

Université de Montréal

Les facteurs de risque associés à la dépendance prolongée aux vasopresseurs en  
postopératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

Par  
Loay Kontar

Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise (MSc)  
en Sciences biomédicales, option Médecine expérimentale

Août 2020

© Kontar Loay, 2020



Université de Montréal  
Faculté de Médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

***Les facteurs de risque associés à la dépendance prolongée aux vasopresseurs  
en postopératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle***

*Présenté par*

**Loay Kontar**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Dr Ying Tung Sia**

Président-rapporteur

**Dr André Denault**

Directeur de recherche

**Dr William Beaubien Souligny**

Codirecteur

**Dr François Lauzier**

Membre du jury



## Résumé

**Introduction :** La dépendance aux vasopresseurs est une complication fréquente de la chirurgie cardiaque. Le syndrome vasoplégique (SV) est une forme grave de dépendance aux vasopresseurs due soit à une réaction inflammatoire systémique diffuse, soit à un dysfonctionnement cardiaque après une séparation de la circulation extracorporelle (CEC). Bien que plusieurs facteurs de risque aient été décrits, aucune intervention n'a démontré d'efficacité pour prévenir cette complication.

**Objectif :** Identifier les facteurs de risque modifiables de la dépendance prolongée aux vasopresseurs chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque avec CEC.

**Devis :** C'est une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective et monocentrique ayant été menée à l'Institut de Cardiologie de Montréal.

**Patients et méthodes :** Analyse rétrospective des patients provenant de deux études prospectives incluant 263 patients ayant subi une chirurgie cardiaque sous CEC entre 2015 et 2017 et admis aux soins intensifs (SI) de chirurgie cardiaque à l'Institut de Cardiologie de Montréal. L'étude exclut toutes les chirurgies cardiaques sans CEC, la transplantation cardiaque et les patients n'ayant pas reçu de vasopresseurs après la fin de la CEC. La dépendance prolongée aux vasopresseurs en postopératoire est définie par la persistance d'au moins un vasopresseur à partir de la fin de la CEC pour une durée supérieure à 24 heures. Une analyse de régression logistique fut effectuée afin de déterminer les variables indépendantes associées à la vasoplégie postopératoire.

**Résultats :** Parmi les patients étudiés, 247 furent éligibles dont 98 (39,7 %) ont développé une dépendance prolongée aux vasopresseurs. Ces patients étaient plus âgés ( $67 \pm 12$  ans vs  $64 \pm 12$  ans;  $p < 0,02$ ) et avec un EuroSCORE II supérieur (3,1 % (1,7-6,1) vs 1,8 % (1,0-3,1),  $p < 0,0001$ ). En outre, ces patients ont eu plusieurs complications en postopératoire, y compris une durée plus longue de ventilation mécanique (5 heures (IQR 4-9) contre 4 heures (IQR 3-5),  $p < 0,001$ ), un séjour plus long aux SI (3 jours (IQR 1-2) vs 1 jour (IQR 1-2) ;  $p < 0,001$ ), mais aussi à l'hôpital (7 jours (IQR 6-10) vs 5 jours (IQR 4-7)). Les patients avec une dépendance prolongée

aux vasopresseurs avaient été exposés à une période plus longue de CEC (100 minutes (IQR 75-129) vs 83 minutes (IQR 65-108);  $p = 0,009$ ), une dose de norépinéphrine peropératoire plus importante ( $0,07 \pm 0,05 \mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{min}$  contre  $0,04 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,001$ ) et une administration de liquides plus importante durant l'opération ( $2747 \pm 1241$  par rapport à  $2284 \pm 879$  ml;  $p = 0,001$ ). En analyse multivariée, la réduction préexistante de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)  $\leq 30$  % (OR : 9,52, IC 95 % : 1,14-79,25,  $p = 0,04$ ), l'hypertension pulmonaire (HTP) préopératoire (définie comme modérée si la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est  $> 30$  et  $\leq 55$  mmHg (OR : 2,52, IC 95 % : 1,15-5,52); ou sévère si la PAPs est  $> 55$  mmHg (OR : 8,12, IC 95 % : 2,54-26,03,  $p = 0,002$ )) et le bilan liquidien cumulatif des premières 24 h aux SI (OR : 1,76, IC 95 % : 1,32-2,33,  $p < 0,0001$ ) étaient indépendamment associés au développement de la dépendance prolongée aux vasopresseurs. La prédiction du modèle était associée avec une aire sous la courbe ROC de 0,80, IC 95 % : 0,74-0,86,  $p < 0,0001$ .

**Conclusion** : La dépendance prolongée aux vasopresseurs après une chirurgie cardiaque est une complication fréquente. La réduction de la FEVG, de l'HTP et un bilan hydrique positif se sont avérés des facteurs de risque indépendants dans ce contexte.

**Mots-clés** : circulation extracorporelle, vasopresseurs, syndrome vasoplégique, chirurgie cardiaque, facteurs de risque, dépendance aux vasopresseurs, hypertension artérielle pulmonaire, équilibre hydrique, fraction d'éjection ventriculaire gauche.

## Abstract

**Background:** Vasopressor dependency is a common complication of cardiac surgery. The vasoplegic syndrome is a severe form of vasopressor dependency, due either to a diffuse systemic inflammatory reaction or to cardiac dysfunction after separation from cardiopulmonary bypass (CPB). Although several risk factors have been described, no intervention has been demonstrated to be effective to prevent this complication. The objective of this study is to identify modifiable pre and peri operative risk factors of prolonged vasopressor dependency after separation from CPB in cardiac surgery.

**Design:** This is a retrospective observational study in a single specialized cardiac surgery center.

**Methods:** A retrospective analysis of 263 patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) enrolled in two separate prospective studies was performed. Prolonged vasopressor use was defined as the persistence of at least one vasopressor for more than 24 hours after separation from CPB. Data collection included pre-operative risk factors, intraoperative treatment, hemodynamic and echocardiographic variables within the first 24 hours of intensive care unit (ICU) stay after surgery.

**Results:** A total of 247 patients were included and 98 (39.7%) developed prolonged vasopressor dependence. Older age ( $67 \pm 12$  vs.  $64 \pm 12$  years;  $p = 0.01$ ) and higher EuroSCORE II (3.1% (IQR 1.7-6.1) vs. 1.7% (IQR 1.03-3.1);  $p < 0.0001$ ) was associated with prolonged vasopressor dependence. Furthermore, those patients had worst outcomes including a longer duration of mechanical ventilation (5 hours (IQR 4-9) vs. 4 hours (IQR 3-5);  $p < 0.001$ ) and a longer ICU stay (3 days (IQR 1-2) vs. 1 day (IQR 1-2);  $p < 0.001$ ) and hospital stay (7 days (IQR 6-10) vs. 5 days (IQR 4-7)). Patients with prolonged vasopressor dependency had a longer CPB time (100 mins (IQR 75-129) vs. 83 mins (IQR 65-108);  $p = 0.009$ ), greater intraoperative norepinephrine dose ( $0.07 \pm 0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $0.04 \pm 0.04 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0.001$ ) and larger fluid intake at the end of surgery ( $2747 \pm 1241$  vs.  $2284 \pm 879$  ml;  $p = 0.001$ ). In multivariable analysis, pre-existing reduced left ventricular ejection fraction (LVEF  $\leq 30\%$ ) (OR: 9.52, 95 % CI : 1.14-79.24;  $p = 0.03$ ), preoperative pulmonary hypertension (PH) (sPAP  $> 30$  and  $\leq 55$  mmHg: OR: 2.5, 95 % CI : 1.14-5.52; sPAP  $> 55$  mmHg: OR: 8.12, 95 % CI: 2.53-26.02;  $p = 0.001$ ) and first 24 hours cumulative

fluid balance (OR: 1.78, 95 % CI: 1.41-2.24;  $p < 0.0001$ ) were independently associated with the development of prolonged vasopressors dependence. This model had a good ability to predict prolonged vasopressor dependence after cardiac surgery (AUC = 0.80, 95 % CI: 0.73-0.86;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** Vasopressor dependency remains a frequent complication after CPB surgery. Its association with PH and positive fluid balance is unreported and potentially reversible. Prospective studies and clinical trials should explore the role and potential modulation of these two factors in order to prevent postoperative vasopressor dependency.

**Keywords:** Cardiopulmonary bypass, Cardiac surgery, Vasopressor dependence, Pulmonary hypertension, Fluid balance, Left ventricular ejection fraction.



## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des Tableaux</b> .....	<b>13</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>15</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>17</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>21</b>
<b>Chapitre 1 Introduction</b> .....	<b>23</b>
1.1 Rappel historique .....	24
1.2 Schéma général de la CEC .....	24
1.3 Enjeux de la CEC.....	25
1.4 Physiopathologie de la chirurgie cardiaque associée à la CEC.....	26
<b>Chapitre 2 Le syndrome vasoplégique</b> .....	<b>29</b>
2.1 Définition et incidence .....	29
2.2 La physiopathologie du SV .....	38
2.3 Les régulateurs intrinsèques.....	40
2.3.1 Nitrique oxyde (NO) ou le monoxyde d'azote .....	40
2.3.2 Déficit en vasopressine .....	41
2.3.3 L'activation de canaux potassiques sensibles à la baisse d'ATP (canal $K_{ATP}$ ) .....	43
2.3.4 Autres mécanismes de vasodilatation .....	46
2.4 Les facteurs de risque.....	47
2.4.1 Les facteurs de risque préopératoire .....	47
2.4.2 Les facteurs de risque intraopératoire .....	51
2.4.3 Les facteurs de risque postopératoire.....	54
2.5 Le diagnostic.....	58
2.6 Les signes cliniques .....	60

2.7 La prise en charge .....	61
2.7.1 Surveillance .....	61
2.7.2 Les vasopresseurs.....	62
2.7.3 Les traitements adjuvants .....	71
<b>Chapitre 3 L'instabilité hémodynamique après le sevrage de la CEC.....</b>	<b>77</b>
Introduction .....	77
3.1 Diminution de la pression systémique moyenne.....	79
3.2 Réduction de volume sanguin (stressed volume) : .....	80
3.3 Augmentation de la pression de l'oreillette droite .....	80
3.3.1 La dysfonction systolique du VG.....	80
3.3.2 La dysfonction diastolique du VG .....	81
3.3.3 La dysfonction du ventricule droit .....	82
3.3.4 L'obstruction dynamique de la chambre de chasse du VG.....	85
3.3.5 L'obstruction de la chambre de chasse du VD .....	86
3.3.6 L'embolie pulmonaire et systémique.....	86
3.3.7 L'hypoxémie et l'hypercapnie.....	87
3.4 Augmentation des résistances au retour veineux (Rrv) .....	87
3.4.1 Syndrome du compartiment.....	87
3.4.2 Mécanisme combiné .....	90
Diagnostic et traitement .....	91
<b>Chapitre 4 Les étiologies iatrogéniques potentiellement modifiables .....</b>	<b>95</b>
4.1 L'erreur de mesure de la pression artérielle .....	95
4.2 L'hypotension induite par l'anesthésie .....	97
4.3 L'hypervolémie .....	98
4.3.1 Favoriser la sécrétion du peptide natriurétique cérébral et atrial .....	99
4.3.2 La dégradation de glyocalyx endothélial .....	99
4.3.3 La congestion veineuse et la dysfonction d'organes .....	100
4.3.4 L'hémodilution normovolémique .....	101
4.4 L'hypertension pulmonaire.....	102
4.4.1 HTP dans le contexte de chirurgie cardiaque .....	104
4.4.2 L'insuffisance cardiaque droite associée à l'HTP .....	104

4.4.3 Diagnostic et traitement .....	105
<b>Chapitre 5 Hypothèses et objectifs .....</b>	<b>107</b>
5.1 Introduction .....	107
5.2. L'hypothèse.....	107
5.3. L'objectif.....	108
Approche expérimentale .....	108
Article – Cardiovascular Pharmacological Support and Fluid Management after Cardiac Surgery .....	109
Abstract.....	109
Texte de l'article.....	111
Introduction .....	111
Methods .....	111
Results .....	114
Discussion.....	116
Summary.....	118
Tableaux et figures de l'article .....	119
<b>Chapitre 6 Discussion .....</b>	<b>131</b>
6.1 La justification de la définition proposée .....	131
6.2 Les facteurs associés à la dépendance prolongée .....	132
6.3 Les facteurs indépendants associés à la dépendance prolongée en vasopresseurs .....	134
6.3.1 L'HTP modérée ou sévère préopératoire.....	134
6.3.2 La dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 30 %.....	135
6.3.3 La balance hydrique positif durant les premières 24h en postopératoire .....	136
6.4 Les limitations .....	138
6.5 Implication clinique et perspective .....	139
6.6 Conclusion .....	142
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>143</b>



## Liste des Tableaux

Tableau 1.	Résumé des études sur l'incidence du syndrome vasoplégique.....	30
Tableau 2.	Résumé des différents critères pour la définition du syndrome vasoplégique .....	33
Tableau 3.	Classification du syndrome vasoplégique .....	37
Tableau 4.	Les facteurs de risque du syndrome vasoplégique .....	55
Tableau 5.	Diagnostics différentiels du syndrome vasoplégique .....	58
Tableau 6.	Différences entre le syndrome vasoplégique et syndrome de bas débit cardiaque 59	
Tableau 7.	Les options thérapeutiques pour le traitement de syndrome vasoplégique .....	75
Tableau 8.	Le syndrome de compartiment abdominal (SCA) .....	89
Tableau 9.	Les mécanismes impliqués dans l'instabilité hémodynamique après la chirurgie cardiaque	91
Tableau 10.	Les mécanismes de l'instabilité hémodynamique et l'implication thérapeutique avant, durant, et après la CEC.....	93
Tableau 11.	Définition hémodynamique de l'hypertension pulmonaire Adapté de Galié et coll. 103	



## Liste des figures

Figure 1.	Schéma général de la circulation extra corporelle .....	25
Figure 2.	Acteurs de la réponse inflammatoire au cours de la CEC . .....	27
Figure 3.	La relation entre résistance vasculaire et pression artérielle .....	39
Figure 4.	La régulation de tonus vasculaire à la surface de la cellule musculaire lisse . .....	45
Figure 5.	Les mécanismes de la vasoplégie au décours de la CEC. ....	46
Figure 6.	Calculateur de facteur de risque de vasoplégie .....	57
Figure 7.	La mortalité prédite pour les patients atteints de vasoplégie et sans vasoplégie ....	57
Figure 8.	Mécanismes de séparation difficile de CEC .....	78
Figure 9.	Classification échographique de la dysfonction diastolique du ventricule gauche...81	
Figure 10.	Classification de dysfonction diastolique du ventricule droit. ....	84
Figure 11.	Gradient radial fémoral significatif apparu durant la CEC .....	96





## Liste des sigles et abréviations

<b>ACE</b>	Angiotensin converting enzymes
<b>AG</b>	Anesthésie générale
<b>AKI</b>	Acute kidney injury
<b>ARB</b>	Angiotensin receptor blocker
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>AVP</b>	Arginine vasopressine
<b>BM</b>	Blue methylene
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>BNP</b>	Brain natriuretic peptide
<b>BS</b>	Burst suppression
<b>CABG</b>	Coronary artery bypass graft surgery
<b>CCB</b>	Calcium channel blocker
<b>CEC</b>	Circulation extracorporelle
<b>CFB</b>	Cumulative fluid balance
<b>CI</b>	Cardiac index
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CML</b>	Cellule musculaire lisse
<b>CO2</b>	Dioxyde de carbone
<b>CPB</b>	Cardiopulmoary bypass
<b>DAR</b>	Diamètre de l'artère radiale
<b>DAV</b>	Dispositif d'assistance ventriculaire

<b>DC</b>	Débit cardiaque
<b>EEG</b>	Électroencéphalogramme
<b>EP</b>	Embolie pulmonaire
<b>ETO</b>	Échographie transœsophagienne
<b>ETT</b>	Échocardiographie transthoracique
<b>EuroSCORE</b>	European system for cardiac operative risk evaluation
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection du ventricule gauche
<b>FNA</b>	Facteur natriurétique auriculaire
<b>GMPc</b>	Guanosine mono phosphate cyclique
<b>HIA</b>	Hypertension intra abdominale
<b>HTAP</b>	Hypertension artérielle pulmonaire
<b>HTP</b>	Hypertension pulmonaire
<b>HVG</b>	Hypertrophie du ventricule gauche
<b>IC</b>	Index cardiaque
<b>IEC</b>	Inhibiteur d'enzyme de conversion
<b>IFB</b>	Intraoperative fluid balance
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMC</b>	Index de masse corporelle
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IVD</b>	Insuffisance ventriculaire droite
<b>LCOS</b>	Low cardiac output syndrome
<b>LV</b>	Left ventricular

<b>LVEF</b>	Left ventricular ejection fraction
<b>LVOTO</b>	Left ventricular outflow tract obstruction
<b>mPAP</b>	Mean pulmonary arterial pressure
<b>NO</b>	Nitric oxide
<b>O2</b>	Oxygène
<b>OD</b>	Oreillette droite
<b>OG</b>	Oreillette gauche
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAC</b>	Pontage aorto-coronarien
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>PAP</b>	Pulmonary arterial pressure
<b>PAPm</b>	Pression artérielle pulmonaire moyenne
<b>PAPO</b>	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
<b>PAPs</b>	Pression artérielle pulmonaire systolique
<b>pEEG</b>	Processed electroencephalography
<b>PH</b>	Pulmonary hypertension
<b>POD</b>	Pression de l'oreillette droite
<b>Pv-aCO2</b>	Gradient veino-artériel en CO2
<b>PVC</b>	Pression veineuse centrale
<b>RV</b>	Right ventricular
<b>RVOTO</b>	Right ventricular outflow tract obstruction
<b>RVP</b>	Résistance vasculaire pulmonaire
<b>RVS</b>	Résistance vasculaire systémique
<b>SAM</b>	Systolic anterior motion

<b>SCA</b>	Syndrome du compartiment abdominal
<b>ScVO2</b>	Saturation centrale en O2 du sang mêlé (veineux)
<b>SD</b>	Standard deviation
<b>SI</b>	Soins intensifs
<b>SIRS</b>	Syndrome inflammatoire réponse systémique
<b>sPAP</b>	Systolic pulmonary arterial pressure
<b>SV</b>	Syndrome vasoplégique
<b>T3</b>	Tri-iodothyronine
<b>TEE</b>	Transesophageal echography
<b>TNF-a</b>	Tumor necrosis factor alpha
<b>TTE</b>	Transthoracic echography
<b>VD</b>	Ventricule droit
<b>VG</b>	Ventricule gauche

## Remerciements

À mon Directeur, Monsieur le Professeur André Denault,

Je tiens à vous remercier pour ces trois années de travail au sein de votre équipe. Vous avez contribué à développer ma réflexion et mes connaissances grâce à votre disponibilité et vos précieux conseils. Je vous remercie de l'honneur et de la confiance que vous m'avez fait en acceptant d'être Directeur de cette thèse.

À mon Codirecteur, Monsieur le Dr William Beaubien-Souligny,

Je te remercie infiniment de m'avoir orienté, aidé et conseillé. Merci également pour ta patience, tes explications détaillées ainsi que ta disponibilité quotidienne. Je te remercie aussi de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec toi dans le projet de méta-analyse. Cette expérience à tes côtés fut très enrichissante et va, de facto, m'aider à me perfectionner tout au long de ma carrière.

Au Directeur du programme de Sciences biomédicales, Monsieur le Professeur Yahia Merhi. Sa disponibilité, son écoute et son attachement à la réussite des étudiants m'ont aidé à traverser des moments difficiles durant mon parcours en deuxième cycle à l'Université de Montréal.

A la femme de ma vie, Sophie. Je te remercie pour tes relectures, tes corrections, ton soutien et tes encouragements. Sans ton aide précieuse, ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Tu es la plus belle rencontre que je ferai dans ma vie. Tu es juste un mélange parfait, d'intelligence, de gentillesse, de beauté, de maladresse et bien d'autres qualités qui te rendent magique à mes yeux. Ensemble nous avons traversé énormément d'épreuves et aussi dures qu'elles aient pu être, je n'en garde que d'excellents souvenirs car tu étais avec moi. Merci d'être là pour moi, de me supporter, je t'aime.

Un grand merci également à Denis Babin pour son aide logistique, il a grandement facilité mes analyses. Merci pour tes vérifications et tes corrections durant ce travail.

A ma belle-famille, Vous m'avez accueilli comme un fils et je vous en remercie. Chaque moment à vos côtés est un réel moment de plaisir. Merci pour votre gentillesse et merci d'être toujours là pour nous soutenir.

Enfin, je voudrais également adresser mes remerciements aux amis et aux collègues en particulier Étienne, Matthias, Vikas, Luca et Lucian pour leur encouragement tout au long de ma maîtrise.

# Chapitre 1

## Introduction

L'instabilité hémodynamique en postopératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) a fait l'objet de plusieurs publications et continue d'attirer l'attention des chirurgiens cardiaques, des anesthésiologistes et des intensivistes (1).

Il a été établi (sans certitude) que la CEC est à l'origine d'une réaction inflammatoire significative entraînant une série de phénomènes hématologiques et immunologiques ainsi qu'une dysfonction d'organe dite « de post-reperfusion ». Dans la majorité des cas, cette dysfonction d'organe résultante est transitoire (1). Cependant, dans certains cas, la situation clinique des patients devient plus complexe nécessitant un support pharmacologique par des vasopresseurs ± des inotropes ainsi que la suppléance artificielle de plusieurs organes (assistance circulatoire, ventilation mécanique, dialyse, etc.) pour une longue durée entraînant ainsi une augmentation du risque de décès (2).

L'instabilité hémodynamique et la nécessité prolongée de vasopresseurs ± inotropes en postopératoire de chirurgie sous CEC sont l'objet principal de notre projet.

Il y a très peu d'études s'intéressant aux facteurs de risques impliqués dans le développement d'une dépendance prolongée aux vasopresseurs. La majorité des études se sont intéressées à la vasoplégie comme la cause la plus fréquente de l'instabilité hémodynamique en postopératoire . En effet, c'est une complication fréquente en postopératoire de chirurgie cardiaque avec une incidence qui varie de 4 % (3) à 44 % (4). Cependant, si la dépendance aux vasopresseurs est multifactorielle, elle peut avoir globalement 3 origines :

**Un syndrome vasoplégique, une dysfonction cardiaque** ou une **étiologie iatrogène** (comme la sédation profonde ou l'erreur dans l'appréciation des paramètres hémodynamiques).

Mon mémoire contiendra quatre chapitres : le syndrome vasoplégique (définition, incidence, physiopathologie et traitement) sera discuté dans le chapitre 1, l'instabilité hémodynamique,

notamment la dysfonction cardiaque droite en postopératoire de chirurgie cardiaque sous CEC, sera abordée dans le chapitre 2 et je finirai par présenter les causes iatrogènes potentielles dans le chapitre 3. Nos hypothèses de recherche seront présentées dans le chapitre 4 qui portera sur l'identification des facteurs de risque modifiables pouvant donc être considérés comme des cibles potentielles pour des interventions thérapeutiques (dans un deuxième temps).

## **1.1 Rappel historique**

Le français Jean-Jacques le Gallois est à l'origine de l'idée de la CEC dès 1812 (5, 6). En 1884, Von Frey et Gruber ont développé le prototype d'une machine cœur-poumon avec un contrôle de température et Hooker, en 1915, a construit les premiers oxygénateurs à film (1). En 1937, John Gibbon réussira à créer sa première machine de circulation extracorporelle et finira par développer un oxygénateur couplé à un circuit sanguin extracorporel avec une anticoagulation par héparine. En 1957, il proposa de remplacer la fonction cardiopulmonaire par un circuit extracorporel pendant que le chirurgien ouvrait l'artère pulmonaire pour l'ablation d'un thrombus (7, 8). Gibbon devient ainsi définitivement le père de la CEC et sa femme Mary la première perfusionniste de l'histoire de la chirurgie cardiaque, car son modèle a largement contribué au développement de la circulation cardiopulmonaire extracorporelle dans le monde et a inspiré plusieurs cliniciens qui lui ont succédé dans l'avancement de cette pratique innovante (6, 9).

En résumé, le développement de la machine de CEC a pris environ trois siècles pour enfin aboutir à sa forme actuelle dont dépend le succès de millions de chirurgies cardiaques effectuées dans le monde entier.

[<https://vdocuments.mx/chapitre-07-la-circulation-7pdf-par-rapport-aux-machines-historiques-sevoflurane.html>(10)]

## **1.2 Schéma général de la CEC**

La CEC est un dispositif artificiel permettant de maintenir temporairement l'activité cardiaque et pulmonaire interrompues et assurer la perfusion des organes durant la chirurgie cardiaque .

Un circuit de CEC classique est composé des éléments suivants (1) (Figure 1) :

- Une canule (ou deux), dite canule veineuse (bleue) dans l'oreillette droite (OD) ;



- Une pompe pour réinjecter le sang oxygéné dans le système artériel;
- Un oxygénateur pour assurer les échanges gazeux pour l'oxygène (O<sub>2</sub>) et le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>);
- Un échangeur thermique pour contrôler la température du cœur;
- Une canule artérielle (rouge) dans l'aorte ascendante.

