteint de cardiomyopathies. Elles créent un flot dont la pulsatilité est grandement altérée, cependant, des milliers de patients ont été supportés par de tels systèmes avec une excellente survie et avec des affectations de leur physiologie globale très respectables. [67]

Un clinicien a déjà dit que ce n'était pas nous qui nous accommodions aux patients mais bien le patient qui s'adaptait à nos techniques. L'immense capacité d'adaptation de l'être humain lui permet de survivre dans des conditions extrêmes. Cependant, la population chirurgicale vieillit, présente de plus en plus de co-morbidités et est donc plus vulnérable. Elle est, par conséquent, de moins en moins capable de s'adapter à nos techniques. Le flot naturel généré par le cœur, son mécanisme, et ses effets, devraient être notre point de référence concernant le type de flot administré aux patients.

Les fonctions principales du flot sanguin sont d'apporter adéquatement aux tissus les éléments dont ils ont besoin, c'est-à-dire les nutriments et l'oxygène ainsi que d'optimiser le retrait de l'eau en surplus qui contient des déchets cellulaires. De plus, le flot sanguin permet l'homéostasie, c'est-à-dire un environnement interne stable, même lorsque des changements externes s'effectuent. Cette homéostasie s'effectue grâce à des mécanismes de contrôle précis et complexes. Les éléments sous contrôle sont, entre autres, le CO₂, l'urée, la concentration en ions, le contenu en eau, la concentration en glucose et la température. [68] L'homéostasie est régulée par plusieurs mécanismes complexes, mais passe la plupart du temps par la modification de la distribution du flot du sang. Par exemple, lorsqu'il fait froid, le corps redirige le sang vers les organes principaux pour que ceux-ci conservent une

température normale. La distribution du flot sanguin varie aussi selon les conditions de stress. Par exemple, durant un exercice, le flot sanguin est dirigé majoritairement vers les muscles. Le cerveau est cependant le seul organe à toujours garder le même flot sanguin grâce à une autorégulation précise.

Un des principaux facteurs contrôlant le flot sanguin est la demande métabolique. Puisque le but premier du flot sanguin est d'apporter l'oxygène et les nutriments, d'enlever le gaz carbonique et de maintenir l'équilibre ionique, le flot augmente là où la demande est la plus grande. Les mécanismes de contrôle à court terme incluent la vasodilatation et vasoconstriction des artérioles et sphincters pré-capillaires. Ces vaisseaux sont peu innervés et sont donc contrôlés par des métabolites locaux. Les mécanismes à long terme deviennent effectifs sur une durée de jours ou de semaines et sont donc moins importants dans le contexte d'une CEC qui ne dure que quelques heures. L'augmentation du flot vers un tissu et la vasodilatation des artères responsables de sa perfusion sont régies entre autres par la diminution de l'oxygène, l'acidification du pH, l'augmentation du CO₂ et l'augmentation de l'osmolarité. Le potassium, la température élevée et le lactate sont aussi des vasodilatateurs qui sont surtout actifs dans les muscles. Lors de blessures ou de dommage tissulaire, une libération importante d'histamine peut causer une vasodilatation des vaisseaux afférents et augmenter la perméabilité des tissus, causant de l'œdème. Lorsqu'il y a un manque d'oxygène, d'autres facteurs vasodilatateurs sont produits. L'adénosine est probablement le facteur le plus important puisqu'elle augmente la libération des autres facteurs vasodilatateurs. [69]

Durant la CEC, les mécanismes de contrôle du flot sont grandement altérés. Le flot non-pulsatile, l'oxygénation artificielle, l'hémodilution, les changements de température vont modifier le flot de la microcirculation. Avec la CEC, il est impossible d'ajuster chacun des flots spécifiques vers chacun des organes, et encore moins dans chaque région perfusée. La

CEC est non- physiologique par définition et compromet les flots sanguins dès le départ tel que discuté dans la section précédente.

Le système nerveux réagit rapidement et permet de contrôler, en grande partie, la direction et la quantité du flot sanguin et de gérer la pression sanguine. Le système nerveux utilise principalement des mécanismes automatiques du système sympathique, sauf dans la région du cœur, où le système parasympathique gère le flot sanguin. Le système sympathique innerve le muscle vasculaire lisse ce qui cause une vasoconstriction et diminue la quantité de sang qui traversera cet organe ou cette région. A tout moment, les muscles lisses des artères sont en contraction partielle. Cette résistance de base est causée entre autres, par la présence de facteurs vasoconstricteurs. Il existe en effet, une multitude de facteurs qui influencent la contraction basale des artères. Les plus importants sont l'adrénaline, l'angiotensine, la vasopressine, l'endothéline, la bradykinine, la sérotonine et certains ions. L'angiotensine II est un agent vasoconstricteur provenant de la transformation de l'angiotensine I par l'enzyme conversion de l'angiotensine (ECA). L'angiotensine I est elle-même le produit d'une autre transformation induite par la rénine qui transforme l'angiotensinogène en angiotensine I. La rénine est produite par l'appareil juxtaglomérulaire rénal lorsque la pression sanguine est basse, lors d'une diminution du volume extravasculaire ou lorsque la pulsatilité diminue. [70]. Finalement, l'angiotensine II est dégradée principalement dans les poumons. La bradykinine est un autre important agent vasomoteur. La bradykinine est un polypeptide de courte demi-vie qui est dérivé des alpha-globulines activées lors du contact du sang à des surfaces extravasculaires, lors de dilutions importantes et lors de traumatismes sanguins. La bradykinine dilate les artères et augmente la perméabilité capillaire.

Agents vasomoteurs		
Agents	Action	Source principale
Adrénaline	VC	Glandes surrénales
Noradrénaline	VD	Système nerveux sympathique et glandes surrénales
Angiotensine II	VC	Angiotensine I
Vasopressine	VC	Hypothalamus
Endothéline	VC	Cellules endothéliales
Augmentation de calcium	VC	Fluides sanguins
Augmentation de CO ₂	VC	Fluides sanguins
Diminution de H ⁺	VC	Fluides sanguins
Bradykinine	VC	Fluides sanguins
Sérotonine	VD	Fluides sanguins
Histamine	VD/VC	Mastocytes et basophiles
Prostaglandine	VD/VC	Éosinophiles
K ⁺	VD	Fluides sanguins
Mg ⁺⁺	VD	Fluides sanguins
Glucose	VD	Fluides sanguins

Tableau I: Agents vasomoteurs régulant la contraction ou la dilatation de différentes artères en ayant un rôle sur l'endothélium et les muscles lisses. Tiré de Mongero, L.B. and J.R. Beck, *On bypass : advanced perfusion techniques*. Current cardiac surgery. 2008, Totowa, NJ: Humana Press. xii, 576 p. [1]

Pour optimiser le flot, les membres de l'équipe des soins cardiaques doivent tenter de mimer le plus possible les réactions intrinsèques du cœur natif. Parmi ces réactions, le cœur modifie constamment le volume propulsé dans le corps, régularise les modifications électrolytiques et crée un flot pulsatile. Il est important d'utiliser les paramètres optimaux pour tous ces facteurs. Pour la perfusion pulsatile, le flot doit avoir un patron qui ressemble à l'état physiologique.

L'efficacité du flot pulsatile a été étudiée et ses bénéfices documentés. La pression pulsatile permet une ouverture prolongée des capillaires et donc une meilleure perfusion de la microcirculation. [32]. La perfusion pulsatile permet un plus grand flot ce qui concorde avec les résultats cliniques qui démontrent une diminution de la résistance périphérique en présence d'un flot pulsatile. [1] D'autres auteurs ont démontré que la pression non-pulsatile menait à un collapsus capillaire, à une réduction du flot et à une augmentation du shunting malgré différentes pressions artérielles. [1] Baba et al. ont proposé que ces changements étaient dus au fait que le flot naturel pulsatile stimulait la relâche de NO dans les petits vaisseaux. [71] Cette diminution de NO menait à une vasoconstriction des artérioles ce qui change le patron du flot. Le flot pulsatile maintient les capillaires ouverts parce que ce flot possède environ 2.4 fois plus d'énergie que le flot non-pulsatile. [72] Les différentes formules de calcul d'énergie sont décrites plus en détail ailleurs dans ce document. Parsons a démontré que la circulation lymphatique est grandement diminuée lorsque le flot est non-pulsatile. [73] Il a aussi observé que l'œdème se développait seulement lorsque la pression n'était pas pulsatile. Il suggérait aussi que l'échange de fluides et la clairance sont améliorés par la pression pulsatile. [73]

3.3.1 Les techniques pulsatiles.

Pour produire un flot pulsatile, il existe plusieurs techniques.

Technique de CEC partielle

La première technique est simple mais s'adresse à très peu de cas de chirurgie cardiaque tel des pontages où l'arrêt du cœur n'est pas nécessaire. Il s'agit de la circulation extracorporelle partielle. Dans cette technique, le flot veineux est diminué de sorte que le cœur éjecte toujours du sang. Cette technique produit un flot pulsatile, mais ne permet pas d'immobiliser le cœur, ni de l'ouvrir pour réparer des valves.

Technique de pulsatilité grâce au BIA

La deuxième technique consiste à mettre un ballon intra-aortique en place et à le faire fonctionner durant la CEC. Le BIA est normalement utilisé pour augmenter la pression diastolique et diminuer la post-charge. La figure ci-dessous illustre le type de modifications de pressions que le BIA peut créer chez un patient. De plus, des articles ont démontré qu'un BIA contribuait à la stabilité hémodynamique des patients en post-opératoire. Par contre, cela augmente le caractère invasif de la chirurgie. En effet, l'insertion de BIA est accompagnée de plusieurs complications possibles, dont la plus fréquente et importante est l'ischémie des membres inférieurs qui se présente dans près de 14% des cas. [10, 74]

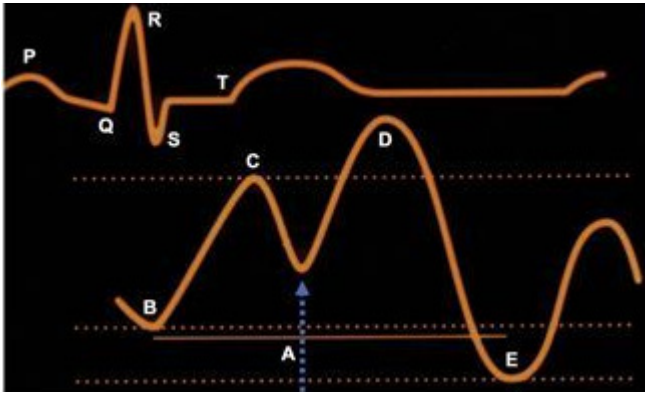


Figure 7: Illustration des effets d'un BIA sur la pression artérielle d'un patient. Le BIA augmente la pression diastolique et diminue la post charge. Tiré de Bridgewater, B, 2008, "The intra-aortic balloon pump. *Surgery*, december, p.489-490", [8]

Technique de flots variables

La troisième technique utilise des pompes à rouleaux qui tournent à des vitesses différentes et d'autres pompes artérielles qui créent une pulsativité. Les pompes à rouleaux accélèrent puis diminuent alternativement leur vitesse de rotation, environ chaque seconde. Quant aux pompes centrifuges, elles ont un programme qui augmente et diminue successivement les rotations par minute (RPM). Ces techniques paraissent simples et efficaces, mais possèdent toutefois plusieurs lacunes. Tout d'abord, la pulsativité n'est pas créée dans l'aorte, mais plutôt en amont dans le circuit. L'énergie supplémentaire est donc partiellement perdue lors du passage dans l'oxygénateur, le filtre artériel puis finalement dans la canule. Cette technique augmente aussi l'usure de l'équipement et pourrait théoriquement mener à plus de bris. Finalement, lorsque le flot pulsatile passe par la canule artérielle, il en résulte une augmentation de l'effet jet, une augmentation du stress sur les éléments sanguins et une augmentation du flot dirigé vers l'aorte qui peuvent endommager les tissus de l'aorte ou déloger des plaques d'athérome responsables d'embolies fatales. [10]

Technique de Drew-Anderson

La quatrième technique (modèle de Drew-Anderson) consiste à utiliser uniquement deux pompes ventriculaires comme système de circulation extracorporelle. Au lieu de drainer le sang de l'oreillette droite et de le réinjecter dans l'aorte en contournant le cœur et les poumons, cette technique consiste à drainer le sang veineux et à le réinjecter dans l'artère pulmonaire. Ensuite, le sang est dérivé lors de son retour dans l'oreillette gauche puis finalement redirigé dans l'aorte ascendante. Cette technique utilise donc les poumons comme oxygénateur et permet d'exclure le recours à un oxygénateur artificiel. Cette technique est probablement bénéfique pour les circulations extracorporelles longues (plus de 2 heures) mais a un potentiel invasif plus important qui surpasserait les bénéfices pour les cas de courte durée. En effet, il faut installer quatre canules au lieu de deux pour utiliser la technique de Drew-Anderson. Le coût lié à ces pompes est aussi supérieur. [10] Selon certains auteurs, cette technique serait la plus physiologique puisqu'elle mime la systole et la diastole cardiaque. Ces systèmes fonctionnent grâce à la force hydraulique ou pneumatique. D'autres systèmes appelés pompes à plateaux de compression sont dérivés des pompes ventriculaires.

Critiques des techniques de pulsativité

Ces quatre techniques créent de la pulsativité, mais seulement les deux premières le font directement dans l'aorte. La nature du flot pulsatile est aussi importante. La courbe de pression normale est complexe et plus la pulsativité ressemble à la courbe naturelle, moins il y a de discontinuité physiologique entre les deux circulations. [10] La section qui suit décrit le patron et examine l'énergie supplémentaire produite par la pression pulsatile.

L'observation de la courbe de pression permet d'estimer l'efficacité de la perfusion pulsatile lorsque des techniques et valeurs plus sophistiquées ne sont pas présentes. Des formules mathématiques existent aujourd'hui pour déterminer l'efficacité de la pression pulsatile et prédire les avantages cliniques qui seront observés.

Technique la plus courante

Les pompes à rouleaux sont les pompes les plus utilisées pour produire une CEC pulsatile. [75] Étant donné que le flot est proportionnel à la vitesse de rotation de la pompe, il est simple d'ajuster rapidement et précisément le débit à chaque seconde. Ainsi, le flot pulsatile est créé lorsque les pompes accélèrent et décélèrent durant le cycle de pulsation. Au départ, certains auteurs craignaient que l'augmentation des forces de cisaillement favorise l'hémolyse, mais des études ont démontré que ce n'était pas le cas. [75, 76] La pulsatilité qu'elles créent n'est pas parfaitement physiologique et est sous-optimale, mais plusieurs travaux ont démontré des avantages cliniques à ce type de perfusion pulsatile. Intuitivement, il est facilement concevable qu'un cycle pulsatile plus physiologique amènerait d'autres avantages. Dans la littérature, la perfusion pulsatile produite par une pompe à rouleaux n'est pas la technique la plus efficace pour reproduire l'amplitude et la séquence des tensions artérielles produites normalement par le cœur. [77]

3.3.2 Calcul d'énergie de la CEC avec pulsatilité.

Il est possible de calculer la quantité d'énergie supplémentaire fournie aux vaisseaux par la pression pulsatile en utilisant certaines équations. Plusieurs auteurs se sont penchés sur la définition de la pulsatilité. Cette définition est illustrée par une des équations suivantes.

Lorsque l'énergie supplémentaire produite est inférieure à un seuil fixé, on doit conclure à l'absence de perfusion pulsatile efficace.

Équation 1 :

$$(W_{puls}) = \frac{1}{nT} \int_t^{t+nT} Q(\pi) \times p(\pi) d(\pi) - (Q) \times (p)$$

Dans cette équation, W_{puls} = Force pulsatile hydraulique moyenne, T = période de cycle, n = nombre de cycles pour l'évaluation numérique de l'intégrale, Q = le débit et p = pression moyenne. Un cœur normal produit entre 85 et 145 mW. Les pompes à rouleaux pulsatiles produisent entre 10 à 15 mW. Dans l'article de Fiore et al., leur pompe artérielle hydraulique pulsatile produit entre 38 et 42 mW. Plus la force se rapproche de 145, plus la pulsatilité sera efficace et ressemblera à la pulsatilité naturelle du cœur. [78]

Une deuxième équation est celle de la formule d'énergie équivalente à la pression (EEP) qui est basée sur le ratio entre l'aire sous la courbe de la force hémodynamique et l'aire sous la courbe du flot de la pompe pour chaque cycle de pulsatilité. [16]

Équation 2 :

$$EEP = \left(\int fp dt \right) / \left(\int f dt \right)$$

Dans cette équation f = débit de la pompe, p = pression artérielle et dt indique que l'intégrale est faite en fonction du temps. L'unité de l'EEP est le mmHg. Il est donc possible de comparer l'EEP et la pression artérielle moyenne (MAP). La différence entre

EEP et MAP représente la quantité d'énergie supplémentaire produite. La formule d'énergie hémodynamique de surplus (SHE) ou «Surplus hemodynamic energy» en anglais représente cette différence multipliée par 1332 afin d'obtenir une valeur en terme d'unité d'énergie. Les ergs sont des unités de mesure de l'énergie et correspondent à 10^{-7} joules. [16]

Équation 3 :

$$SHE \text{ (ergs/cm}^3\text{)} = 1332 (EEP - MAP)$$

Le cœur produit normalement une EEP d'environ 10% supérieure à la MAP, ce qui fournit environ 13 320 ergs. Une perfusion non-pulsatile ne produit à peu près pas d'énergie supplémentaire. Une étude a démontré que les cœurs mécaniques pouvaient générer jusqu'à 20 000 ergs. Par ailleurs, une pompe hydraulique pulsatile peut créer environ 8 500 ergs alors que les pompes à rouleaux traditionnelles qui tentent de reproduire le flot pulsatile créent un maximum de 3 000 ergs. [79] Les résultats positifs sur la pulsatilité ont donc été obtenus avec des valeurs d'énergie très inférieures à l'énergie produite naturellement par le cœur. 20% d'énergie supplémentaire (cette valeur provient de la division entre l'énergie fournie par une pompe à rouleau pulsatile: 3000 et l'énergie fournie par le cœur: 13 320) suffisent à engendrer des effets positifs physiologiques détectables. Ceci est une conclusion importante puisqu'elle démontre à la fois le potentiel de la pulsatilité et le fait que cette technique ne soit pas encore totalement au point. En effet, l'observation d'effets bénéfiques alors que la technique ne parvient pas à recréer parfaitement la pulsatilité naturelle du cœur laisse présager que des techniques plus efficaces auraient encore plus d'effets positifs. Par contre, pour l'instant, la majorité des techniques utilisées ne réussissent pas à fournir de grandes quantités d'énergie supplémentaire. Lorsque la technologie nous permettra de produire un flot pulsatile supérieur, de plus grands avantages et une réduction des

complications après l'opération serait envisageable. Les résultats préliminaires sur ce sujet sont prometteurs.

3.3.3 Équipement pour produire un flot pulsatile.

Il existe plusieurs types d'équipement pour produire un flot pulsatile. En 2002, Fiore et al. publiaient un article sur des pompes hydrauliques artérielles qui produisent plus d'énergie supplémentaire que les pompes à rouleaux. Ces pompes seraient moins coûteuses et très efficaces. [78] Elles peuvent produire jusqu'à 8500 ergs. [79] Par contre, la majorité de la pulsatilité utilisée aujourd'hui est produite par des pompes centrifuges qui tournent à différentes vitesses ou par des pompes à rouleaux ayant une vitesse de rotation changeante. Il existe par exemple la Jostra HL-20 pulsatile roller pump (Jostra-PR) (Wayne, New Jersey, ÉU), la Stockert SIII pulsatile roller pump (SIII-PR) (Milan, Italie), la Sarns 7400 de Terumo (Ann Arbor, Michigan, ÉU) et la Stockert SIII mast-mounted pulsatile roller pump (Mast-PR) (Milan, Italie). [79] La Jostra-PR et la SIII-PR produisent environ 3000 ergs. [79] D'autres systèmes permettent de produire une pulsatilité, mais n'ont pas fait l'objet d'étude.

Ryder et al. ont démontré qu'il était important d'utiliser des canules et des oxygénateurs ayant une faible perte de charge (pressure drop) pour que l'énergie de la pulsatilité ne soit pas absorbée par l'équipement. En théorie, les canules avec pertes de charge plus petites auraient un diamètre interne plus grand et une longueur plus courte. [80] Dans l'étude réalisée au cours du présent travail, il n'a pas été nécessaire de modifier les canules et l'oxygénateur utilisés puisque la pulsatilité n'était pas produite en amont de ces structures, mais plutôt directement dans l'aorte des porcs. L'utilisation de BIA permet de créer une

pulsatilité en aval de toutes résistances ce qui permet d'obtenir une pulsatilité efficace.[81]
Lorsqu'un BIA de 30 mL est utilisé pour créer une pression pulsatile chez des porcs, il génère en moyenne 20 219 ergs d'énergie supplémentaire. [82]

3.4 Le système neurologique.

3.4.1 Incidence des complications neurologiques.

Malgré les progrès en chirurgie et en perfusion, les complications neurologiques demeurent des complications graves et relativement fréquentes chez le patient subissant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Les dysfonctions cognitives sont importantes parce qu'elles ont un impact sur la durée d'hospitalisation, la mortalité, les coûts hospitaliers et surtout la qualité de vie du patient. [41] Il existe deux types de complications neurologiques. Le type I est le plus grave et se définit par l'une des conditions suivantes : un accident vasculaire cérébral fatal ou non, une hypoxie de l'encéphale, une attaque ischémique transitoire ou un coma. [83] Selon l'étude de Carrascal, l'incidence des problèmes cognitifs de type I est entre 1,4% et 6%. [84] D'autres études dévoilent des résultats similaires avec des pourcentages toujours inférieurs à 10%. Quant aux dysfonctions cognitives de type II, elles sont définies par une des conditions suivantes : une détérioration intellectuelle, de la confusion, de l'agitation, de la désorientation, des déficits de mémoire ou toutes perturbations neuropsychologiques sans lésions focales. Toujours selon Wolman et al., ces conditions surviendraient moins souvent avec une incidence de 7,3%.

3.4.2 Facteurs de risque des problèmes neurologiques

L'incidence des problèmes neurologiques est élevée après une chirurgie cardiaque. Certains facteurs de risque augmentent encore davantage les probabilités de complications neurologiques.

1) L'âge est probablement le facteur de risque le plus significatif. Les patients âgés de plus de 70 ans sont plus à risque, surtout pour les conditions de type II (12,4%) comparé au sujets plus jeunes (3,3%). [83] D'autres études affirment que la relation entre l'âge et la condition neurologique post-opératoire des patients varie de façon exponentielle. [2]

2) L'hypertension est considérée comme un faible facteur de risque. L'étude de Wolman décrit une augmentation des risques seulement lorsque l'hypertension est mal gérée. L'étude de Arrowsmith a démontré une incidence 2 fois plus grande chez les patients atteints d'hypertension. Les répercussions sont surtout des complications neurologiques de type I. L'étude de Wolman rapporte des résultats surprenants et démontre que les patients atteints d'hypertension et qui sont bien gérés ont environ 4 fois moins de risques d'avoir des complications cognitives de type II.

3) La présence de plaques athéromateuses est un facteur important puisque les manipulations de l'aorte peuvent déloger ces plaques et entraîner des embolies cérébrales. Arrowsmith décrit une incidence environ 5 fois plus élevée pour les complications de type I alors que l'étude de Wolman rapporte environ 4 fois plus de complications neurologiques de types I et II.

4) Le diabète est probablement un faible facteur de risque. Les problèmes de vascularisation cérébrale associés à cette maladie pourraient expliquer une certaine prépondérance des diabétiques à avoir des complications neurologiques de type I. Certains

médicaments hypoglycémisants diminuent l'autorégulation cérébrale. [2] Wolman et al. rapportent une tendance mais leurs résultats ne sont pas significatifs.

5) L'abus d'alcool augmente l'incidence des troubles cognitifs de type II tel que démontré dans deux études [2, 83].

6) D'autres facteurs de risques sont énumérés dans la littérature. Pour les complications de type I il s'agit surtout de troubles cognitifs antérieurs, de l'utilisation d'un ballon intra-aortique (BIA), des problèmes pulmonaires ou de l'angine instable. [2, 83] Par contre, ces conditions sont des facteurs qui vont allonger la durée de l'opération et compliquer la chirurgie. Il pourrait donc s'agir uniquement d'observations qui n'ont pas de liens mécanistiques avec les complications neurologiques.

Pour les problèmes neurologiques de type II, les patients les plus à risques sont les insuffisants cardiaques, les patients subissant des pontages, présentant des arythmies ou prenant des médicaments contre l'hypertension. Ces facteurs sont aussi des causes de complications chirurgicales et ont donc probablement une faible incidence directe sur la condition cognitive des patients. [2, 83] Le tableau II résume les principaux facteurs de risque et leur influence sur l'incidence des complications neurologiques de type I et II.

Ratio du risque d'apparition des complications neurologiques de type I et II en fonction des facteurs de risques chez des patients opérés pour des pontages.

Facteurs de risque	Type I	Type II
Athérosclérose de l'aorte	4,5	
Maladies neurologiques	3,2	
Utilisation d'un BIA	2,6	
Diabète	2,6	
Hypertension	2,3	
Maladies pulmonaires	2,1	2,4
Angine instable	1,8	
Âge (par tranche de dix ans)	1,7	2,2
Pression systolique à l'admission supérieure à 180		3,5
Abus d'alcool		2,6
Pontages antérieurs		2,2
Arythmies le jour de l'opération		2
Hypertension sous traitement		1,8

Tableau II: Étude faite par le Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) sur 2108 patients entre 1992 et 1994. Cette étude indique les ratio du risque d'apparition des complications neurologiques de type I et II en fonction des facteurs de risque chez des patients opérés pour des pontages. Tableau traduit de Arrowsmith, J.E., et al., *Central nervous system complications of cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2000. **84**(3): p. 378-93.[2]

3.4.3 Physiopathologie des complications neurologiques.

Les problèmes cognitifs à la suite d'une opération cardiaque sont généralement dus à un déséquilibre entre la consommation en oxygène du cerveau et l'apport en oxygène. Certains facteurs, dont l'utilisation de l'hypothermie ou l'usage d'anesthésiants peuvent diminuer la

consommation d'oxygène et protéger le cerveau. Une activité neurologique intense et une température élevée augmentent la consommation d'oxygène et induisent un déséquilibre plus grand. L'apport en oxygène peut aussi être amélioré par un flot cérébral plus grand, une pression cérébrale plus élevée, une concentration en hémoglobine élevée, une augmentation de la saturation artérielle et une dissociation de l'oxygène élevée.

Plusieurs mécanismes mènent à des problèmes neurologiques dont la plupart s'entrecoupent et agissent simultanément.

1) L'inflammation peut aggraver le déséquilibre entre l'apport et la consommation en augmentant la consommation via une augmentation de l'activité cellulaire, et en diminuant l'apport en sang vers cette région. Les leucocytes peuvent aussi affecter l'endothélium en diminuant l'intégrité vasculaire ou en produisant des peroxydes, des enzymes protéolytiques ou des radicaux libres qui augmentent la dysfonction endothéliale. [11]

2) L'hypoperfusion durant l'opération peut évidemment mener à des problèmes cognitifs. Les sténoses carotidiennes, les pressions moyennes très basses (moins de 30 mmHg) et les conditions augmentant le déséquilibre entre la consommation et l'apport d'oxygène peuvent créer des zones d'ischémie.[10]

3) Les embolies sont une autre cause de complications neurologiques. Il existe des embolies particulières, biologiques (graisseuses et cellulaires) et gazeuses. Ces éléments obstruent les artères cérébrales et peuvent aussi perturber l'autorégulation cérébrale et augmenter l'inflammation des vaisseaux. [10]

Lorsqu'un événement embolique survient, une hypoxie neuronale s'ensuit. Plusieurs étapes mènent alors aux lésions neurologiques. Au départ, la sévérité de l'hypoxie dépend du temps d'ischémie, de la taille de la zone ischémique, de la présence de collatérales, de la température et du glucose. Le glucose étant le seul substrat du cerveau, lorsque celui-ci

manque d'oxygène, le glucose est transformé grâce à la voie anaérobie en lactate ce qui augmente l'acidité du milieu extracellulaire et favorise la mort cellulaire. L'apoptose et la nécrose peuvent survenir dans les régions les plus atteintes par le manque d'oxygène. Les régions adjacentes vont présenter un déséquilibre ionique. Le potassium va sortir en grande quantité et dépolariiser la cellule. Ce déséquilibre ionique va mener à la diminution de l'ATP, à l'augmentation de l'acidose, à l'augmentation du calcium intracellulaire qui peuvent entraîner un vasospasme. L'accumulation intracellulaire de calcium est une autre étape qui diminue l'ATP et active d'autres voies de dégradation d'ATP. Le calcium se retrouve en grande quantité parce que la recapture des neurotransmetteurs (acides aminés excitateurs (AAE), par exemple le glutamate) est inhibée par le manque d'oxygène qui induit une entrée massive de calcium et de sodium. Le sodium emmagasiné par la cellule est ensuite échangé par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ pour du calcium. Cette augmentation de calcium mène à une activation enzymatique des phospholipases, des protéases et des endonucléases ainsi qu'à une production de radicaux libres. Le calcium active les phospholipases qui détruisent les phospholipides en acides gras libres. Ces derniers sont toxiques pour le cerveau et contribuent à former plus de radicaux libres. Les endonucléases détruisent l'ADN cellulaire. Le glutamate peut devenir une source d'excitotoxicité et contribuer, tel que décrit plus haut, à augmenter les voies de dégradation. Finalement, le NO est normalement bénéfique pour le cerveau, mais en situation d'ischémie, la NOS (NO synthase) produit des quantités excessives de NO qui se combinent aux radicaux libres pour former des espèces réactives toxiques. Ces conditions sont propices à la mort cellulaire. [2, 10, 11, 41, 83]

3.4.4 Avantages de la pulsatilité pour le système neurologique.

Malgré l'autorégulation cérébrale et les nombreux mécanismes protecteurs du cerveau, il reste un organe sensible à l'insulte de la CEC. Plusieurs facteurs influencent le cerveau durant la CEC et sont énumérés ci-haut. La pression pulsatile est un des facteurs qui préserve les fonctions cérébrales et diminue les dommages cérébraux. [1] La présence de l'isoenzyme créatinine kinase est un marqueur des dommages cérébraux et il a été découvert que la pression pulsatile diminuait ce marqueur chez les chiens. [85] Cette découverte indique qu'il y aurait moins de dommages dans ce groupe. DePaepe et al. ont découvert que la pression non-pulsatile diminuait le diamètre des capillaires cérébraux et donc aussi le flot à travers ces vaisseaux. Ce même auteur a aussi observé une diminution de l'acidification au niveau cérébral avec l'utilisation de la pression pulsatile. [1] Il y a une diminution de la production de lactate par le cerveau lors de CEC pulsatile comparé à la CEC non-pulsatile. Ce type de perfusion augmente le flot vers le cerveau et est neuroprotecteur. [86] La saturométrie cérébrale a été étudiée par Kawahara et al. qui n'ont démontré aucune différence entre le groupe pulsatile et le groupe contrôle. [87] Les mesures de saturométrie n'ont pas été collectées dans l'étude présentés ici parce que de tels résultats avaient déjà été publiés. Par contre, des saturations jugulaires plus élevées ont été observées par le groupe de Hashimoto et al. [34]

3.4.5 Désavantages de la pulsatilité pour le système neurologique.

Henze et Murkin [88, 89], dans leur étude sur des centaines de patients avec la pulsatilité induite par des pompes à rouleaux, n'ont démontré aucune différence pour la pression pulsatile. [88, 89] Selon Kirkham, dans son étude chez la population pédiatrique, la

pulsatilité pourrait n'avoir aucun impact sur le flot cérébral mais pourrait être associée à plus d'oedème. [86]

3.5 Le système pulmonaire.

3.5.1 Incidence des complications pulmonaires.

Les dommages pulmonaires sont omniprésents à la suite d'une circulation extracorporelle. Plusieurs types de problèmes pulmonaires surviennent dont certains sont bénins alors que d'autres sont potentiellement fatals. Depuis les toutes premières circulations extracorporelles, les complications pulmonaires ont été observées et décrites. [3] Les problèmes pulmonaires sont les problèmes qui influencent le plus la mortalité, la morbidité et les coûts associés à l'hospitalisation des patients. [3] Les manifestations cliniques postopératoires sont multiples et leurs incidences sont décrites dans le tableau ci-bas.

Complication	Fréquence (%)
Épanchement pleural	27-95
Atélectasie	16.6-88
Paralysie du nerf phrénique	30-75
Ventilation mécanique prolongée	6-58
Dysfonction du diaphragme	2-54
Pneumonie	4.2-20
Paralysie du diaphragme	9
Embolie pulmonaire	0.04-3.2
Syndrome de détresse respiratoire aigüe	0.4-2
Aspiration	1.9
Pneumothorax	1.4

Tableau III: Complications pulmonaires à la suite d'une CEC. Traduit de Wynne, R. and M. Botti, *Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice*. Am J Crit Care, 2004. **13**(5): p. 384-93. [3]

3.5.2 Facteurs de risque des complications pulmonaires.

Les facteurs de risque des complications pulmonaires sont divisés en trois groupes. Les facteurs de risque avant la chirurgie, ceux pendant et ceux après l'opération. En pré-opératoire, l'âge reste encore un facteur de risque important. Tout comme dans le cas des dommages neurologiques, le diabète, le tabac, une réopération et l'obésité sont des éléments qui contribuent à augmenter les risque de développer des complications pulmonaires à la suite d'une chirurgie cardiaque. Certains facteurs de risque sont associés à

une condition pulmonaire sous-jacente comme les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). Finalement, la défaillance cardiaque chronique ou une chirurgie d'urgence augmentent aussi la probabilité de développer des problèmes pulmonaires suite à l'opération. [3]

Pendant l'opération, plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de problèmes pulmonaires. Par exemple, l'affaissement pulmonaire, le contact des poumons avec des substances froides, la dissection de l'artère mammaire interne, les dommages liés à la sternotomie et une température minimale basse sont des facteurs qui augmentent le risque de problèmes pulmonaires. Au contraire, une CEC courte ou l'utilisation de techniques sans CEC favorisent l'homéostasie pulmonaire.

Après l'opération, d'autres facteurs influencent aussi les poumons. Une anesthésie non-renversée, une dysfonction du nerf phrénique ou du diaphragme, la douleur, une réduction de la compliance pulmonaire, un déséquilibre ventilatoire, l'oedème, la présence de tube nasogastrique ou un épanchement pleural sont des facteurs qui augmentent les risques de problèmes pulmonaires.[3]

3.5.3 Physiopathologie des complications pulmonaires.

Les complications pulmonaires sont la conséquence de plusieurs actes spécifiques à la chirurgie cardiaque. Par exemple, l'anesthésie, la sternotomie, le contact avec de la glace pour protéger le cœur, la dissection de l'artère mammaire et la circulation extracorporelle sont des étapes qui induisent des dysfonctions pulmonaires. La résultante physiologique est une anomalie des échanges gazeux ou une altération mécanique des poumons. [3] Les dommages de reperfusion et l'inflammation sont deux autres sources importantes de la dysfonction pulmonaire après la CEC. En effet, selon Carvalho et al., la circulation

bronchique n'est pas suffisante durant la CEC et des dommages de reperfusion se produisent. [90]

Les poumons contribuent à la réponse inflammatoire à la suite de la CEC en produisant de l'endothéline, des radicaux libres et en activant les éléments figurés du sang. L'activation du système du complément, une séquestration des leucocytes, une synthèse des radicaux libres, une baisse de l'expression de NOS et une baisse de la concentration de NO sont des événements néfastes suivant la CEC. Cliniquement, on observe alors de l'œdème pulmonaire, une diminution de la compliance pulmonaire, une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire et une hausse de la PVR. Le principal mécanisme physiopathologique sont les dommages de reperfusion ainsi que les effets de l'inflammation produit par le SIRS ou SIRAB (voir ci-haut).

3.5.4 Avantages de la pulsatilité pour le système pulmonaire.

Les répercussions de la pression pulsatile induite par un BIA sur les poumons ont été peu étudiées. Onorati et al. ont étudié ce type de pulsatilité chez les patients avec MPOC et ont observé plusieurs avantages de cette technique. Tout d'abord, le temps d'extubation des patients avec la pression pulsatile est plus court. Ensuite, une meilleure PaO_2/FiO_2 dans le groupe pulsatile et enfin une compliance pulmonaire supérieure dans le groupe pulsatile ont été observées. [17] La fonction des poumons est donc préservée par cette technique. La technique pulsatile diminue les neutrophiles circulants après la CEC. Les neutrophiles sont une des causes importantes d'inflammation dans les poumons. Tarcan et al. ont démontré que la pulsatilité sous CEC diminuait le temps d'extubation, diminuait la résistance pulmonaire et diminuait le compte de neutrophiles. [91] Une étude de Driessen et al. a démontré que le groupe bénéficiant de la pression pulsatile avait une activation du

complément moindre, des taux d'élastase inférieurs et un taux d'infection des voies respiratoire inférieur au groupe non-pulsatile. [92]

3.5.5 Désavantages de la pulsativité pour le système pulmonaire.

Lors d'une étude avec des pompes centrifuges Sarns à 50 cycles par minutes, réalisée sur deux groupes de 19 patients, Driessen et al. ont démontré certains avantages, mais en obtenant des résultats non-significatifs pour certains aspects tel le temps aux soins intensifs et la résistance pulmonaire post-CEC. [93, 94]

3.6 Le système rénal.

3.6.1 Incidence des problèmes rénaux post-CEC.

La dysfonction rénale post-CEC est un problème reconnu. Elle varie entre des perturbations mineures de la fonction rénale jusqu'à l'insuffisance rénale requérant la dialyse. L'incidence varie grandement selon sa définition. L'insuffisance rénale aiguë affecte entre 1 à 5 % des patients et est une cause importante de mortalité et de morbidité.