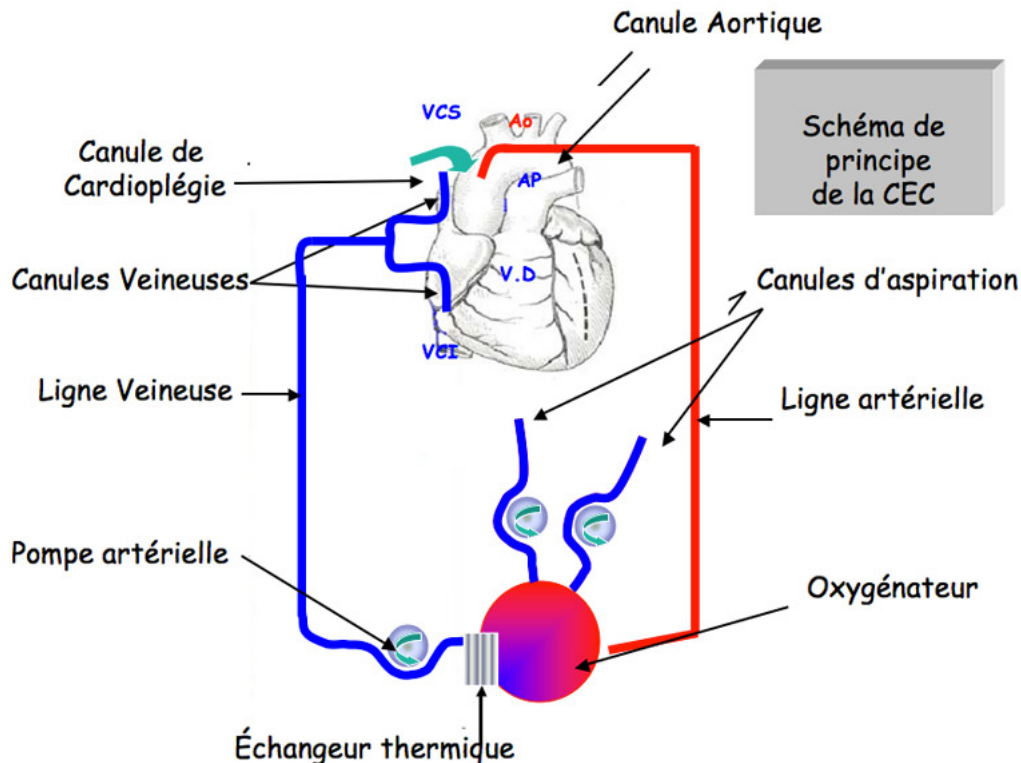


Figure 1. Schéma général de la circulation extra corporelle

Abréviations : Ao, aorte ; Ap, artère pulmonaire ; CEC, circulation extracorporelle ; VCI, veine cave inférieure ; VD, ventricule droit ; VCS, veine cave supérieure (<https://www.pac5.ch/en/node/155/take>)

### 1.3 Enjeux de la CEC

Le nombre de chirurgies cardiaques est en constante augmentation au Canada comme dans le monde entier. Environ 36 000 interventions cardiaques ont été pratiquées au Canada en 2014 avec une moyenne annuelle de  $1012 \pm 437$  par centre (11). La quasi-totalité de ces chirurgies complexes est effectuée à l'aide d'un circuit de CEC.

La chirurgie cardiaque est pratiquée principalement chez les personnes de plus de 60 ans. L'âge étant un facteur de risque indiscutable dans plusieurs complications postopératoires (12, 13). Au Canada, le nombre de personnes âgées va considérablement augmenter dans les prochaines

années entraînant des changements importants dans la quantité, le profil et les prestations des soins (<http://www.150.statcan.gc.ca>). Dans les années à venir, le nombre de chirurgies cardiaques va significativement augmenter suite à un autre phénomène tout aussi important à souligner qui est l'explosion démographique mondiale. Cela entraînera une augmentation des complications postopératoires ce qui va aussi considérablement impacter la morbi-mortalité et entraîner un besoin accru en soins avancés ainsi qu'un coût supplémentaire de l'hospitalisation (14).

#### **1.4 Physiopathologie de la chirurgie cardiaque associée à la CEC**

La physiopathologie de la CEC est complexe et multifactorielle sans réel consensus sur les mécanismes actuels. L'exposition des éléments du sang aux surfaces artificielles non biologiques du circuit extracorporel initie une réaction inflammatoire immédiate, similaire au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), et une dysfonction d'organe (1). Globalement, après le début de la CEC, on observe une augmentation très rapide des cytokines pro-inflammatoires notamment le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine 1 (IL1), IL6 et IL8 entraînant l'activation du complément sérique et la sécrétion du facteur tissulaire (FT) qui vont contribuer à l'activation de la cascade de coagulation et à la production de la thrombine.. Cette réponse de l'immunité innée, si elle est sévère et non contrôlée par une réponse anti-inflammatoire compensatoire dirigée par des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL10, va causer une dysfonction endothéliale, une perturbation de la microcirculation et une dysfonction d'organes sévère (15).

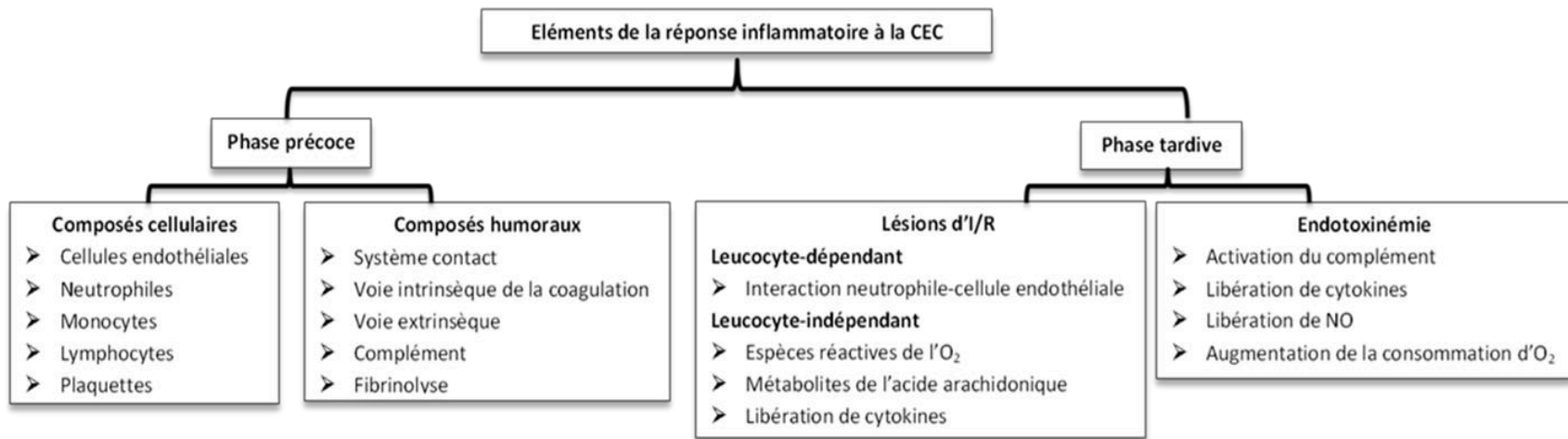


Figure 2. Acteurs de la réponse inflammatoire au cours de la CEC .

Abréviations : CEC, circulation extracorporelle ; I/R : ischémie/reperfusion ; NO: nitrique oxide ; O<sub>2</sub>, oxygène (avec la permission de Kahil et al. (1))

Cette réponse survient en deux phases (1) (Figure 2) :

La phase précoce apparaît dès l'initiation de la CEC lors du contact entre le sang et les surfaces non endothéliales du circuit extracorporel (voie de contact). Elle est causée par l'intermédiaire de deux composants intimement liés : la voie cellulaire (qui comprend les cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes et les plaquettes) et la voie humorale qui, elle, comprend 3 éléments (le complément, les facteurs de coagulation des voies intrinsèque et extrinsèque ainsi que les cytokines) (1, 16).

La phase tardive comprend deux composantes :

- Les lésions d'ischémie et de reperfusion causées par libération des peroxydes, des radicaux libres et des dérivés réactifs de l'oxygène suite à l'activation des leucocytes durant la reperfusion (17, 18);
- La production massive des compléments de TNF- $\alpha$  et d'IL (6 et 8) durant la CEC entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale et favorisant, de ce fait, la libération des endotoxines du tube digestif dans la circulation sanguine responsable de la vasodilatation (17, 18).

La réponse inflammatoire se manifeste avec une incidence et une intensité variable. Cliniquement, elle est caractérisée par l'hyperthermie, l'hyperleucocytose, la tachycardie, l'hyperconsommation d'oxygène, l'hyperperméabilité capillaire et la dysfonction d'organes (19), dont la défaillance hémodynamique qui sera approfondie dans la prochaine section.

## **Chapitre 2**

### **Le syndrome vasoplégique**

La vasoplégie est un phénomène fréquent dans tous les états de choc distributifs avancés incluant le choc septique, anaphylactique et neurogénique (20). La vasoplégie postopératoire incluant le postopératoire de chirurgie cardiaque mais aussi non cardiaque est appelée « le syndrome vasoplégique » (SV).

#### **2.1 Définition et incidence**

Laborit et coll. est l'auteur de la première publication sur la vasoplégie en 1952 (21) et Randria et coll. sur le SV en 1965 (22). Le SV est une complication fréquente de la chirurgie reconnue comme une des plus importantes causes de l'hypotension en postopératoire (20, 23, 24). Nous allons limiter la discussion dans ce travail sur le SV dans le contexte de la chirurgie cardiaque sous CEC.

En chirurgie cardiaque, l'incidence varie selon la définition utilisée et le type de chirurgie : de 2,8 % dans le pontage aorto-coronarien (PAC) sans CEC (25), 8,8 % dans la chirurgie élective avec CEC (26) et jusqu'à 44 % chez certains patients porteurs de plusieurs facteurs de risque (3). Le Tableau 1 résume l'ensemble des études rétrospectives et prospectives sur le SV.

Tableau 1. Résumé des études sur l'incidence du syndrome vasoplégique

<b>Auteur et année Nombres de patients</b>	<b>Incidence</b>	<b>Population</b>	<b>Méthode</b>
<b>Argenziano 1997</b> (27) n = 28	23,7 %	DAV	Prospective
<b>Argenziano 1998</b> (2) n = 145	8 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC élective	Prospective
<b>Gomes 1998</b> (28) n = 16	0,4 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC	Rétrospective
<b>Kristof 1999</b> (3) n = 79	44 %	PAC, remplacement valvulaire, avec CEC	Prospective
<b>Carrel 2000</b> (24) n = 800	Sévère : 7,5 % Modéré : 14,4 %	PAC, remplacement aortique avec CEC	Prospective
<b>Mekontso-Dessap 2001</b> (29) n = 108	2,5 %	PAC avec CEC 50 % <FEVG> 30 %	Rétrospective
<b>Levin 2001</b> (30) n = 249	12 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC	Prospective
<b>Chemmalakuzhy 2001</b> (31) n = 70	54 %	Transplantation	Rétrospective
<b>Gomes 2003</b> (32) n = 12	0,4 %	PAC sans CEC	Rétrospective
<b>Leyh 2003</b> (33) n = 1111	4,8 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC	Rétrospective
<b>Byrne 2004</b> (34) n = 187	19 %	Transplantation	Rétrospective
<b>Levin 2004</b> (26) n = 56	8,8 %	PAC, chirurgie multiple Élective	Rétrospective
<b>Ozal 2005</b> (35) n = 100	26 %	PAC avec CEC Élective	Rétrospective
<b>Weis 2006</b> (36) n = 1558	27 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC	Rétrospective
<b>Sun 2008</b> (25) n = 334 avec CEC n = 362 sans CEC	6,9 % PAC+CEC 2,8 % PAC sans CEC	PAC avec ou sans CEC	Prospective

<b>Colson 2011</b> (37) n = 64	15,6 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC électorive	Prospective
<b>Patarroyo 2012</b> (38) n = 311	11 %	Transplantation	Rétrospective
<b>Kortekaas 2013</b> (39) n = 40	38,5 %	Chirurgie mitrale avec CEC	Prospective
<b>Duran Bruce 2014</b> (40) n = 188	Immédiate : 48 % Tardive : 34 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC électorive	Prospective
<b>Tsiouris 2017</b> (41) n = 405	20,3 % : Légère : 64,9 % Modérée : 27,9 % Sévère : 7,2 %	Toutes les chirurgies cardiaques avec CEC	Rétrospective
<b>Van Vessem 2017</b> (42) n = 229	29 %	DAV + FEVG < 30 %	Rétrospective
<b>De Waal 2018</b> (43) n = 118	33,1 %	DAV + ICC	Rétrospective
<b>Sacks 2019</b> (44) n = 68	32 %	Transplantation (pédiatrie)	Rétrospective
<b>Van Vessem 2019</b> (45) n = 127	19%	FEVG < 35 % + : Plastie mitrale Plastie tricuspide DAV PAC	Rétrospective

Abréviations : CEC, circulation extracorporelle ; DAV, dispositif d'assistance ventriculaire ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; ICC, insuffisance cardiaque chronique ; PAC, pontage aorto-coronarien.

Bien qu'il n'existe aucune définition universelle du SV, quatre critères sont souvent partagés : 1) l'hypotension 2) les résistances vasculaires systémiques (RVS) effondrées 3) le débit cardiaque (DC) normal ou élevé et 4) la nécessité d'un vasopresseur durant ou immédiatement après le sevrage de la CEC. Une définition unifiée avait été proposée par Waal et coll. (43) considérant les patients comme vasoplégiques s'ils avaient les conditions suivantes pendant au moins trois heures consécutives au cours des 48 premières heures après l'arrivée aux SI: pression artérielle moyenne (PAM) < 50 mmHg, RVS < 800 dynes.s.cm<sup>-5</sup>, index cardiaque (IC) > 2,5 l.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup> et au moins un vasopresseur avec la dose suivante : norépinéphrine ≥ 200.ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, épinéphrine ≥ 200.ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, phényléphrine ≥ 2.μgr.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, ou vasopressine ≥ 0,08 U.min<sup>-1</sup>. Le Tableau 2 résume les différents critères utilisés dans la définition du SV.





Tableau 2. Résumé des différents critères pour la définition du syndrome vasoplégique

Auteurs et année	Critères de vasodilatation	Critères hémodynamiques	Vasopresseurs utilisés	Critères de précharge	Périodes
<b>Argenziano 1997</b> (27)	PAM < 70 mmHg	IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine > 8 µgr.min <sup>-1</sup>		5 min après la fin de CEC
<b>Arenziano 1998</b> (2)	PAM < 70 mmHg	IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine		> 3 h après la fin de CEC
<b>Gomes 1998</b> (28)	PAM 40-55 mmHg RVSI 330-1400 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> . m <sup>-2</sup>	IC 2,90-7,7 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> FC 110-140.min <sup>-1</sup>	Norépinéphrine		6 h après la fin CEC
<b>Kristof 1999</b> (3)	Syndrome de résistances vasculaires basses : RVSI < 1800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> . m <sup>-2</sup>				Durant les premières 24 h après la chirurgie
<b>Carrel 2000</b> (24)	Syndrome de résistances vasculaires basses : PAM < 60 mmHg RVS < 500 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > 3,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> FEVG > 55 % SvO2 > 70 %	Norépinéphrine 5-10 µgr	PVC > 12-15 mmHg	Après la fin CEC
<b>Mekontso-Dessap 2001</b> (29)	PAM < 70 mmHg RVSI < 1400 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> . m <sup>-2</sup>	IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Dopamine > 10 µgr.kg <sup>-1</sup> . min <sup>-1</sup> ou norépinéphrine		6 h après la fin de CEC
<b>Levin 2001</b> (30)	PAM < 50 mmHg RVS < 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > 3 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Vasopresseurs	PAPO < 10 mmHg ou PVC : < 5 mmHg	Les 3 premières heures après l'arrivée aux SI

Auteurs et année	Critères de vasodilatation	Critères hémodynamiques	Vasopresseurs utilisés	Critères de précharge	Périodes
<b>Chemmlakuzhy 2001</b> (31)	HAV syndrome (hypotension + acidose + vasoplégie) : PAM : < 70 mmHg RVS $\leq$ 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> Bicarbonates : $\leq$ 20 mEq/L				Dans les 6 h après la fin de CEC
<b>Gomes 2003</b> (32)	PAS < 60 mmHg RVSI < 1200 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> . m <sup>-2</sup>	IC 3,5-4,2 5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine 0,15-4 $\mu$ gr.kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>		Durant les 6 premières heures en postopératoire
<b>Leyh 2003</b> (33)	Vasoplégie réfractaire à la norépinéphrine : PAM < 60 mmHg RVS < 600 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > 4,0 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine > 0,5 $\mu$ gr.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>		Durée $\geq$ 6 h après la fin de CEC
<b>Byrne 2004</b> (34)	HAV syndrome (hypotension + acidose + vasoplégie) : PAM < 70 mmHg RVS $\leq$ 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> Bicarbonates $\leq$ 20 mEq/L				30 min après la fin de CEC →4 jours
<b>Levin 2004</b> (26)	PAM < 50 mmHg RVS < 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> FEVG > 35 %	+ vasopresseur	CVP < 5 mmHg ou PAPO < 10 mmHg	Postopératoire immédiate

Auteurs et année	Critères de vasodilatation	Critères hémodynamiques	Vasopresseurs utilisés	Critères de précharge	Périodes
<b>Ozal 2005</b> (35)	PAM < 50 mmHg RVS < 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > : 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>		PVC < 5 mmHg ou PAPO < 10 mmHg	Durant la période peropératoire ou durant les 6 h après la fin de CEC
<b>Weis 2006</b> (36)	Dépendance aux vasopresseurs : PAM < 70 mmHg		Norépinéphrine > 0,1 µgr.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>		Durée > 3 h pour ↑postopératoire
<b>Sun 2008</b> (25)	PAM ≤ 70 mmHg RVSI : <1400 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> . m <sup>-2</sup>	IC ≥ 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine Vasopressine	PVC ≤10 mmHg	Durant les premières 24 h après la fin de CEC
<b>Colson 2011</b> (37)	Vasodilatation postopératoire : PAM ≤ 60 mmHg	IC > 2,2 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine		Dans les 12 h aux SI
<b>Patarroyo 2012</b> (38)	RVS < 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	2 ≥ vasopresseurs : Norépinéphrine ≥ 4 µgr.min <sup>-1</sup> ou Épinéphrine ≥ 4 µgr.min <sup>-1</sup> , ou Dopamine 5 µgr.kg <sup>-1</sup> . min <sup>-1</sup> , ou Vasopressine ≥ 1 U. h <sup>-1</sup> )		Entre 6-48 h après la chirurgie
<b>Kortekaas 2013</b> (39)	PAM ≤60 mmHg	IC > 2,2 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine		Durant les premières 12 h aux SI
<b>Duran 2014</b> (40)	PAM < 50 mmHg RVS < 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > 2,2 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine > 0,08 µgr.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>		Immédiatement après la fin de CEC → SI ou tardive : SI → < 24 h
<b>Tsiouris 2017</b> (41)	RVS < 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup> Légère : PAM : 50-60	IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>			

Auteurs et année	Critères de vasodilatation	Critères hémodynamiques	Vasopresseurs utilisés	Critères de précharge	Périodes
	+ un vasopresseur Modérée : PAM : 50-60 + $\geq 2$ vasopresseurs Sévère : PAM < 50 + $\geq 2$ vasopresseurs				
<b>Van Vessem 2017</b> (42)		IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine $\geq 0,02 \mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou Terlipressine		Pour une durée $\geq 12$ h en postopératoire
<b>De Waal 2018</b> (43)	PAM < 50 mmHg RVS < 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	IC > 2,5 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine $\geq 0.2 \mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou Épinéphrine $\geq 0.2 \mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou Dopamine $\geq 30 \mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou Phényléphrine $\geq 2 \mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou Vasopressine $\geq 0,08 \text{ U.min}^{-1}$		Pour une durée > 3 h durant les 48 h premières aux SI
<b>Van Vessem 2019</b> (45)		IC > 2,2 L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	Norépinéphrine $\geq 0,02 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou toute dose de Terlipressine		Pendant 12 h durant les 3 premiers jours en postopératoire

Abréviations : CEC, circulation extracorporelle ; FC, fréquence cardiaque ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; HAV, (hypotension, acidose, vasoplégie) ; IC, index cardiaque ; PAM, pression artérielle moyenne ; PAPO, pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; PVC, pression veineuse centrale ; RVS, résistance vasculaire systémique ; RVSI, résistances vasculaires systémiques indexées ; SVO2, saturation veineuse en O2 ; SI, soins intensifs.

Cliniquement, ce syndrome est rapidement repéré par la présence d'une hypotension sévère nécessitant le recours aux vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle appropriée.

Il y a trois profils de SV en terme d'évolution dans le temps : le SV peropératoire, le SV postopératoire et le SV per et postopératoire. La majorité des SV surviennent durant la période peropératoire. Dans une étude, Tsiouris et coll. ont rapporté que 55 % des cas de vasoplégie surviennent en peropératoire, 23 % uniquement en postopératoire et seulement 19 % surviennent durant les deux périodes (41). La sévérité du SV est définie soit à la base du calcul des RVS couplée à l'évaluation hémodynamique soit en lien avec la dose de norépinéphrine nécessaire pour établir une pression artérielle adéquate. Ainsi, il est classé comme modéré et sévère. (Tableau 3)

Tableau 3. Classification du syndrome vasoplégique

Type de vasoplégie	Pression veineuse centrale	Dose de norépinéphrine	Index cardiaque	Résistances vasculaires
Absent	12-14 mmHg	< 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	< 3,5 $\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-1}$	> 800 $\text{dyn.sec.cm}^{-5}$
Modérée	8-12 mmHg	5-10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	3,5-4,5 $\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-1}$	600-800 $\text{dyn.sec.cm}^{-5}$
Sévère	6-8 mmHg	> 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	> 4,5 $\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-1}$	<600 $\text{dyn.sec.cm}^{-5}$

\* Avec la permission de Carrel et al.(24)

Cependant, plusieurs critiques peuvent être portées à l'égard de tous ces éléments comme le site de la mesure de la pression artérielle qui est rarement renseigné. Plusieurs études soulignent la présence d'un gradient radial-fémoral en postopératoire de chirurgie cardiaque pouvant entraîner une sous-estimation de la pression artérielle et une utilisation parfois inutile ou excessive des vasopresseurs (46-48). Par ailleurs, la dysfonction cardiaque ou la cardiomyopathie septique durant le choc vasoplégique sont des complications fréquentes pouvant atteindre un taux allant jusqu'à 44 % (49, 50) qui sont rarement mentionnées dans les publications sur le SV. Ces éléments peuvent occasionnellement nécessiter l'introduction des inotropes ou des vasopresseurs.

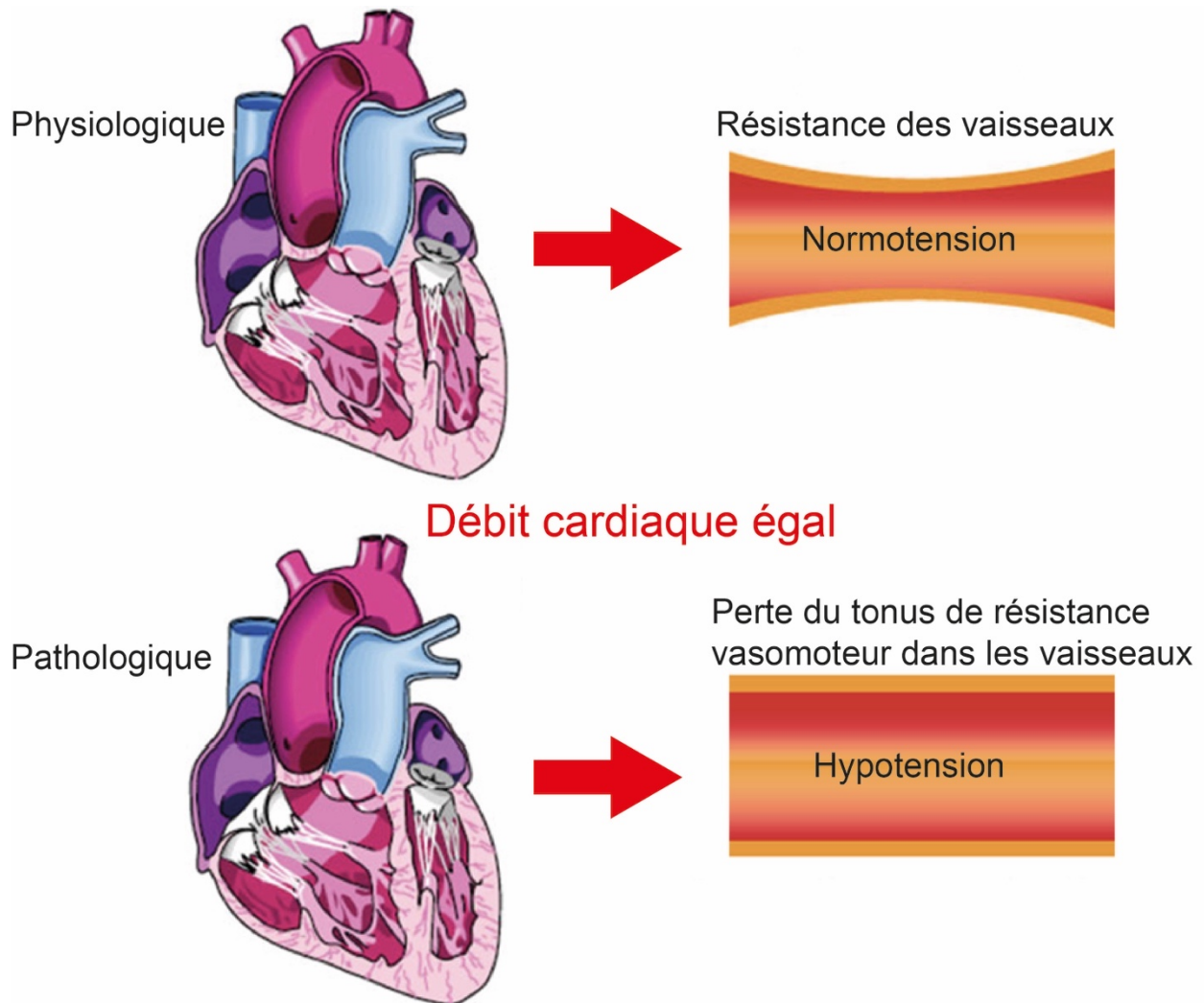
## 2.2 La physiopathologie du SV

La physiopathologie de la vasoplégie induite par la CEC dépend de plusieurs facteurs dont les caractéristiques du patient ainsi que la technique chirurgicale (51). Le SV est un phénomène décrivant les manifestations cliniques d'une vasoplégie survenant en postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque avec ou sans CEC. Cette vasoplégie est caractérisée par une baisse anormale des RVS et qui se manifeste cliniquement par une profonde hypotension en absence de dysfonction cardiaque apparente associée (car le DC est souvent conservé dans cette situation) (52).