3.6.2 Facteurs de risque des problèmes rénaux.

Différents facteurs de risque augmentent les probabilités de développer une insuffisance rénale. Parmi ces facteurs on retrouve le diabète, une faible fonction du ventricule gauche, un âge avancé, des problèmes rénaux pré-opératoires, le sexe féminin et les problèmes vasculaires périphériques. D'autres facteurs durant l'opération peuvent augmenter les risques d'insuffisance rénale tel la durée de la chirurgie, l'utilisation d'un ballon intra-

aortique, les chirurgies de réintervention et les chirurgies de valves et pontages combinés.
[68, 69, 95]

3.6.3 Physiopathologie de l'atteinte rénale.

La physiopathologie rénale est multifactorielle et est basée surtout sur l'hypoperfusion des reins, la présence de néphrotoxines, l'inflammation et les microembolies. D'autres facteurs importants mènent à l'insuffisance rénale tel l'absence de pulsatilité durant la CEC, l'hypothermie et la relâche d'hémoglobine libre. [96] Les reins sont les premiers organes dont le flot artériel diminue lorsque le débit cardiaque est insuffisant. C'est pourquoi ils sont parmi les organes les plus touchés par les dommages de reperfusion. Lors de l'ischémie, les reins produisent plus de rénine ce qui provoque une production accrue d'angiotensine diminuant ainsi d'avantage le flot destiné aux reins. Les microembolies ont aussi un rôle prédominant dans la physiopathologie rénale. Toutes les sources d'embolies, qu'elle proviennent de bulles du circuit de CEC, de particules lors de la manipulation de l'aorte ou d'agrégation d'éléments sanguins, peuvent contribuer aux problèmes rénaux.[96, 97]

3.6.4 Avantages de la pulsatilité sur le système rénal.

L'importance de la pulsatilité sur le système rénal a été établie avant même l'invention de la CEC. Au 19^{ème} siècle, Hamel a démontré que les reins isolés ne fonctionnaient pas normalement sous un flot non-pulsatile. En effet, les reins produisent plus de rénine, utilisent moins d'oxygène et produisent moins d'urine lorsque le flot est non-pulsatile. [98, 99] Sous CEC, William et al. ont découvert que les enfants sous flot pulsatile produisaient deux fois plus d'urine que les patients semblables sans pulsatilité. Chez l'adulte, la pulsatilité a été associée à une augmentation d'urine et à une diminution de l'angiotensine

Il durant la chirurgie. La perfusion pulsatile améliore aussi la fonction rénale en préservant la perfusion de la microcirculation. [100-104] Au niveau cellulaire, le flot non-pulsatile est associé à une apparition plus rapide d'hypoxie et d'acidose rénale. [105-107] De plus, une augmentation de lactate au niveau des reins et une diminution de l'absorption de l'oxygène ont été observées. Enfin, Kim et al. a démontré que la pression pulsatile doublait pratiquement le flot dans les artères rénales. [105]

L'efficacité de la perfusion pulsatile sur les reins est surtout observable chez les patients souffrant de problèmes rénaux pré-opératoires. La pression pulsatile améliorait la perfusion de la microcirculation rénale et de la fonction rénale chez les patients à haut risque de complications.[108, 109]

3.6.5 Désavantages de la pulsatilité sur le système rénal.

Les effets positifs de la pression pulsatile ne sont pas acceptés universellement. En 1952, Ritter a conclu que la pression pulsatile était associée à une diminution de la formation d'urine et à une diminution de la clairance de la créatinine post-opératoire. [110] Oelert et Selkurt n'ont observé aucune différence entre la pulsatilité et la CEC standard et ont postulé que le maintien des valeurs physiologiques était plus important que la pulsatilité. [110-112] Cependant, Mavroudis a répliqué à ces études en expliquant que le patron de la pulsatilité avait un rôle important à jouer et que dans ces études, la pulsatilité n'avait pas été produite correctement. [113]

3.7 La pulsatilité et l'hémodynamie.

Une des conséquences les plus apparentes du flot non-pulsatile est une vasoconstriction artérielle graduelle. [114, 115] Cet effet diminue lentement la perfusion des organes et augmente la résistance vasculaire systémique. Taylor et al. ont démontré dans une étude sur 350 patients que la perfusion pulsatile prévenait l'apparition de vasoconstriction artérielle durant la CEC. [116] La perfusion pulsatile est associée à une diminution des besoins en support circulatoire et en médicaments inotropes indiquant une supériorité hémodynamique dans le groupe traité. La perfusion pulsatile diminue l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et diminue la production de médiateurs vasoconstricteurs (catécholamines, bradykinine, vasopressine) habituellement augmentés lors de CEC non-pulsatiles. [117, 118]. Sezai et al. ont observé une diminution des interleukines-8, de l'endothéline-1 et des catécholamines. L'administration d'adrénaline et de noradrénaline a été inférieure chez les patients exposés à une CEC pulsatile. L'inhibition des cytokines est associée à un meilleur index respiratoire, à moins d'œdème pulmonaire et à moins de dommage endothélial. Ils en concluent que la perfusion pulsatile permet une meilleure protection rénale et une meilleure circulation périphérique. [119, 120]

3.8 La pulsatilité et le système hépatique.

Certains marqueurs d'ischémie hépatique tels la glutamate oxaloacetic transaminase sont moins présents lors de perfusion pulsatile. Kamiyashiki et al. ont démontré dans une étude clinique que durant une CEC normothermique, la pulsatilité résultait en un meilleur métabolisme hépatique que lors de CEC non-pulsatile. [121]

3.9 La pulsatilité et la fonction pancréatique.

Durant une CEC non-pulsatile, près de 16% de la population opératoire peut développer une pancréatite ischémique. Baca a réalisé des études canines et affirme que la fonction du pancréas est mieux préservée lors de CEC pulsatile. Des niveaux plasmatiques inférieurs d'insuline, de glucose et de glucagon ont été rapporté lors de CEC pulsatiles. [122]

3.10 La pulsatilité et le système gastro-intestinal.

Les problèmes du système gastro-intestinal sont reconnus pour être rares (moins de 1% des patients) mais associés à une mortalité inquiétante toujours supérieure à 25 %. L'étiologie de ces problèmes est une hypoperfusion des artères mésentériques qui provoque une ischémie du système gastro-intestinal. Des endotoxines sont libérées du mésentère et causent certains problèmes reliés à la CEC. [123] L'augmentation de la perméabilité du système GI était augmentée durant la CEC par l'augmentation de l'angiotensine II. La pulsatilité a un rôle important dans la prévention de ces complications. D'une part elle réduit l'ischémie en augmentant le flot de sang y circulant, en plus d'augmenter l'utilisation d'oxygène dans la microcirculation mésentérique. [124, 125]. D'autre part, Reilly a démontré une association entre l'angiotensine II et une diminution de la perfusion mésentérique. La perfusion pulsatile, en diminuant l'angiotensine II, contribue à éviter cet effet et son impact sur la défaillance de plusieurs organes vitaux. [126] Enfin, la perfusion pulsatile diminue les variations du pH dans le système intestinal. [127]

3.11 Les autres avantages et inconvénients de la pulsatilité.

La pulsatilité transmet plus d'énergie à la microcirculation pour une même pression donnée. [10] Cela diminue la pression critique de fermeture des capillaires, augmente le flot lymphatique et augmente la perfusion tissulaire. La pulsatilité réduit aussi la réponse neuroendocrine vasoconstrictrice initiée par les barorécepteurs, les reins et l'endothélium. Finalement, ces effets ont comme résultat d'augmenter la consommation d'oxygène, de réduire l'acidose, de réduire l'œdème, d'améliorer la perfusion du cerveau, du cœur et des reins. La pulsatilité pourrait même diminuer la mortalité et la morbidité. [10]

Alkan et al. affirment que la pulsatilité augmente le flot sanguin vers les organes vitaux, diminue la réponse inflammatoire et la mortalité post-opératoire. [128] La pulsatilité améliore la récupération physiologique des organes vitaux. [16] La pulsatilité crée évidemment plus d'énergie hémodynamique ce qui permet de maintenir les capillaires ouverts. Ji et al. ont observé des niveaux moindres d'hormones thyroïdiennes, de vasopressine, d'hormones adrénocorticales, de cortisol, de catécholamines, de rénine, d'angiotensine II et de thromboxane lors de CEC pulsatiles. [16]

Ryder et al. ont démontré que la pulsatilité diminuait le temps d'extubation, le temps d'hospitalisation et la durée de séjour aux soins intensifs d'environ 40%. [129] Ce type de perfusion diminuerait l'utilisation d'agents inotropiques dont la dopamine, la dobutamine et l'adrénaline d'environ 20%. [119] La pulsatilité est aussi associée à de meilleurs taux d'albumine après la CEC. Finalement, Sezai et al. ont démontré que la pulsatilité diminuait certains facteurs inflammatoires tel que l'IL-8, l'endothéline et les lactates sanguin. [119]

4.0 Matériel et méthodes.

4.1 Animaux.

L'étude a été réalisée à l'aide de 16 porcs mâles castrés Landrace, âgés de 12 ± 3 semaines et pesant 40 ± 8 kg. Les porcs ont été traités selon les lignes directrices de «Care and Use of Laboratory Animals» du Conseil Canadien et le protocole a été approuvé par le comité éthique local de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM). 12 des 16 porcs sont amenés en salle d'opération pour subir une circulation extracorporelle. Les animaux reçoivent de la kétamine (25mg/kg) et de la xylazine (10mg/kg). L'animal est positionné en décubitus dorsal sur la table et intubé après inhalation d'isoflurane 2%. Les valeurs respiratoires sont ajustées à 66% de FiO_2 , à 14 respirations par minute, à entre 6 et 8 mL/kg et le vaporisateur d'isoflurane est fixé à 2%.

4.2 Procédure chirurgicale

Les animaux sont préparés pour la chirurgie avec des champs stériles. Lorsque le ballon intra-aortique est utilisé, deux canules artérielles seront installées. Le BIA est inséré et la position est vérifiée en mesurant la distance entre l'artère et la seconde côte. Une veine fémorale est aussi canulée pour injection des solutés. Puis, la canulation de la veine jugulaire droite est effectuée et sert à introduire le cathéter de Swan-Ganz (Edwards Lifesciences, Irvine, CA). Le Swan-Ganz servira à mesurer les données hémodynamiques au cours de la chirurgie cardiaque. Des prises de sang artériel et veineux ainsi que les données hémodynamiques sont prélevées avant la chirurgie, à 15, 45 et 75 minutes sous CEC ainsi qu'à 30 et 60 minutes post CEC.

Après la sternotomie, le cœur est dégagé du thymus et le péricarde est suspendu. Des bourses sur l'oreillette droite et sur l'aorte ascendante sont réalisées. Une bourse

supplémentaire est effectuée sur l'aorte ascendante moyenne pour l'injection antégrade de solution cardioplégique.

Après l'administration d'héparine 300 UI/kg, un ACT au célite est effectué. Lorsque l'ACT est inférieur à 480 secondes, la moitié de la dose initiale est administrée. La canulation (canule aortique 22 Fr.) de l'aorte, puis celle de l'oreillette droite (canule veineuse bi-stage 28/32 Fr.) sont réalisées. Une perfusion de propofol est débutée (0,2mg/kg/min) (Pharmascience Inc. Montréal, Qc, Canada). La CEC est débutée à un flot de 80 mL/kg/min de débit et la ventilation est arrêtée.

Le circuit de CEC est composé d'une ligne veineuse 3/8" sans enduit, d'un réservoir et oxygénateur Primox (Sorin, Milan, Italie) (ventilé à 3L/min à une FiO₂ de 65%), d'une luge et d'une ligne artérielle 3/8 qui retourne le sang vers le patient. La pompe SIII (Sorin Irvine, CA, ÉU) a été utilisée dans cette étude. La solution cardioplégique à un ratio de 4 unités de sang pour une unité de solution de cardioplégique est administrée par fréquence intermittente durant le clampage aortique. Chaque 5 minutes, 150mL de solution cardioplégique à 20°C est administrée pour maintenir le silence électrique. La solution cardioplégique est la même que celle utilisée en clinique à l'Institut de Cardiologie de Montréal.

SOLUTION DE CARDIOPLEGIE :

Lactate Ringer (417 mL)

Mannitol (50 mL)

Chlorure de potassium (KCl) (25 mL)

Xylocaïne (2 mL)

Bicarbonate (1 mL)

Magnésium (5 mL)

Héparine (4000U)

Le circuit a été amorcé avec les solutions ci-dessous.

SOLUTION D'AMORCE :

Voluven (500mL) (Hospira, Chicago, Illinois, ÉU)

Mannitol (25mL)

Bicarbonate (15 mEq)

Lactate Ringer (1000 mL)

Héparine (5000U)

La circulation extracorporelle est débutée pour une durée de 90 minutes. Les différents paramètres sont gérés selon les besoins: l'ACT est maintenu au-dessus de 480 secondes par 5000 UI d'héparine, le CO₂ est maintenu entre 35 et 45 mmHg et la PaO₂ entre 180 et 300 mmHg par l'ajustement des paramètres ventilatoires. Le porc est refroidi à 36°C par refroidissement passif et est réchauffé au cours des 15 dernières minutes de la CEC. L'aorte est clampée après 5 minutes de CEC et le cœur reçoit la solution cardioplégique 4:1. Chaque 5 minutes, 150mL de solution cardioplégique à 20°C est administrée pour maintenir le silence électrique. Aucun vasopresseur n'a été utilisé durant la CEC. Avant le début des manœuvres chirurgicales, les porcs avaient une pression artérielle moyenne de 63 mmHg. Les porcs avaient un hémocrite à $27,8 \pm 1,11$ dans le groupe non-pulsatile et $28,3 \pm 0,8$ dans le groupe pulsatile. Suite à la CEC, l'hémocrite diminuait en moyenne à $20,2 \pm 1,1$ dans le groupe non-pulsatile et $20,5 \pm 1,7$ dans le groupe pulsatile.

Après 85 minutes de CEC, la pince aortique est retirée et on procède au sevrage graduel de la CEC. Si le rythme ne redevient pas sinusal, on utilise la cardioversion 2 fois 10 J, puis 2 fois 20 J et ensuite 30 J. En cas d'absence de rythme sinusal, le protocole prévoit de replégier le cœur en reclampant, ce qui n'a pas été nécessaire lors du présent travail.

Après 90 minutes, le ventilateur est remis en fonction et l'isoflurane est fixé à 2%. Des prélèvements sanguins sont réalisés à la sortie de CEC. Le porc est observé durant 60 minutes de reperfusion. La pression artérielle moyenne est maintenue au-dessus de 35 mmHg grâce à de l'épinéphrine. Après 60 minutes, le sacrifice est réalisé. Les poumons sont prélevés avec le cœur et une craniotomie frontale est exécutée, une carotte d'environ 1 cm³ du lobe pariétal est prélevée.

4.3 Groupes expérimentaux

4.3.1 Groupe control

Poumons prélevés de porcs non soumis à une CEC, ayant reçu la même dose létale d'agent tranquilisant, sont prélevés par sternotomie

4.3.2 Groupe non-pulsatile

Poumons prélevés de porcs soumis à une CEC non-pulsatile avec clampage aortique. À la fin de la procédure ci-dessus, les poumons étaient prélevés en bloc.

4.3.3 Groupe Pulsatile

Le groupe pulsatile a un BIA 25mL inséré par voie fémorale. La console CSC 98 (Datascopie, Montvale, New Jersey, ÉU) est utilisée. Le BIA a été utilisé exclusivement durant les 80 minutes du clampage aortique en mode interne à 80 bpm. Le positionnement

du BIA a été vérifié lors du sacrifice en observant directement dans l'aorte que l'extrémité du BIA se trouvait 2 cm distal à l'artère sous-clavière gauche dans l'aorte descendante.

4.5 Valeurs biochimiques

Certaines valeurs dont la concentration de lactate ou de glucose sont directement fournies par le laboratoire qui analyse les échantillons sanguins.

4.6 Prélèvement des artères pulmonaires

Les poumons sont disséqués afin d'identifier et de prélever des artères secondaires de l'arbre bronchique d'environ 5 mm de diamètre. Ces artères sont préservées dans une solution de Krebs refroidie à 4°C dont voici la composition:

27.652 g NaCl

1.4 g KCl

1.468 g CaCl₂

1.184 g MgSO₄

0.652 g KH₂PO₄

8.4 g NaHCO₃

38.7 mg EDTA

8 g Dextrose

dans 4 L d'eau déionisée

4.7 Étude de la réactivité vasculaire pulmonaire.

Les segments d'artères pulmonaires sont placés dans des chambres d'organes de 20 mL (Emka technologies Inc, Paris, France) avec de la solution de Krebs (voir solution utilisée ci-dessus) oxygénée grâce à 95% d'O₂ et 5% de CO₂, réchauffée à 37°C. Les artères sont insérées entre deux étriers de métal reliés à des capteurs de tension reliés à un programme d'acquisition de données (IOX, 1.700 Emka technologies Inc, Paris, France). Les artères sont stabilisées pendant 30 minutes et ensuite étirées à des valeurs physiologiques de 4 g, ce qui correspond à leur étirement optimal de leur courbe de longueur-tension active. Cette valeur a été déterminée à l'aide de différentes contractions à 30mmol/L de KCl avec différentes valeurs d'étirements. Du potassium (60mmol/L) est ajouté pour obtenir une contraction maximale. Les chambres d'organes sont lavées avec de la solution de Krebs et de l'indométhacine est ajoutée (10^{-5} mmol/L) pour empêcher la production endogène de prostanoïdes. Après 45 minutes de stabilisation, des doses de phényléphrine sont ajoutées aux anneaux jusqu'à l'obtention de la moitié de la contraction maximale et la dose requise est notée.

4.7.1 Étude avec l'ACh

La relaxation est étudiée grâce à de multiples doses croissantes d'ACh (10^{-10} to 10^{-5} mmol/L). L'ACh permet d'étudier la relaxation dépendante de l'endothélium médiée par le NO. L'ACh est un agoniste qui se lie aux récepteurs M₂ couplés aux protéines Gi.

4.7.2 Étude avec la BK

La bradykinine est un agoniste qui se lie aux récepteurs B₂ couplés aux protéines Gq qui entraîne la libération de NO et d'EDHF. La relaxation est étudiée grâce à de multiples doses croissantes de bradykinine (10^{-12} to 10^{-6} mmol/L).

4.7.3 Étude de la relaxation indépendante de l'endothélium

La relaxation indépendante de l'endothélium est étudiée par l'ajout de nitroprussiate de sodium (SNP) (un donneur de NO exogène) (10^{-5} mol/L) à la fin de l'expérience.

4.8 Médicaments utilisés durant l'étude.

Tous les produits utilisés sont préparés quotidiennement. L'acétylcholine, la bradykinine, l'indométhacine et le SNP ont été obtenus de Sigma Chemical Co (Oakville, Ontario, Canada) et la phényléphrine a été obtenue de Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Mi., États-Unis).

4.9 Analyses statistiques.

Les graphiques et les figures illustrent les différents résultats sous forme de moyenne et de leur écart-type à la moyenne (SEM). Les résultats de relaxations sont exprimés sous forme de pourcentage de la contraction maximale obtenue avec la phényléphrine. Des ANOVA ont été réalisées avec un intervalle de confiance à 95% pour comparer chaque point de la courbe de relaxation. Le logiciel GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA) a été utilisé pour réaliser les analyse statistiques. Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.

5.0 Résultats.

Pulsatile perfusion protects pulmonary endothelium via bradykinin pathway.

Thierry Lamarre Renaud. Cristian Rosu MD. André Denault MD. Michel Carrier MD.
Louis P. Perrault, MD, Ph.D

Abstract

INTRODUCTION: Use of cardiopulmonary bypass (CPB) during cardiac surgery leads to postoperative impairment of pulmonary function. The use of pulsatile pressure with an intra-aortic balloon pump (IABP) could preserve the endothelial function and decrease the occurrence of pulmonary complications. **MATERIAL AND METHODS:** Twelve Landrace-Yorkshire swine were divided into two groups, one group received pulsatile perfusion under CPB from an IABP in an internal mode at 80 beats per minute (bpm) and the other had standard CPB of 90 minutes at 36°C. Both groups underwent aortic clamping for 80 minutes with blood cardioplegia administration. After 60 minutes of reperfusion, swine were sacrificed and pulmonary arteries were harvested. Pulmonary vascular resistance (PVR), systemic vascular resistance (SVR), lactate production, blood glucose, blood pH and cardiac index were measured. Pulmonary arteries were placed in organ chambers for vascular reactivity studies. **RESULTS:** There was a trend towards lower lactate production with the use of pulsatile perfusion with the IABP after 60 minutes of reperfusion. All other hemodynamic parameters were similar in both groups. Endothelium-dependent relaxations to bradykinin were preserved in pulsatile group while relaxation to acetylcholine did not

differ and were decreased compared with controls. CONCLUSION: IABP induced pulsatile pressure during CPB protects the pulmonary arterial endothelium. This may lessen the vasoconstrictor response observed after CPB and the occurrence of pulmonary hypertension and right ventricular failure. Studies in populations at high risk for these complications are warranted.

Introduction

Cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) is a complex procedure that saves lives. Since the first use of CPB, pulmonary complications have been observed.[130] The Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is a common response to CPB. The incidence and severity of the inflammatory response depends on multiples factors (CPB duration, risks factors) SIRS is initiated by a number of injurious factors: microembolies, disruption of hemostasis, cytokine production, endothelial injury, contact of blood with foreign surfaces, shear stress, tissue ischemia and reperfusion, hypothermia, relative anemia and anticoagulation agents.[11]

It is characterised by increases in pulmonary vascular resistance, alveolo-arterial gradient, intrapulmonary shunt leading to a decreased pulmonary compliance and increased permeability in the lungs.[130] Multiple factors compromise pulmonary function such as atelectasis, pleural disruption, inflammation, median sternotomy, topical cooling, cardiopulmonary bypass, general anaesthesia, administration of heparin and protamine, hypothermia, ischemia and leukocyte activation.[35, 90, 131] During cardiopulmonary bypass, blood flow is diverted from the heart, sent to a membrane which oxygenates the blood and finally reinjected into the aorta.[132] During this period, the lungs do not receive blood from the pulmonary artery since the blood is deviated before this artery. When blood flow is returned to the lungs at the end of CPB, reperfusion injury occurs.[133] For the majority of surgeries, lungs are not ventilated during CPB since this would decrease visibility in the operative field.[132] Therefore, lungs are perfused only by the bronchial circulation which constitutes normally 1% of pulmonary circulation.[90] Without pulsatile

perfusion, the bronchial circulation cannot fully compensate, but research has shown that when the pulsatile pressure is maintained during cardiac surgery, the bronchial circulation can compensate for the ischemia in the lungs. [90] With this technique there is increased blood return to the left atrium, which can lead to left ventricular distention and subendocardial damage.[90] Cardiopulmonary bypass also triggers inflammation that increases the production of cytokines which may also affect the lungs. According the literature, cardiopulmonary bypass is known to lead to four types of insults: the loss of pulsatile perfusion, the hemodilution, the contact of blood with foreign surfaces and shear stress on blood.[10, 11] The hypothesis is that pulsatile perfusion will decrease the inflammation and will result in a better endothelial function in the lungs.

The endothelium is the first surface to be in contact with oxidative stress and other insults and is also the first organ to show signs of dysfunction. The endothelium is a selective barrier that is in immediate contact with the blood.[134] It allows inhibition of neutrophil adhesion, platelet aggregation, and controls blood flow. The endothelium modulates vascular tone by the release of relaxing factors such as endothelium derived relaxing factors (EDRF), nitric oxide (NO), prostacyclin, bradykinin, serotonin, acetylcholine, histamin, and thrombin. These agonists act on the endothelial cell via their receptors. Acetylcholine acts via the M2 receptor and activates the Gi protein-mediated pathway and then NO synthase. NO is produced and diffused to the smooth muscle cell and activates the Guanylate cyclase which produces cyclic guanosine monophosphate (cGMP). cGMP activates protein kinase G (PKG) and induces dilatation via channels modulation that creates hyperpolarisation the smooth muscle cell.[135] Bradykinin acts via the B2 receptor and activates the Gq pathway which activates phospholipase C. This enzyme creates an increase in 1, 4, 5-triphosphate (IP3) and diacylglycerol (DAG) .[136] IP3 binds with a channel in the endoplasmic

reticulum which releases calcium into the cell. DAG activates the protein kinases C (PKC) which open several calcium channels, increasing intracellular calcium. Once calcium is bound to calcitonin it activates the endothelium nitric oxide synthetase (eNOS) to produce NO, which acts as described earlier.[135] Bradykinin contributes to the regulation of arteries tone by causing the endothelium release of nitric oxide, prostacyclin and hyperpolarizing factor (endothelium derived hyperpolarisinf factor (EDHF))[137]

There are several ways to achieve pulsatile perfusion during CPB, one of them is to use an intra-aortic balloon pump (IABP). This device is normally used as a counterpulsation device that decreases the afterload and the work of the heart when it deflates at the beginning of systole and increases coronary perfusion during inflation at the beginning of diastole. During CPB, the IABP is used differently, instead being inflated at a regular interval of 80 beats per minute (bpm) only during cardioplegic arrest. This device has the advantage of creating pulsatility inside the body to mimic the pulsatility produced by the heart. When the balloon inflates, it induces an increase in arterial pressure and when it deflates, it decreases the pressure. There are multiple theoretical advantages to inducing pulsatility. First, pulsatile flow is more physiological since it mimics the normal blood pressure pattern, increases lymphatic flow and tissular perfusion in several organs such as the liver [121] and kidneys. [138] Secondly, many studies had shown that it increases the blood flow through the microcirculation. [10] Third, pulsatile pressure decreases the neuroendocrine response and improves the coagulation system activation. [81] Fourth, it increases the quantity of oxygen used by the whole body, which is inversely correlated to ischemia. Fifth, it reduces acidosis, inflammation, lactate production and edema. Finally, some studies had shown a decrease in mortality, morbidity and the need for blood

transfusion. [17, 81, 138, 139] The goal of the present study is to assess the effects of pulsatile perfusion on the lung endothelium during CPB.

Material and Method

Animals

All experiments were performed using male Landrace swine, aged 12 weeks \pm 3 and weighing 40 kg \pm 8. Swine were treated in accordance with the guidelines on the Care and Use of Laboratory Animals issued by the Canadian Council on Animal and with the approval of the local animal ethics committee.

Surgical Procedure

Pigs were sedated using intramuscular ketamine hydrochloride (25mg/kg) and with Xylazine (10 mg/kg). Swine were intubated after inhalation of 2 % isoflurane. They were subsequently mechanically ventilated with FiO₂ at 66% at 14 breath strokes per minute and tidal volume of 6 to 8 ml/kg and 2% isoflurane. Swine were prepared for surgery with sterile surgical drapes. The jugular vein and the carotid artery were cannulated, and then a Swan Ganz catheter was inserted. (Edwards Lifesciences, Irving, CA). Blood gases were taken at baseline, beginning of CPB, 15 minutes under CPB, 45 minutes under CPB, 75 minutes under CPB, end of CPB, 30 minutes post CPB and at 60 minutes after CPB just before sacrifice. After a sternotomy, 300 UI/kg of heparin was given to attain an ACT of 480. If ACT was too low, half the dose was repeated. Once heparinised, cannulation was performed with an 22Fr aortic cannula and a 28/32Fr two stage venous cannula. Cardiopulmonary bypass was started at a flow of 80mL/kg/min and ventilation was stopped. Gas through the oxygenator (Primox, Sorin, Irvine, CA, USA) was at 3L/min with a FiO₂ at 65% of oxygen and 35% of medical air. Propofol was then infused at 0,2 mg/kg/min (Pharmascience Inc. Montreal, QC). The cardiopulmonary circuit was

composed of a 3/8" non-coated venous line, a Primox reservoir and oxygenator (Sorin, Irvine, CA, USA), a raceway going through the SIII (Sorin, Irvine, CA, USA) as the main arterial pump and a 3/8 inches arterial line going to the aorta. Part of the arterial blood was shifted through the cardioplegia and mixed with crystalloid cardioplegia at a 4:1 ratio. The composition of the cardioplegia is the same as the one that used in our institution and can be found in appendices. The circuit was primed with 1000 mL of lactate, 500 mL of Voluven (Hospira, Chicago, Illinois, ÉU) 5000 UI of heparin, 25 g of mannitol and 15 mL of bicarbonate. After each blood sample, conditions were corrected: if ACT was below 480, 5000 IU of heparin was given each, CO₂ was corrected to be between 35 and 45 mmHg, PaO₂ was maintained between 180 and 300 mmHg. The temperature drifted to 36°C at the beginning of CPB and swine were rewarmed for the last 15 minutes to 37°C. An aortic clamp was applied after 5 minutes of CPB and cardioplegia was given in the aortic root to arrest the heart. Every 5 minutes, 150 mL of cardioplegia at 20°C was given to ensure maintenance of an asystolic state. At 80 minutes, the aortic clamp was removed and the heart restarted. If it did not restart, defibrillation was performed twice at 10 Joules (J), then twice at 20J, twice at 30J and finally twice at 50J. If the heart continues to fibrillate, the animal would be excluded from the study (exclusion rate=0). At 90 minutes, the pig was weaned off bypass, ventilation and isoflurane were restarted and propofol stopped. If mean arterial pressure went below 30 mmHg, phenylephrine was given to increase the mean pressure over 40 mmHg. Normal circulation was reinstated for 60 minutes of reperfusion. After 60 minutes, the lung and heart were excised and put in a 4°C Krebs solution.

Experimental Groups

Control Group

Lungs from normal 12 weeks old swine (40 kg) not submitted to CPB, received the same amount of lethal tranquilizing agent, were excised through a median sternotomy.

Non-Pulsatile Group

Lungs from swine submitted to CPB with aortic clamping and sacrificed after surgery were excised through a median sternotomy.

Pulsatile Group

In the pulsatile group, after heparinisation and before the beginning of cardiopulmonary bypass, a 25 mL intraaortic balloon was inserted through the femoral artery and connected to the CSC 98 console (Datascope, Montvale, NJ). To verify the proper placement of the IABP, the aorta was opened at the end of the operation and direct visualisation of the tip of the IABP between the second and third intercoastal space was confirmed in all experiments. The IABP was started at 80 beats per minute after the aortic clamp was applied. The IABP was stopped upon removal of the aortic clamp. To confirm efficient pulsatile pressure, a difference of at least 20 mmHg between the systolic and diastolic pressure was maintained throughout the procedure.

Hemodynamic Studies

Cardiac Indexes (CI) were measured with the Swan Ganz (Edwards Lifesciences, Irving, CA) catheter, and systemic and pulmonary vascular resistance were calculated.

Biochemical Studies

Blood gases were processed by Montreal Heart Institute Biochemistry laboratory department at baseline, 15, 45 and 75 minutes on bypass, at the end of CPB and at 30 and

60 minutes after CPB. Lactate production and glucose concentrations were measured. Oxygen consumption was calculated. (See appendices)

Pulmonary arteries Harvesting

After sacrifice, heart and lungs were explanted and placed in a 4°C Krebs solution. Pulmonary arteries were dissected free from the adventitial tissue and divided into rings. Secondary branches of 5 mm diameter were harvested and cut to obtain rings of 5 mm length.

Organ Chamber Experiments

All rings were placed in 20 mL organ chambers (Emka technologies Inc, Paris, France) with Krebs solution (see recipe in appendices) heated at 37°C and oxygenated with 95% O₂ and 5% CO₂. Rings were attached to two metal stirreys and the upper one was connected to an isometric transducer which was connected to acquisition software (IOX, 1.700 Emka technologies Inc, Paris, France). Rings were stabilized for 30 minutes. Each preparation was stretched to its active length-tension curve (usually 4 g), as determined by measuring the contraction to potassium chloride (30 mmol/L) at different levels of stretch. Potassium (60 mmol/L) was added to achieve maximum contraction. This value was noted. Baths were washed two times to relax the rings, indomethacin was added (10⁻⁵ mmol/L) to prevent the production of endogenous prostanoids. After 45 minutes, phenylephrine (range 2 x 10⁻⁷ to 3 x 10⁻⁶ mol/L) was added to reach half of the potassium-induced maximal contraction.

Endothelium-dependent Relaxation

Acetylcholine

The NO-mediated relaxation pathway was studied by constructing concentration-response curves to acetylcholine (ACh range 10⁻¹⁰ to 10⁻⁵ mmol/L which binds to M2 receptors

coupled to Gi-proteins) were given to half of the rings to study the NO-mediated relaxation coupled to Gi-protein.

Bradykinin

The NO and EDHF-mediated relaxations were studied by constructing concentration-response curves to bradykinin (BK range 10^{-12} to 10^{-6} mmol/L, which binds to B2 receptors coupled to Gq proteins) to study the relaxation via the B2 receptors.

Endothelium-independent Relaxations

Endothelium independent relaxations were studied with use of sodium nitroprusside (SNP) (10^{-5} mol/L) at the end of the experiment.

Drugs

All drugs were prepared daily. ACh, BK, indomethacin and sodium SNP were obtained from Sigma Chemical Co (Oakville, Ontario, Canada). Phenylephrine was obtained from Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Mich, USA).

Statistical Analysis

All values are expressed as mean \pm SEM. Relaxations are expressed as the percentage of the maximal contraction to PE for each ring. Two-way repeated analysis of the variance (ANOVA) was performed to compare each point of the relaxation curve between the three groups. t-tests were used to compare other hemodynamic values. GraphPad Prism 4 was used to analyse values and perform ANOVA and t-test with 95% confidence intervals. A p-value less than 0,05 was considered statistically significant.

Results

Hemodynamic Data

There were no statistically significant differences between the non-pulsatile and the pulsatile groups in terms of mean arterial pressure, mean pulmonary pressure and cardiac index as shown in Figures 8, 9 and 10.

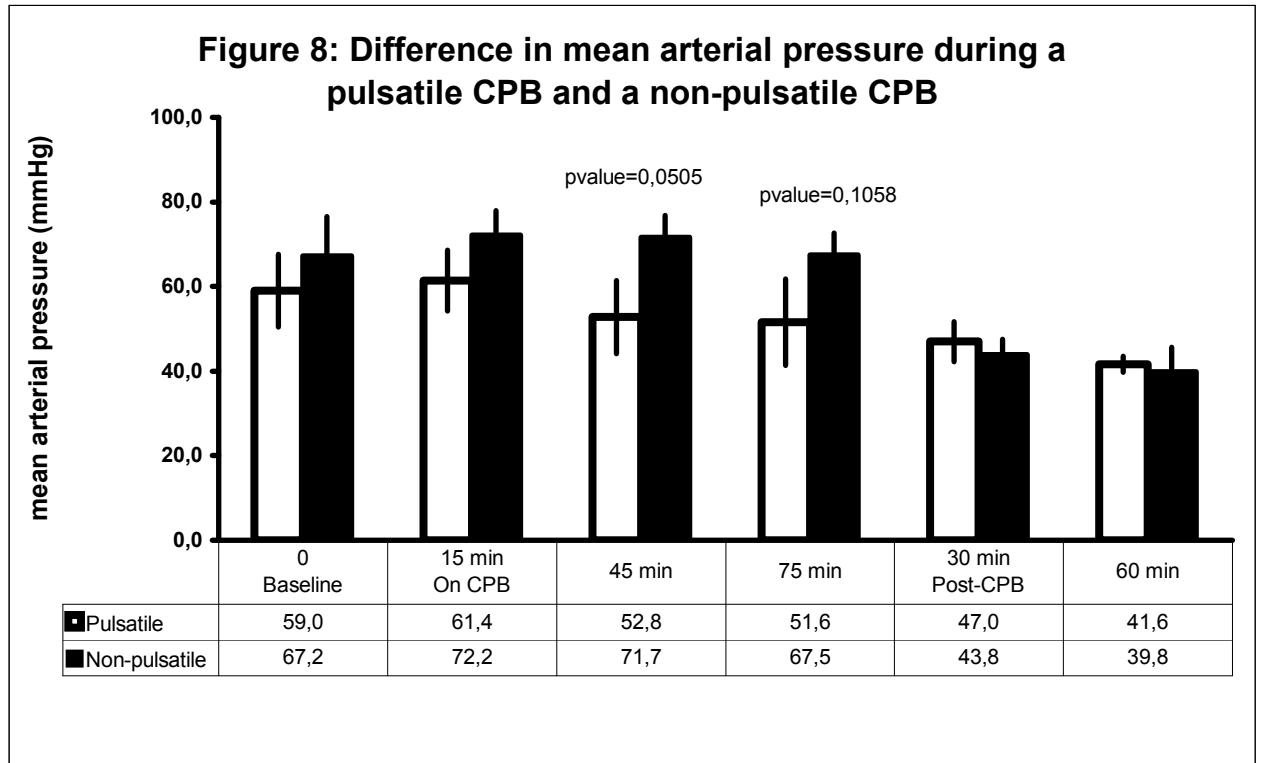


Figure 8 : Histogram showing the difference in mean arterial pressure (mmHg) during a pulsatile CPB and a non-pulsatile CPB. Results are shown as mean \pm SEM * $p < 0,05$ P vs NP