Les RVS basses se définissent comme le ratio suivant : pression artérielle moyenne (PAM) - pression veineuse centrale (PVC)/débit cardiaque (DC) :

$$[RVS = \frac{PAM - PVC}{DC}] (52)$$

Par conséquent, un tonus vasculaire préservé maintient une pression artérielle normale alors que la perte de tonus vasculaire (vasoplégie) cause une hypotension dans des conditions de DC égal (Figure 3).



- 1- Situation physiologique : lorsque le tonus vasculaire est conservé = normotension
- 2- Situation pathologique (vasoplégie) : la perte de tonus vasculaire provoque une vasodilatation et une hypotension

Figure 3. La relation entre résistance vasculaire et pression artérielle

\* Avec la permission de Lambden et al. (52).

Les résistances vasculaires sont contrôlées par l'activité contractile des cellules musculaires lisses (CML) des artérioles. Le tonus vasculaire illustre cette contractilité qui est régulée par l'augmentation de la concentration du calcium ( $\text{Ca}^{+2}$ ) intracellulaire. La contraction des CML est déclenchée par l'augmentation de la concentration de  $\text{Ca}^{+2}$  cytoplasmique générant la phosphorylation de la myosine, la contraction des CML et la vasoconstriction (52). À l'inverse leur relaxation est liée à la diminution de la concentration de  $\text{Ca}^{+2}$  intracellulaire en réponse à l'expulsion de celui-ci à l'extérieur de la cellule par la pompe  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{+2}\text{ATPase}$  causant la vasodilatation et l'hypotension. L'augmentation du  $\text{Ca}^{+2}$  intracellulaire est le résultat de l'activation

des médiateurs neuro-hormonaux par des agents vasoconstricteurs tels que la norépinéphrine ou l'angiotensine II. À la fin de cette activation, le réticulum sarcoplasmique des CML libère le calcium dans l'espace intracellulaire. Cette augmentation du calcium intracellulaire est aussi le résultat d'une dépolarisation de la membrane des CML. Cela induit une ouverture des canaux calciques puis un changement de flux du calcium extracellulaire vers l'intracellulaire des CML.

Deux régulateurs interviennent dans la modification du tonus vasculaire intrinsèque et extrinsèque. Les régulateurs intrinsèques comprennent les dérivés endothéliaux (oxyde nitrique (NO), prostacycline, endothéline), les métabolites vasoactifs (acidose, hypoxie, peroxyde d'hydrogène) et les autacoïdes (sérotonine, prostaglandines et thromoxane A2) alors que la régulation extrinsèque dépend en grande partie du contrôle neuronal sympathique et des hormones vasoactives notamment l'angiotensine II, la vasopressine et les catécholamines (52).

Ce mécanisme est dérégulé pendant la CEC par la libération des médiateurs inflammatoires tels qu'IL (6 et 8) et le TNF- $\alpha$  dès l'exposition du sang à des surfaces étrangères à l'intérieur du circuit CEC. Ces médiateurs inflammatoires peuvent potentialiser la production de NO et favoriser l'installation de l'hypotension et l'apparition de SV (52, 53) .

## **2.3 Les régulateurs intrinsèques**

### **2.3.1 Nitrique oxyde (NO) ou le monoxyde d'azote**

La découverte de NO revient au chercheur américain Robert F, Prix Nobel en 1998, dont les travaux ont permis d'identifier un facteur relaxant dérivé de l'endothélium vasculaire (FRDE) comme étant la molécule de NO (54, 55). Depuis le NO est largement reconnu comme un agent vasodilatateur. Il est généré à partir de l'arginine dans les cellules endothéliales par l'intermédiaire d'une enzyme catalyseur : nitrique oxyde synthétase (NOS) . Cette enzyme dispose de deux isoformes : 1) endothéliale (nitrique oxyde synthétase endothélial, NOS<sub>e</sub>) qui aide à la production d'une petite quantité du NO pour maintenir les vaisseaux en position de relaxation moyenne et 2) inductible (nitrique oxyde synthétase inductible, NOS<sub>i</sub>) qui produit du NO en grande quantité favorisant la baisse des résistances vasculaires et l'hypotension (55).

Tous les stimulus pro-inflammatoires rencontrés au décours de l'ischémie de reperfusion (causée par la CEC et libérée à l'occasion du contact du sang avec les surfaces non biologiques du circuit



extracorporel, comme l'endotoxine, le TNF- $\alpha$ , l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), IL1, IL2 et IL6 augmentent l'expression du NOSi, donc la production de NO et la vasodilatation (56, 57). Cela a été clairement démontré par les travaux de Speziale et coll. 1996 (58) qui démontrèrent l'augmentation rapide de la concentration sérique du NO 30 minutes après le début de la CEC et sa persistance même après son interruption. Ils conclurent ainsi que le NO joue un rôle dans le SV lié à la CEC.

La vasodilatation causée par le NO est due à l'activation de sa cible, la CML, induisant la déphosphorylation de la myosine entraînant la relaxation de ces cellules donc la vasodilatation (55). Cependant, le NO peut causer la vasodilatation en activant aussi directement les canaux potassiques sensibles au Calcium ( $K_{Ca^{+2}}$ ) dans la membrane de CML par deux mécanismes: 1) direct: la nitrosylation de ces canaux et 2) indirect par l'activation de GMPc et la déphosphorylation de la myosine puis la relaxation des CML (59).

Le rôle du NO dans l'hyporéactivité vasculaire et la résistance aux catécholamines dans le choc vasoplégique semble aussi très important. Cette hyporéactivité implique plusieurs mécanismes, dont l'activation des canaux potassiques sensibles au Calcium ( $K_{Ca^{+2}}$ ) des CML qui peuvent être touchées par les effets du NO (60).

En résumé, l'augmentation de la production de NO est une importante cause d'hypotension, de vasodilatation et d'hyporéactivité vasculaire aux vasopresseurs en chirurgie cardiaque. Cette augmentation est rencontrée dans plusieurs situations, dont l'ischémie de reperfusion occasionnée par la CEC, mais aussi dans tous les types de chocs vasoplégiques. Bien que le NO puisse exercer son rôle comme agent vasodilatateur de plusieurs façons, la résistance aux catécholamines est probablement médiée, au moins en partie, par la capacité du NO à activer les canaux potassiques sensibles au calcium ( $K_{Ca^{+2}}$ ) et à hyperpolariser la membrane plasmique des CML (59).

### **2.3.2 Déficit en vasopressine**

L'arginine vasopressine (AVP) ou l'hormone antidiurétique est un peptide synthétisé par les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus en réponse à l'hypotension artérielle et l'hyperosmolarité plasmique. La synthèse de la vasopressine se fait à partir d'un complexe, la pré-vasopressine, contenant deux molécules (la neutrophysine et un glycopeptide). Les cellules nerveuses de l'hypothalamus fabriquent et transportent la pré-vasopressine jusqu'à

la posthypophyse et la libèrent à ce niveau dans le sang en fonction de l'osmolarité plasmatique (61).

La vasopressine a principalement deux rôles : 1- un rôle antidiurétique en favorisant la réabsorption d'eau via son action sur les récepteurs V2 du tube distal rénal et 2- un rôle vasoconstricteur via son action sur les récepteurs V1 des CML (62).

Plusieurs études expérimentales démontrent que le niveau de vasopressine plasmatique est effondré durant le choc septique alors qu'au contraire, le choc cardiogénique est associé à un niveau très élevé de vasopressine. Trois mécanismes potentiels expliquent cette observation (63) :

- Le dysfonctionnement des baroréflexes;
- La déplétion massive de la glande hypophysaire postérieure;
- L'augmentation de la production de NO au décours de l'état de choc.

Durant l'état de choc vasoplégique, l'AVP a une réponse biphasique (61): durant la phase précoce, la vasopressine est massivement sécrétée, d'où la concentration de vasopressine plasmatique est très élevée pour répondre à l'hypotension, puis une phase tardive durant laquelle on note une déplétion massive de la glande hypophysaire postérieure l'effondrement de son taux plasmatique de vasopressine au fur et à mesure que l'état de choc progresse. (64).

Cette réponse est particulièrement prononcée lors de l'utilisation de la CEC en chirurgie cardiaque. Novella et coll. 2007 (65) a démontré que l'augmentation de taux plasmatique de l'AVP observée lors d'un PAC est plus prononcée au début de l'opération. Cela est expliqué par les mécanismes suivants :

- L'activation des osmorécepteurs causée par une osmolarité élevée après le début de la CEC favorise davantage la sécrétion de l'AVP et explique le taux plasmatique élevé de l'AVP à ce stade (65).
- La baisse de pression dans l'oreillette gauche pendant la CEC stimulerait les récepteurs du volume et la sécrétion de l'AVP (66).
- La stimulation des barorécepteurs suite à l'hypotension durant la période non pulsatile de la chirurgie cardiaque. Cette hypothèse est peu probable, car la pression de perfusion reste constante durant la CEC (65).
- L'activation de la sécrétion hypophysaire de l'AVP par la douleur au décours de la chirurgie. Cela est aussi peu plausible, car l'augmentation de l'AVP débute rapidement après l'induction de l'anesthésie (65).

En chirurgie cardiaque, devant l'effondrement du taux plasmatique de vasopressine (induit par la CEC), l'administration de vasopressine exogène à faible dose permet la correction de la pression artérielle. Plusieurs essais thérapeutiques ont montré que la perfusion de vasopressine augmente efficacement la pression artérielle ainsi que les RVS et diminue le besoin en vasopresseurs chez les patients atteints d'un SV permettant de diminuer les complications postopératoires et de réduire la durée d'hospitalisation après la chirurgie cardiaque (67, 68).

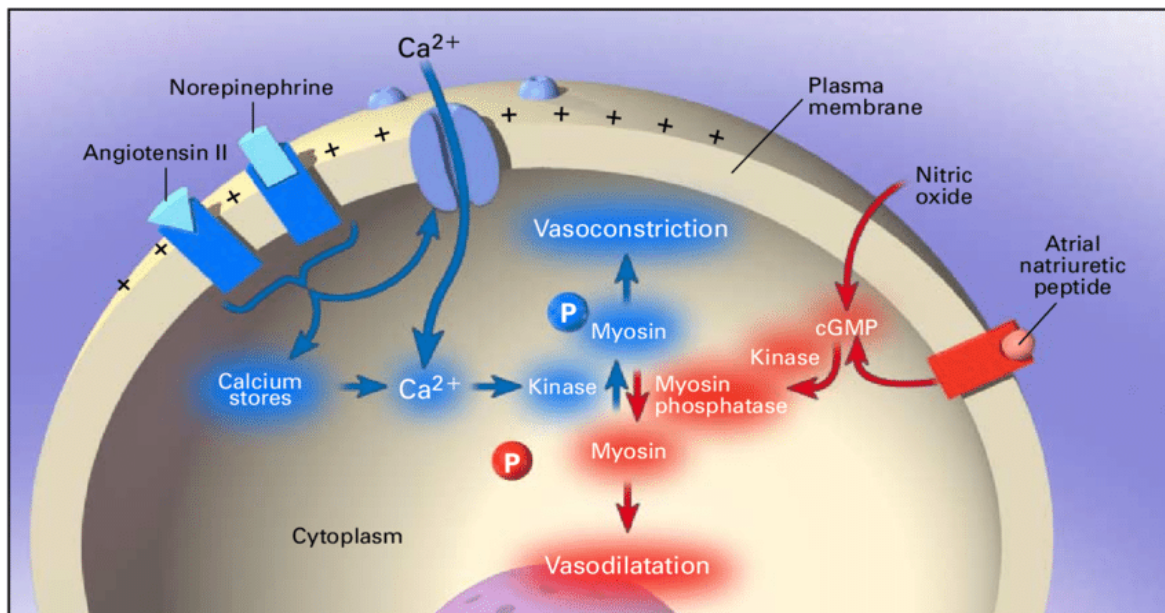
### **2.3.3 L'activation de canaux potassiques sensibles à la baisse d'ATP (canal $K_{ATP}$ )**

Le canal potassique sensible à l'adénosine triphosphate ( $K_{ATP}$ ) semble jouer un rôle important dans la vasodilatation et la résistance aux vasopresseurs rencontrées dans le choc vasoplégique. Une réponse adéquate à une hypotension nécessite que les médiateurs hormonaux et neuronaux tels que l'angiotensine II et la norépinéphrine se lient et activent les récepteurs spécifiques à la surface des CML entraînant une entrée massive de  $Ca^{+2}$  à l'intérieur de la CML venant soit de l'extérieur de la cellule à travers les canaux classiques soit des réserves du  $Ca^{+2}$  intracellulaire (55). Le  $Ca^{+2}$  intracellulaire va former un complexe avec la calmoduline pour stimuler des enzymes

phosphorylant la myosine et donc déclencher la contraction de la CML. Cette phosphorylation de la myosine permet d'activer l'ATP. Inversement, les médiateurs vasodilatateurs tels que le facteur natriurétique auriculaire (FNA), le NO et l'adénosine activent les canaux  $K_{ATP}$  permettant la déphosphorylation de la myosine et donc la relaxation de la CML (Figure 4).

Une attention très importante est à porter au rôle potentiel de la membrane de la CML dans la régulation du tonus vasculaire. En situation d'hypoxie cellulaire comme l'ischémie de reperfusion induite par la CEC, le métabolisme anaérobie entrainera la production de l'acidose lactique et la diminution de l'ATP intracellulaire (55). L'acidose lactique et l'ATP favorisent la vasodilatation en activant (ouvrant) les canaux  $K_{ATP}$ , habituellement fermés, permettant la sortie du potassium à l'extérieur de la CML et induisant une hyperpolarisation de la membrane de la CML ainsi que la désactivation (fermeture) des canaux calciques bloquant de ce fait l'accès au calcium à l'intérieur de la CML. Cela empêche l'augmentation de concentration de  $Ca^{+2}$  cytoplasmique (59) et réduit l'effet vasoconstricteur des amines. Ceci explique la persistance de la vasoplégie et la réponse réfractaire à l'administration de la norépinéphrine observée dans le choc vasoplégique.

Par conséquent, la désactivation de ces canaux avec l'utilisation des inhibiteurs comme les médicaments sulfonylurés, permet d'améliorer l'hyporéactivité vasculaire aux vasopresseurs et d'augmenter la pression artérielle durant la chirurgie cardiaque avec CEC (59, 69, 70).



En bleu : les étapes de la vasoconstriction  
En rouge : les étapes de la vasodilatation

Figure 4. La régulation de tonus vasculaire à la surface de la cellule musculaire lisse .

\* Avec la permission de Landry et al. (59)

En résumé, le choc vasoplégique est le résultat d'une activation inappropriée de ces mécanismes vasodilatateurs et de l'inhibition des vasoconstricteurs. La surproduction de NO par l'activation de GMPc entraîne une déphosphorylation de la myosine et une vasorelaxation puis une vasodilatation. L'hypoxémie cellulaire et l'acidose métabolique activent les canaux potassiques ( $K_{ATP}$ ,  $K_{k+}$ ) sur la surface de la CML causant une hyperpolarisation de la membrane de la CML et bloquant ainsi l'accès au  $Ca^{+2}$  à l'espace intracellulaire. Cela empêche aussi les vasoconstricteurs (norépinéphrine, angiotensine II) de s'y fixer pour induire une vasoconstriction.

Ces trois mécanismes : l'augmentation de la production de NO, la déplétion de la vasopressine et l'activation des canaux potassiques sensibles à la baisse d'ATP (canal  $K_{ATP}$ ) sont les plus étudiés (Figure 5).

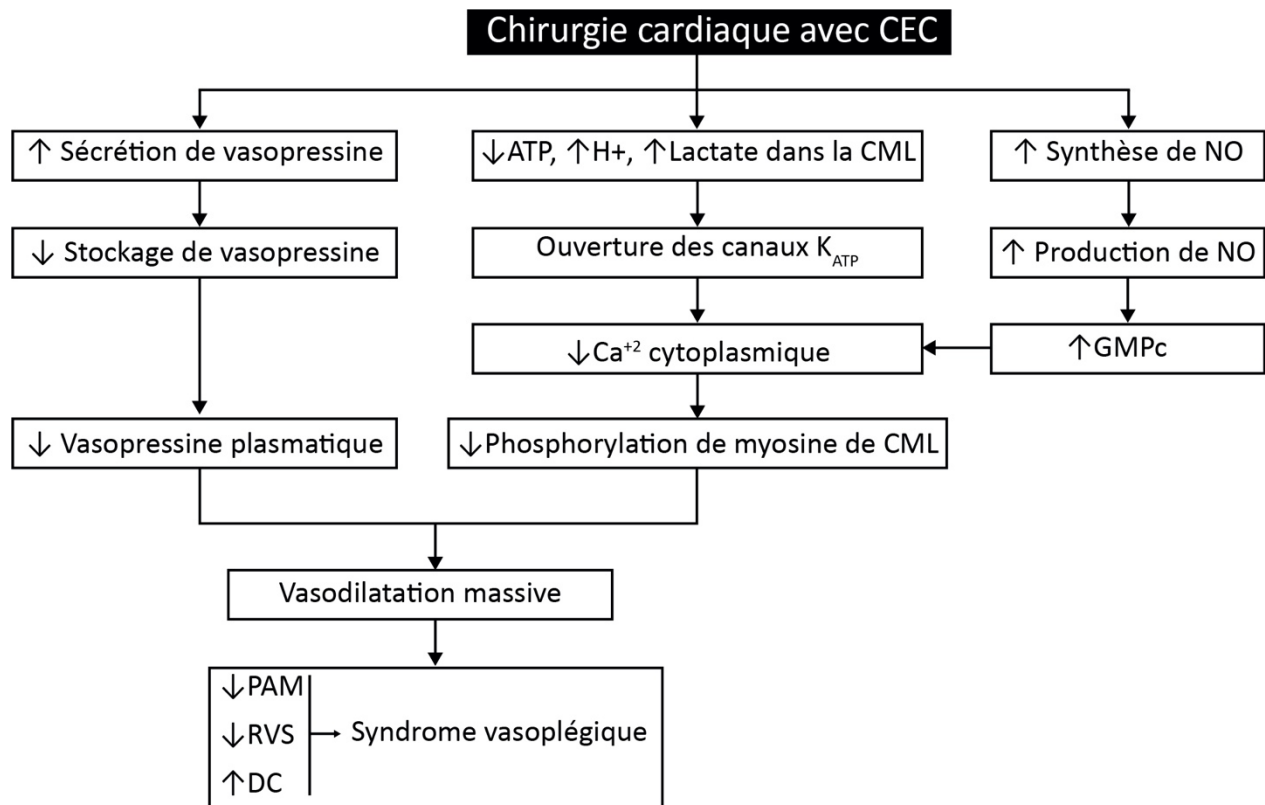


Figure 5. Les mécanismes de la vasoplégie au décours de la CEC.

Abréviations : ATP, adénosine triphosphate ; CEC, circulation extracorporelle ; CML, cellules musculaires lisses ; GMPC, guanosine monophosphate cyclique, DC, débit cardiaque ; NO, nitrique oxyde ; PAM, pression artérielle moyenne ; RVS, résistances vasculaires systémiques.

### 2.3.4 Autres mécanismes de vasodilatation

D'autres mécanismes de vasodilatation ont été rapportés. Ceux-ci incluent :

- Le Facteur natriurétique auriculaire (FNA) ou *atrial natriuretic peptide (ANP)* qui est une hormone disposant de plusieurs effets biologiques importants notamment la natriurèse, la diurèse, la vasodilatation et l'inhibition de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique (71). Le peptide natriurétique cérébral ou *brain natriuretic peptide (BNP)* forme avec le FNA une famille de peptides impliquée dans la régulation de la pression artérielle sanguine et de la volémie. Les cytokines pro-inflammatoires stimulées à l'occasion de la CEC pourraient contribuer à la sécrétion de FNA et de BNP par les oreillettes et les ventricules cardiaques respectivement. Ils peuvent entraîner la vasodilatation par l'activation des canaux potassiques sensibles à la baisse d'ATP (canal

$K_{ATP}$ ) et conduire à la déphosphorylation de la myosine puis à la vasodilatation et à l'hypotension (72). La sécrétion de FNA et de BNP augmente considérablement chez les patients présentant un choc vasoplégique (73). Le dysfonctionnement du système nerveux autonome pourrait aussi jouer un rôle important dans le choc vasoplégique en favorisant la déplétion des sources endogènes de catécholamines et ainsi contribuer à l'hypotension (74). Une étude de Deschamps et coll. a démontré que les patients avec une dysfonction du système nerveux autonome avant la CEC avaient plus d'hypotension et de désaturation cérébrale lors de l'induction de l'anesthésie (75).

- Les caractéristiques du circuit peuvent atténuer ou exacerber une vasoplégie due à l'hémolyse et à la libération des radicaux libres pro-inflammatoires. Par conséquent, des stratégies différentes telles qu'un circuit de CEC plus petit et biocompatible ont été proposées pour réduire l'inflammation (76).

## **2.4 Les facteurs de risque**

Le SV est une complication fréquente de la chirurgie cardiaque. L'identification des facteurs de risque pourrait avoir un bénéfice clinique afin de réduire l'incidence de cette complication et améliorer le pronostic des patients après la chirurgie cardiaque.

Plusieurs facteurs de risque ont montré une association significative avec l'augmentation de l'incidence de SV. Afin de simplifier leur citation, ces facteurs de risque seront abordés dans trois catégories : les facteurs de risque préopératoire, intraopératoire et postopératoire.

### **2.4.1 Les facteurs de risque préopératoire**

#### **2.4.1.1 Les comorbidités préopératoires**

Plusieurs facteurs de risque en lien avec les comorbidités préopératoires ont été inclus dans le calcul de l'European System for Cardiac Operative Evaluation (EuroSCORE II) (77). Il s'agit d'un score de gravité préopératoire de chirurgie cardiaque. Par conséquent, les patients à haut risque de développer un SV en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC ont un EuroSCORE II plus élevé.

Voici les comorbidités préopératoires qui sont fortement associées avec le développement de SV en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC :

#### *2.4.1.1.1 La dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 30 %*

Bien que le mécanisme précis ne soit pas clair, des preuves actuelles suggèrent que la chirurgie cardiaque et la CEC favorisent une activation inflammatoire préexistante. La libération des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 entrainerait l'activation de NO et l'altération du tonus vasculaire. Par ailleurs, les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche (VG) préopératoire ont une réactivité myogénique réduite aux catécholamines en circulation ce qui entraîne une résistance aux vasopresseurs (78). Les cytokines pro-inflammatoires stimulées à l'occasion de la CEC contribuent à l'augmentation du taux plasmatique des molécules vasodilatatrices (telles que le BNP et le FNA) favorisant davantage l'hypotension et l'apparition de SV après la chirurgie cardiaque chez ces patients. L'incidence du SV chez ces derniers peut atteindre 44 % alors qu'elle est plus faible chez les patients avec une FEVG normale, environ 3,3 % (79, 80).

#### *2.4.1.1.2 L'obésité*

Elle est associée à une altération de la fonction endothéliale ce qui peut entraîner un risque cardiovasculaire accru (81). L'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) a montré une tendance à être un risque significatif de développement de SV après une chirurgie cardiaque (25, 34). La CEC pourrait fréquemment entraîner le déséquilibre entre la résistance vasculaire et le volume corporel chez les patients obèses. De plus, les patients obèses atteints de maladies coronariennes ont un niveau élevé de cytokines pro-inflammatoires dans le tissu adipeux (82). Plusieurs analyses multivariées ont révélé un lien entre l'IMC et le développement d'un SV (34, 38, 83) en postopératoire de greffe cardiaque. L'augmentation de l'IMC peut exercer un stress sur le cœur récemment greffé favorisant l'apparition d'une vasoplégie en postopératoire.