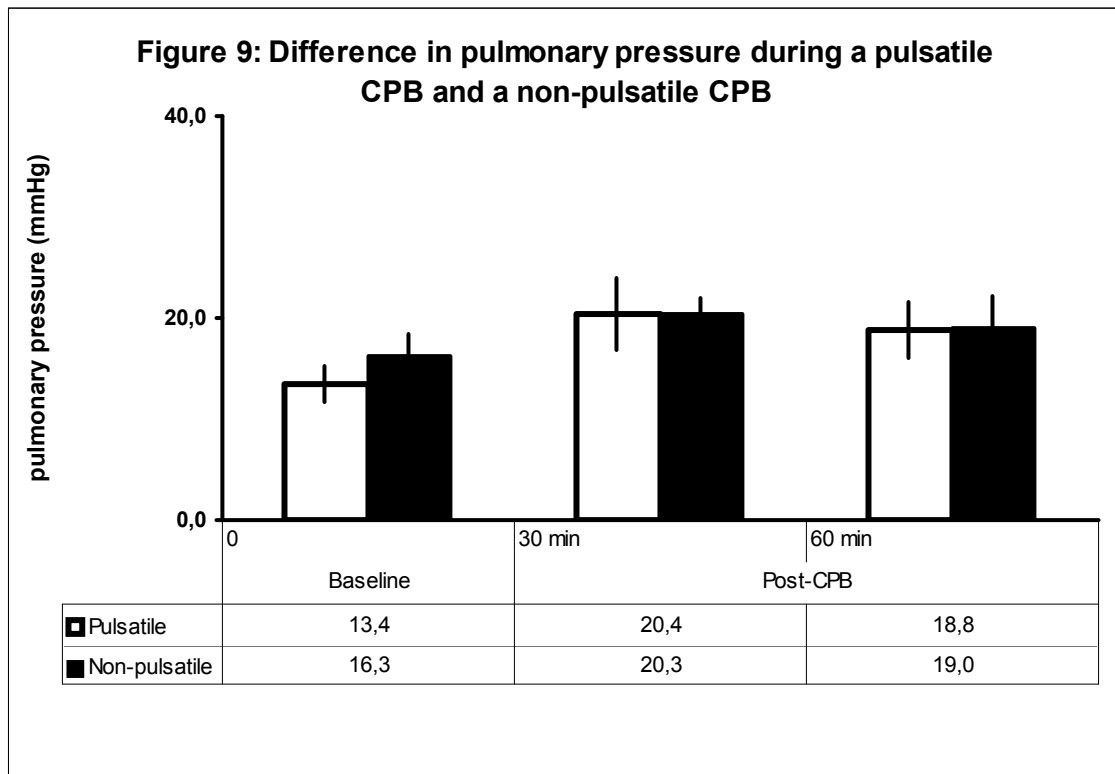


Figure 9 : Histogram showing the difference in pulmonary pressure (mmHg) during a pulsatile CPB and a non-pulsatile CPB. Results are shown as mean \pm SEM * $p < 0,05$ P vs NP

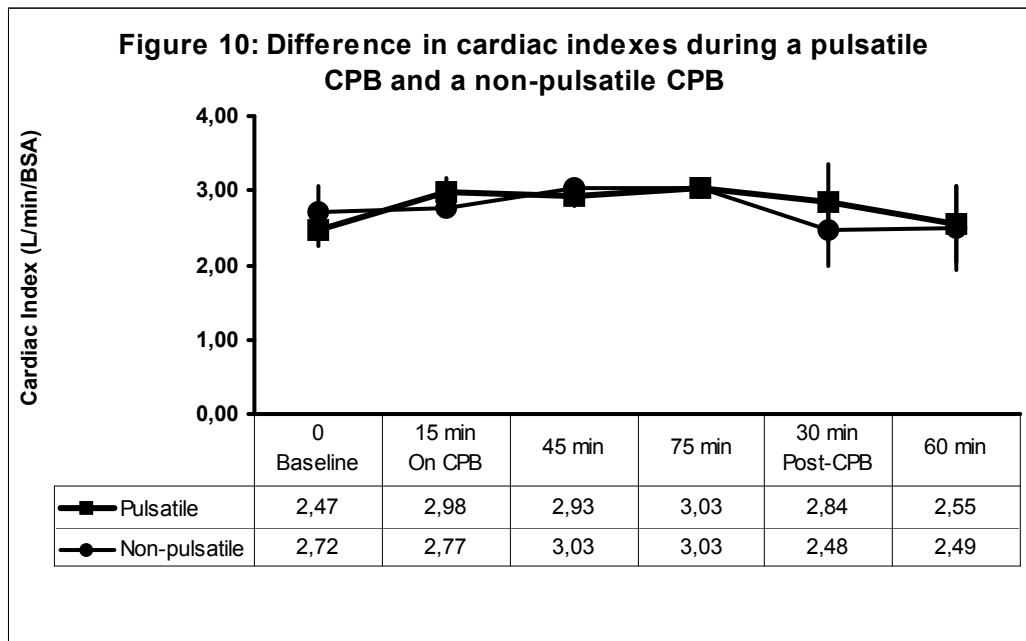


Figure 10 : Graphic showing the difference in cardiac indexes (L/min/BSA) during a pulsatile CPB and a non-pulsatile CPB. Results are shown as mean \pm SEM * $p < 0,05$ P vs NP

Biochemical Data

There were no statistically significant differences between the non-pulsatile and the pulsatile group in terms of lactate production and blood glucose concentration of as presented in Figure 11 and 12. There was a trend toward lower lactate production in the pulsatile group compared to the non-pulsatile group, but it was not statistically significant (p-value = 0,14)

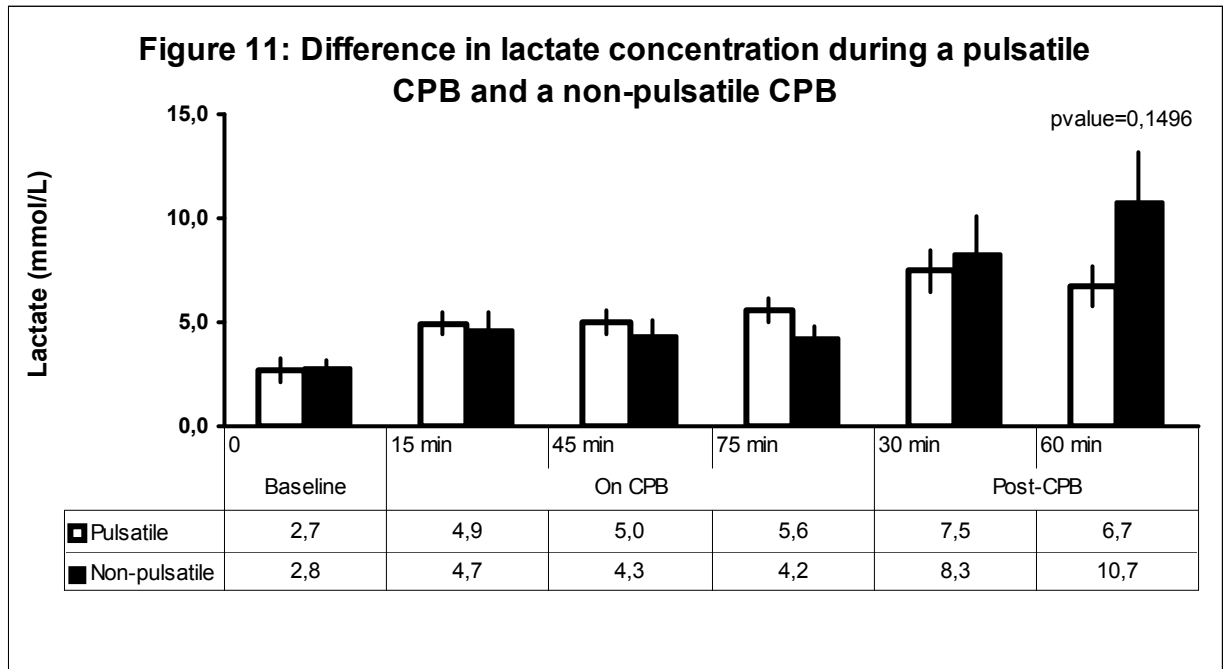


Figure 11 : Histogram showing the difference in lactate concentrations (mmol/L) during a pulsatile CPB and a non-pulsatile CPB. Results are shown as mean \pm SEM * $p < 0,05$ P vs NP

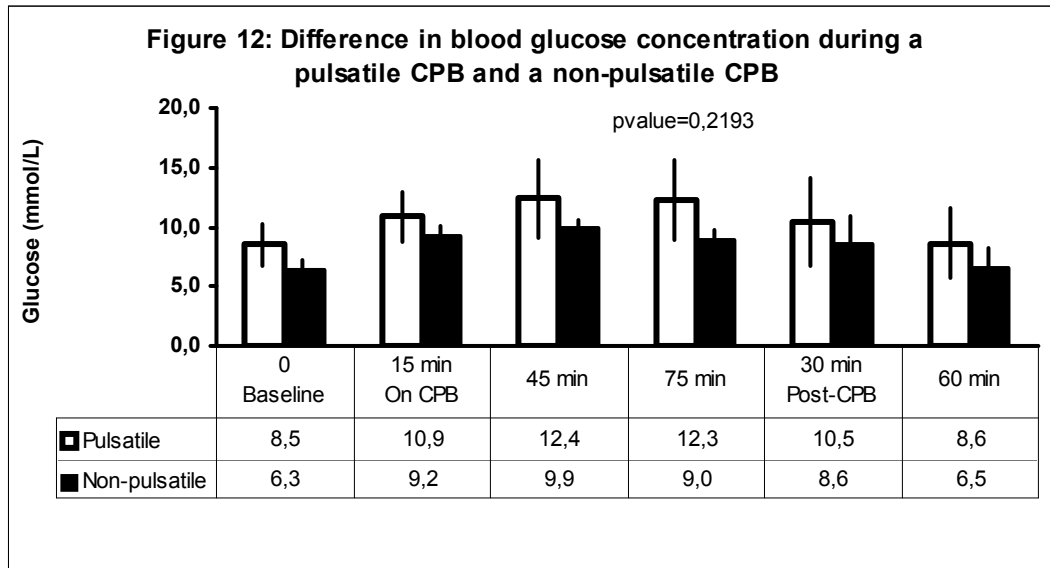


Figure 12 : Histogram showing the difference in blood glucose concentrations (mmol/L) during a pulsatile CPB and a non-pulsatile CPB. Results are shown as mean \pm SEM
 * $p < 0,05$ P vs NP

Vascular Reactivity Studies

Contractions

Pulmonary artery rings contraction to KCl were significantly lower in the acetylcholine non-pulsatile group compared to the acetylcholine pulsatile group, the bradykinin pulsatile group and the bradykinin control group. After further stabilisation, phenylephrine was added to reach a target contraction of 50% of the KCl response. The phenylephrine concentration needed to achieve this was significantly greater in the bradykinin non-pulsatile group compared to the bradykinin and acetylcholine control groups . (Table IV)

TABLE IV. Contraction to KCl (60mmol/L) and dosage of PE for porcine pulmonary arteries after CPB with or without pulsatility.

	P (n=5)		NP (n=6)		Control (n=4)	
	ACh	BK	ACh	BK	ACh	BK
KCl (60mmol/L) (g)	5,9* ± 0,5	6,0* ± 0,6	4,1* ± 0,4	4,6 ± 0,3	4,2 ± 0,3	5,9 ± 0,4
PE (g)	3,07**\$ ± 0,3	3,28**\$ ± 0,3	2,1** ± 0,2	2,37** ± 0,2	2,28 \$ ± 0,6	3,17 ± 0,7
% PE/KCl	52,6 ± 0,7	55,5* ± 1,4	53,2 ± 0,2	51,9* ± 1,4	53,4 ± 0,8	53,8 ± 0,9
Dosage of PE(10 ⁻⁷ mol/L)	11,1 ± 1,6	7,6 ± 0,9	11 ± 1,8	14,3 ± 2,1	4,5 ± 1,1	6,5 ± 1,4

CPB, cardiopulmonary bypass; P, with pulsatile pressure; NP, without pulsatile pressure; ACh, acetylcholine; BK, bradykinin; KCl, chloride potassium; PE, phenylephrine. *P<0,05 between pulsatile and non-pulsatile pressure. **P<0,01 between pulsatile and non-pulsatile pressure. ***P<0,001 between pulsatile and non-pulsatile pressure. \$P<0,05 between control and non-pulsatile pressure. \$\$P<0,01 between control and non-pulsatile pressure. \$\$\$P<0,001 between control and non-pulsatile pressure. &P<0,01 between control and non-pulsatile pressure. &&P<0,001 between control and non-pulsatile pressure. &&&P<0,001 between pulsatile and control. \$P<0,05 between pulsatile and control. \$\$P<0,01 between pulsatile and control. \$\$\$P<0,001 between pulsatile and control.

Endothelium-dependent Relaxations

NO-mediated Relaxation Pathway

There was no statistically significant differences in endothelium-dependent relaxation to ACh from the pulsatile group compared with non-pulsatile group. There was a statistically significant decrease in endothelium-dependent relaxation to ACh in pulmonary artery rings from animals exposed to both pulsatile and non-pulsatile CPB compared to the control group (Figure 13)

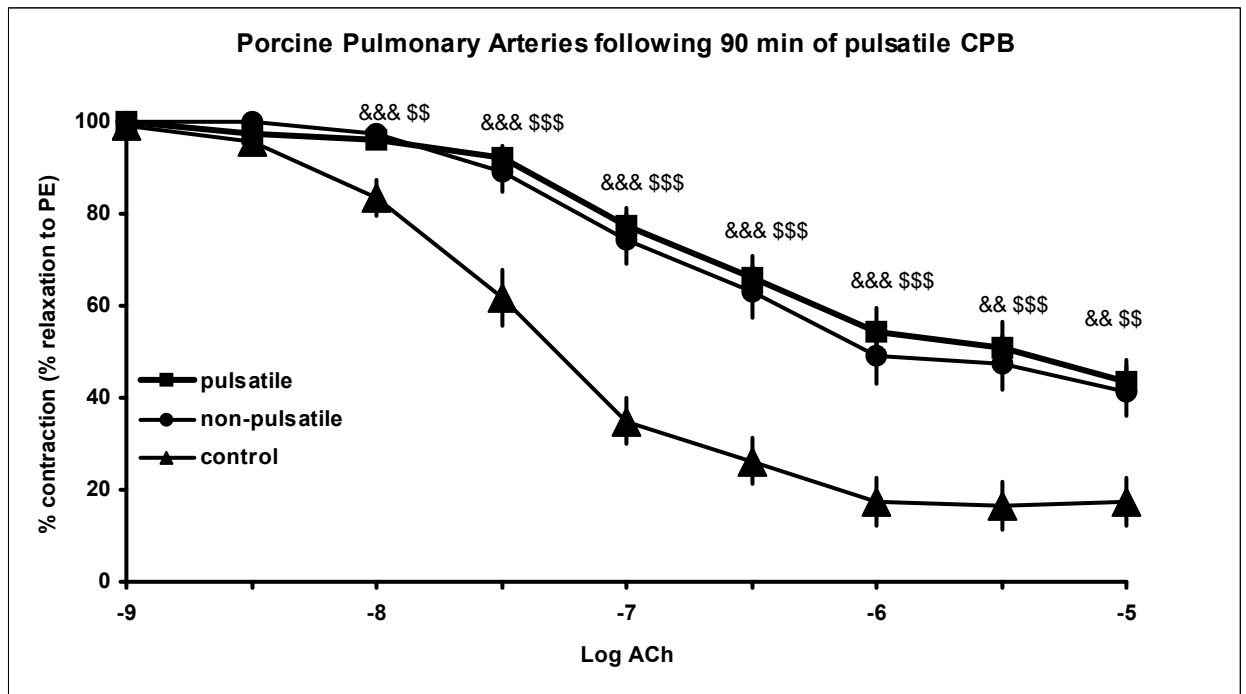


Figure 13 : Rings of porcine pulmonary artery with endothelium comparing acetylcholine-relaxation after CPB (n=31 rings), acetylcholine-relaxation after pulsatile CPB(n=38 rings) and acetylcholine-related for controls(n=24 rings). X-axis, Log acetylcholine (mol/L); Y-axis, tension (percent contraction to phenylephrine) ; PE, phenylephrine. Data are express as mean \pm SEM. *P<0,05 between pulsatile and non-pulsatile pressure. **P<0,01 between pulsatile and non-pulsatile pressure. ***P<0,001 between pulsatile and non-pulsatile pressure. &P<0,05 between control and non-pulsatile pressure. &&P<0,01 between control and non-pulsatile pressure. &&&P<0,001 between control and non-pulsatile pressure. \$P<0,05 between pulsatile and control. \$\$P<0,01 between pulsatile and control. \$\$\$P<0,001 between pulsatile and control.

Endothelium-dependent EDHF Mediated Pathway

There was a statistically significant decrease in endothelium-dependent relaxations to BK in rings from the non-pulsatile group compared with the pulsatile and control groups

(Figure 14). There was no statistically significant differences in relaxations in rings from the pulsatile CPB group compared to the control group.

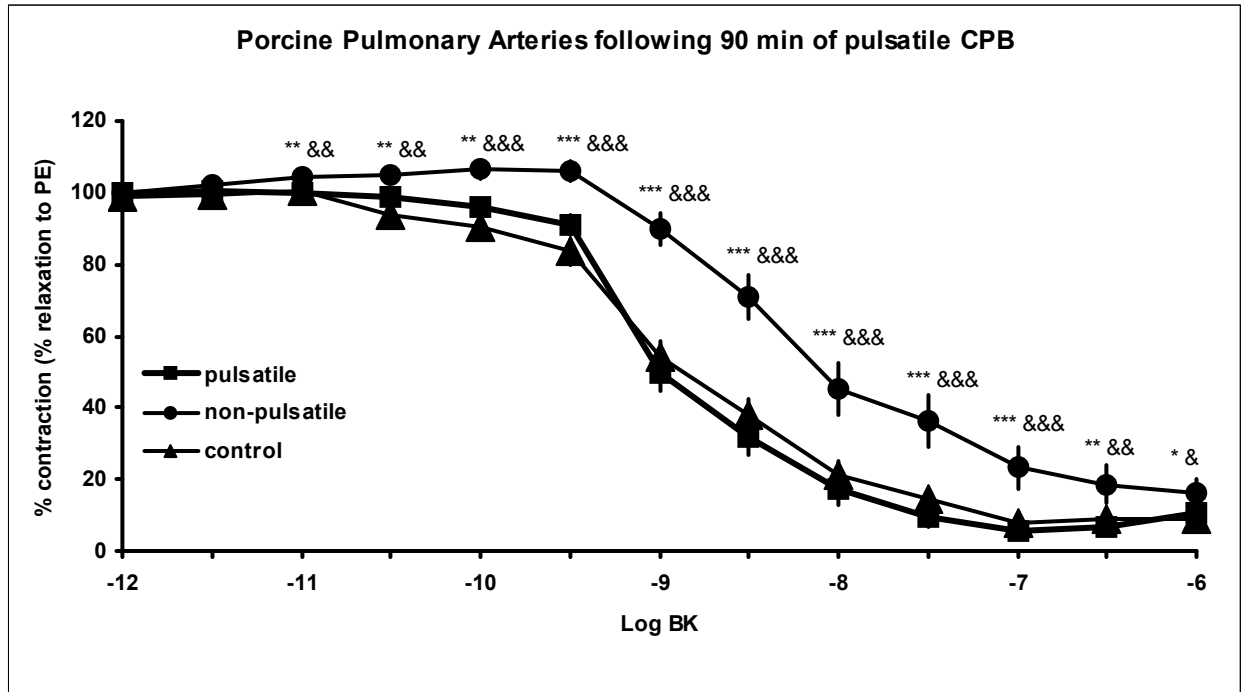


Figure 14 : Rings of porcine pulmonary with endothelium comparing bradykinin-relaxation after CPB(n=30 rings), bradykinin-relaxation after pulsatile CPB (n=31 rings) or bradykinin-relaxation for controls(n=25 rings). X-axis, Log bradykinin (mol/L); Y-axis, tension (percent contraction to phenylephrine) ; PE, phenylephrine. Data are express as mean \pm SEM. *P<0,05 between pulsatile and non-pulsatile pressure. **P<0,01 between pulsatile and non-pulsatile pressure. ***P<0,001 between pulsatile and non-pulsatile pressure. &P<0,05 between control and non-pulsatile pressure. &&P<0,01 between control and non-pulsatile pressure. &&&P<0,001 between control and non-pulsatile pressure. \$P<0,05 between pulsatile and control. \$\$P<0,01 between pulsatile and control. \$\$\$P<0,001 between pulsatile and control.