#### *2.4.1.1.3 La dysthyroïdie*

Les hormones thyroïdiennes ont des effets sur la fonction cardiaque et le système vasculaire périphérique. Des changements pathologiques de la fonction cardiaque sont observés dans la dysthyroïdie (84). Des études récentes montrent que les hormones thyroïdiennes peuvent exercer un rôle d'inotrope et de vasodilatateur. La baisse de tri-iodothyronine (T3) occasionnée par la CEC pourrait contribuer à une dysfonction cardiovasculaire. La question est de savoir si la déplétion aiguë des hormones thyroïdiennes dans certaines situations, comme après une chirurgie cardiaque avec CEC, pourrait contribuer à l'atteinte de la performance hémodynamique observée



en postopératoire de chirurgie cardiaque. Les manifestations cardiovasculaires observées dans le cadre d'un SV après une chirurgie cardiaque sont similaires à celles de l'hypothyroïdie chronique (84). Le syndrome de T3 bas, en distinction de l'hypothyroïdie, est caractérisé par un taux sérique faible de T3 avec une thyroxine (T4) et une hormone thyroïdienne (TSH) normales (85). Chez les adultes bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec CEC, la concentration sérique de T3 baisse de 50 à 70 % en postopératoire immédiat (86, 87). Le mécanisme entraînant la baisse de T3 après une chirurgie cardiaque n'est pas très clair, mais il est probablement en lien avec l'hypothermie, l'hémodilution et l'activation de l'IL-6 impliquée dans l'inhibition de l'activité de déiodinase type II nécessaire pour la conversion de T4 en T3 (88, 89). Ainsi l'hypothyroïdie préopératoire et postopératoire pourrait constituer un facteur de risque du développement d'une dysfonction myocardique et d'un SV après une chirurgie cardiaque avec CEC (38, 42). Cependant, la supplémentation en T3 offre des avantages cliniques (amélioration du débit cardiaque et des résistances vasculaires) en peropératoire sans effet sur la mortalité ni sur les complications en postopératoire de chirurgie cardiaque (90, 91).

#### *2.4.1.1.4 L'anémie*

L'anémie préopératoire est très fréquente au sein de la population chirurgicale pour diverses raisons, dont la présence de maladies chroniques avec inflammation (92). Celle-ci est un facteur prédictif de vasoplégie dans l'étude de Van Vessel et coll. (42). L'anémie entraîne une baisse de NO capturé et l'augmentation de NO libre et favorise la vasodilatation (93). Une autre explication potentielle est la nécessité d'utiliser les produits sanguins en postopératoire, ce qui entraîne l'activation des voies inflammatoires et la production des cytokines pro-inflammatoires vasodilatatrices.

#### *2.4.1.1.5 L'insuffisance rénale chronique (IRC)*

Les patients atteints d'une IRC ont des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires et de dysfonction endothéliale préalable. L'association avec la libération supplémentaire des cytokines par la CEC pourrait probablement expliquer l'incidence plus élevée de la vasoplégie en postopératoire chez ces patients (94). Dans une récente méta-analyse, l'IRC est fortement associée à la vasoplégie après une chirurgie cardiaque (95). Hossne Junior NA et coll. (96) ont rapporté une incidence de 30 % de SV chez les patients atteints d'IRC bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC et de 3 % sans CEC.

#### 2.4.1.1.6 Autres

L'âge, le sexe, le diabète et la chirurgie cardiaque antérieure sont aussi associés à la vasoplégie, mais avec un niveau de preuve faible dans la littérature (25, 97).

#### 2.4.1.2 La prémédication

##### 2.4.1.2.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Ils sont couramment utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose. Il y a de plus en plus de preuves dans la littérature suggérant la forte association entre le traitement par IEC en préopératoire et le développement de choc vasoplégique en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC (25, 80, 98). L'administration d'un IEC la veille de la chirurgie constitue un facteur de risque de développer un SV en postopératoire de chirurgie cardiaque avec une incidence de 26 % (99, 100) d'où le niveau de recommandation actuelle d'interrompre le traitement par IEC ou ARA II avant la chirurgie cardiaque (101, 102). Le traitement par IEC diminue le taux sérique de l'angiotensine II (vasoconstricteur) et augmente celui de la bradykinine (vasodilatateur). De plus, la réduction du catabolisme pulmonaire contribue aussi à l'augmentation du taux plasmatique de la bradykinine durant la CEC (103). Plusieurs études observationnelles ont identifié le traitement par IEC comme étant un facteur de risque associé au développement de l'hypotension, de l'IRA et au recours aux vasopresseurs en postopératoire chirurgie cardiaque (29, 80, 102). Cependant, d'autres études ont démontré que l'utilisation des IEC/ARA II en préopératoire de PAC réduit le risque d'infarctus de myocarde sans augmentation du risque de l'incidence de la vasoplégie en postopératoire (104-106). La seule étude randomisée ayant évalué la poursuite ou l'arrêt des IEC deux jours avant un PAC a rapporté moins de vasopresseurs en peropératoire, mais plus de vasodilatateurs en postopératoire (107). De plus, une étude interventionnelle randomisée conduite par van Diepen et coll. évaluant la poursuite ou l'arrêt systématique d'IEC ou d'ARA II avant la chirurgie cardiaque a récemment montré qu'il n'y a aucune différence en termes d'incidence de vasoplégie, de recours aux vasopresseurs ou aux vasodilatateurs, d'incidence de l'IRA et de durée de ventilation artificielle entre les deux groupes en postopératoire de chirurgie cardiaque (108).

Depuis 2016, l'ETRESTO (association de valsartan (ARA II) avec un inhibiteur de néprilysine (Sacubitril)) fait partie des recommandations pour traiter l'insuffisance cardiaque chronique

symptomatique avec FEVG réduite chez les patients en attente de transplantation cardiaque (109, 110). Cette molécule a un effet vasodilatateur (et donc hypotensif) important mais peu d'études ont évalué son association avec le développement de SV en dehors de quelques cas cliniques isolés (111) ou une seule étude rétrospective avec faible effectif (N=14) montrant que l'incidence de SV après une transplantation cardiaque est environ de 14% sans différence significative entre les deux groupes (112).

#### *2.4.1.2.2 L'héparine intraveineuse (IV)*

L'utilisation en prégreffe d'héparine intraveineuse (IV) est un facteur de risque indépendant dans le développement de la vasoplégie après la chirurgie cardiaque et en particulier après la greffe cardiaque (29, 34, 38). Cela est probablement en lien avec le rôle de l'héparine IV dans l'augmentation de la production de NO dans les cellules endothéliales (113, 114) pour des raisons non clarifiées.

#### *2.4.1.2.3 Autre*

Les vasodilatateurs comme les inhibiteurs de phosphodiésterases, les bêtabloquants, les inhibiteurs des canaux calciques, l'amiodarone et les diurétiques sont également incriminés dans le développement d'un SV en postopératoire de chirurgie cardiaque avec un faible niveau de preuve (25, 115).

### **2.4.2 Les facteurs de risque intraopératoire**

#### **2.4.2.1 La circulation extracorporelle (CEC)**

La CEC semble être la plus associée à la survenue d'un SV après une chirurgie cardiaque (80). Ainsi, la chirurgie cardiaque sans CEC devrait avoir une incidence de SV plus faible. Sun et coll.(25) confirme cette hypothèse dans une étude rétrospective de 334 patients ayant bénéficié d'un PAC sous CEC et 362 patients sans CEC. L'incidence de SV avec la CEC était de 6,9 % alors que sans CEC elle était plus faible (soit 2,9 %).

La CEC comme cause principale de SV après la chirurgie cardiaque a fait l'objet de nombreuses études (24, 38, 115). Les mécanismes impliquant la CEC dans la vasoplégie ont été expliqués précédemment dans la section 1.2.2

L'impact de la température de la CEC sur le développement de la vasoplégie après la chirurgie cardiaque a aussi été étudié. Xu et coll. (116) a démontré que l'hypothermie est un mécanisme important dans le développement de la vasoplégie après une chirurgie cardiaque. Duran Bruce et coll. (40) a démontré aussi qu'une température minimale de 34,4 degrés est associée au développement du SV en postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque. En effet, l'hypothermie modérée et profonde entraîne une hyporéactivité vasculaire aux vasopresseurs en stimulant davantage l'endothélium à produire plus de NO et de prostaglandine favorisant ainsi la dépendance prolongée aux vasoconstricteurs après une chirurgie cardiaque (117).

La durée de la CEC est un facteur risque indépendant dans le développement du SV. Levin et coll. (80) a montré que chaque augmentation (par tranche de 30 minutes) de la durée de CEC augmente le risque de développer un SV de 1,38 fois après une chirurgie cardiaque. De plus, M. Durán Bruce et coll. (40) a montré que le risque augmente de 1,2 fois si la durée de la CEC dépasse les 100 minutes. La relation entre la durée de CEC et le développement d'un SV est probablement due à l'activation accrue des cytokines inflammatoires entraînant une augmentation de la production de NO et de la vasodilatation (118, 119).

#### 2.4.2.2 Type de procédure

Il a été démontré dans une étude conduite par Kilger et coll. (120) que la procédure chirurgicale elle-même est un facteur puissant dans la réponse inflammatoire. Sun et al. (25) a rapporté que l'incidence de la vasoplégie est de 6,9 % dans le PAC isolé avec CEC et est de 17 % dans les interventions chirurgicales à cœur ouvert avec CEC (valvulaire, dissection, anévrisme, résection de myxome, etc.). L'explication est probablement en lien avec les comorbidités des patients bénéficiant d'une chirurgie complexe. Ils ont probablement moins de réserve fonctionnelle pour tolérer les modifications physiologiques associées à la chirurgie cardiaque. Une autre analyse rétrospective sur le lien entre le type de procédure chirurgicale et le risque de développement de SV tend à démontrer qu'un PAC incluant 4 anastomoses ou quadripointage, ou une chirurgie combinée (PAC + valve) sont fortement associés à une durée prolongée de CEC (> 97 min) favorisant ainsi le risque de vasoplégie en postopératoire (120).

Les patients atteints d'une insuffisance mitrale nécessitant un remplacement valvulaire sont à plus haut risque de développer un SV qu'un PAC isolé sous CEC (41). Cette incidence plus élevée expliquée par l'insuffisance mitrale sévère qui provoque une charge volémique importante sur le VG et l'oreillette gauche (OG) entraînant ainsi un remodelage du VG et une contractilité diminuée

allant jusqu'à une dysfonction systolique du VG et une hypertension pulmonaire (HTP) (121). De plus, l'insuffisance mitrale sévère est fortement associée à une sécrétion augmentée de FNA et de BNP (122). Également, ces patients ont une dysfonction endothéliale préexistante favorisant davantage celle qui sera causée par la CEC durant la chirurgie et le développement de la vasoplégie en postopératoire (39).

La chirurgie de l'aorte est aussi une procédure avec un haut risque de SV en postopératoire (25). Cette association peut être attribuée à plusieurs comorbidités préopératoires, à l'administration des vasodilatateurs et à une réponse inflammatoire systémique sévère ainsi qu'à une durée peropératoire plus longue.

La vasoplégie est également une complication fréquente, durant et après la CEC, dans la chirurgie cardiaque du cœur droit, notamment dans les maladies congénitales. L'incidence rapportée est d'environ 20 %, deux fois plus élevées que celle rapportée chez les patients bénéficiant une chirurgie cardiaque du cœur gauche (123). La cause de cette incidence élevée de SV dans cette population n'est pas claire. Chez ces patients, plusieurs facteurs de risque peuvent influencer cette tendance élevée de vasoplégie dont l'âge, la surproduction relative des médiateurs vasodilatateurs ou la sous-production de médiateurs vasoconstricteurs comme la vasopressine. De plus, les patients souffrant de congestion hépatique (fréquemment observée chez les patients atteints de cardiopathie chronique du cœur droit) sont les plus disposés à développer une ischémie hépatique entraînant la libération de plusieurs médiateurs vasodilatateurs (124).

En revanche, la chirurgie thoracique présente un risque faible de développer une vasoplégie en postopératoire . Cela est probablement dû à l'hypothermie modérée durant la procédure (125).

#### 2.4.2.3 Transplantation cardiaque et assistance ventriculaire

Bien que les progrès significatifs soient constants dans la gestion médicale de la transplantation d'organe, les complications postopératoires demeurent un problème majeur et contribuent à la morbidité et la mortalité. Les patients transplantés du foie, du rein et du cœur présentent un risque significativement plus élevé de développer un SV après l'opération (126, 127). En transplantation cardiaque, l'incidence rapportée dans la littérature de cette complication serait environ de 35 à 55 % (128-130).

En transplantation cardiaque, la libération des cytokines pro-inflammatoires est probablement plus prononcée que dans la chirurgie cardiaque conventionnelle. L'insuffisance cardiaque grave est systématiquement associée à des marqueurs plus élevés d'inflammation chronique (131). Cela peut expliquer la forte incidence du SV après la transplantation cardiaque.

Cependant, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, la présence d'un dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) est associée à une diminution des neuro-hormones plasmatiques (132) et des cytokines (133). Cela entraîne une incidence plus faible du SV après la transplantation cardiaque (31) due à une activation plus réduite des cytokines pro-inflammatoires après la greffe comparé aux patients sans DAV.

#### 2.4.2.4 La transfusion sanguine

La transfusion sanguine était le premier facteur de risque identifié comme étant associé au SV (21, 134). La transfusion de produits sanguins (globules rouges, plasmas frais congelés (PFC), plaquettes) augmente la concentration plasmatique des médiateurs inflammatoires et potentialise la réponse inflammatoire due à la chirurgie comme l'IL-6 et IL-8 favorisant ainsi le développement du SV (135). Alfirevic et coll. (136) ont démontré que la transfusion de 3 unités de globules rouges multiplie de 3,24 le risque de développer une vasoplégie profonde en postopératoire de chirurgie cardiaque. De plus, Alving et coll. (137) ont démontré dans une étude plus ancienne que les lots de PFC contenant des fragments de facteur XII pourraient activer la prékallikréine et la kallikréine qui vont déclencher la génération de la bradykinine qui est un puissant hypotenseur. Ainsi, la perfusion de PFC contenant des fragments de facteur de XII chez les patients sous CEC va provoquer une augmentation immédiate de la bradykinine plasmatique et une chute de la pression artérielle de 25 % en l'espace de 1 à 5 minute (138). Différentes voies neuro-hormonales avec une activité accrue du système rénine-angiotensine avant la chirurgie pourraient expliquer cette forte association.

#### 2.4.3 Les facteurs de risque postopératoire

Les facteurs de risque postopératoires sont souvent en lien avec des biomarqueurs d'inflammation ou de dysfonction endothéliale. Le dosage des biomarqueurs de l'activité des cellules endothéliales tels que le facteur de Willebrand et la sélectine-p pourrait aussi avoir un intérêt afin d'identifier les patients à haut risque avec une dysfonction endothéliale préexistante (39). Ainsi, les patients disposant d'un taux plasmatique élevé de facteur de Von Willebrand (39)

ou un taux faible de vasopressine en postopératoire (37) sont à plus haut risque de développer un SV durant ou après une chirurgie cardiaque avec CEC. L'identification des marqueurs de dysfonction endothéliale pourrait aider à identifier les patients à haut risque de développer un SV et ainsi éviter de multiples complications en postopératoire. Par exemple, Bougle et coll. (139) a montré que la cinétique d'Endocan, qui est potentiellement un très bon marqueur de la sévérité de la dysfonction endothéliale, est corrélée à la durée du SV ainsi qu'à la durée de support en norépinéphrine après un PAC avec CEC. Par ailleurs, l'Endocan est aussi un excellent marqueur de la survenue de pneumonie après une chirurgie cardiaque qui pourrait être la cause d'une vasoplégie d'origine infectieuse (140). Cependant, les preuves de l'utilité clinique de ces biomarqueurs sont faibles.

L'adénosine est une purine sécrétée par les cellules endothéliales et les monocytes durant l'ischémie et le stress oxydatif favorisés par la CEC. Kerbaul et coll. (141) suggère que la libération de l'adénosine est impliquée dans la vasoplégie qui se produit durant la réponse inflammatoire systémique après la chirurgie cardiaque. D'autres facteurs seront abordés dans le chapitre 2. Le Tableau 4 résume toutes les études s'intéressant aux facteurs de risque préopératoire, intraopératoire et postopératoire.

Tableau 4. Les facteurs de risque du syndrome vasoplégique

Auteur, Année	FACTEURS		
	Préopératoire	Intraopératoire	Postopératoire
Argenziano 1998 (2)	FEVG <30 % IEC		
Carrel 2000 (24)	IEC FEVG <40 %	↑Durée de CEC Hypothermie	
Mekontso-Dessap 2001 (29)	Traitement par héparine Traitement par IEC		
Kilger 2003 (120)	FEVG < 40 %	Durée de CEC > 97 min	
Byrne 2004 (34)	Traitement IV par héparine IMC		
Kerbaul 2006 (141)			↑Adénosine
Weis 2006 (36)	FEVG < 37 %	Durée de CEC > 94 min	
Sun 2008 (25)	FEVG <30 % IMC Sexe féminin Bêtabloquants	Chirurgie urgente Chirurgie avec CEC	

Levin 2009 (80)	Instabilité hémodynamique avec vasopresseurs EuroSCORE élevé Prémédication par amiodarone, IECA, inhibiteurs calciques et Bêtabloquants	Chirurgie valvulaire ↑Durée de CEC ↓Température durant la CEC Utilisation aprotinine	↓Hématocrite post CEC > 5 % Vasopresseur après CEC
Colson 2011 (37)	↑copeptine plasmatique		↓AVP
Patarroyo 2012 (38)	Hypothyroïdie Chirurgie cardiovasculaire IMC Traitement par Aspirine Traitement par Milrinone Traitement par Amiodarone Traitement par inhibiteur agrégation plaquettaire Assistance cardiaque	↑Durée de CEC ↑Durée d'ischémie ↑froide de donneur ↑Durée de clampage de l'aorte	Acidose Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Traitement par immunosuppresseur
Kortekaas 2013 (39)			↑Von Willebrand
van Vessem 2017 (42)	Anémie Bêtabloquants ↑Thyroxine		
Bougle 2018 (139)			↑Endocan
Almufleh 2018 (111) Van Diepen 2018 (108) Davis 2020 (142)	IEC  Hypothyroïdie		Traitement par Valsartan - Sacubitril

Abréviations : AVP, arginine vasopressine ; CEC, circulation extracorporelle ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; IEC, inhibiteur d'enzyme de conversion ; IMC, indice de masse corporelle.

La littérature médicale est limitée en terme d'estimation de la valeur relative de chaque facteur de risque et de la valeur accumulative chez un individu porteur de plusieurs facteurs de risque. Van Vessem et coll. ont proposé dans une étude récente un modèle pour prédire le risque de développer un SV chez les patients subissant une chirurgie cardiaque avec CEC.

Un calculateur en ligne a été développé pour être utilisé dans la pratique clinique ([https://hartlongcentrum.nl/vasoplegia\\_calculator](https://hartlongcentrum.nl/vasoplegia_calculator)) (Figure 6). Il s'agit d'un modèle prédictif du développement de SV basé sur les facteurs de risque ayant été identifiés en analyse multivariée (âge, sexe, taux de créatinine et taux de thyroxine en préopératoire) retrouvés dans une étude rétrospective monocentrique (N = 225) (42). L'air sous la courbe était de 0,75 (IC à 95 % 0,68-0,82) indiquant un pouvoir discriminatoire acceptable du modèle. La probabilité médiane prédite



calculée selon ce modèle était de 33 % chez les patients ayant développé un SV vs 23 % chez ceux qui ne l'ont pas développé ( $p < 0,001$ ) (Figure 7).

L'identification de ces facteurs de risque pourrait aider les cliniciens à mieux prédire le risque de développer un SV en postopératoire et envisager très rapidement les thérapies adéquates pour améliorer le pronostic de ces patients.

The image shows a web-based calculator titled "Vasoplegia Risk Score Calculator". It contains several input fields: "Age (years)" with the value 39; "Sex" with radio buttons for "Male" and "Female", where "Female" is selected; "Surgical procedure" with a dropdown menu showing "LVAD"; "Creatinine clearance (ml/min)" with the value 114; "Thyroxine (pmol/l)" with the value 15.3; and two checkboxes: "Anaemia" (unchecked) and "Beta-blocker use" (checked). At the bottom, it displays "Predicted Risk: 27%" and a red "Calculate" button.

Figure 6. Calculateur de facteur de risque de vasoplégie .  
\* Avec la permission de van Vessem et al. (42)

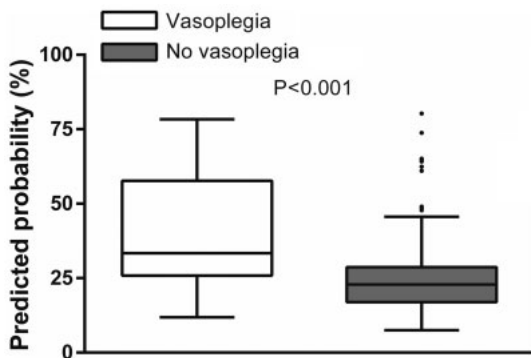


Figure 7. La mortalité prédite pour les patients atteints de vasoplégie et sans vasoplégie  
\* Avec la permission de van Vessem et al. (42)

## 2.5 Le diagnostic

Le diagnostic de SV est un diagnostic clinique difficile. Il nécessite une forte connaissance et la prise en considération de tous les facteurs de risque probables. Bien que le SV puisse apparaître à n'importe quel stade, la CEC reste le déclencheur le plus puissant. Le premier signe clinique est la persistance d'une PAM basse malgré un débit de CEC adéquat. Durant cette période, d'autres causes peuvent fausser le diagnostic (Tableau 5).

Tableau 5. Diagnostics différentiels du syndrome vasoplégique

Durant la CEC	Après CEC
Incident mécanique des canules de CEC (branchement inversé, clampage oublié)	Trouble de la cinétique de la paroi cardiaque
Erreur de mesure de la pression artérielle, gradient radial fémoral	<i>Mismatch</i> valvulaire
Hémodilution excessive	Dysfonction du VD
Dissection aortique	Hémorragie
Réaction médicamenteuse	Sédation et expansion volémique excessive
Hémorragie intra thoracique	Dysfonction systolique et diastolique

Abréviations : CEC, circulation extracorporelle ; VD, ventricule droit.

À partir de la fin de la CEC, les données hémodynamiques vont souvent montrer une PAM basse et une PVC basse. Le DC va être l'élément clé dans la distinction entre un SV et une hypovolémie, car le DC va être significativement élevé dans le choc vasoplégique alors qu'il est bas dans l'hypovolémie.

En intra opératoire, l'échocardiographie transthoracique (ETT) ou transœsophagienne (ETO) ainsi que le cathéter artériel pulmonaire sont des outils pour mieux comprendre les causes de l'instabilité hémodynamique.

Si le diagnostic de SV est suspecté, la première étape consiste à exclure des troubles de la cinétique de la paroi cardiaque, une dysfonction valvulaire paraprothétique aiguë et une dysfonction cardiaque droite qui peuvent être à l'origine d'un sevrage difficile de CEC voir un retour très rapide sous CEC (143).

L'instabilité hémodynamique en lien avec le syndrome de bas débit cardiaque ou *low cardiac output syndrome* (LCOS) (144) en postopératoire de chirurgie cardiaque pourrait aussi porter confusion avec le SV. Cette complication est causée principalement par une dysfonction cardiaque (systolique et diastolique) entraînant une diminution de l'apport en oxygène et une ischémie tissulaire. Il est défini par une PAS < 90 mmHg, un IC < 2 L.min, m<sup>-2</sup> et des signes d'hypoperfusion tissulaire (extrémités froides, confusion, oligoanurie, augmentation des lactates) en l'absence d'hypovolémie (145). Les mécanismes et la physiopathologie sont multifactoriels. Parmi les facteurs de risque indépendants associés au LCOS : l'âge avancé (> 75 ans), la dysfonction systolique et diastolique du VG avec une FEVG < 35 %, l'IVD, la revascularisation incomplète lors d'un PAC sous CEC et la chirurgie valvulaire mitrale et tricuspide (146). Les différences entre le SV et le LCOS sont résumées dans le Tableau 6. (134)

Tableau 6. Différences entre le syndrome vasoplégique et syndrome de bas débit cardiaque

Hémodynamique	SV	LCOS
PAM	(↓) < 50 mmHg	(↓) ≤70 mmHg
FC	(↑)	(↑)
PAPm	(↓)	(↑)
PAPO	(↓)	(↑)
RVP	(↓)	(↑)
RVS	< 800 dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	(↑)
PVC	(↓) < 5 mmHg	(↑)
DC	>2,5 L.min, m <sup>-2</sup>	< 2 L.min, m <sup>-2</sup>

Abréviations : DC, débit cardiaque ; FC, fréquence cardiaque ; LCOS, low cardiac output syndrome; PAM, pression artérielle moyenne ; PAPm, pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO, pression artérielle pulmonaire occlusive ; PVC, pression veineuse centrale ; RVP, résistance vasculaire pulmonaire ; RVS, résistance vasculaire systémique ; SV, syndrome vasoplégique

## 2.6 Les signes cliniques

Cliniquement, les signes cliniques de l'altération de la perfusion sont très utiles lorsqu'un choc vasoplégique est suspecté (20):

1. Marbrures en particulier autour des genoux dans le choc distributif, alors que la peau est plutôt froide et cyanosée dans les états de choc avec faible DC.
2. Oligurie (débit urinaire  $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ).
3. Signes neurologiques : confusion, désorientation, stupeur sont aussi observées.