Endothelium-independent Relaxations

No statistically significant differences in endothelium-independent relaxations to the NO donor SNP were observed in pulmonary arteries rings in all groups (data not shown).

Discussion

The aim of this study was to compare the effects of pulsatile CPB on the endothelial dysfunction of pulmonary arteries induced by CPB. The major findings of the present study are that: (1) Non-pulsatile CPB with aortic clamping and reperfusion induces a decrease in endothelium-dependent relaxation to ACh (receptor coupled to Gi-proteins) and to BK (receptor coupled to Gq-proteins) compatible with the presence of an endothelial dysfunction; (2) Pulsatile perfusion with an IABP preserves endothelium-dependent relaxations to BK observed after 60 minutes of reperfusion; (3) Pulsatile CPB did not significantly affect hemodynamic and oxygenation parameters in this model under the current experimental conditions.

Hemodynamic Studies

Mean arterial pressures and pulmonary arterial pressures were not significantly different. In the present study, SVR was not significantly influenced by the pulsatile perfusion although some studies have shown a positive effect. [140] No vasopressors were used in our model. Since pulsatile pressure increases perfusion of the microcirculation with the, lesser amounts of vasopressor drugs may be needed to achieve the same level of systemic arterial pressure. CI at the end of the CPB run did not differ between animals exposed to pulsatile or non-pulsatile CPB which could be due to use of healthy subjects and a short period of CPB.

Biochemical Studies

The use of pulsatile CPB has been reported to decrease lactate production [140, 141]. In these experiments there was a statistical trend towards a decreased lactate production with use of pulsatile CPB which may reflect improved overall organ perfusion. This beneficial

effect would be in line with the theoretical advantage of pulsatility through an increased blood flow through the microcirculation. In both groups, blood glucose concentrations increased during the CPB and decreased afterwards. In the pulsatile group, values were approximately 2mmol/L higher at all time points from the beginning of the operation until the end. Lactate levels over time were not statistically different (p-value = 0,14).

Vascular Reactivity Studies

Contractions

Non pulsatile CPB was associated with significantly decreased amplitudes of contractions to KCl in comparison to controls and Pulsatile CPB. This may be the consequence of an increased NO bioavailability or the release of different cytokines with vasodilatory properties produced during the inflammatory response to CPB. Rings from animals exposed to pulsatile CPB required significantly more PE to reach half of the KCl induced maximal contraction in comparison to controls rings and non-pulsatile CPB rings. This could also be the consequence of a greater effects of vasodilatory products released during the experiment or to greater bioavailability of endothelial NO with better preservation of the endothelial function observed with pulsatile CPB.

Endothelium-dependent Relaxations

NO-mediated Relaxation Pathway

As previously reported, the use of nonpulsatile CPB followed by 60 minutes of reperfusion in this model is associated with significant decreases in endothelium-dependent relaxations to ACh and BK in second degree pulmonary arterial rings, attesting to the presence of an endothelial dysfunction. Since no significant differences in endothelium-independent

relaxations to the exogenous NO donor SNP were observed, this suggests that the endothelial dysfunction is due to functional alterations of the signaling transduction pathway in the endothelium. Gagnon et al. have described that the pulmonary endothelium reperfusion damage after CPB causes a decreased in acetylcholine induced relaxations for the CPB group, with a lesser decrease in bradykinin induced relaxation. [142] In that previous study from our laboratory, aortic cross clamping was not used and the pulmonary artery flow was unimpeded so that, under these conditions, some amount of flow may still have reached the lungs through the pulmonary circulation.

The alterations of endothelium-dependent vasodilatation described in the pulmonary arteries following CPB have been previously documented. These alterations in endothelial cell signaling pathway preferentially involve Gi protein-mediated relaxations as seen by the rightward shift in the concentration-response curve to ACh, an agonist that binds to M₂ receptors on the surface of the endothelial cells, which are coupled to Gi-proteins. The greater susceptibility of Gi-protein mediated relaxations to endothelial insults have been reported in numerous publications while BK is a more robust agonist by inducing relaxation through both NO and EDHF mediated pathways [143-145].

Pulmonary blood flow through the pulmonary circulation exposes bradykinin to its catabolism site. Variations in this blood flow may influence the amount of bradykinin that is degraded. On the other hand, different pro-inflammatory stimuli may influence the amount of bradykinin produced.

During CPB, the inflammatory response causes an increase in BK release. [146] During pulsatile perfusion, there is an increased pulmonary perfusion as compared to non pulsatile because of an increase in bronchial flow [147, 148]. Pulsatile perfusion is associated with a

decreased BK concentration because BK is degraded in the lungs. High BK concentrations lead to a ligand-induced desensitization of BK receptors. [149] Since pulsatile perfusion is associated with a lower BK concentrations and an increased sensitivity to BK, the endothelium of pulmonary arteries may be more reactive to bradykinin when pulsatile perfusion is used. Relaxation to BK is an endothelium dependent reaction induced by the stimulation of receptors coupled to Gq proteins. If there is lesser production of BK during pulsatile CPB, there may be greater bioavailability of these vasodilatory products and better preservation of endothelium-dependent relaxations especially considering that B2 receptors are redistributed and sequestered inside calveolae after prolonged exposure to bradykinin. [150]

EDHF Mediated Pathway

EDHF is a diffuse factor different from NO that causes endothelium-dependent relaxations by hyperpolarization of smooth muscle cells mediated by an increased movement of K⁺ ions through calcium-dependent potassium channels. EDHF might become up-regulated under conditions of impairment of the NO/cGMP pathway and serve as a backup mechanism to maintain endothelium-dependent vasodilator function under conditions of impaired NO release. [144, 145]

Endothelium-dependent relaxations to BK, which occurs through binding to B₂ receptors coupled to Gq proteins, were reduced in the non pulsatile CPB group, as shown by the rightward shift in the concentration-response curve to BK but rings from animals exposed to pulsatile CPB show relaxations similar to control rings.

Following exposure to pulsatile CPB, EDHF release induced by bradykinin may be better preserved accounting for these differential results. preservation of endothelial function through a better EDHF function when pulsatile CPB is used may also occur.

Endothelium-independent Relaxations

In the present study, no significant differences in endothelium-independent relaxations to the exogenous NO donor SNP were observed, suggesting that the cause of endothelial dysfunction is not due to alterations of vascular smooth muscle cell integrity or to a decreased sensitivity of vascular smooth muscle cells to the NO donor, but is attributed to a functional alteration of the signaling transduction mechanisms of endothelial cells.

Clinical Implications

Despite a relatively low prevalence, postoperative pulmonary complications remain one of the most frequent events after cardiac surgery requiring the use of CPB. Various degrees of pulmonary endothelial dysfunction may occur and contribute to pulmonary arterial hypertension increasing right ventricular afterload which may trigger right heart failure which carries a dismal prognosis after heart surgery. This present study provides evidence to support use of pulsatility during CPB. Should patients coming to operating theatre with prior insertion of an intra aortic balloon pump, have it turned off or kept on while on bypass? Hosmane provides evidence that it should be maintained in the internal mode at a frequency of 80 bpm. Compared to the non-pulsatile group, the IABP induced pulsatile group showed improved perfusion organs, better lung function in chronic obstructive pulmonary patients with improvement of the coagulation system and evidence of lower levels of endothelial activation[151]. Pulsatile perfusion may especially improve outcomes

in elderly patients. In patients older than 75 years old, IABP can be an added value by decreasing myocardial ischemia before surgery [152] but also by stunting the whole body inflammatory response to cardiopulmonary bypass. [139] Thirdly, recovery of patients may be accelerated after CPB. [153] A clinical score has been designed to predict situations when use of an IABP would be beneficial. [154]

Limitations

This study was performed on a limited number of healthy, young swine. More subjects may have revealed some trends observed in the present study such as lactate production. The use of pulmonary arteries from healthy subjects may modify the results and prevent identification of more marked endothelial dysfunction. Moreover, experiments in young animals may limit the effect of pulsatility created by the IABP [86] as the aorta is more flexible and compliant in the young with consequent absorption of the pulsatile energy by the large arteries with minimal propagation to the capillary beds of end organs. [155] A few signaling pathways were studied in these experiments. Further studies could focus on other pathways and explain in more details how pulsatility better preserves the pulmonary endothelium. The vascular reactivity of systemic arterial beds was not studied in the current experiments and the effects of pulsatile CPB may have additional benefits in preventing acute kidney injury and preserving brain function following CPB. Another limitation relates to difference between clinical practice and the protocol used in the laboratory. Contrary to the the clinical setting, heparinisation was not reversed with protamine and vasoactive medications were not used. Since protamine is associated with 4 reactions: (1) Hypotension from histamine release from mast cells in contact with the basic molecule protamine; (2) Anaphylactic reaction from an hypersensitivity to a specific substance; (3)

Pulmonary vasoconstriction caused by heparin-protamine complexes; (4) Thrombocytopenia caused by activation of thrombin receptors on platelets by protamine, reversal of heparin may have compounded the pulmonary vasoreactivity alterations that were observed in the present study. Greater alterations could have occurred by prolonging the CPB period or the post-CPB reperfusion period prior to sacrifice. Further studies, in high risk patients such as those with COPD, pulmonary hypertension or right ventricular dysfunction could shed light on how pulsatility influences the biochemical parameters during CPB.

Conclusion

Non pulsatile CPB causes a pulmonary endothelial dysfunction. The inflammatory response associated with CPB and reperfusion of the pulmonary arterial tree impairs endothelium dependent relaxations, which can contribute to the occurrence of pulmonary complications and right ventricular failure. Pulsatile CPB using an IABP to create pulsatile pressure better preserves the pulmonary endothelial function mediated by Gq proteins since the results of bradykinin-induced relaxations are significantly better in the pulsatile group. Pulsatile perfusion may benefit patients presenting to the OR by providing an additional pulmonary protection. During CPB, lungs are affected among other by 1) lung ischemia, 2) inflammation, cytokines and bradykinin. Pulsatile perfusion increase blood flow through the bronchial arteries and thus decreases lung ischemia. This technique may also contribute to decreasing cytokines and bradykinin production. Clinical studies should focus on these two beneficial effects. No adverse effects of continued use of the IABP during CPB were identified, for this reason continuing balloon counterpulsation during CPB in patients presenting for surgery with an IABP is recommended on this basis.

Acknowledgements

We thank Stephanie Blanchet and Marie-Pierre Mathieu for technical assistance

References

1. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA: Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002; 121: 1269-77
2. Carvalho EM, Gabriel EA, Salerno TA: Pulmonary protection during cardiac surgery: systematic literature review. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16: 503-7
3. Picone AL, Lutz CJ, Finck C, Carney D, Gatto LA, Paskanik A, Searles B, Snyder K, Nieman G: Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 978-85
4. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-92
5. Lamarche Y, Gagnon J, Malo O, Blaise G, Carrier M, Perrault LP: Ventilation prevents pulmonary endothelial dysfunction and improves oxygenation after cardiopulmonary bypass without aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 554-63
6. Eppinger MJ, Ward PA, Jones ML, Bolling SF, Deeb GM: Disparate effects of nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1169-75; discussion 1176
7. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP: A practical approach to cardiac anesthesia, 4th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008
8. Gravlee GP: Cardiopulmonary bypass : principles and practice, 3rd Edition. Philadelphia, PA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008
9. Chen YF, Oparil S: Endothelial dysfunction in the pulmonary vascular bed. *Am J Med Sci* 2000; 320: 223-32
10. Fleming I, Busse R: Tyrosine phosphorylation and bradykinin-induced signaling in endothelial cells. *Am J Cardiol* 1997; 80: 102A-109A
11. Moncada S, Higgs EA: Nitric oxide and the vascular endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006: 213-54
12. Kamiyashiki S, Hashimoto K: [Superior results of ketone body ratio in pulsatile normothermic cardiopulmonary bypass; comparison with non-pulsatile cardiopulmonary bypass]. *Kyobu Geka* 2003; 56: 365-70
13. Onorati F, Presta P, Fuiano G, Mastroberto P, Comi N, Pezzo F, Tozzo C, Renzulli A: A randomized trial of pulsatile perfusion using an intra-aortic balloon pump versus nonpulsatile perfusion on short-term changes in kidney function during cardiopulmonary bypass during myocardial reperfusion. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 229-38
14. Onorati F, Santarpino G, Tangredi G, Palmieri G, Rubino AS, Foti D, Gulletta E, Renzulli A: Intra-aortic balloon pump induced pulsatile perfusion reduces

endothelial activation and inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 1012-9; discussion 1019

15. Onorati F, Santarpino G, Presta P, Caroleo S, Abdalla K, Santangelo E, Gulletta E, Fuiano G, Costanzo FS, Renzulli A: Pulsatile perfusion with intra-aortic balloon pumping ameliorates whole body response to cardiopulmonary bypass in the elderly. *Crit Care Med* 2009; 37: 902-11

16. Onorati F, Santarpino G, Rubino AS, Caroleo S, Dardano A, Scalas C, Gulletta E, Santangelo E, Renzulli A: Body perfusion during adult cardiopulmonary bypass is improved by pulsatile flow with intra-aortic balloon pump. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 50-61

17. Ji B, Undar A: An evaluation of the benefits of pulsatile versus nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass procedures in pediatric and adult cardiac patients. *ASAIO J* 2006; 52: 357-61

18. Undar A: Benefits of pulsatile flow during and after cardiopulmonary bypass procedures. *Artif Organs* 2005; 29: 688-90

19. Hashimoto N, Takeyoshi I, Tsutsumi H, Sunose Y, Tokumine M, Totsuka O, Ohwada S, Yokoe T, Matsumoto K, Morishita Y: Effects of a bradykinin B(2) receptor antagonist, FR173657, on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1022-9

20. Cugno M, Nussberger J, Biglioli P, Alamanni F, Coppola R, Agostoni A: Increase of bradykinin in plasma of patients undergoing cardiopulmonary bypass: the importance of lung exclusion. *Chest* 2001; 120: 1776-82

21. Campbell DJ: The kallikrein-kinin system in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1060-5

22. Hosmane SR, Dawson AG: In patients coming to theatre with an intra aortic balloon pump, is it better to turn it off or keep it on while on bypass? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; 11: 314-21

23. Alkan T, Akcevin A, Undar A, Turkoglu H, Paker T, Aytac A: Benefits of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric open heart surgery. *ASAIO J* 2007; 53: 651-4

24. Alkan T, Akcevin A, Undar A, Turkoglu H, Paker T, Aytac A: Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion on vital organ recovery in pediatric heart surgery: a pilot clinical study. *ASAIO J* 2006; 52: 530-5

25. Haines N, Wang S, Undar A, Alkan T, Akcevin A: Clinical outcomes of pulsatile and non-pulsatile mode of perfusion. *J Extra Corpor Technol* 2009; 41: P26-9

26. Dyub AM, Whitlock RP, Abouzahr LL, Cina CS: Preoperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2008; 23: 79-86

27. Parissis H, Leotsinidis M, Akbar MT, Apostolakis E, Dougenis D: The need for intra aortic balloon pump support following open heart surgery: risk analysis and outcome. *J Cardiothorac Surg*; 5: 20

28. Miceli A, Duggan SM, Capoun R, Romeo F, Caputo M, Angelini GD: A clinical score to predict the need for intraaortic balloon pump in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*; 90: 522-6

29. Kirkham FJ: Recognition and prevention of neurological complications in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 331-45

30. Osborne-Pellegrin M, Labat C, Mercier N, Challande P, Lacolley P: Changes in aortic stiffness related to elastic fiber network anomalies in the Brown Norway rat during maturation and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 299: H144-52

Appendice

Composition of cardioplegia solution

Ringer's lactate (417 mL)

Mannitol (12.5 g)

Potassium chloride (KCl) (25 mL)

Xylocaine (2 mL)

Sodium bicarbonate (1mL)

Magnesium (2.5 g)

Heparin (4000U)

Composition of Krebs solution

27.652 g NaCl

1.4 g KCl

1.468 g CaCl₂

1.184 g MgSO₄

0,652 g KH₂PO₄

8.4 g NaHCO₃

38.7 mg EDTA

8 g Dextrose

In 4 L of deionised water total

6.0 Discussion.

Le but de cette étude était de comparer les effets de la CEC pulsatile sur la dysfonction endothéliales des artères pulmonaires induite par la CEC.

La CEC non-pulsatile avec clampage aortique suivi d'une reperfusion induit une diminution de la relaxation à endothélium-dépendante médié par l'ACh (récepteur couplé aux protéines Gi) et par la BK (récepteur couplé aux protéines Gq), ce qui concorde avec la présence de dysfonction endothéliale.

La perfusion pulsatile avec un BIA préserve d'avantage la relaxation endothélium-dépendante à la BK, observé suite à 60 minutes de reperfusion

La pression pulsatile n'affecte pas significativement les valeurs hémodynamiques dans ce modèle en utilisant les conditions de cette étude.

6.1 Étude des valeurs hémodynamiques

Les pressions artérielles moyennes et pulmonaires ne sont pas significativement différentes. Contrairement à ce que Undar et al. ont observé, la pression artérielle moyenne (mAP) n'est pas significativement influencée par l'utilisation de la pression pulsatile dans cette étude [140] Ceci s'explique par l'absence de l'utilisation de médicaments vasopresseurs dans la présente étude. L'index cardiaque à la fin des expérimentations n'est pas amélioré par la pression pulsatile en comparaison avec les animaux qui ont été exposés à la pression non-pulsatile. Cela peut s'expliquer par l'augmentation de l'inflammation qui augmente temporairement le CI. D'autre part, la pulsatilité n'affecte pas directement le cœur puisque la pulsatilité est produite en aval de la pince qui sépare le cœur de la circulation systémique.

6.2 Étude des valeurs biochimiques

Il a été rapporté dans la littérature que l'utilisation de la CEC pulsatile diminuait la production de lactate [141]. Dans la présente étude, nous avons observé une tendance pour la diminution du lactate sanguin lors de l'utilisation de la pulsatilité (pvalue=0,14). D'autres porcs n'ont pas été ajoutés dans l'étude puisque l'évaluation du lactate n'était pas l'objectif de cette étude et que le groupe de Dapper avait déjà démontré cet effet. La diminution de la concentration de lactate reflète une meilleure perfusion des organes. Ceci est en accord avec l'avantage théorique de la pression pulsatile qui mentionne que cette technique est associée à un plus grand flot au niveau de la microcirculation. Les deux groupes démontrent une augmentation des glycémies durant la CEC ce qui est conforme à la littérature qui décrit que la CEC favorise à la fois une diminution de la production d'insuline et une augmentation de la résistance à l'insuline.

6.3 Étude des réactivités vasculaires.