Biologiquement, le taux de lactate reste le meilleur biomarqueur accessible en temps réel pour apprécier la gravité de l'état de choc. L'acidose lactique (lactate  $\geq 2 \text{ mmol/L}$ ) indique une anomalie de métabolisme cellulaire de l'oxygène lors de l'état de choc. Elle est souvent associée à la mortalité et à la dysfonction d'organes chez ces patients (147, 148). Un certain nombre d'études ont démontré que la capacité à baisser le taux de lactate chez les patients souffrant d'un choc vasoplégique ou cardiogénique est associée à une meilleure survie (149). Ces auteurs ont ainsi inventé le concept de la " clairance du lactate (150, 151). En 1993, Abramson et coll. (152) ont démontré qu'une clairance du lactate, définie par la baisse de taux de lactate de moins de 2 mmol/l en 24h, est un prédicteur de survie après un choc vasoplégique.

La saturation centrale en O<sub>2</sub> du sang veineux (ScVO<sub>2</sub>) est un biomarqueur sensible dans l'état de choc. Elle peut exprimer le rapport entre le transport et la consommation de l'O<sub>2</sub> dans les tissus (153). Une chute de la ScVO<sub>2</sub> ( $< 65 \%$ ) est un argument révélateur d'un DC insuffisant plutôt que d'un état de choc (154).

Le gradient veino-artériel en CO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub>) reflète la relation entre le DC et la perfusion microvasculaire (métabolisme). Dans l'état de choc vasoplégique avec hypoxie cellulaire, le DC augmenté permet de diminuer la production de CO<sub>2</sub> et facilite même son élimination au niveau tissulaire. Ainsi, il n'y a aucune variation de la Pv-aCO<sub>2</sub> ni de  $\Delta\text{PCO}_2$  alors que l'augmentation de la Pv-aCO<sub>2</sub> ( $\geq 6$ ) indique que le DC n'est pas suffisant pour éliminer le CO<sub>2</sub> produit par les cellules et témoigne une hypoperfusion tissulaire profonde.(155)

## 2.7 La prise en charge

### 2.7.1 Surveillance

La prise en charge précoce de la vasoplégie postopératoire est essentielle. Cela commence par la reconnaissance des signes cliniques du SV et la distinction d'un problème d'erreur de mesure de la pression artérielle. Chez certains patients après un long clampage de l'aorte, la pression artérielle peut être sous-estimée par un cathéter radial (156). La surveillance hémodynamique peut-être invasive ou non invasive, continue ou discontinue, basique ou avancée, statique ou dynamique.

Le choc vasoplégique réfractaire doit nécessiter une prise en charge appropriée aux SI pour garantir une meilleure utilisation des fluides tout en minimisant les effets délétères car la dysfonction endothéliale causée par la CEC ne peut que s'aggraver avec l'administration inappropriée des fluides. D'où l'intérêt de bien identifier les patients répondeurs après un test de remplissage afin d'éviter les conséquences néfastes de l'hypervolémie (157, 158). Cependant, il est très difficile de définir ces répondeurs en se basant uniquement sur les signes cliniques ou les paramètres statiques (159). La thermodilution permettrait de mesurer le DC avant et après un test de remplissage pour identifier les patients répondeurs et ceux non-répondeurs à l'expansion volémique (160). Une augmentation de DC > 15 % après 500 ml de remplissage vasculaire est considérée comme une réponse positive (159). Le test du lever de jambes passif (161), le diamètre de la veine cave inférieure et supérieure (162) et le delta pression artérielle pulsée (PP) (163) peuvent aussi prédire l'augmentation de DC après l'infusion de fluide. Un test négatif doit inciter le clinicien à être très prudent et cesser le remplissage vasculaire (164).

Le débit urinaire, la ScvO<sub>2</sub>, la saturation veineuse en O<sub>2</sub> (SvO<sub>2</sub>), le taux de lactate doivent être pris en considération comme des marqueurs de l'hypoperfusion durant l'état de choc vasoplégique. Les cibles pour une bonne ressuscitation sont : un débit urinaire > 0,5 ml/kg/h, une ScvO<sub>2</sub> > 70 %, SvO<sub>2</sub> > 65 % et une clairance de lactate > 20 % (164).

Il n'y a pas de consensus clair sur la meilleure méthode de monitoring postopératoire, mais il est établi que tous les outils offrant la possibilité d'évaluer la fonction cardiaque ainsi que la réponse à l'expansion volémique sont recommandés pour guider le clinicien dans sa décision. Ces outils incluent l'échographie, le cathéter artériel pulmonaire, la mesure de l'électroencéphalogramme

simplifié comme l'index bispectral (BIS de Medtronic) ou le Sedline (Masimo) et la spectroscopie infrarouge (NIRS, Near-infrared spectroscopy) (164, 165).

Le ou les diagnostics différentiels doivent être considérés dans la recherche de l'étiologie. Le traitement de la cause sera la priorité. Par exemple, l'administration rapide et précoce de l'antibiothérapie en cas de suspicion d'infection.

### **2.7.2 Les vasopresseurs**

La thérapie par les vasopresseurs est la pierre angulaire du traitement dans le SV pour lutter contre l'hypotension artérielle et restaurer le tonus vasculaire grâce à leurs effets vasoconstricteurs. Dans le passé, les vasopresseurs étaient introduits seulement après un remplissage vasculaire optimal alors que la tendance actuelle est de les administrer très précocement, car la durée et la profondeur de l'hypotension sont associées à la mortalité dans le choc vasoplégique (166). Par conséquent, la correction rapide et précoce de l'hypotension améliore le pronostic des patients (167). En chirurgie cardiaque, la sévérité de la chute de la pression artérielle moyenne immédiatement après l'initiation de la CEC est aussi associée à plus de vasoplégie en postopératoire et plus de mortalité (80).

La plupart des organes, à l'exception du cœur, autorégulent le débit sanguin en ajustant localement le tonus vasculaire. Cependant, en dessous d'un certain seuil de PAM minimale cette autorégulation échoue. Bien que ce seuil soit controversé dans la littérature médicale, une PAM < 60 mmHg est considérée comme en dessous du seuil de l'autorégulation et entraînerait une diminution de la pression de perfusion (164, 168). Par conséquent, la plupart des études cliniques et recommandations visent une PAM minimum entre 60 et 65 mmHg dans la phase initiale de l'état de choc (169, 170). Il n'y a pas de définition universelle pour la PAM-optimale durant la CEC en chirurgie cardiaque. La gestion de celle-ci doit se baser principalement sur l'autorégulation du débit sanguin cérébral (171). Par conséquent, une MAP < 50 mmHg est souvent considérée comme acceptable, car cela n'affecte pas l'autorégulation cérébrale (172). Celle-ci peut être désormais mesurée en continu au lit de patient avec un doppler transcrânien (173, 174).

Il existe différentes classes d'agents vasopresseurs (20). Bien que ces agents stimulent différents récepteurs, ils conduisent tous à la vasoconstriction de la même manière : ils activent la surface des CML et favorisent le passage du  $Ca^{+2}$  extracellulaire vers l'intracellulaire entraînant une

augmentation de la concentration du  $\text{Ca}^{+2}$  intracellulaire induisant la vasoconstriction par la phosphorylation de la myosine (20, 59).

Les catécholamines, et en particulier la norépinéphrine, restent les agents de premier choix alors que les non-catécholamines pourraient jouer un rôle de deuxième ligne soit pour aider à atteindre la cible de la pression artérielle soit pour diminuer la dose des autres vasopresseurs. La méthode optimale consiste probablement à associer différentes classes de vasopresseurs agissant sur différents récepteurs pour atteindre les cibles hémodynamiques avec des doses plus faibles de chaque vasopresseur ceci afin de limiter leurs effets indésirables.

Le choix du meilleur vasopresseur devrait prendre en compte non seulement son effet vasopresseur, mais aussi son effet cardiaque, métabolique, microcirculatoire, et immunitaire (20). Une analyse Cochrane récente (175) a conclu qu'il n'y avait pas de preuves suffisantes pour prouver qu'un vasopresseur était supérieur aux autres en terme de mortalité et que le choix d'un vasopresseur spécifique peut être individualisé et laissé à la discrétion des cliniciens. Une revue systématique de 2006 (176) qui a comparé plusieurs agents pour le traitement de la vasoplégie, y compris la noradrénaline, la dopamine et la phényléphrine, a conclu qu'aucun vasopresseur particulier n'était supérieur aux autres, mais a recommandé qu'un deuxième agent avec un mécanisme d'action différent soit utilisé si les objectifs de pression artérielle n'avaient pas pu être atteints.

#### 2.7.2.1 Les agents adrénrgiques (les catécholamines)

Les catécholamines exercent leur effet physiologique en stimulant les récepteurs adrénrgiques pour augmenter la PAM rapidement sans altérer la perfusion des différents organes. Chaque agent (norépinéphrine, épinéphrine, phényléphrine et dopamine) a des effets hémodynamiques, métaboliques et immuns modulateurs spécifiques dépendants des récepteurs adrénrgiques stimulés ( $\alpha$ adrénrgique  $\beta$ adrénrgique ou dopaminergique) :

– *La norépinéphrine* : est une amine naturelle endogène appartenant au groupe des catécholamines. Ses propriétés vasoconstrictrices puissantes viennent de la stimulation des récepteurs  $\alpha_1$  dans les CML du réseau artériel ainsi  $\beta_1$  dans le rein entraînant la libération de l'angiotensine II (177) d'où l'augmentation de la pression artérielle sans augmenter la fréquence cardiaque. La norépinéphrine augmente également le DC en augmentant le retour veineux, mais aussi par les effets directs en stimulant les récepteurs  $\beta_1$  des cardiomyocytes (178).

La norépinéphrine est supérieure aux autres vasopresseurs pour les raisons suivantes : 1- c'est un vasopresseur puissant équivalent à l'épinéphrine et la phényléphrine, beaucoup plus efficace que la dopamine. 2- elle n'entraîne pas d'hyperlactatémie contrairement à l'épinéphrine, malgré la stimulation des récepteurs  $\beta_1$  des cardiomyocytes. elle n'augmente pas la fréquence cardiaque, elle est donc peu arythmogène avec peu d'effet sur la consommation de l'oxygène du myocarde. 3- elle augmente le DC en améliorant le débit de la circulation régionale ainsi que le couplage ventriculaire suite à la stimulation des récepteurs de  $\beta_1$  contrairement à la phényléphrine (179).

La norépinéphrine est le vasopresseur de premier choix dans le choc vasoplégique d'origine septique (180) mais la preuve de sa supériorité comparativement à l'épinéphrine dans le SV en chirurgie cardiaque est controversée . Cependant, l'utilisation de la norépinéphrine est mieux tolérée avec moins d'effets secondaires (comme l'arythmie et l'acidose) comparativement à l'épinéphrine (181, 182).

L'utilisation de la norépinéphrine (en particulier dans le choc vasoplégique) avait été évaluée dans un essai clinique randomisé Hajjar et coll.(67) , Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery (VANCS). Cette étude a comparé la norépinéphrine à la vasopressine comme traitement de première intention chez les patients vasoplégiques après une chirurgie cardiaque. La mortalité et les complications sévères postopératoires (ischémie, ventilation > 48h, infection du site opératoire), critères de jugement principal combiné, étaient plus fréquentes dans le groupe norépinéphrine (49% vs. 32%; HR=0.55, IC :0.38-0.80, p=0.004). La supériorité accordée à la vasopressine par rapport à la norépinéphrine était essentiellement due à une incidence moindre de l'insuffisance rénale aigue (IRA) dans le groupe des patients traités par la vasopressine sans effet sur la mortalité entre les deux groupes.

*La phényléphrine* : est un vasopresseur  $\alpha_1$ -pur qui peut activer les récepteurs  $\beta$ adrénergiques à très forte dose (183). Il y a seulement 9 études sur la phényléphrine en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC. Le bénéfice sur la PAM est variable sans effet ni sur le DC, ni sur la PAPO, ni sur la PVC (184). Elle est cependant le vasopresseur le plus utilisé en préopératoire pour le traitement à court terme de l'hypotension associée à l'administration des agents anesthésiques. Mais elle est rarement indiquée en perfusion continue dans le choc vasoplégique en postopératoire suite à ses effets limités sur la pression artérielle en lien avec le développement d'une tachyphylaxie due à la dérégulation des récepteurs  $\alpha_1$  (185). De plus, la perfusion continue de phényléphrine est associée à une mortalité plus élevée lorsqu'elle a été



utilisée aux États-Unis durant la pénurie de norépinéphrine en 2012 (186). La dose varie de 10 à 200  $\mu\text{g}$  en bolus et de 0,05 à 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  en perfusion.

*La dopamine* : est une catécholamine naturelle qui se lie aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques ainsi qu'aux récepteurs dopaminergiques. Elle présente une forte affinité aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  à faible dose et une prédominance  $\alpha$  à forte dose (10  $\mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) (183). Les effets potentiellement bénéfiques de la stimulation dopaminergique sur la perfusion régionale sont rapidement amoindris chez les patients avec un choc vasoplégique après une chirurgie cardiaque, car cette amélioration de perfusion régionale est associée à une réduction de la consommation de l'oxygène au niveau splanchnique lors de la perfusion par la dopamine (malgré l'augmentation du flux sanguin splanchnique) en chirurgie cardiaque (187). De plus, la dopamine est associée à la tachycardie et à une incidence accrue sur l'arythmie en postopératoire de CEC (188). Plus important encore, la dopamine est associée à une augmentation du risque de décès par rapport à la norépinéphrine dans le choc septique (189). En résumé, il existe des preuves suffisantes pour dire que la norépinéphrine et l'épinéphrine sont plus efficaces pour restaurer la PAM (190). Ainsi la dopamine ne devrait pas être utilisée en cas de SV en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Les effets vasoconstricteurs avec une augmentation significative de la PAM sont seulement observés à forte dose ( $> 10 \mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) et sont associés à une augmentation significative de la fréquence cardiaque et des pressions pulmonaires après une chirurgie cardiaque avec CEC (191). Cependant les effets de la dopamine sur l'hémodynamique rénale sont observés à faible dose ( $< 8-10 \mu\text{gr.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). La dopamine augmente le flux sanguin rénal et baisse les résistances vasculaires systémiques et rénales (192). Cependant, il existe plusieurs essais cliniques négatifs à ce sujet (193, 194).

En résumé, il n'y a pas vraiment d'arguments en faveur de l'utilisation de la dopamine en routine dans le traitement du SV. Elle ne doit être utilisée qu'en tant qu'agent vasoconstricteur chez les patients en bradycardie avec faible risque de tachyarythmie.

– *L'adrénaline (épinéphrine)* : est un puissant stimulateur de récepteurs  $\alpha_1$  des CML et  $\beta_2$  adrénergiques d'où son action vasoconstrictrice et inotrope positive. Il s'agit d'un dérivé de la tyrosine et d'une catécholamine sympathomimétique endogène produite dans la glande surrénale. L'épinéphrine a une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\beta_2$  que pour les récepteurs  $\alpha_1$ . Par conséquent, l'effet vasoconstricteur dépend de la dose. À dose faible à modérée (2-10  $\mu\text{g.min}^{-1}$ ),

l'épinéphrine est inotrope par la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  entraînant une diminution de la RVS. Inversement, à haute dose ( $> 10 \mu\text{gr}\cdot\text{min}^{-1}$ ), l'épinéphrine stimule principalement les récepteurs  $\alpha_1$ . En raison de la forte densité des récepteurs  $\alpha_1$  dans le système vasculaire, la RVS et la PAM augmentent (195).

L'utilisation à forte dose de l'épinéphrine en intraopératoire de chirurgie cardiaque est un facteur de risque indépendant dans le développement de l'hyperlactatémie ( $> 3 \text{ mmol/L}$ ) en postopératoire. La libération endogène ou l'administration exogène de l'épinéphrine pendant un stress métabolique conduit à une absorption du glucose par récepteurs  $\beta_2$  dans les cellules et à une glycolyse accélérée conduisant à l'augmentation de lactate (196).

À dose égale, l'épinéphrine est associée à la tachycardie et augmente significativement l'incidence d'arythmie comparativement avec la norépinéphrine chez les patients en choc septique sans impact sur la mortalité globale de ces patients (197, 198).

Les effets secondaires des catécholamines : toutes les catécholamines partagent le même mécanisme d'action d'où la similarité de leurs effets secondaires. Le lien avec la surcharge de  $\text{Ca}^{+2}$  intracellulaire expliquerait probablement la dysfonction diastolique, la tachycardie, l'arythmie et l'hypoperfusion intestinale et rénale (188), lors de l'utilisation de ces molécules pour augmenter la pression artérielle chez les patients victimes d'un SV en postopératoire de chirurgie cardiaque. Ces effets dépendent de différentes affinités avec les récepteurs ainsi que de la dose de catécholamine utilisée. La dopamine est plus associée à la tachycardie, la fibrillation auriculaire (FA) et à des pressions pulmonaires accrues alors que l'adrénaline est plus liée au développement d'une acidose lactique.

Il existe également une relation linéaire entre le besoin de médicaments inotropes et la mortalité, le séjour aux SI et le séjour à l'hôpital, mais cela pourrait être dû au fait que les patients les plus graves nécessitent davantage d'inotropes et non un effet du traitement lui-même (36, 99).

#### 2.7.2.2 Les agents non adrénérgiques

Lorsque le SV ne répond pas à la norépinéphrine, l'ajout d'un autre vasopresseur avec un autre mécanisme d'action peut être envisagé voir fortement recommandé (176). Les vasopresseurs non adrénérgiques peuvent être considérés soit comme l'alternative aux vasoconstricteurs

adrénergiques pour diminuer la dose et l'exposition aux catécholamines à forte dose (effet synergique) afin de limiter leurs effets secondaires, soit en tant qu'agent supplémentaire. La vasopressine, la terlipressine et l'angiotensine II peuvent être utilisées comme agents vasoconstricteurs de deuxième ligne :

– *L'arginine vasopressine (AVP)* : est un peptide endogène connu aussi sous le nom de *antidiuretic hormon* (ADH). Son action vasoconstrictrice est principalement due à la stimulation des récepteurs V1 dans les CML, bien qu'elle exerce aussi un effet sur les récepteurs V2 du tube rénal. Ces récepteurs activés favorisent le passage du  $Ca^{+2}$  vers l'espace intracellulaire entraînant la vasoconstriction.

La vasopressine peut être particulièrement intéressante dans la vasoplégie durant la CEC. La déplétion importante de la sécrétion de vasopressine endogène occasionnée par la CEC constitue une importante cause de vasoplégie et une indication logique de l'utilisation de la vasopressine exogène et de ses dérivés (Terlipressine et Sélépressine) dans le traitement du SV dans ce contexte. Plusieurs études randomisées démontrent l'intérêt de la vasopressine dans le contexte de SV en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC. Hajjar et coll.(67), étude VANCS, avait démontré une supériorité de la vasopressine par rapport à la norépinéphrine en termes de mortalité et de complications sévères à 30 jours. Cette différence remarquée est due à l'incidence plus élevée d'arythmie et d'IRA chez les patients traités par norépinéphrine. Cette étude suggère que la vasopressine peut être utilisée en première ligne chez les patients avec un SV en postopératoire de chirurgie cardiaque. Messeti et coll.(199) avait démontré que la perfusion de la vasopressine à forte dose (0.1-1 U/min) est bénéfique pour restaurer l'hémodynamique rapidement au décours d'un SV en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC. Il semble que la vasopressine est plus avantageuse que la norépinéphrine dans le choc vasoplégique après l'implantation d'une assistance circulatoire (27). La perfusion d'une faible dose (0,03 U/min) 20 minutes avant (et poursuivie 4 heures après) la fin de CEC permettrait de prévenir le développement d'un SV et de réduire la dose des catécholamines chez les patients à haut risque traités par des IEC en préopératoire (200, 201). Dans le choc vasoplégique réfractaire en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC, l'association avec la norépinéphrine permet de réduire la dose des catécholamines et l'amélioration de la performance du VG sans affecter le DC (202).

En revanche, l'avantage de la vasopressine est controversé dans le choc septique. L'étude VASST (203) représente la seule large étude randomisée contrôlée évaluant les effets de la vasopressine versus la norépinéphrine dans le choc septique. Aucune différence n'avait été observée sur la mortalité à 28 jours ni à 90 jours. Le taux de complications était comparable dans les deux groupes avec néanmoins une tendance à un plus grand nombre d'ischémies digitales dans le groupe vasopressine. Les résultats de l'étude VANISH (204) concernant l'impact de l'utilisation précoce de la vasopressine versus norépinéphrine sur la fonction rénale dans le choc septique sont aussi assez mitigés. Il n'y a pas de différence significative du nombre de jours sans IRA, critère d'évaluation primaire, mais la puissance était moindre qu'escomptée vu le grand nombre de survivants et l'incidence faible de l'IRA. De plus, la mortalité était similaire dans les deux groupes.

La demi-vie de la vasopressine est de 24 minutes, ce qui justifie son administration continue de 1-6 U/h. Cependant, des manifestations ischémiques (ischémie mésentérique et digitale) peuvent apparaître à partir de 6 U/h (51, 205).

– *La terlipressine* : est un analogue de la vasopressine ayant des effets plus sélectifs sur les récepteurs V1 et moins d'effets rénaux que la vasopressine, utilisée aussi comme un médicament vasoactif pour les patients traités à long terme par IEC lorsque l'hypotension se produit pendant l'induction de l'anesthésie et devient réfractaire à l'éphédrine (206). Le potentiel avantage de la terlipressine par rapport la vasopressine n'est pas établi. Malgré cette affinité plus sélective au récepteur V1, sa longue demi-vie avec une durée d'action plus prolongée le rend plus difficile à manipuler avec un risque accru de vasoconstriction et d'ischémie périphérique.

En chirurgie cardiaque, Noto et coll. (207) et Kunstry et coll. (208) ont évalué l'intérêt de l'administration de la terlipressine, respectivement en bolus et en perfusion continue, dans le traitement de l'hypotension sévère réfractaire à la norépinéphrine à forte dose. Ils concluent que la terlipressine pourrait être une alternative utile dans ce contexte.

Deux études pour évaluer l'effet de l'utilisation peropératoire de la terlipressine lors d'une transplantation hépatique sur l'hémodynamique splanchnique et la fonction rénale postopératoire chez les patients subissant cette chirurgie concluent que la perfusion peropératoire de terlipressine a permis d'améliorer efficacement le déclin postopératoire immédiat de la fonction rénale sans aucun signe d'hypoperfusion splanchnique (209, 210).

Deux études évaluant l'effet, lors d'une transplantation hépatique, de l'utilisation peropératoire de terlipressine sur l'hémodynamique splanchnique et sur la fonction rénale postopératoire chez les patients bénéficiant de cette chirurgie, concluent que cette utilisation a permis d'améliorer efficacement le déclin postopératoire immédiat de la fonction rénale sans aucun signe d'hypoperfusion splanchnique (209, 210). Dans une étude récente (211), les auteurs concluent que l'utilisation de la terlipressine inverse l'hypotension vasculaire systémique induite par la milrinone avec moins d'effet sur les poumons (pression vasculaire). La pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et le ratio résistance vasculaire pulmonaire (RVP/RVS) sont diminués par rapport à l'utilisation de norépinéphrine.

– *La sélépressine* : est un analogue de la vasopressine agissant uniquement sur les récepteurs V1a. Ainsi la sélépressine est un vasopresseur avec moins d'effets indiscernables comparativement à la vasopressine. Son utilisation clinique dans le choc vasoplégique après la chirurgie cardiaque n'a fait l'objet d'aucune étude clinique.

Dans un essai expérimental chez l'animal, la sélépressine était supérieure à l'arginine vasopressine et à la norépinéphrine dans le traitement du choc septique, en particulier lors d'une administration précoce (212).

Chez l'humain, dans une étude de phase II, 53 patients avec choc septique sous norépinéphrine ont été randomisés en deux groupes : sélépressine versus placebo. Pas de différence sur la mortalité à 28 jours entre les deux groupes, pas de différence non plus dans la résolution de l'état de choc. En revanche, la sélépressine à une dose  $> 2,5 \text{ ngr.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  était associée à plus d'ischémie périphérique, de cyanose, de myocardite et d'ischémie myocardique (213, 214). À noter que les effets vasoconstricteurs comparables à la norépinéphrine sont uniquement observés à partir de  $2,5 \text{ ngr.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .

– *Angiotensine II (AT2)* : est un octapeptide avec des effets physiologiques sur le tonus vasculaire, la fonction rénale et la fonction cardiaque (215). L'angiotensinogène est produit par le foie et converti en angiotensine I après la stimulation par la rénine. L'AT2 est alors dérivé de l'hydrolyse de l'angiotensine I via l'inhibiteur de l'enzyme de conversion dans l'endothélium rénale et pulmonaire. L'AT2 a une demi-vie très courte, 30 minutes environ, et interagit directement avec la vasopressine et les autres vasopresseurs.

C'est un vasoconstricteur puissant qui pourrait restaurer la pression artérielle dans le choc vasoplégique résistant aux traitements conventionnels avec des effets métaboliques minimaux. Bien que l'AT2 soit utilisée en chirurgie cardiaque chez les patients atteints de SV réfractaire pour qui le traitement par IEC ou amiodarone n'avait pas été arrêté en préopératoire (216), des preuves supplémentaires sont nécessaires pour approuver que l'angiotensine II peut être utilisée en première intention dans ces conditions.

L'utilisation de l'AT2 dans le cadre de SV en post-CEC est particulièrement attrayante, car la CEC devrait contourner la circulation pulmonaire et ainsi limiter l'exposition de l'angiotensine I à l'enzyme de conversion. Un essai clinique de phase 3 (étude ATHOS) incluant essentiellement des patients en sepsis a montré une diminution des besoins en vasopresseurs catécholamines et une amélioration de la PAM chez les patients septiques recevant de l'AT2. Mais il n'y a pas de différence de mortalité à 28 jours entre les deux groupes. Cependant, les patients ayant un score APACHE II > 30 avaient une meilleure survie à J30 dans le groupe angiotensine II comparativement avec ceux dans le groupe vasopresseur standard. De plus, les patients atteints d'IRA nécessitant une dialyse ont non seulement vu leur survie augmentée dans le groupe l'AT2, mais l'on constate aussi une majoration des chances de récupération de la fonction rénale et l'arrêt de la dialyse dans le groupe AT2 (217).

En résumé, l'AT2 est un puissant vasoconstricteur avec un mécanisme d'action différent. Cependant, l'absence d'étude randomisée sur la sécurité du traitement et sur son efficacité ainsi son coût élevé rend probablement prématuré son utilisation en dehors de la recherche clinique.

Les effets secondaires des agents non adrénérgiques : contrairement aux catécholamines, les vasopresseurs non adrénérgiques ne causent pas de tachycardie ni d'arythmie. De plus, deux études ont montré que l'incidence de FA est plus basse en postopératoire de chirurgie cardiaque (99). Cependant, les effets thrombotiques sont plus récurrents avec l'AT2. L'hypertension et l'ischémie/cyanose périphérique sont plus fréquentes avec la vasopressine et ses analogues (terlipressine et sélépressine) lors de l'utilisation à très forte dose.

Pas de preuve que l'utilisation de la vasopressine et ses analogues augmente le risque de mortalité ou d'hypoperfusion en postopératoire de chirurgie cardiaque. Au contraire, il semble même il y avoir des effets protecteurs, notamment sur la fonction rénale (67).

## 2.7.3 Les traitements adjuvants

### 2.7.3.1 Les inhibiteurs de NO

La production massive de NO est impliquée dans le mécanisme de vasoplégie observée dans le SV durant et après la chirurgie cardiaque. Inhiber cette production ou moduler ses effets est probablement bénéfique pour les patients atteints de SV. Plusieurs agents comme la méthylargénine et la nitroarginine ont été utilisés comme des inhibiteurs de la synthèse de NO.

Le bleu méthylène (BM) :

C'est une alternative intéressante en chirurgie cardiaque chez les patients atteints d'un SV réfractaire. C'est un inhibiteur puissant de synthèse de NO ainsi que de GMPc en bloquant le système guanylate cyclase nécessaire pour la déphosphorylation de la myosine et pour la vasoplégie d'où son efficacité à restaurer le tonus vasculaire. L'utilisation de BM a été proposée pour traiter une vasoplégie après une chirurgie cardiaque mais aussi non cardiaque.

Lopez et coll. (218) ont démontré dans une étude randomisée que l'utilisation de BM dans le choc septique augmente la mortalité. Par conséquent, son utilisation dans ce cas de figure n'est pas recommandée actuellement. Une méta-analyse sur l'intérêt du BM dans le choc septique confirme l'absence de preuve de l'intérêt de celui-ci dans le choc vasoplégique d'origine septique (219) et les recommandations récentes ne conseillent pas son utilisation dans ces conditions (220).

En chirurgie cardiaque, la littérature sur le sujet est composée essentiellement de séries de cas cliniques des études observationnelles. Récemment Ozal et coll. (35) ont démontré que l'administration préopératoire précoce de BM réduit l'incidence et la gravité de SV ainsi que le séjour aux SI et à l'hôpital chez les patients à haut risque.

La dose utilisée est 2 mg/kg en bolus (10-30 min) puis une administration continue de 0.25-1 mg/kg/6 h si nécessaire. Les effets secondaires sont dose-dépendants. Les effets les plus fréquents : nausée, vomissement, dyspnée et hypertension pulmonaire. Pas d'arythmie rapportée lors de l'administration de BM, même à forte dose. À noter que le BM doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par les inhibiteurs de recapture de sérotonine, car celui-ci peut conduire à une toxicité sérotoninergique même à une dose faible de 0,7 mg/kg suite à ses propriétés inhibitrices de la monoamine-oxydase. Chez les patients atteints de déficit de glucose-

6-phosphate déshydrogénase, l'utilisation de BM peut provoquer une crise d'hémolyse. Les métabolites du BM peuvent s'accumuler chez les patients avec une insuffisance rénale, il est donc conseillé d'adapter la dose d'administration à la fonction rénale du patient. D'autres effets secondaires ont été rapportés, mais plus rares : coma et méthémoglobinémie.

#### Hydroxocobalamine :

Elle est aussi connue sous le nom de vitamine B12. Bien que l'hydroxocobalamine soit largement utilisée dans l'intoxication au cyanure, le mécanisme de l'hypertension induite par l'hydroxocobalamine reste peu clair. L'augmentation immédiate de la PAM dans la vasoplégie après l'administration de vitamine B12 à forte dose (5 g ou 10 g) est probablement en lien avec la libération de la cobalamine III qui bloquerait la production de NO (221).

En chirurgie cardiaque, l'utilisation de vitamine B12 dans le SV réfractaire a fait uniquement l'objet de plusieurs études observationnelles et de cas cliniques avec plusieurs limitations (222-224).

La dose de vitamine B12 optimale n'est pas définie, mais des études ont proposé l'utilisation de 5 g à 10 g dans le contexte de vasoplégie réfractaire après une chirurgie cardiaque. Le *timing* optimal pour administrer ce traitement n'est pas connu non plus, mais généralement il peut être administré durant la CEC et même durant les 48 h après la fin de celle-ci. Ce traitement peut constituer une alternative efficace dans le traitement du SV réfractaire aux catécholamines après une chirurgie cardiaque (225) afin d'atténuer les fuites capillaires et de faciliter le retour à un bilan hydrique négatif.

Contrairement au BM, la vitamine B12 ne provoque pas de toxicité sérotoninergique même à forte dose. Les effets secondaires de l'utilisation incluent : une chromaturie et l'interférence des tests de laboratoire colorimétriques. Bien que la chromaturie soit décrite comme un effet secondaire « bénin », la vitamine B12 pourrait perturber le fonctionnement de la dialyse. À noter également qu'il n'existe aucune donnée sur les effets de vitamine B12 sur l'oxymétrie cérébrale.

#### 2.7.3.2 Vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique) est connue pour ses effets anti-inflammatoires qui peuvent améliorer l'autorégulation et la microcirculation de flux sanguin. L'acide ascorbique est un cofacteur dans la biosynthèse de dopamine et de la norépinéphrine (226, 227). De plus, la CEC



élimine plus facilement l'acide ascorbique du sang résultant à une carence brutale durant la chirurgie cardiaque (228). La capacité de l'organisme à synthétiser de manière endogène l'acide ascorbique est limitée, d'où l'intérêt de l'administration exogène pour augmenter la production de catécholamines au niveau des glandes surrénales. La preuve de l'efficacité de la vitamine C dans la vasoplégie réfractaire après la CEC est faible. Un essai pilote récent évaluant l'effet de l'administration IV de vitamine C après une chirurgie cardiaque n'a montré aucune amélioration significative des délais de résolution de la vasoplégie, de la dose de noradrénaline ou de la durée de séjour en SI (229).

### 2.7.3.3 Les stéroïdes

Les glucocorticoïdes inhibent la voie de l'acide arachidonique, la synthèse de iNOS et de COX2 ainsi que l'augmentation de l'expression génétique des récepteurs adrénergiques (230). Ils peuvent également travailler en synergie avec de l'acide ascorbique pour augmenter la synthèse des catécholamines, améliorer la fonction endothéliale et augmenter la sensibilité aux vasopresseurs (231).

La chirurgie cardiaque est associée à un stress physiologique intense non seulement à cause de la chirurgie, mais aussi au SIRS associé à l'utilisation de la CEC (232). De plus, la maintenance de l'hémostase nécessite une stimulation intense et une réponse adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) entraînant, dans un deuxième temps, l'apparition de l'insuffisance surrénalienne. L'insuffisance surrénalienne en postopératoire est une complication cardiaque fréquente, environ 50 %, souvent sous-estimée et entraîne chez les patients un haut risque de persistance d'instabilité hémodynamique prolongée (> 48 h) (233) d'où l'intérêt de l'utilisation d'une dose supraphysiologique de corticoïdes pour prévenir l'insuffisance surrénalienne.

L'utilisation des corticoïdes pour prévenir l'insuffisance surrénalienne en postopératoire de chirurgie cardiaque reste un sujet largement débattu. En chirurgie cardiaque pédiatrique, les corticoïdes sont administrés depuis plus de 60 ans (234) alors que chez l'adulte le sujet est controversé, car l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes pour un choc vasoplégique d'origine non septique n'a pas été vraiment évalué. Deux grands essais cliniques n'ont démontré aucun avantage avec l'utilisation de méthylprednisolone ou dexaméthasone en peropératoire : l'étude SIRS (235) n'a pas démontré d'avantages supplémentaires ni sur la mortalité ni sur la durée de dysfonction d'organes en faveur de la méthylprednisolone, si elle est administrée avant ou pendant la CEC à des patients à haut risque bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC.

L'étude DESC (236) a démontré que l'administration de la dexaméthasone en peropératoire ne réduit pas l'incidence des évènements indésirables majeurs à 30 jours après une chirurgie cardiaque chez l'adulte. Cependant, ces deux études randomisées ont été conçues pour évaluer l'impact de la corticothérapie sur l'incidence des complications postopératoires (décès, accident vasculaire cérébral, IMC) plutôt que la vasoplégie. Donc aucune étude n'a été explicitement axée sur le choc vasoplégique en postopératoire de chirurgie cardiaque chez l'adulte.

Au-delà des incertitudes sur son usage prophylactique, une dose quotidienne de 200 mg d'hydrocortisone demeure raisonnable chez les patients nécessitant des doses prolongées de vasopresseurs pour répondre à toute suspicion d'insuffisance surrénale.

Litwak et coll. (237) a démontré dans une étude rétrospective que l'utilisation de vitamine C, d'hydroxocobalamine et de glucocorticoïde ensemble chez les patients atteints de choc septique pourrait avoir un bénéfice sur la mortalité ainsi qu'une réduction des besoins en vasopresseurs. L'essai nord-américain (VICTAS trial) sur l'efficacité d'un traitement combiné utilisant la vitamine C, la thiamine et l'hydrocortisone par rapport à l'hydrocortisone seule pour réduire la mortalité et améliorer la dysfonction d'organes chez les patients en choc vasoplégique n'a pas conduit à sa résolution plus rapide ni à une amélioration de la mortalité (238).

Bien que les catécholamines soient considérées comme le traitement de première intention dans le SV, les agents non-catécholamines peuvent parfois être utilisés en première intention à la place des catécholamines en raison de leur faible toxicité. En général, le traitement du syndrome vasoplégique doit être rationnel et équilibré, avec l'utilisation judicieuse des agents catécholamines et non-catécholamines. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider les différents protocoles, y compris celui présenté ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7. Les options thérapeutiques pour le traitement de syndrome vasoplégique

Agent	Dose	Récepteur	Action
Norépinéphrine	0.01-3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	$\alpha 1$ , $\alpha 2$ $\beta 1$	Vasoconstriction périphérique
Épinéphrine	0.01-1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	$\alpha 1$ , $\alpha 2$ (forte dose) $\beta 1$ $\beta 2$ (faible dose)	Vasoconstriction Inotrope, chronotrope vasodilatation
Phényléphrine	0.1-5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	$\alpha 1$ , $\alpha 2$	Vasoconstriction
Dopamine	1-20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	D1 (faible dose)  D2 (forte dose)	Vasodilatation, chronotrope, inotrope, $\uparrow$ flow sanguin coronaire, $\uparrow$ flow sanguin rénal,  Vasoconstriction, $\downarrow$ sécrétion de l'aldostérone
Vasopressine	0.01-0.1 U.min <sup>-1</sup>	V1 V2	Vasoconstriction Rétention l'eau libre
Terlipressine, Sélépressine	0.25-1mg/6-8h	Uniquement V1	Vasoconstriction
Angiotensine II	10-40 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	AT1	Vasoconstriction, Rétention l'eau libre, $\uparrow$ sécrétion de l'aldostérone $\uparrow$ la synthèse de l'ADH
Vitamine C	1.5 gr/6 h		Synthèse des catécholamines
Thiamine	100 mg/6 h		$\uparrow$ clairance de lactate
Hydrocortisone	200 mg/jour		Inhibition des cytokines pro-inflammatoire, aide au métabolisme de vitamine C
Bleu méthylène	1-2 $\text{mg.kg}^{-1}$		Inhibition de NO
Hydroxocobalamine	5 gr		Inhibition de NO

Abréviations : ADH, antidiurétique hormone ; AT1, récepteur angiotensine 1 ; D1, récepteur de dopamine type 1 ; D2, récepteur de dopamine type 2 ; V1, récepteur de vasopressine type 1, V2, récepteur de vasopressine type 2.



## Chapitre 3

### L'instabilité hémodynamique après le sevrage de la CEC

#### Introduction

À la fin de la CEC, lorsque l'opération cardiaque est terminée, l'équipe retire progressivement le support extracorporel. Ce processus s'appelle le « sevrage » ou la « séparation de la CEC ». Ce sevrage commence lorsque le chirurgien décide de réduire progressivement le retour veineux de la CEC et le renvoi au patient. Le sevrage ne sera considéré complet que si l'équipe estime que le patient est suffisamment stable pour maintenir son transport d'oxygène.

Généralement, si le retrait est fait progressivement, le cœur reprend des activités mécaniques et électriques normales. Toutefois, chez certains patients, des médicaments vasoactifs, voire des inotropes, sont nécessaires pour maintenir une pression artérielle avec un DC adéquat. La dose et la durée de l'utilisation de ces médicaments peuvent varier d'un patient à l'autre. Cette dépendance aux vasopresseurs peut être transitoire ou prolongée nécessitant parfois même un retour à la CEC devant une dysfonction cardiaque majeure. Si l'approche pharmacologique s'avère insuffisante, des dispositifs mécaniques peuvent être utilisés pour soutenir temporairement la fonction ventriculaire, tels que le ballon intra-aortique, le DAV ou le retour à la CEC. Le recours aux agents pharmacologiques ainsi qu'aux dispositifs mécaniques lors d'un sevrage complexe est un facteur indépendant de mortalité et aux multiples complications après une chirurgie cardiaque (143) :

Cette séparation peut être facile, difficile ou complexe (143) :

- Facile : une instabilité hémodynamique nécessitant l'administration de traitement vasoactif **ou** des inotropes à partir de la fin de CEC jusqu'à la fin de la chirurgie.
- Difficile : une instabilité hémodynamique nécessitant l'administration des inotropes tels que la dobutamine, l'épinéphrine ou des vasodilatateurs pulmonaires tels que le NO, la milrinone ou l'époprosténol en combinaison avec les vasopresseurs.

- Complexe : une instabilité hémodynamique réfractaire nécessitant un retour sous CEC ou un support mécanique en postopératoire après le sevrage de la CEC.

Il y a plusieurs mécanismes (Figure 8) pour expliquer cette instabilité hémodynamique après la séparation de la CEC. Cependant, cette difficulté de sevrage peut être expliquée principalement par un déséquilibre entre la réserve et la demande qui peut se produire au niveau systémique ou à l'échelle d'un organe spécifique. Une telle inadéquation entre l'offre et la demande entrainera des lésions tissulaires ischémiques et par conséquent une acidose lactique. Ainsi, il a été démontré dans plusieurs études que l'augmentation du taux de lactate durant la CEC (239, 240) ou la réduction du pH myocardique (241) se sont révélées être des prédictrices à la fois du besoin en vasopresseurs et de la mortalité en postopératoire de chirurgie cardiaque.

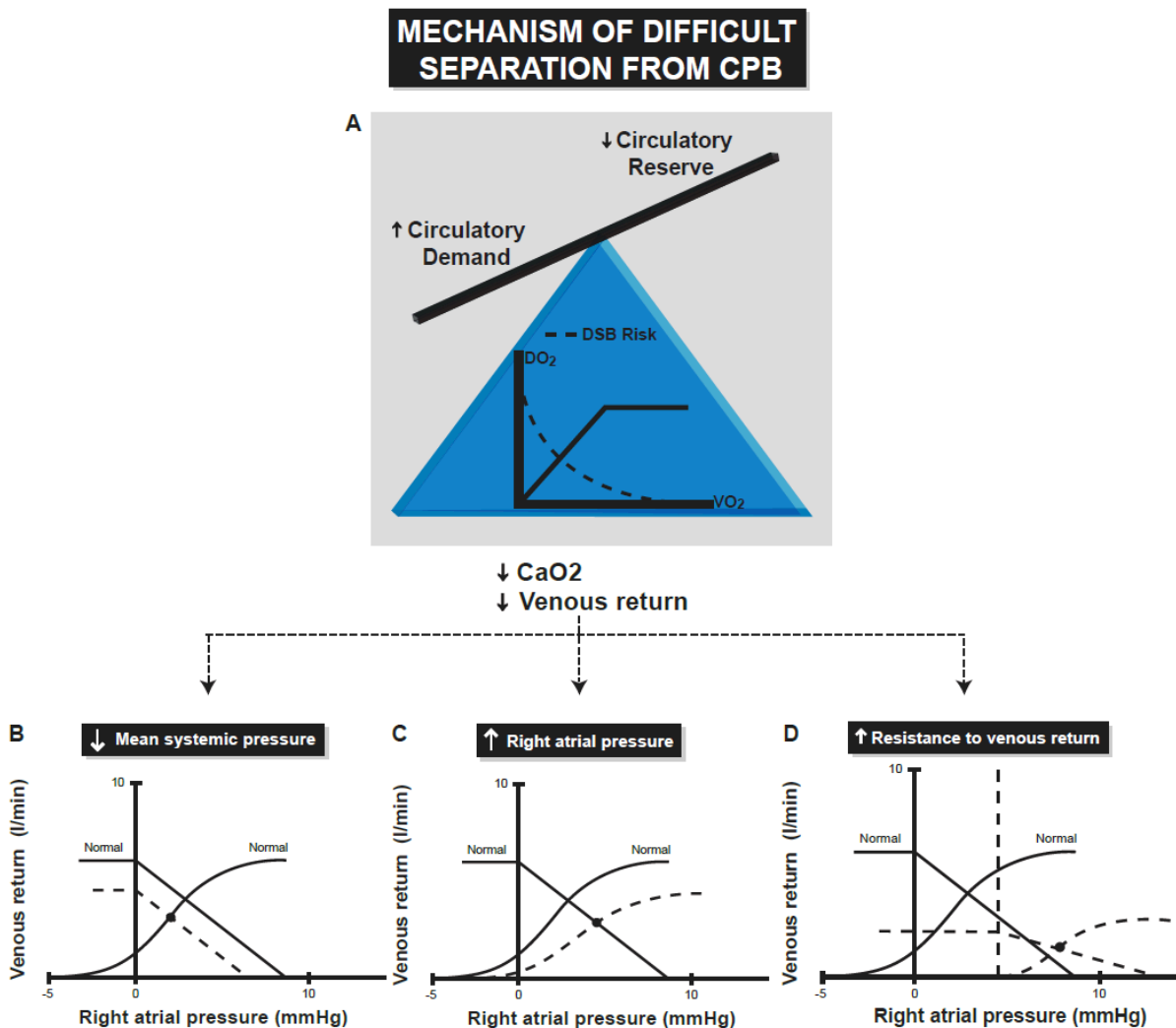


Figure 8. Mécanismes de séparation difficile de CEC .

\* Avec la permission de Denault et al. (14)

**(A)** Le risque de séparation difficile de CEC (DSB) résulte d'un déséquilibre entre la demande et la réserve circulatoire. Par conséquent, ce risque augmentera avec la réduction du transport en oxygène (DO<sub>2</sub>) par rapport à la consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub>). La réserve circulatoire dépend de la saturation artérielle en O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>) du DC ou du retour veineux.

**(B)** La réduction de la pression systémique moyenne (ligne pointillée) entrainera une réduction de la pression de remplissage, du retour veineux et du DC.

**(C)** L'augmentation de la pression auriculaire droite entrainera une réduction du retour veineux et par conséquent du DC.

**(D)** La résistance accrue au retour veineux (tamponnade ou pneumothorax), le retour veineux et le débit cardiaque seront réduits.

En résumé, la séparation difficile de la CEC provoquera une réduction du DC, ce qui entrainera l'instabilité hémodynamique. Les causes de l'instabilité hémodynamique entrainant une diminution du DC et conduisant à une séparation difficile de CEC sont présentées dans les sections suivantes.

### **3.1 Diminution de la pression systémique moyenne**

La pression systémique moyenne (Psm) dépend à la fois de la volémie, mais aussi de la capacitance du système veineux. La volémie se divise en un volume hémodynamiquement inactif (unstressed volume) qui permet de maintenir les vaisseaux ouverts et un volume hémodynamiquement actif (stressed volume) qui est seul à générer la Psm (242). Théoriquement, toute diminution du volume veineux, par exemple lors du choc hémorragique, conduit immédiatement à une diminution de la Psm. De même, une augmentation de la capacitance du réservoir veineux par l'administration des vasodilatateurs aura les mêmes effets (243). Cela est illustré par l'équation suivante (14) :

$$[P_{sm} = (V - V_0) / C]$$

V : volume total du réservoir veineux

V<sub>0</sub> : volume hémodynamiquement inactif (unstressed volume)

C : capacitance du réservoir veineux

## **3.2 Réduction de volume sanguin (stressed volume) :**

### **3.2.1.1 Le choc hémorragique**

La Psm dépend du volume sanguin contribuant à maintenir une pression veineuse adéquate. En chirurgie cardiaque, le choc hémorragique est une cause fréquente de diminution de Psm par l'hypovolémie. Parmi les étiologies, on retrouve l'hémothorax causé par une perforation traumatique de la veine cave supérieure suite à la pose d'un cathéter central, l'hémopéritoine traumatique suite à des interventions sur l'aorte abdominale ou sur l'artère iliaque et le saignement gastro-intestinal causé par l'anticoagulation (14).

### **3.2.1.2 Augmentation de la capacitance du réservoir veineux**

Une compliance veineuse accrue peut se développer suite à l'utilisation de plusieurs médicaments au cours de la chirurgie cardiaque. Par exemple, l'utilisation des IEC en préopératoire, l'administration de certains agents anesthésiques et l'administration de la protamine en peropératoire conduit à l'augmentation de la capacitance du réservoir et la réduction de la Psm (244).

## **3.3 Augmentation de la pression de l'oreillette droite**

Les causes :

### **3.3.1 La dysfonction systolique du VG**

La dysfonction systolique du VG est l'une des causes les plus fréquentes de l'augmentation de pression de l'OD. Elle est souvent préexistante en lien avec une maladie coronarienne (ou valvulaire) de base ou bien séquellaire d'une ischémie ou d'une embolie gazeuse durant la chirurgie. Elle est associée à une réduction du DC par une réduction du retour veineux, une augmentation des pressions de remplissage et une HTP postcapillaire (14). Cette dysfonction systolique du VG, préexistante ou séquellaire après la CEC, est souvent l'origine de l'instabilité hémodynamique, de la nécessité de vasopresseurs et de la difficulté de séparation de CEC après la chirurgie cardiaque (36).



### 3.3.2 La dysfonction diastolique du VG

La définition de la dysfonction diastolique du VG est basée principalement sur l'échocardiographie (245). La dysfonction diastolique du VG est associée généralement à un retour veineux et DC conservé. Cependant, la pression de l'OD et les pressions de remplissage vont être augmentées alors que le volume ventriculaire va rester normal.

La présence d'une dysfonction diastolique en pré-opératoire est un facteur indépendant de l'instabilité hémodynamique avec une surmortalité durant la période postopératoire en chirurgie cardiaque (246, 247). Ceci est tout à fait cohérent avec les observations qui démontrent que l'élévation des pressions de remplissage constitue une cause valable de dépendance aux vasopresseurs en postopératoire de chirurgie cardiaque (248, 249) et cela pourrait avoir un impact sur la survie et les complications postopératoires (250, 251). De plus, la dysfonction diastolique préexistante est plus importante que la dysfonction systolique pour prédire une séparation difficile de la CEC et la nécessité de vasopresseurs après la chirurgie (252).