6.3.1 Contractions

La CEC non-pulsatile est associée avec une diminution de l'amplitude des contractions au KCl en comparaison avec les contrôles et les CEC pulsatiles. Ceci est probablement la conséquence d'une augmentation de la biodisponibilité du NO ou de la présence de différentes cytokines avec des propriétés vasodilatatrices produites en réponse à la CEC. Les anneaux du groupe CEC pulsatile ont significativement eu besoin de plus de PE pour atteindre la moitié de l'amplitude réalisée lors de l'exposition au KCl en comparaison avec

les anneaux du groupe contrôle et du groupe non-pulsatile. Ces résultats sont probablement aussi causés par les produits vasodilatatoires relâchés en grande quantité lors de la CEC ou par une biodisponibilité plus grande du NO endothélial grâce à la meilleure préservation de la fonction endothéliale observé lors de la CEC pulsatile.

6.3.2 Étude de la voie médiée par le NO

L'utilisation de la CEC non-pulsatile suivi de 60 minutes de reperfusion est associé a une diminution statistiquement significative de la relaxation dépendante de l'endothélium à l'ACh et à la BK dans les anneaux des artères secondaires pulmonaires, ce qui confirme la présence de dysfonction endothéliale. Puisqu'il n'y a aucune différence significative pour la relaxation indépendante à l'endothélium, c'est-à-dire lorsque les artère pulmonaires sont exposées à un donneur exogène de NO, le SNP, cela suggère que la dysfonction endothéliale est causée par une altération des voies de signalisation endothéliales. Gagnon et al. ont décrit que l'endothélium pulmonaire exposé à la CEC subissait des dommages de reperfusion principalement via la voie de signalisation associé à l'ACh, mais pas par la voie de la BK. [142] Dans l'étude précédente de Gagnon réalisée dans notre laboratoire, l'aorte ascendante n'a pas été clampée et le flot pulmonaire n'a pas été interrompu, ce qui a permis à une partie du sang veineux de passer vers les poumons.

L'altération de la vasodilatation dépendante à l'endothélium décrite dans les artères pulmonaires suite à une CEC a été documenté.[60, 61, 145, 156] Ces altérations dans les voies de signalisation des cellules endothéliales impliquent surtout la relaxation médié par la protéine Gi, démontré par le déplacement vers la droite de la courbe de réponse-concentration à l'ACh, un agoniste qui se lie au récepteurs M₂ à la surface des cellules

endothéliales, qui sont couplés aux protéines Gi. La plus grande susceptibilité de la relaxation médié par les protéines Gi à été rapporté dans plusieurs rapports [144, 145], alors que l'agoniste BK induit une vasodilatation plus robuste face aux insultes de la CEC parce qu'il induit une relaxation médié par deux voies de signalisation: le NO et l'EDHF.

Le flot pulmonaire expose la BK à son site de catabolisme. Lors de la CEC pulsatile, une plus grande quantité de sang passe par les artères bronchiques et pourrait influencer la quantité de BK dégradée.[147, 148] De plus, différents stimuli pro-inflammatoires peuvent aussi influencer la quantité de BK produite. Durant la CEC, la réponse inflammatoire cause une augmentation de la relâche de BK.

Durant la CEC non-pulsatile, la réponse inflammatoire cause une augmentation de la production de BK. Durant la CEC pulsatile, il y a une augmentation du flot bronchique en comparaison avec la CEC non-pulsatile [147, 148]. La perfusion pulsatile est associé à une concentration de bradykinine diminué puisque cette dernière est dégradé dans les poumons. De hautes concentration de BK mènent à une désensibilisation induite par le ligand au niveau des récepteurs de BK. Les récepteurs B₂ son redistribués et séquestrés dans des calvéoles après des exposition prolongées à la BK [149, 150]. Puisque la perfusion pulsatile est associé à des concentrations de BK inférieures elle est aussi associé à une désensibilisation inférieure des récepteurs à la BK ce qui correspond à une meilleure sensibilité des récepteurs à la bradykinine. De plus, la voie de signalisation de la BK implique les protéines Gq. Puisque cette voie est moins utilisée durant la CEC pulsatile, il en résulte en une augmentation de la biodisponibilité de ces produits vasodilatatoires et une meilleure préservation des relaxations dépendantes de l'endothélium.

6.3.3 Étude de la voie EDHF

L'EDHF est un facteur différent du NO qui cause la relaxation dépendante de l'endothélium en hyperpolarisant les CML. L'EDHF peut devenir une voie importante lorsque la voie médiée par le NO est affectée. L'EDHF associé à la BK joue aussi un rôle dans la relaxation des artères pulmonaires. Le EDHF diminue le calcium intracellulaire dans les CML, ce qui rend les CML moins réactives au NO suite à la CEC. Cette observation pourrait être associée à une meilleure préservation de la voie EDHF dans les cellules endothéliales lors de la CEC pulsatile.

La relaxation dépendante à l'endothélium médié par la BK (la BK se lie à son récepteur B₂ couplé aux protéines Gq) à été réduite dans le groupe CEC non-pulsatile, tel que démontré par le déplacement vers la droite de la courbe de réponse-concentration à la BK. Cependant, les anneaux des animaux exposés à une CEC pulsatile démontrent des résultats similaires aux anneaux contrôles.

Suite à la CEC pulsatile, la relâche d'EDHF induite par la BK pourrait être mieux préservée que lorsque la CEC non-pulsatile est utilisée.

6.3.4 Étude de la relaxation indépendante de l'endothélium

Dans cette étude, aucune différence significative de la relaxation indépendante de l'endothélium n'a été détectée. Cette relaxation a été étudiée grâce à une dose de SNP. Cela suggère que la cause de la dysfonction endothéliale n'est pas reliée à une altération de l'intégrité des CML ou une diminution de la sensibilité des CML au NO. Cela suggère plutôt une altération dans les voies de signalisations des cellules endothéliales

6.4 Implications cliniques.

Même si les complications pulmonaires sévères sont rares, la dysfonction endothéliale pulmonaire est une des complications les plus fréquente suite à une chirurgie cardiaque. L'hypertension pulmonaire augmente le travail du coeur droit et peut induire une défaillance du cœur droit, ce qui amène un mauvais pronostic après la chirurgie cardiaque et une sortie de CEC difficile. La perfusion pulsatile permet chez certains patients qui doivent subir une chirurgie cardiaque de subir moins d'effets néfastes associés à la perfusion extracorporelle. Hosmane et al. présentent des faits qui supportent que les patients se présentant pour une chirurgie cardiaque avec un BIA déjà en place devraient bénéficier de la pression pulsatile en maintenant le BIA fonctionnel à une fréquence de 80 bpm.[151] Le groupe ayant reçu la pression pulsatile bénéficie d'une meilleure perfusion des organes, d'une meilleure fonction pulmonaire dans le groupe MPOC, d'une meilleure coagulation et d'une meilleure fonction endothéliale[152]. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'insertion pré-opératoire d'un BIA peut être une technique intéressante. Premièrement, le BIA diminue l'ischémie avant l'opération.[152] Deuxièmement, la pression pulsatile induite par un BIA diminue la réponse inflammatoire lors de la CEC.[139] Troisièmement, le BIA permet une récupération plus rapide pendant la période post-opératoire.[153] Il est possible d'évaluer les patients avant l'opération et de prévoir grâce à un score si l'insertion pré-opératoire d'un BIA est bénéfique en tenant compte des risques de complications associés au BIA. [154]

La littérature concernant la pression pulsatile durant la CEC démontre ses effets protecteurs sur les autres organes tel le cerveau, les reins, et le système gastro-intestinal. Les effets bénéfiques sont nombreux et plusieurs études ont démontré des avantages (voir introduction). L'utilisation d'un BIA pour créer la pression pulsatile est la technique la plus

étudiée au cours des dix dernières années et il a été démontré qu'elle était efficace. [139, 152, 157, 158]

6.5 Limites.

Cette étude a été réalisée sur un nombre limité de jeunes porcs sains. Un nombre plus élevé de sujets ou des CEC d'une plus longue durée auraient pu permettre de mesurer la signification clinique de certaines tendances observées telle que la production de lactate. L'évaluation d'artères pulmonaires provenant de sujets sains peut avoir modifié certains résultats et avoir prévenue l'apparition d'une dysfonction endothéliale plus prononcée. Le fait d'avoir étudié des animaux jeunes a pu limiter l'observation de l'effet de la perfusion pulsée puisque l'aorte de jeunes animaux présente d'emblée une plus grande élasticité. Conséquemment, la pulsatilité peut être atténuée au niveau capillaire parce que ses effets auront été préalablement absorbés par les plus grosses artères. Toutes les voies métaboliques n'ont pu être étudiées lors de cette expérimentation. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer davantage par exemple, la voie bêta-adrénergique et d'apporter plus de précision sur l'impact de la perfusion pulsatile sur l'endothélium pulmonaire. La réactivité vasculaire des lits d'artères systémiques n'ont pas été étudiées dans la présente étude. La perfusion pulsatile a peut-être des effets bénéfiques sur la prévention de l'apparition de l'insuffisance rénale. D'autre part, les effets de la CEC pulsatile sur le cerveau n'a pas été étudié dans cette étude. Les tissus cérébraux prélevés seront étudiés dans une étude subséquente. Une autre limite réside dans le fait que cette étude a été réalisée en laboratoire et non en pratique clinique. En clinique, l'héparinisation est renversée avec de la protamine et des médicaments vasoactifs sont administrés, ce qui n'a pas été le cas dans cette étude. La protamine est responsable de 4 réactions: (1) Hypotension suite à une relâche d'histamine des mastocytes; (2) Réaction Anaphylactique

suite à une hypersensibilité à la protamine; (3) Vasoconstriction pulmonaire causée par les complexes héparine-protamine; (4) Thrombocytopénie causée par une activation des récepteurs à la thrombine sur les plaquettes par la protamine. La protamine aurait donc pu modifier les résultats de relaxations observés dans la présente étude. D'autres différences auraient pu être mises en évidence en prolongeant la survie des sujets après la fin de l'expérimentation. Enfin d'autres études de plus grande envergure sur des humains adultes à hauts risques de complications, tel que les patients souffrant de MPOC, d'hypertension pulmonaire ou de défaillance du ventricule droit, sont nécessaires et permettront une meilleure compréhension de l'impact de la pulsatilité lors d'une chirurgie requérant une circulation extra-corporelle.

7.0 Conclusion.

La CEC non-pulsatile cause une dysfonction endothéliale pulmonaire. La réponse inflammatoire associée à la CEC et la reperfusion des poumons diminue les relaxations dépendantes de l'endothélium, ce qui contribue à l'apparition de complications pulmonaires et à la défaillance du cœur droit. La CEC pulsatile induite par un BIA préserve d'avantage la fonction endothéliale pulmonaire médiée par la voie des protéines Gq. La relaxation induite par la BK sont significativement meilleure dans le groupe pulsatile en comparaison avec le groupe non-pulsatile. La perfusion pulsatile pourrait permettre aux patients se présentant pour une chirurgie cardiaque avec une CEC de bénéficier d'une protection pulmonaire supplémentaire. Durant la CEC les poumons sont affectés par: 1) l'ischémie des poumons; 2) inflammation, bradykinine et cytokines. La perfusion pulsatile augmente la perfusion des artères bronchiques ce qui diminue l'ischémie. Cette technique contribue aussi à diminuer la production de cytokines et de bradykinine. Des études cliniques devraient identifier laquelle de ces deux effets bénéfiques est la plus importante. Aucun effet néfaste n'a été identifié dans cette étude lors de l'utilisation de la perfusion pulsatile. Il est donc suggéré de laisser le BIA en fonction durant la CEC. L'amélioration de la fonction endothéliale pulmonaire à elle seule ne peut justifier l'insertion d'un BIA, cependant, suite à mes lectures, il me semble que l'insertion d'un BIA en période pré-opératoire chez les patients MPOC, âgés de plus de 75 ans, fait en urgence et ayant une lésion importante au niveau du tronc commun est bénéfique pour l'ensemble de ses effets.

8.0 Remerciements.

Je voudrais tout d'abord remercier mes parents et ma famille.

Je remercie aussi tout ceux qui m'ont aidé ou qui ont participé à ce travail

Je remercie mon maître de stage Dr. Louis Perrault

9.0 Références.

1. Mongero, L.B. and J.R. Beck, *On bypass : advanced perfusion techniques*. Current cardiac surgery. 2008, Totowa, NJ: Humana Press. xii, 576 p.
2. Arrowsmith, J.E., et al., *Central nervous system complications of cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2000. **84**(3): p. 378-93.
3. Wynne, R. and M. Botti, *Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice*. Am J Crit Care, 2004. **13**(5): p. 384-93.
4. Sumpio, B.E., J.T. Riley, and A. Dardik, *Cells in focus: endothelial cell*. Int J Biochem Cell Biol, 2002. **34**(12): p. 1508-12.
5. Flammer, A.J. and T.F. Luscher, *Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases*. Swiss Med Wkly. **140**: p. w13122.
6. Yoan Lamarche, M., *Nouvelles approches thérapeutiques pour la dysfonction endothéliale et l'hypertension pulmonaire secondaire à la circulation extracorporelle chez le porc*, in *Département de Chirurgie* 2003, Université de Montréal: Montréal. p. 129.
7. Elefteriades, J.A., *Mini-CABG: a step forward or backward? The "pro" point of view*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1997. **11**(5): p. 661-8.
8. Bridgewater, B., Sing Yang Soon, *The intra-aortic balloon pump*. Surgery, 2008: p. 489-490.
9. Gu, Y.J., et al., *Pressure drop, shear stress, and activation of leukocytes during cardiopulmonary bypass: a comparison between hollow fiber and flat sheet membrane oxygenators*. Artif Organs, 2000. **24**(1): p. 43-8.
10. Hensley, F.A., D.E. Martin, and G.P. Gravlee, *A practical approach to cardiac anesthesia*. 4th ed. 2008, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p.
11. Gravlee, G.P., *Cardiopulmonary bypass : principles and practice*. 3rd ed. 2008, Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. xv, 783 p.
12. Gu, Y.J., et al., *Membrane oxygenator prevents lung reperfusion injury in canine cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1991. **51**(4): p. 573-8.
13. Ganushchak, Y., et al., *Hydrodynamic performance and heat generation by centrifugal pumps*. Perfusion, 2006. **21**(6): p. 373-9.
14. Herreros, J., et al., *Injury in organs after cardiopulmonary bypass: a comparative experimental morphological study between a centrifugal and a new pulsatile pump*. Artif Organs, 2004. **28**(8): p. 738-42.
15. Linneweber, J., et al., *In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass*. Int J Artif Organs, 2002. **25**(6): p. 549-55.
16. Ji, B. and A. Undar, *An evaluation of the benefits of pulsatile versus nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass procedures in pediatric and adult cardiac patients*. ASAIO J, 2006. **52**(4): p. 357-61.
17. Onorati, F., et al., *Body perfusion during adult cardiopulmonary bypass is improved by pulsatile flow with intra-aortic balloon pump*. Int J Artif Organs, 2009. **32**(1): p. 50-61.

18. Ji, B. and A. Undar, *Precise quantification of pressure-flow waveforms during pulsatile and nonpulsatile perfusion*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(5): p. 1395; author reply 1396.
19. Ailawadi, G. and R.K. Zacour, *Cardiopulmonary bypass/extracorporeal membrane oxygenation/left heart bypass: indications, techniques, and complications*. Surg Clin North Am, 2009. **89**(4): p. 781-96, vii-viii.
20. McCann, U.G., 2nd, et al., *Whole blood cardioplegia (minicardioplegia) reduces myocardial edema after ischemic injury and cardiopulmonary bypass*. J Extra Corpor Technol, 2006. **38**(1): p. 14-21.
21. Yeh, C.H., et al., *Cardioplegia-induced cardiac arrest under cardiopulmonary bypass decreased nitric oxide production which induced cardiomyocytic apoptosis via nuclear factor kappa B activation*. Shock, 2007. **27**(4): p. 422-8.
22. Engelman, R.M., et al., *Cardioplegia and myocardial preservation during cardiopulmonary bypass*. Circulation, 1978. **58**(3 Pt 2): p. I107-13.
23. Leijala, M.A., *Cardioplegia and myocardial ischemia during cardiopulmonary bypass*. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 1986. **58 Suppl 2**: p. 175-82.
24. Prasongsukarn, K. and M.A. Borger, *Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2005. **9**(2): p. 153-8.
25. Paparella, D., T.M. Yau, and E. Young, *Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(2): p. 232-44.
26. Hall, T.S., *The pathophysiology of cardiopulmonary bypass. The risks and benefits of hemodilution*. Chest, 1995. **107**(4): p. 1125-33.
27. Rubenstein, L.H., *Pathophysiology of cardiopulmonary bypass (extracorporeal circulation)*. Chic Med Sch Q, 1961. **22**: p. 1-4.
28. Utley, J.R., *Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues*. J Card Surg, 1990. **5**(3): p. 177-89.
29. Tevæarai, H.T., et al., *Trillium coating of cardiopulmonary bypass circuits improves biocompatibility*. Int J Artif Organs, 1999. **22**(9): p. 629-34.
30. Palanzo, D.A., et al., *Effect of surface coating on platelet count drop during cardiopulmonary bypass*. Perfusion, 1999. **14**(3): p. 195-200.
31. Lau, C.L., et al., *Mini-circuit cardiopulmonary bypass with vacuum assisted venous drainage: feasibility of an asanguineous prime in the neonate*. Perfusion, 1999. **14**(5): p. 389-96.
32. Burton, A.C., *Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels*. Physiol Rev, 1954. **34**(4): p. 619-42.
33. Sezai, A., et al., *[Microcirculation of kidney and skin during left ventricular assisted circulation--comparative studies of pulsatile and nonpulsatile assists]*. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **46**(12): p. 1239-46.
34. Hashimoto, K., et al., *Beneficial effect of balloon-induced pulsatility on brain oxygenation in hypothermic cardiopulmonary bypass*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2001. **42**(5): p. 587-93.
35. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies*. Chest, 1997. **112**(3): p. 676-92.
36. Laursen, H., et al., *Brain oedema and blood-brain barrier permeability in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass*. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1986. **20**(2): p. 161-6.