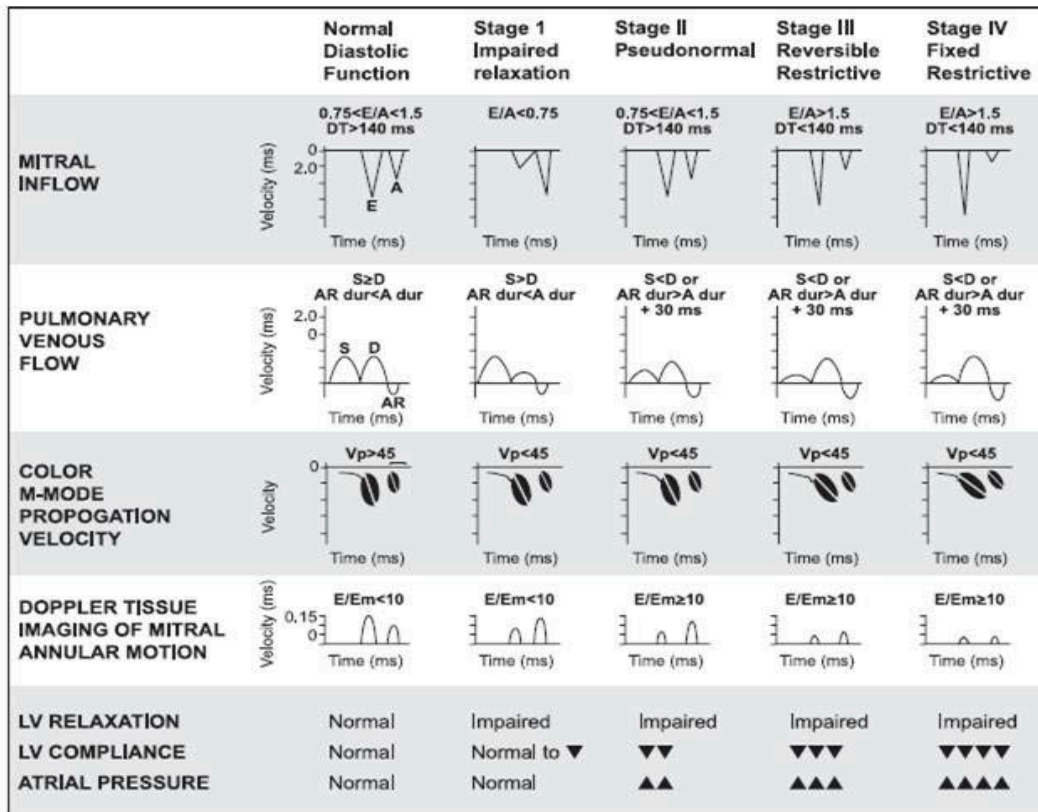


Figure 9. Classification échographique de la dysfonction diastolique du ventricule gauche

\* Avec la permission de Denault, Couture et al. (247).

### 3.3.3 La dysfonction du ventricule droit

La dysfonction cardiaque droite peut survenir avant, pendant et après la chirurgie cardiaque. Elle constitue un facteur de risque incontournable de dépendance prolongée aux vasopresseurs, mais aussi de séparation difficile voir complexe de la CEC en postopératoire de chirurgie cardiaque (246, 253-255). L'incidence de l'insuffisance ventriculaire droite est faible dans la chirurgie cardiaque non congénitale alors qu'elle est davantage en lien avec les complications cardiovasculaires de la CEC (256). Cependant, elle représente un défi clinique important en raison de la morbidité et de la mortalité très élevée. En effet, jusqu'à 80% des patients développeront des complications en postopératoire de chirurgie cardiaque après la CEC en particulier les patients porteurs d'HTP (257). Toutefois, des données plus récentes rapportent une mortalité moins importante de l'ordre de 22% (258). Par ailleurs, l'insuffisance aiguë réfractaire du VD a également été rapportée chez 2 à 3 % des patients après une transplantation cardiaque et constitue une véritable cause d'échec du greffon (259).

La dysfonction du VD peut être classée en deux catégories : systolique et diastolique. Ce dysfonctionnement est le résultat d'une agression du myocarde (augmentation de pression ou de volume) entraînant l'activation des cytokines puis le remodelage ventriculaire. Selon Haddad et coll., le VD peut supporter une surcharge de volume sur une longue période sans diminution significative de sa fonction systolique alors qu'une surcharge en pression peut entraîner plus rapidement une dilatation et sa défaillance (259).

#### 3.3.3.1 La dysfonction systolique du VD

La dysfonction systolique du VD peut être isolée ou associée à la dysfonction systolique du VG (dysfonction bi ventriculaire). L'infarctus du VD suite à une occlusion aiguë de l'artère coronaire droite, l'HTP post-capillaire séquellaire à la valvulopathie mitrale ou aortique, la dysfonction systolique du VG et l'HTP primitive sont les principales pathologies pouvant altérer la fonction systolique du VD en préopératoire (260).

En peropératoire, une mauvaise protection myocardique, une occlusion de l'artère coronaire droite lors d'un remplacement aortique, une durée de CEC > 150 min, une utilisation exclusive rétrograde de la cardioplégie, une augmentation aiguë importante de la postcharge de VD, une embolie coronarienne ou pulmonaire, une transfusion sanguine avec la libération des substances

vasoactives, une dysfonction VG aiguë, un pneumothorax, une hypoxémie et une hypercapnie peuvent constituer une cause valable à la dysfonction systolique aiguë du VD (261, 262).

### 3.3.3.2 La dysfonction diastolique du VD

La dysfonction diastolique du VD est définie comme une relaxation inadéquate des myocytes cardiaques associée à une réduction de la compliance du VD pendant la phase de remplissage. Une relaxation ventriculaire droite altérée entraîne une augmentation de la pression dans l'OD qui entraîne par la suite une distension de la VCI et une inversion du flux sanguin des veines hépatiques lors de la contraction auriculaire (260). La persistance d'une HTP élevée (postcharge du VD) conduit à l'hypertrophie du VD et finalement à sa dysfonction diastolique . Plusieurs conditions pathologiques sont associées à la dysfonction diastolique du VD telles que la fibrose kystique, le rétrécissement aortique, l'hypertension artérielle, la cardiopathie hypertrophique et l'obésité morbide avec IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (262).

La fonction diastolique normale du VD est définie par la présence des valeurs normales de doppler pulsé de flux transtricuspidé et de la vélocité atriale (263), de flux veineux hépatique systolique (S) et diastolique (D) et de doppler tissulaire de l'anneau tricuspide ou de la vitesse annulaire tricuspide (Figure 10). (247)

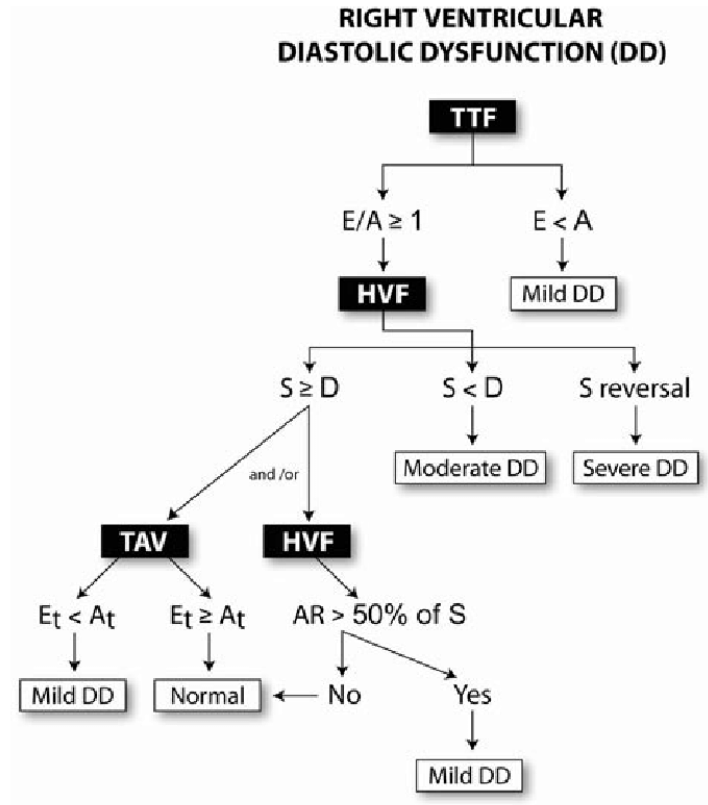


Figure 10. Classification de dysfonction diastolique du ventricule droit.

Abréviations : DD, Dysfonctionnement diastolique ; TTF, flux trans tricuspide ; HVF, flux veineux hépatique ; TAV, vitesse annulaire tricuspide ; A, composant auriculaire du TTF ; AR = composant d'inversion auriculaire du HVF ; At, composant auriculaire du TAV ; D = composant diastolique du HVF ; E, remplissage précoce du TTF ; Et, composant précoce du TAV ; S, composant systolique du HVF (avec la permission de Denault, Couture et al. (247)).

La dysfonction diastolique du VD pourrait constituer un marqueur supplémentaire pour identifier les patients à risque élevé de besoin accru d'un soutien pharmacologique vasoactif en postopératoire de chirurgie cardiaque. Les anomalies de remplissage du VD préopératoires observées à l'échographie sont les plus fréquentes chez les patients présentant une instabilité hémodynamique aux SI après une chirurgie cardiaque. (264). Dans une étude pilote (265), il a été noté qu'un flux veineux hépatique anormal, lorsqu'il était présent avant une chirurgie cardiaque, était associé à un besoin accru de soutien vasoactif après cette chirurgie. De plus, dans une étude, la dysfonction diastolique du VD, modérée ou sévère, est associée à un risque accru de séparation difficile de la CEC (247).

### 3.3.4 L'obstruction dynamique de la chambre de chasse du VG

Connue sous le nom de *left ventricular outflow tract obstruction* (LVOTO) est une complication observée fréquemment à l'aide de l'échographie dans la salle d'opération mais aussi aux SI. La LVOTO est définie comme une obstruction à la circulation sanguine, qu'elle soit fixée ou dynamique, située sous la valve aortique, mais impliquant parfois les régions jusqu'à l'apex ventriculaire (14).

Le diagnostic est difficile et critique, car les manifestations cliniques sont similaires à celles observées dans la dysfonction diastolique du VG, mais le traitement et la prise en charge sont totalement différents (266). En effet, les inotropes et la réduction de la post-charge aggravent de manière significative l'état hémodynamique d'un patient présentant une obstruction sous-aortique du VG. L'hypertrophie du VG avec une épaisseur de septum ventriculaire  $> 13$  mm, un long feuillet postérieur de la valve mitrale et un angle mitro-aortique  $> 90$  (267) constituent des facteurs de risque pour ce phénomène. Les conséquences sont les suivantes : 1- une augmentation des pressions de remplissage du VG avec un flux sous-aortique turbulent. Cette turbulence peut entraîner chez certains patients, une aspiration (effet de venturi) du feuillet antérieure de la valve mitrale appelée aussi SAM (*systolique anterior motion*) dans le tractus sous aortique et induire une régurgitation mitrale fonctionnelle (268) 2- une réduction du volume d'éjection et de débit cardiaque malgré des pressions de remplissage élevées.

Il y a deux types d'obstruction : dynamique et fixée. Dans la forme dynamique observée après un remplacement aortique et mitral chez les patients aux SI avec un choc vasoplégique, la tachycardie et la réduction de précharge prédisposeront l'obstruction.

Dans la sténose aortique, la vitesse de flux intraventriculaire est très élevée et peut être aggravée par les inotropes et les vasodilatateurs (269). Par conséquent, le remplacement de la valve aortique suite à une sténose aortique chez les patients présentant une hypertrophie du ventricule gauche (HVG) peut provoquer un SAM sévère dans la période postopératoire suite à la réduction rapide de postcharge (270). Cette complication est généralement transitoire et répond parfaitement bien à l'expansion volémique permettant l'arrêt des médicaments inotropes. Dans certains cas, une correction chirurgicale peut être nécessaire (271). Cependant, chez certains patients, l'insuffisance ventriculaire droite avec un VD dilaté peut prédisposer l'obstruction du VG en entraînant une diminution de remplissage de celui-ci et donc provoquant son obstruction. Il s'agit d'une situation très grave, difficilement gérable et associée avec une mortalité très élevée,

car les inotropes pour améliorer la dysfonction du VD vont forcément aggraver l'obstruction du VG et à l'inverse, le remplissage va être néfaste pour la dysfonction du VD. Les vasodilatateurs pulmonaires tels que le NO ou de prostacycline ont montré leur utilité dans cette situation (272).

L'incidence du SAM après un remplacement mitral varie de 2 à 14 % et est observée souvent rapidement dans la salle d'opération (273). Un feuillet postérieur plus long comparé au feuillet antérieur avec un ratio feuillet antérieur/feuillet postérieur  $\leq 1,3$  et redondant ou bien à un déplacement antérieur du point de coaptation avec une distance plus courte ( $\leq 2,5$  cm) entre le point de coaptation et le septum sont les prédictors de développement du SAM typique et une obstruction sous valvulaire en postopératoire d'un remplacement mitral. (267).

Enfin, l'échographie cardiaque, notamment l'ETO, apporte une contribution importante au diagnostic et à la gestion d'une hypotension inexplicée aux SI, car l'obstruction du VG est présente dans 3 % des patients selon Heidenreich et coll. (274).

### **3.3.5 L'obstruction de la chambre de chasse du VD**

Connue sous le nom *right ventricular outflow tract obstruction (RVOTO)*, elle peut être due à des causes intrinsèques (275) ou extrinsèques (276) et peut également entraîner une instabilité hémodynamique. La RVOTO est définie comme significative lorsque le gradient systolique maximum entre le VD et l'artère pulmonaire est  $> 25$  mmHg (277). Comme le *left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO)*, la RVOTO peut être fixée ou dynamique.

Chez les patients porteurs de RVOTO dynamique, l'instabilité hémodynamique est très fréquente (de l'ordre de 90 %) dans une étude rétrospective de 600 patients (256).

### **3.3.6 L'embolie pulmonaire et systémique**

L'embolie pulmonaire (EP) secondaire à un thrombus veineux provenant des membres inférieurs (MI) durant la chirurgie est inhabituelle et peut aussi entraîner une dysfonction aiguë du VD (14). L'embolie gazeuse est souvent observée en chirurgie cardiaque avec peu de conséquences cliniques sauf si elle est massive pouvant entraîner une insuffisance ventriculaire droite avec une instabilité hémodynamique majeure (14). Le dioxyde de carbone utilisé lors de saphénectomie peut également être injecté par erreur dans la circulation systémique ainsi une embolie gazeuse est alors suspectée (278).

Évidemment l'échographie cardiaque est la méthode la plus sensible pour détecter cette complication.

### **3.3.7 L'hypoxémie et l'hypercapnie**

L'hypoxémie et l'hypercapnie peuvent causer une vasoconstriction pulmonaire, une HTP et une augmentation de la pression dans l'OD. La ventilation mécanique et le shunt droit-gauche sont les causes les plus probables de l'hypoxémie aiguë durant la chirurgie cardiaque. L'instabilité hémodynamique due à l'hypoxémie entrainera une dysfonction du VD avec des conséquences sur la fonction du VG (14). L'hypercapnie cause aussi une vasoconstriction pulmonaire avec une HTP entraînant des conséquences hémodynamiques similaires à celles observées lors de l'hypoxémie (279).

## **3.4 Augmentation des résistances au retour veineux (Rrv)**

Il y a globalement deux mécanismes : le premier est la compression extrinsèque du système circulatoire ou « syndrome du compartiment » et le deuxième est l'occlusion intrinsèque partielle ou complète des gros vaisseaux extracardiaques ou « syndrome de la veine cave ».

Les causes d'une augmentation des Rrv en chirurgie cardiaque : péricardique (tamponnade), médiastinale, pleurale (hémithorax et pneumothorax) et abdominale (syndrome de compartiment abdominal).

### **3.4.1 Syndrome du compartiment**

#### **3.4.1.1 La tamponnade péricardique**

Elle est l'une des causes les plus fréquentes de l'instabilité hémodynamique et de la nécessité de vasopresseurs en postopératoire de chirurgie cardiaque. Le diagnostic clinique est parfois difficile alors qu'elle est facilement diagnostiquée à l'aide de l'échographie. La tamponnade est un Tableau qui associe l'hypotension artérielle avec un épanchement péricardique compressif.

L'élévation de la pression intra-péricardique est directement responsable des conséquences hémodynamiques de la tamponnade. L'accumulation rapide de l'épanchement péricardique entraîne une égalisation de la pression intra-péricardique et de la pression télédiastolique du VG.

Le retour veineux se fera avec difficulté suite aux effets compressifs de l'épanchement péricardique et entrainera une baisse du volume d'éjection et du débit cardiaque (14).

#### 3.4.1.2 L'hémothorax et le pneumothorax compressif

Comme dans la tamponnade, le pneumothorax peut exercer des effets compressifs sur les cavités cardiaques et entrainer une réduction du débit cardiaque (14).

#### 3.4.1.3 Compression extrinsèque

L'instabilité hémodynamique observée à la fermeture du thorax dans les procédures complexes et longues est en lien avec une compression extrinsèque de la structure cardiaque. Cela entraîne une égalisation de pression entre le VD et la pression artérielle pulmonaire diastolique.

Un autre mécanisme en lien avec la compression extrinsèque est le «syndrome du compartiment abdominal» (SCA). Le SCA est défini par une pression intra abdominale  $> 20$  mm Hg avec une dysfonction d'organe réversible par la décompression abdominale (280). Le terme d'hypertension intra abdominale (HIA) est utilisé pour décrire une pression intra abdominale entre 12 à 20 mm Hg. Une pression abdominale accrue entraîne une réduction de la perfusion du lit capillaire hépatique, rénal, mésentérique et favorise la translocation bactérienne qui ensuite va provoquer l'activation et la libération des cytokines pro-inflammatoires et aboutir à la vasodilatation et à la chute de la pression artérielle. L'hypervolémie contribue également à l'augmentation de la pression intra-abdominale (PIA) et l'apparition de SCA. Nous y allons revenir dans la section suivante.

L'HIA entraîne une réduction de la pression de perfusion abdominale (PPA), qui est la différence entre la PAM et la PIA, causant l'ischémie et la dysfonction d'organe.

La réduction du retour veineux et du débit cardiaque est due à l'augmentation des résistances au retour veineux causée par l'HIA (280).

Les conséquences de l'HIA comprennent une insuffisance rénale aiguë, une dysfonction hépatique et une ischémie intestinale. Cette complication qui est peu dépistée et diagnostiquée en chirurgie cardiaque, constitue un facteur de risque indépendant de mortalité aux SI (281). Les facteurs de risque impliqués dans le SCA peuvent être divisés en trois catégories : compliance de



paroi abdominale diminuée, augmentation du contenu intra-abdominal et fuite capillaire (Tableau 8).

Tableau 8. Le syndrome de compartiment abdominal (SCA)

---

<b>Facteurs de risque impliqués dans le SCA</b>
<b>Diminution de la compliance de paroi abdominale</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Chirurgie abdominale</li><li>▪ SDRA</li><li>▪ Trauma</li><li>▪ Ventilation mécanique</li><li>▪ Décubitus ventral</li><li>▪ Obésité (IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li></ul>
<b>Pathologie intra-abdominale</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ascite</li><li>▪ Hémo/pneumopéritoine</li><li>▪ ↑Liquide intra luminale (œdème)</li><li>▪ Iléus/gastroparésie</li><li>▪ Dilatation/obstruction colique (syndrome d'Ogilvie)</li></ul>
<b>Fuite capillaire</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Poly transfusion</li><li>▪ Acidose (pH &lt; 7.2)</li><li>▪ Sepsis</li><li>▪ Hypothermie (&lt; 33 C)</li><li>▪ Hypotension</li><li>▪ Coagulopathie</li></ul>

---

Abréviations : IMC, Index de masse corporelle ; SDRA, Syndrome de détresse respiratoire aiguë ( avec la permission de Sadenghi et al (281)

La deuxième cause d'une résistance accrue au retour veineux est le « syndrome de veine cave » qui est dû à une obstruction intrinsèque des gros vaisseaux. Cliniquement, il est caractérisé par un état de choc avec un débit cardiaque normal. Un ballon intra-aortique placé par erreur dans la veine cave inférieure ou la fermeture accidentelle de la veine cave inférieure (VCI) après le retrait de la canule sont les causes les plus fréquentes. Toutes ces étiologies peuvent être repérées grâce à l'échocardiographie.

La veine cave supérieure (VCS) peut aussi être obstruée durant la chirurgie cardiaque. Le placement erroné de la canule veineuse de la CEC dans la veine azygos constitue une cause fréquente. Cette complication n'est généralement pas associée avec une sévère instabilité hémodynamique. Cependant, elle peut être l'origine d'une hypoperfusion cérébrale par congestion veineuse (165).

En résumé, une résistance accrue au retour veineux due à une compression intrinsèque (tamponnade ou SCA) ou à une obstruction partielle ou complète de veine cave constitue une cause importante d'instabilité hémodynamique ainsi qu'une séparation difficile de CEC après une chirurgie cardiaque.

### **3.4.2 Mécanisme combiné**

Les combinaisons des causes de séparation difficile de la CEC sont la règle en général plutôt que l'exception. Par exemple, la dysfonction du VD conduira à une dysfonction diastolique du VG par l'interdépendance ventriculaire et l'atteinte hémodynamique qui sera la conséquence de deux mécanismes différents. Ainsi la persistance de cette instabilité hémodynamique entraînera la nécessité de l'administration des vasopresseurs.

Les mécanismes inclus dans l'instabilité hémodynamique sont présentés dans le Tableau 9. (14).

Tableau 9. Les mécanismes impliqués dans l'instabilité hémodynamique après la chirurgie cardiaque

---

<b>1- Réduction de pression moyenne systémique</b>
<b>I- Baisse du volume sanguin (hypovolémie)</b>
▪ Choc hémorragique (hémothorax, hémorragie péritonéale, rétro péritonéale et gastro-intestinale)
<b>II- Baisse des résistances vasculaires</b>
▪ Syndrome vasoplégique
▪ Médicaments vasodilatateurs, agents anesthésiques, protamine, héparine.
<b>2- Augmentation de pression de l'oreillette droite</b>
▪ Dysfonction systolique de VG et de VD
▪ Dysfonction diastolique de VG et de VD
▪ Le LVOTO et RVOTO
▪ Embolie pulmonaire et systémique
▪ Hypoxémie et hypercapnie
<b>3- Augmentation accrue au retour veineux</b>
<b>I- Syndrome de compartiment</b>
▪ Tamponnade péricardique
▪ Hémothorax et pneumothorax
▪ Le syndrome du compartiment abdominal
<b>II- Syndrome de veina cave</b>
▪ VCI
▪ VCS

---

Abréviations : LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction; RVOTO, right ventricular outflow tract obstruction; VCI, veine cave inférieure ; VCS, veine cave supérieure VD, ventricule droit ; VG, ventricule (avec la permission de Denault et al. (14))

## Diagnostic et traitement

Les modalités hémodynamiques et échocardiographiques peuvent permettre de diagnostiquer différentes causes de l'instabilité hémodynamique après la chirurgie cardiaque. Ces causes nécessitent un traitement spécifique. Par exemple, les inotropes sont indiqués en présence de dysfonction systolique du VG ou de VD alors qu'ils sont totalement contre-indiqués en cas d'obstruction de la chambre de chasse (256). En résumé, dans les deux situations, l'état hémodynamique est caractérisé par un retour veineux réduit avec des pressions de remplissage élevées alors que le traitement est totalement différent et opposé, car les inotropes sont indiqués dans la dysfonction systolique alors qu'ils sont, à l'inverse, contre-indiqués dans l'obstruction.

Les causes en lien avec l'augmentation des pressions dans l'OD sont particulièrement difficiles à diagnostiquer sans l'échographie. Chaque étiologie nécessite une prise en charge spécifique.

L'échographie demeure une modalité primordiale dans le diagnostic et le traitement de l'état de choc après la chirurgie cardiaque.

Les mécanismes de l'instabilité hémodynamique dans le contexte de chirurgie cardiaque sont complexes, mais peuvent être compris à travers une approche basée sur les paramètres hémodynamiques et échographiques. Par conséquent, ces mesures sont essentielles à l'évaluation hémodynamique en chirurgie cardiaque. Le Tableau 10 résume les principaux mécanismes de l'instabilité hémodynamique en chirurgie cardiaque ainsi que leur implication thérapeutique avant, durant et après la CEC.