37. Tabata, R., et al., [*Changes in red blood cell membrane properties during cardiopulmonary bypass for open-heart surgery*]. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1984. **32**(8): p. 1199-204.
38. Howard, R.J., et al., *Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation*. Arch Surg, 1988. **123**(12): p. 1496-501.
39. Tanaka, K., et al., *Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery*. J Cardiothorac Anesth, 1989. **3**(2): p. 181-8.
40. Kitaguchi, K. and H. Furuie, [*Cardiopulmonary bypass and blood coagulation*]. Masui, 2001. **50 Suppl**: p. S115-20.
41. Hogue, C.W., Jr., C.A. Palin, and J.E. Arrowsmith, *Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices*. Anesth Analg, 2006. **103**(1): p. 21-37.
42. Pinaud, F., et al., *In vitro protection of vascular function from oxidative stress and inflammation by pulsatility in resistance arteries*. J Thorac Cardiovasc Surg. **142**(5): p. 1254-62.
43. Verrier, E.D. and E.N. Morgan, *Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(5 Suppl): p. S17-9; discussion S25-8.
44. Diegeler, A., et al., *Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass*. Circulation, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. III95-100.
45. Stack, R.K., et al., *Hemodynamic and metabolic effects of venoarterial cardiopulmonary support in coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1991. **67**(16): p. 1344-8.
46. Garcia, J.G. and V. Natarajan, *Signal transduction in pulmonary endothelium. Implications for lung vascular dysfunction*. Chest, 1992. **102**(2): p. 592-607.
47. Stewart, D.J., *Endothelial dysfunction in pulmonary vascular disorders*. Arzneimittelforschung, 1994. **44**(3A): p. 451-4.
48. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.
49. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacol Rev, 1991. **43**(2): p. 109-42.
50. Pearson, P.J. and P.M. Vanhoutte, *Vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endothelium*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1993. **122**: p. 1-67.
51. Kone, B.C., *Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney*. Semin Nephrol, 1999. **19**(3): p. 230-41.
52. Furchgott, R.F. and P.M. Vanhoutte, *Endothelium-derived relaxing and contracting factors*. FASEB J, 1989. **3**(9): p. 2007-18.
53. Vanhoutte, P.M., *The endothelium--modulator of vascular smooth-muscle tone*. N Engl J Med, 1988. **319**(8): p. 512-3.
54. Auch-Schwelk, W., Z.S. Katusic, and P.M. Vanhoutte, *Thromboxane A2 receptor antagonists inhibit endothelium-dependent contractions*. Hypertension, 1990. **15**(6 Pt 2): p. 699-703.
55. Vanhoutte, P.M., *Endothelium-dependent responses in congestive heart failure*. J Mol Cell Cardiol, 1996. **28**(11): p. 2233-40.
56. Flavahan, N.A. and P.M. Vanhoutte, *Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction*. Am J Hypertens, 1995. **8**(5 Pt 2): p. 28S-41S.

57. Vane, J.R., *The Croonian Lecture, 1993. The endothelium: maestro of the blood circulation*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1994. **343**(1304): p. 225-46.
58. Vanhoutte, P.M., *Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets*. Eur Heart J, 1991. **12 Suppl E**: p. 25-32.
59. Scott-Burden, T. and P.M. Vanhoutte, *Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors*. Tex Heart Inst J, 1994. **21**(1): p. 91-7.
60. Fortier, S., et al., *Inhaled prostacyclin reduces cardiopulmonary bypass-induced pulmonary endothelial dysfunction via increased cyclic adenosine monophosphate levels*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(1): p. 109-16.
61. Aubin, M.C., et al., *Differential effects of inhaled and intravenous sildenafil in the prevention of the pulmonary endothelial dysfunction due to cardiopulmonary bypass*. J Cardiovasc Pharmacol, 2008. **51**(1): p. 11-7.
62. Vasku, J., et al., *Acute and chronic consequences of non-pulsatile blood flow pattern in long-term total artificial heart experiment*. Pathophysiology, 2007. **14**(2): p. 87-95.
63. Morita, N., *[Pulsatile and non-pulsatile flow in extracorporeal circulation with special reference to peripheral circulation (author's transl)]*. Nihon Geka Hokan, 1977. **46**(4): p. 418-33.
64. Tatsumi, E., et al., *Influence of non pulsatile systemic circulation on tissue blood flow and oxygen metabolism*. ASAIO J, 1996. **42**(5): p. M757-62.
65. Frenckner, B., H. Ehren, and K. Palmer, *Patient complications during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. Eur J Pediatr Surg, 1991. **1**(6): p. 339-42.
66. Gravlee, G.P., *Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1994. **8**(2): p. 213-22.
67. Slaughter, M.S., et al., *Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure*. J Heart Lung Transplant. **29**(4 Suppl): p. S1-39.
68. Schulkin, J., *Allostasis, homeostasis and the costs of physiological adaptation*. 2004, New York: Cambridge University Press. xii, 372 p.
69. Granger, H.J., A.H. Goodman, and B.H. Cook, *Metabolic models of microcirculatory regulation*. Fed Proc, 1975. **34**(11): p. 2025-30.
70. Canivet, J.L., et al., *Plasma renin activity and urine beta 2-microglobulin during and after cardiopulmonary bypass: pulsatile vs non-pulsatile perfusion*. Eur Heart J, 1990. **11**(12): p. 1079-82.
71. Baba, A., et al., *Microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted with a total artificial heart: effects of pulsatile and nonpulsatile flow*. ASAIO J, 2004. **50**(4): p. 321-7.
72. Shepard, R.B., D.C. Simpson, and J.F. Sharp, *Energy equivalent pressure*. Arch Surg, 1966. **93**(5): p. 730-40.
73. Parsons, R.J. and P.D. McMaster, *The Effect of the Pulse Upon the Formation and Flow of Lymph*. J Exp Med, 1938. **68**(3): p. 353-76.
74. Funk, M., J. Gleason, and D. Foell, *Lower limb ischemia related to use of the intraaortic balloon pump*. Heart Lung, 1989. **18**(6): p. 542-52.
75. Gourlay, T. and K.M. Taylor, *Pulsatile flow and membrane oxygenators*. Perfusion, 1994. **9**(3): p. 189-96.

76. Taylor, K.M., et al., *Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I. Pulsatile system employed and its hematologic effects.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1978. **75**(4): p. 569-73.
77. Gravlee, G.P., *Cardiopulmonary bypass : principles and practice.* 2nd ed. 2000, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. xvi, 768 p.
78. Fiore, G.B., et al., *Development of a new disposable pulsatile pump for cardiopulmonary bypass: computational fluid-dynamic design and in vitro tests.* ASAIO J, 2002. **48**(3): p. 260-7.
79. Undar, A., et al., *Precise quantification of pressure flow waveforms of a pulsatile ventricular assist device.* ASAIO J, 2005. **51**(1): p. 56-9.
80. Rider, A.R., et al., *A performance evaluation of eight geometrically different 10 Fr pediatric arterial cannulae under pulsatile and nonpulsatile perfusion conditions in an infant cardiopulmonary bypass model.* ASAIO J, 2008. **54**(3): p. 306-15.
81. Onorati, F., et al., *Intra-aortic balloon pump induced pulsatile perfusion reduces endothelial activation and inflammatory response following cardiopulmonary bypass.* Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **35**(6): p. 1012-9; discussion 1019.
82. Lim, C.H., et al., *Hemodynamic energy generated by a combined centrifugal pump with an intra-aortic balloon pump.* ASAIO J, 2006. **52**(5): p. 592-4.
83. Wolman, R.L., et al., *Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators.* Stroke, 1999. **30**(3): p. 514-22.
84. Carrascal, Y., et al., *[Neurological complications of aortic artery surgery].* Rev Neurol, 1998. **27**(159): p. 854-61.
85. Sanderson, J.M., G. Wright, and F.W. Sims, *Brain damage in dogs immediately following pulsatile and non-pulsatile blood flows in extracorporeal circulation.* Thorax, 1972. **27**(3): p. 275-86.
86. Kirkham, F.J., *Recognition and prevention of neurological complications in pediatric cardiac surgery.* Pediatr Cardiol, 1998. **19**(4): p. 331-45.
87. Kawahara, F., et al., *Balloon pump-induced pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass does not improve brain oxygenation.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **118**(2): p. 361-6.
88. Henze, T., H. Stephan, and H. Sonntag, *Cerebral dysfunction following extracorporeal circulation for aortocoronary bypass surgery: no differences in neuropsychological outcome after pulsatile versus nonpulsatile flow.* Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **38**(2): p. 65-8.
89. Murkin, J.M., et al., *A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**(2): p. 349-62.
90. Carvalho, E.M., E.A. Gabriel, and T.A. Salerno, *Pulmonary protection during cardiac surgery: systematic literature review.* Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2008. **16**(6): p. 503-7.
91. Tarcan, O., et al., *Comparison of pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Med Sci Monit, 2004. **10**(7): p. CR294-9.
92. Driessen, J.J., et al., *Pulsatile compared with nonpulsatile perfusion using a centrifugal pump for cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass*

- grafting. Effects on systemic haemodynamics, oxygenation, and inflammatory response parameters.* *Perfusion*, 1995. **10**(1): p. 3-12.
93. Boldt, J., et al., *Does the technique of cardiopulmonary bypass affect lung water content?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 1991. **5**(1): p. 22-6.
 94. Driessen, J.J., et al., *Comparison of the standard roller pump and a pulsatile centrifugal pump for extracorporeal circulation during routine coronary artery bypass grafting.* *Perfusion*, 1991. **6**(4): p. 303-11.
 95. Provenchere, S., et al., *Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome.* *Anesth Analg*, 2003. **96**(5): p. 1258-64, table of contents.
 96. Coleman, M.D., S. Shaefi, and R.N. Sladen, *Preventing acute kidney injury after cardiac surgery.* *Curr Opin Anaesthesiol*. **24**(1): p. 70-6.
 97. Jones, D.R. and H.T. Lee, *Perioperative renal protection.* *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008. **22**(1): p. 193-208.
 98. Hamel, G., *Dei Bedeutung des pulses fur den blutstrom.* *Ztschr Biol NSF*, 1889: p. 474-497.
 99. Kohlstaedt, K.G. and I.H. Page, *The Liberation of Renin by Perfusion of Kidneys Following Reduction of Pulse Pressure.* *J Exp Med*, 1940. **72**(2): p. 201-16.
 100. Undar, A., et al., *Pediatric physiologic pulsatile pump enhances cerebral and renal blood flow during and after cardiopulmonary bypass.* *Artif Organs*, 2002. **26**(11): p. 919-23.
 101. Boucher, J.K., L.W. Rudy, Jr., and L.H. Edmunds, Jr., *Organ blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass.* *J Appl Physiol*, 1974. **36**(1): p. 86-90.
 102. *Presentation of the Albert H. Ketcham Memorial Award to Earl E. Shepard by Richard Riedel.* *Am J Orthod*, 1979. **76**(3): p. 358-61.
 103. Mori, A., et al., *Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and nonpulsatile perfusion under profound hypothermia.* *Jpn Circ J*, 1988. **52**(3): p. 219-27.
 104. Nakamura, K., et al., *The effects of pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass on renal blood flow and function.* *Jpn J Surg*, 1989. **19**(3): p. 334-45.
 105. Kim, H.K., et al., *The effects of pulsatile flow upon renal tissue perfusion during cardiopulmonary bypass: a comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow.* *ASAIO J*, 2005. **51**(1): p. 30-6.
 106. German, J.C., et al., *Comparison of nonpulsatile and pulsatile extracorporeal circulation on renal tissue perfusion.* *Chest*, 1972. **61**(1): p. 65-9.
 107. Mukherjee, N.D., et al., *In vivo determination of renal tissue oxygenation during pulsatile and nonpulsatile left heart bypass.* *Ann Thorac Surg*, 1973. **15**(4): p. 354-63.
 108. Matsuda, H., et al., *Results of open heart surgery in patients with impaired renal function as creatinine clearance below 30 ml/min. The effects of pulsatile perfusion.* *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1986. **27**(5): p. 595-9.
 109. Kocakulak, M., et al., *Pulsatile flow improves renal function in high-risk cardiac operations.* *Blood Purif*, 2005. **23**(4): p. 263-7.
 110. Ritter, E.R., *Pressure/flow relations in the kidney; alleged effects of pulse pressure.* *Am J Physiol*, 1952. **168**(2): p. 480-9.
 111. Oelert, H. and R. Eufe, *Dog kidney function during total left heart bypass with pulsatile and non-pulsatile flow.* *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1974. **15**(6): p. 674-8.

112. Selkurt, E.E., *Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion*. *Circulation*, 1951. **4**(4): p. 541-51.
113. Mavroudis, C., *To pulse or not to pulse*. *Ann Thorac Surg*, 1978. **25**(3): p. 259-71.
114. Hornick, P. and K. Taylor, *Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997. **11**(3): p. 310-5.
115. Videcoq, M., et al., *Effects of droperidol on peripheral vasculature: use of cardiopulmonary bypass as a study model*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987. **31**(5): p. 370-4.
116. Taylor, K.M., W.H. Bain, and J.J. Morton, *The role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during open-heart surgery*. *Am Heart J*, 1980. **100**(6 Pt 1): p. 935-7.
117. Minami, K., et al., *Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990. **99**(1): p. 82-91.
118. Levine, F.H., et al., *Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow*. *Ann Thorac Surg*, 1981. **32**(1): p. 63-7.
119. Sezai, A., et al., *Effects of pulsatile CPB on interleukin-8 and endothelin-1 levels*. *Artif Organs*, 2005. **29**(9): p. 708-13.
120. Sezai, A., et al., *Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation*. *Artif Organs*, 1999. **23**(3): p. 280-5.
121. Kamiyashiki, S. and K. Hashimoto, *[Superior results of ketone body ratio in pulsatile normothermic cardiopulmonary bypass; comparison with non-pulsatile cardiopulmonary bypass]*. *Kyobu Geka*, 2003. **56**(5): p. 365-70.
122. Baca, I., et al., *[Comparative studies on pulsatile and continuous flow during extracorporeal circulation. Effects on liver function and endocrine pancreas secretion]*. *Chir Forum Exp Klin Forsch*, 1979: p. 49-53.
123. Andersen, L.W., et al., *Presence of circulating endotoxins during cardiac operations*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987. **93**(1): p. 115-9.
124. Fiddian-Green, R.G., *Gut mucosal ischemia during cardiac surgery*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1990. **2**(4): p. 389-99.
125. Gu, Y.J., et al., *Augmentation of abdominal organ perfusion during cardiopulmonary bypass with a novel intra-aortic pulsatile catheter pump*. *Int J Artif Organs*, 2005. **28**(1): p. 35-43.
126. Reilly, P.M. and G.B. Bulkley, *Vasoactive mediators and splanchnic perfusion*. *Crit Care Med*, 1993. **21**(2 Suppl): p. S55-68.
127. Hamulu, A., et al., *Effects of flow types in cardiopulmonary bypass on gastric intramucosal pH*. *Perfusion*, 1998. **13**(2): p. 129-35.
128. Alkan, T., et al., *Benefits of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric open heart surgery*. *ASAIO J*, 2007. **53**(6): p. 651-4.
129. Rider, A.R., R.S. Schreiner, and A. Undar, *Pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass procedures in neonates, infants, and small children*. *ASAIO J*, 2007. **53**(6): p. 706-9.
130. Ng, C.S., et al., *Pulmonary dysfunction after cardiac surgery*. *Chest*, 2002. **121**(4): p. 1269-77.
131. Picone, A.L., et al., *Multiple sequential insults cause post-pump syndrome*. *Ann Thorac Surg*, 1999. **67**(4): p. 978-85.

132. Lamarche, Y., et al., *Ventilation prevents pulmonary endothelial dysfunction and improves oxygenation after cardiopulmonary bypass without aortic cross-clamping*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26**(3): p. 554-63.
133. Eppinger, M.J., et al., *Disparate effects of nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(5): p. 1169-75; discussion 1176.
134. Chen, Y.F. and S. Oparil, *Endothelial dysfunction in the pulmonary vascular bed*. Am J Med Sci, 2000. **320**(4): p. 223-32.
135. Moncada, S. and E.A. Higgs, *Nitric oxide and the vascular endothelium*. Handb Exp Pharmacol, 2006(176 Pt 1): p. 213-54.
136. Fleming, I. and R. Busse, *Tyrosine phosphorylation and bradykinin-induced signaling in endothelial cells*. Am J Cardiol, 1997. **80**(3A): p. 102A-109A.
137. Hornig, B. and H. Drexler, *Endothelial function and bradykinin in humans*. Drugs, 1997. **54 Suppl 5**: p. 42-7.
138. Onorati, F., et al., *A randomized trial of pulsatile perfusion using an intra-aortic balloon pump versus nonpulsatile perfusion on short-term changes in kidney function during cardiopulmonary bypass during myocardial reperfusion*. Am J Kidney Dis, 2007. **50**(2): p. 229-38.
139. Onorati, F., et al., *Pulsatile perfusion with intra-aortic balloon pumping ameliorates whole body response to cardiopulmonary bypass in the elderly*. Crit Care Med, 2009. **37**(3): p. 902-11.
140. Undar, A., *Benefits of pulsatile flow during and after cardiopulmonary bypass procedures*. Artif Organs, 2005. **29**(9): p. 688-90.
141. Dapper, F., et al., *Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion mode during extracorporeal circulation--a comparative clinical study*. Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **40**(6): p. 345-51.
142. Gagnon, J., et al., *Clinical relevance of ventilation during cardiopulmonary bypass in the prevention of postoperative lung dysfunction*. Perfusion. **25**(4): p. 205-10.
143. Perrault, L.P., et al., *Impairment of G-protein-mediated signal transduction in the porcine coronary endothelium during rejection after heart transplantation*. Cardiovasc Res, 1999. **43**(2): p. 457-70.
144. Malo, O., et al., *Specific alterations of endothelial signal transduction pathways of porcine epicardial coronary arteries in left ventricular hypertrophy*. J Cardiovasc Pharmacol, 2003. **42**(2): p. 275-86.
145. Aubin, M.C., et al., *Alterations in the endothelial G-protein coupled receptor pathway in epicardial arteries and subendocardial arterioles in compensated left ventricular hypertrophy*. Basic Res Cardiol, 2007. **102**(2): p. 144-53.
146. Cugno, M., et al., *Increase of bradykinin in plasma of patients undergoing cardiopulmonary bypass: the importance of lung exclusion*. Chest, 2001. **120**(6): p. 1776-82.
147. Schlensak, C., et al., *Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(6): p. 1199-205.
148. Onorati, F., et al., *Intraaortic balloon pumping during cardioplegic arrest preserves lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(1): p. 35-43.
149. Roberts, R.A. and W.J. Gullick, *Bradykinin receptors undergo ligand-induced desensitization*. Biochemistry, 1990. **29**(8): p. 1975-9.
150. Haasemann, M., et al., *Agonist-induced redistribution of bradykinin B2 receptor in caveolae*. J Cell Sci, 1998. **111 (Pt 7)**: p. 917-28.

151. Hosmane, S.R. and A.G. Dawson, *In patients coming to theatre with an intra aortic balloon pump, is it better to turn it off or keep it on while on bypass?* Interact Cardiovasc Thorac Surg. **11**(3): p. 314-21.
152. Dyub, A.M., et al., *Preoperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis.* J Card Surg, 2008. **23**(1): p. 79-86.
153. Parissis, H., et al., *The need for intra aortic balloon pump support following open heart surgery: risk analysis and outcome.* J Cardiothorac Surg. **5**: p. 20.
154. Miceli, A., et al., *A clinical score to predict the need for intraaortic balloon pump in patients undergoing coronary artery bypass grafting.* Ann Thorac Surg. **90**(2): p. 522-6.
155. Osborne-Pellegrin, M., et al., *Changes in aortic stiffness related to elastic fiber network anomalies in the Brown Norway rat during maturation and aging.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. **299**(1): p. H144-52.
156. Perrault, L.P., et al., *Comparison of coronary endothelial dysfunction in the working and nonworking graft in porcine heterotopic heart transplantation.* Transplantation, 2002. **74**(6): p. 764-72.
157. Onorati, F., et al., *Intra-aortic balloon pump-induced pulsatile flow reduces coagulative and fibrinolytic response to cardiopulmonary bypass.* Artif Organs, 2008. **32**(6): p. 433-41.
158. Haines, N., et al., *Clinical outcomes of pulsatile and non-pulsatile mode of perfusion.* J Extra Corpor Technol, 2009. **41**(1): p. P26-9.