Tableau 10. Les mécanismes de l'instabilité hémodynamique et l'implication thérapeutique avant, durant, et après la CEC

Étiologie	Temps	Mécanisme possible	Implication thérapeutique	Traitement pharmacologique				Autre
				Fluide	Inotropes <sup>1</sup>	Vasodilatateurs <sup>2</sup>	Vasopresseurs <sup>3</sup>	
<b>Dysfonction Systolique du VG</b>	Avant CEC	Maladie coronarienne	Revascularisation					
	Durant CEC	Protection myocardique inappropriée	Cardioplégie					
	Après CEC	Embolie gazeuse	Débullage du VG					
		Obstruction l'ostium coronarien	Pontage	+	++	+	+	DAV
<b>Dysfonction diastolique du VG</b>	Avant CEC	Maladie coronarienne	Revascularisation					
	Après CEC	Protection myocardique inappropriée	Revascularisation	+	-	+/-	+/-	
<b>LVOTO</b>	Avant CEC	HVG	Chirurgical					
	Après CEC	HVG Inotropes	Retour en CEC Chirurgie si SAM associée	+	-	-	+	BB
<b>HTP</b>	Avant CEC	↑PTDV	Correction valvulaire si indiquée					
	Après CEC	Dysfonction valvulaire	Retour en CEC	+	+	+	+	Milrinone, Époprosténol ou NO Inhalé

<b>Dysfonction systolique du VD</b>	Avant CEC	Maladie coronarienne Conséquence de HTP						
	Après CEC	Protection myocardique inadéquate  Shunt G-D	Revascularisation Assistance droite si nécessaire	+	+	+	+	Milrinone, Époprosténol NO Inhalé
<b>Dysfonction diastolique du VD</b>	Avant CEC	Conséquence de http						
	Après CEC	Conséquence de HTP Mauvaise protection myocardique		+/-	-	+/-	+/-	Traiter HTP
<b>RVOTO</b>	Avant CEC	Hypertrophie septale						
	Après CEC	HVG Inotropes		+	-	-	+	BB

Abréviations : BB, bêtabloquant ; CEC, circulation extracorporelle ; DAV, dispositif d'assistance ventriculaire ; G-D, gauche- droit ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche ; HTP, hypertension pulmonaire ; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction; PTDVG, pression télé diastolique du ventricule gauche ; RVOTO, right ventricular outflow tract obstruction; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche.

1 - Inotropes : adrénaline, milrinone, isoproterenol, éphédrine.

2 - Vasodilatateurs : nitroglycérine, nitroprusside, milrinone.

3 - Vasopresseurs : phényléphrine, noradrénaline, vasopressine, bleu méthylène.

## Chapitre 4

### Les étiologies iatrogéniques potentiellement modifiables

#### 4.1 L'erreur de mesure de la pression artérielle

La mesure de la pression artérielle est essentielle dans la prise en charge des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec CEC notamment pendant la période de sevrage de celle-ci. Le site radial est souvent choisi comme le site de première intention. Or, depuis plus que 40 ans, on sait que la PAS n'est pas identique dans tout le réseau artériel. Par exemple, la PAS mesurée en fémorale est supérieure à celle de l'artère axillaire, de la même manière, celle prise dans l'artère pédieuse est supérieure à celle de l'artère fémorale (282). Par conséquent, la pression pulsative fémorale représente mieux la pression aortique centrale.

De plus, l'utilisation des vasopresseurs est titrée en fonction de la mesure invasive de la pression artérielle à l'aide d'un cathéter. Cependant, le site d'insertion serait relié à la justesse de la mesure. La canule artérielle radiale pourrait mener, comparativement à une mesure fémorale, à la sous-estimation de la pression artérielle centrale dans des conditions hémodynamiques aberrantes avec des hautes doses de vasopresseurs favorisant l'apparition d'un gradient radial fémoral (283).

Ce phénomène nommé « gradient radial fémoral » est une complication fréquente avec une incidence de 40 % en chirurgie cardiaque (Figure 11). Il est caractérisé par une différence de la pression artérielle moyenne de > 10 mm Hg ou systolique > 25 mmHg entre les deux sites pour une durée > 5 min (46).

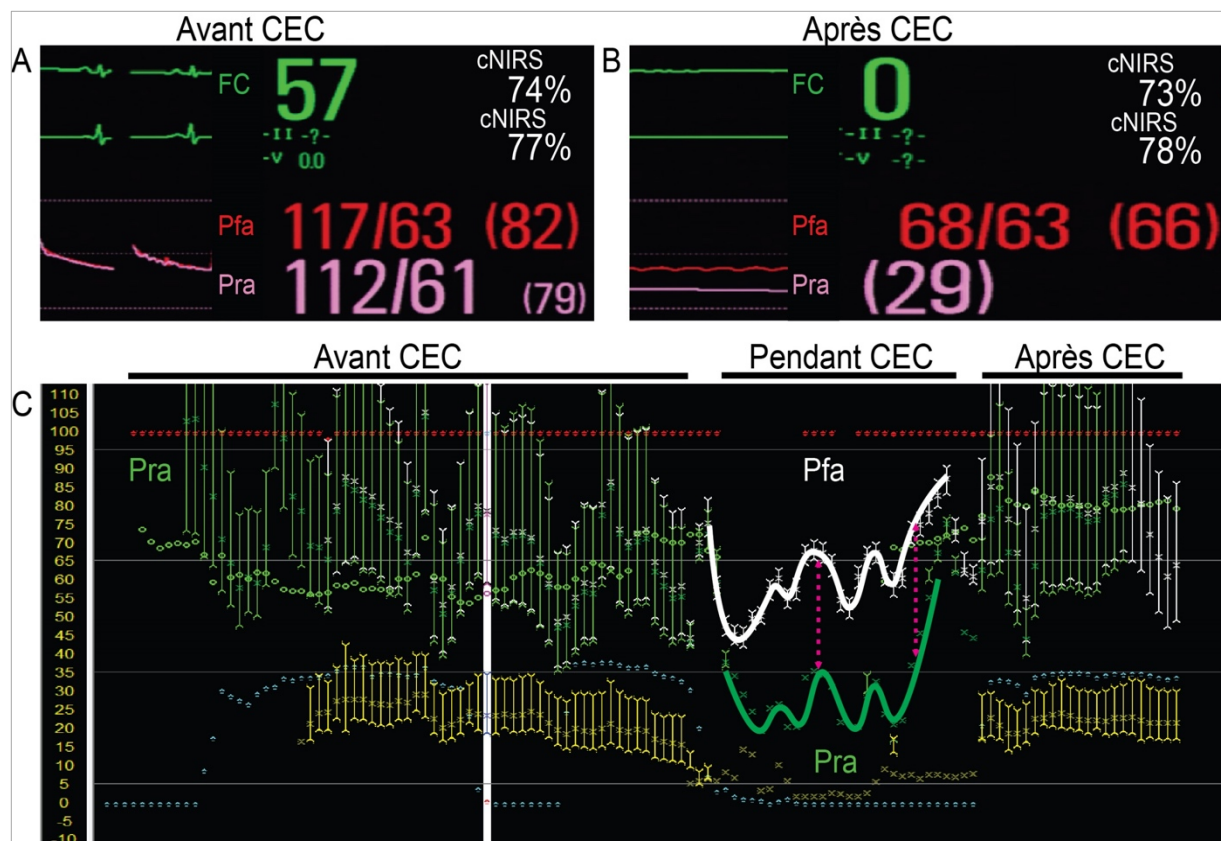


Figure 11. Gradient radial fémoral significatif apparu durant la CEC

Abréviations : Pfa, Pression artérielle mesurée en fémoral ; Pra, Pression artérielle mesurée en radial (avec la permission de Bouchard et al. (46).

La physiopathologie est multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque peuvent prédire l'apparition de ce phénomène (46, 47) notamment le diamètre de l'artère radiale (DAR) (48 % si DAR < 1,8 mm et 22 % si DAR > 2,2 mm) (Bouchard-Deschenes et coll. Soumis pour publication)

La prise en charge clinique basée sur une pression artérielle radiale peut conduire à une administration inappropriée des agents vasoactifs et possiblement à des conséquences cliniques graves aux SI et en postopératoire immédiat.

Dans ce contexte, le site fémoral peut apparaitre comme une option plus favorable, car il permet de mieux estimer la pression artérielle centrale et d'éviter des conséquences cliniques négatives en rapport avec une surutilisation des vasopresseurs en termes de dose et de durée, mais aussi de mieux gérer le remplissage vasculaire. Cela permettrait d'éviter plusieurs complications



notamment celles en lien avec une forte dose de vasopresseurs comme l'arythmie et l'ischémie périphérique, mais aussi celles en lien avec une expansion volémique inappropriée comme le délirium et l'insuffisance rénale. (284, 285). De plus, pour limiter l'incidence des complications liées à la ponction, l'usage de l'échographie est fortement recommandé. Le bénéfice de ce guidage échographique pour l'abord vasculaire est aujourd'hui bien établi chez l'adulte. Ainsi, s'appuyant sur une méta-analyse récente (286), le guidage par l'échographie lors de cathétérisme de l'artère fémorale est associé à une diminution du risque de complications vasculaires immédiates.

## **4.2 L'hypotension induite par l'anesthésie**

L'instabilité hémodynamique est un problème majeur dans la gestion des patients sous anesthésie générale (AG). L'hypotension après l'induction est un des effets indiscernables les plus courants de l'AG (287). La réduction du débit cardiaque et du RVS contribue de manière significative à l'hypotension induite par l'anesthésie en chirurgie cardiaque (288). Les facteurs prédictifs indépendants de l'hypotension sont l'âge avancé, l'administration de propofol en association avec de fortes doses d'opioïde et une pression artérielle basse en peropératoire (289).

Même une courte période d'hypotension est suivie d'une hypoperfusion cérébrale et de multiples complications (290) qui peuvent influencer la morbidité et la mortalité postopératoire (25, 291) .

La définition la plus courante de l'hypotension intraopératoire utilisée dans les études de recherche est une diminution de la PAM > 40 % ou une PAM < 70 mm HG (292).

L'utilisation des vasopresseurs  $\alpha$ -adrénergiques est fréquente pour corriger l'hypotension. La phényléphrine et l'éphédrine sont couramment utilisées en raison de la quantité de données à l'appui. D'autres agents comme la norépinéphrine ou l'épinéphrine peuvent aussi être utilisés.

La réduction du débit cardiaque et des RVS contribue de manière significative à l'hypotension induite par l'anesthésie en chirurgie cardiaque (288). Un des mécanismes de l'hypotension induite par l'anesthésie, et qui pourrait être évité, est l'accumulation des agents anesthésiques durant la période intraopératoire et postopératoire. Cette accumulation pourrait causer un signal neurologique pathologique appelé « Burst suppression (BS) » détectable avec l'aide d'un monitoring neurologique par électroencéphalogramme (*processed electroencephalography*,

*pEEG*). La présence d'un BS durant l'AG est principalement considérée comme un signe de surdosage des agents anesthésiques (293) .

La profondeur optimale d'une AG est définie par une intervention minimale garantissant un rappel faible de la période peropératoire concomitant à une pression artérielle et une fréquence cardiaque à des niveaux acceptables (294). La profondeur de l'anesthésie est principalement extrapolée à partir des signes cliniques, de la réponse hémodynamique et de la concentration des agents anesthésiques administrés par voie inhalée ou intraveineuse. L'EEG est un outil qui permet de mesurer, d'enregistrer et d'étudier l'activité du cerveau sous forme d'un tracé correspondant aux principaux types d'ondes cérébrales (delta, thêta, alpha et bêta). Le *pEEG* a été conçu pour fournir des informations supplémentaires sous la forme de valeurs indexées après une administration à forte dose des agents anesthésiques pour détecter la présence de BS (295). À ce jour, plusieurs moniteurs de *pEEG* sont disponibles utilisant différents algorithmes pour mesurer la profondeur de l'anesthésie.

Il est plus que probable qu'une profondeur inappropriée de l'AG entraînerait une dépression brutale du système cardiovasculaire qui va nécessiter alors l'utilisation des vasopresseurs. Dans tous les cas, le *pEEG* peut être utile pour prévenir les effets indésirables de l'anesthésie en réduisant le besoin en vasopresseurs par le biais d'une posologie individualisée des agents anesthésiques (296, 297). Les résultats d'une récente étude randomisée, C. Sponholz et coll. (298), ont démontré que la posologie des vasopresseurs peut être considérablement réduite avec l'utilisation de *pEEG* dans la gestion de l'anesthésie pour les patients ayant subi une chirurgie cardiaque élective. De plus, l'anesthésie guidée par l'utilisation de *pEEG* a réduit la durée de ventilation en postopératoire et la durée de séjour intra hospitalier.

### **4.3 L'hypervolémie**

L'utilisation de la CEC provoque une profonde altération de l'homéostasie des différents compartiments physiologiques, ce qui entraîne chez 37 à 54 % des patients (299) l'accumulation du liquide interstitiel et la formation d'œdème diffus (300). Il a été constaté que le volume de liquide interstitiel augmentait en moyenne de 14 % au cours du pontage coronarien (301) et entre 40 et 70 ml/kg dans une autre étude (302) suite à l'expansion volémique. Les conséquences néfastes de l'œdème ne sont pas bien définies bien que l'œdème soit connu pour avoir des conséquences négatives sur la fonction des divers tissus (303).

Or, le remplissage vasculaire constitue le traitement de première ligne de l'hypotension artérielle fréquemment rencontrée en postopératoire de chirurgie cardiaque. Cependant, plusieurs aspects des recommandations actuelles concernant l'expansion volémique sont source de confusion. On recommande d'utiliser un protocole ciblé en cas d'apparition d'hypotension, ce qui signifie généralement la création d'une hypervolémie par l'utilisation de fluides pour augmenter la pression systolique.

Cependant, en raison des effets négatifs des cristaalloïdes et des colloïdes, certains auteurs ont proposé l'utilisation agressive des vasopresseurs pour augmenter la précharge et améliorer l'état hémodynamique (304). Des études récentes ont démontré que la norépinéphrine augmente la précharge et le débit cardiaque chez les patients précharge dépendants et est associée à une quantité moindre de fluides délivrés (305). Ces études ont émis l'hypothèse que la norépinéphrine augmentait la précharge cardiaque en augmentant le retour veineux (306).

La surcharge liquidienne peut augmenter le risque de dépendance aux vasopresseurs via les mécanismes possibles suivants :

#### **4.3.1 Favoriser la sécrétion du peptide natriurétique cérébral et atrial**

L'augmentation de la concentration plasmatique de FNA, en réponse à l'hypervolémie, a été décrite pour la première fois en 1980 (307). Ce mécanisme entraîne la réduction du volume sanguin en favorisant la natriurèse et l'extravasation de l'albumine. Kamp-Jensen et coll. (308) a montré que la perfusion de 2 litres de cristaalloïde multiplierait par deux la concentration plasmatique de FNA. Or, le FNA est une hormone entraînant plusieurs effets biologiques importants dont la vasodilatation par l'activation des canaux potassiques sensibles à la baisse d'ATP (canal  $K_{ATP}$ ) conduisant à la déphosphorylation de la myosine (72). Le FNA est connu pour induire des transferts rapides de liquide intravasculaire vers l'espace interstitiel (309) entraînant la dégradation de glycocalyx et l'apparition d'œdème périphérique (310). À noter que les cytokines pro-inflammatoires stimulées par la CEC favorisent aussi la sécrétion de FNA déjà augmentée chez les patients porteurs d'insuffisance cardiaque.

#### **4.3.2 La dégradation de glycocalyx endothélial**

En 1896, Ernest Starling exposa son hypothèse pour expliquer le mouvement des fluides entre les tissus sur la base de deux forces : la pression hydrostatique et la pression oncotique (311).

Cependant, les physiologistes pensaient que les gradients de pression hydrostatique et oncotique ne semblaient jamais expliquer complètement le mouvement du liquide transcapillaire. En 1966, la découverte d'une couche endothéliale glycocalyxique avait conduit à une révision majeure de l'équation de Starling, à nouveau décrite par Levick et coll. en 2004 (312). Cette couche joue un rôle fondamental dans la régulation de la perméabilité vasculaire et la modulation des processus inflammatoires. Elle est la principale structure fournissant des gradients ioniques et oncotiques dans le système vasculaire et empêchant la formation de l'œdème tissulaire (313).

La dégradation de glycocalyx au décours de la chirurgie cardiaque, avec ou sans CEC, est attribuée à plusieurs événements : l'ischémie de reperfusion (314) lors de la CEC et la libération de FNA dans la circulation (310). Probablement, la manipulation mécanique du cœur lors de la chirurgie cardiaque, notamment le stress de la paroi auriculaire, induit une augmentation de la perméabilité vasculaire par une sécrétion inappropriée de FNA causant une dégradation histologique du glycocalyx (315, 316) décomposant ainsi la couche de glycocalyx endothélial. La dégradation de glycocalyx favorise la fuite des protéines et de liquide plasmatique et aussi l'apparition de l'œdème interstitiel associé à la chirurgie cardiaque.

Par ailleurs, la dégradation de glycocalyx endothélial diminue la fonction de barrière vasculaire entraînant un œdème tissulaire et une augmentation de l'adhésion des leucocytes et des plaquettes impliquée dans le processus de la vasodilatation.

#### **4.3.3 La congestion veineuse et la dysfonction d'organes**

L'expansion volémique excessive par voie intraveineuse, en per ou en postopératoire de chirurgie cardiaque, peut avoir un impact négatif sur la perfusion d'organes en favorisant une congestion veineuse. La surcharge volémique peut contribuer au développement des lésions rénales aiguës en induisant un « syndrome de compartiment rénal » qui est une congestion veineuse rénale entraînant une dysfonction aiguë congestive (284, 317).

L'œdème interstitiel va inévitablement se former lorsque l'on dépasse la capacité de drainage lymphatique. Dans le rein, l'œdème interstitiel va augmenter la pression sous capsulaire et intra capillaire entraînant une réduction du flux sanguin artériel rénal ainsi qu'une réduction du retour veineux et du drainage lymphatique causant une hypoxémie tissulaire et une IRA. Le débit urinaire insuffisant dans l'IRA peut aggraver l'œdème interstitiel créant ainsi un cercle vicieux (318).

L'œdème myocardique iatrogénique est aussi une conséquence de la fuite capillaire postCEC qui peut être aggravée par la surcharge volémique et la congestion veineuse entraînant une dysfonction myocardique systolique et diastolique aiguë (319) ou bien une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque (320) préexistante pour lesquelles un traitement par des vasopresseurs ± inotropes serait nécessaire.

L'expansion volémique excessive est associée au développement de l'hypertension intra abdominale aux SI (321) entraînant des complications cardiovasculaires multiples notamment l'apparition d'une hypotension par la réduction du débit cardiaque et du retour veineux (322). Avec la hausse de la pression intra abdominale et le développement d'un syndrome de compartiment abdominal, l'hypoperfusion et l'ischémie intestinale vont déclencher la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs tels que l'histamine et la bradykinine impliqués dans le processus de la vasodilatation et l'hyperperméabilité capillaire (323). Ceci va majorer le développement de l'œdème interstitiel (322) et ainsi favoriser la translocation digestive et l'apparition d'un choc distributif d'origine septique nécessitant l'utilisation des vasopresseurs en postopératoire (324).

#### **4.3.4 L'hémodilution normovolémique**

L'anémie aiguë en lien avec l'hémodilution normovolémique, causée par une expansion volémique agressive, abaisse le niveau de l'hémoglobine sanguin et diminue sa capacité à transporter l'oxygène (325). La baisse de l'oxygène va déclencher des mécanismes compensatoires tels que la tachycardie, l'augmentation du débit cardiaque et la baisse des résistances vasculaires périphériques pour maintenir la distribution globale en oxygène au myocarde. Toutefois, la diminution de l'hématocrite de plus de 10 % peut entraîner des signes d'augmentation de la libération de lactate dans le myocarde ainsi qu'une altération de la fonction contractile du VG nécessitant l'introduction de vasopresseurs (326, 327).

La dépendance aux vasopresseurs dans l'hémodilution est multifactorielle, expliquée par les mécanismes suivants :

- I. Une réduction de la réactivité aux vasopresseurs tels que les  $\alpha$  adrénergiques. Cela suggère que la réponse cardiovasculaire va être réduite avec la chute de l'hématocrite. Plusieurs études suggèrent que l'hémodilution diminue même la sensibilité des récepteurs aux vasopresseurs (328). Le mécanisme de l'altération de la réponse vasculaire reste par

ailleurs peu clair, mais il est possible qu'il soit en lien avec une hypoxie cellulaire due à un apport inadéquat de l'oxygène au myocarde causé par l'hyperconsommation de l'oxygène provoquée par le traitement par les catécholamines (329).

- II. Un rôle possible du NO endogène dans la diminution des résistances vasculaires périphériques, car la vasodilatation est inhibée avec l'utilisation des inhibiteurs de NOS (330).
- I. Une activation des canaux  $K_{ATP}$  induite par l'hypoxie tissulaire entraînant la relaxation des CML et la vasodilatation (331).

#### 4.4 L'hypertension pulmonaire

Les patients porteurs d'une HTP représentent une population vulnérable à haut risque de complication durant la période péri et postopératoire immédiate de chirurgie cardiaque ainsi qu'aux SI. Les intensivistes et les anesthésiologistes doivent être prudents dans la gestion hémodynamique de ces patients. De ce fait, l'HTP, qu'elle soit présente avant l'opération ou apparaisse pendant ou après, constitue un facteur de risque important dans la chirurgie cardiaque associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, ayant un impact sur la survie surtout en lien avec la dysfonction du VD (332, 333).

L'HTP est définie comme une élévation constante de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) d'au moins 25 mmHg au repos ou 30 mmHg à l'exercice, mesurée par un cathétérisme droit (334, 335) .

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a classé l'HTP en 5 groupes selon la physiopathologie et les caractéristiques hémodynamiques (336) :

**Groupe (I)** : l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) résultant de l'augmentation progressive des résistances du flux sanguin due à la vasoconstriction, à un remodelage de l'artère pulmonaire ou une thrombose in situ. Ce groupe inclut différentes causes de l'HTAP : idiopathique, héréditaire, les maladies auto-immunes, les maladies cardiaques congénitales et autres causes plus rares. Il représente la forme la plus grave de l'HTAP avec une survie moyenne à 3-5 ans de 50-70 % malgré les thérapies actuelles (337)

**Groupe (II)** : c'est la forme la plus fréquente et la plus diagnostiquée avec l'échocardiographie. Elle est principalement due à la dysfonction cardiaque gauche ou à une maladie valvulaire

entraînant une augmentation de la pression auriculaire gauche puis dans l'artère pulmonaire (338). L'HTP de groupe II peut être définie hémodynamiquement par l'augmentation de pression pulmonaire capillaire. Ainsi, l'HTP peut être caractérisée comme étant soit précapillaire soit post-capillaire en fonction des valeurs de la PAPO, la RVP et l'IC (Tableau 11).

**Groupe (III) :** fait référence à l'élévation de la PAP associée aux maladies pulmonaires chroniques et/ou hypoxiques comme dans la bronchopathie chronique obstructive (BPCO), la fibrose pulmonaire et l'apnée du sommeil (339).

**Groupe (IV) :** est caractérisée par la maladie thromboembolique chronique du système vasculaire pulmonaire. Environ 1 % des patients victimes d'EP aiguë vont développer une hypertension pulmonaire chronique thromboembolique (340).

**Groupe (V) :** concerne l'HTP multifactorielle avec des mécanismes peu clairs (336).

Tableau 11. Définition hémodynamique de l'hypertension pulmonaire Adapté de Galié et coll.

Définition	Caractéristiques	Groupe clinique
<b>HTP précapillaire</b>	PAPm $\geq$ 25 mmHg	HTAP
	PAPO $\leq$ 15 mmHg	HTP due à une maladie pulmonaire ou une hypoxie
	DC normal ou abaissé	HTAPC
<b>HTP post-capillaire</b>	PAPm $\geq$ 25 mmHg	HTP due aux maladies du cœur gauche
	PAPO > 15 mmHg	
	DC normal ou abaissé	
	GTP $\leq$ 12 mmHg : passive	
	GTP > 12 mmHg : réactive	

Abréviations : DC, débit cardiaque ; GTP, gradient transpulmonaire ; HTAP, hypertension artérielle pulmonaire ; HTP, hypertension pulmonaire ; HTPC, hypertension pulmonaire chronique ; PAPO, pression artérielle pulmonaire d'occlusion (avec la permission de Gali et al. (335))

Par ailleurs, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) peut être incluse dans la définition de l'HTP. Ainsi l'HTP est définie comme modérée si la PAPs est comprise entre 31 et 55 mmHg alors qu'elle est sévère si la PAPs > 55 mmHg. Cette définition est celle utilisée dans l'EuroSCORE II (77).

#### **4.4.1 HTP dans le contexte de chirurgie cardiaque**

L'HTP est présente à une fréquence de 30 % chez les patients atteints de morbidités postopératoires et de 36,5 % chez ceux qui sont atteints de mortalités postopératoires alors que l'incidence initiale est de 17 % (341). L'HTP est aussi l'un des facteurs indépendants de mortalité après chirurgie cardiaque en raison de la vasculopathie et de l'insuffisance ventriculaire droite (IVD) qui y sont associées. Selon les données du registre de la société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire, la défaillance du VD constitue 50 % de toutes les complications cardiaques et 19 % de tous les décès chez les patients transplantés (342). L'incidence de l'IVD réfractaire varie entre 0,04 à 0,1 % après une chirurgie cardiaque bien que l'incidence soit plus élevée, environ de 20 à 30 %, chez les patients bénéficiant une DAV gauche et de 2 à 3 % après une transplantation cardiaque (257).

Plusieurs études et expériences ont documenté la dysfonction endothéliale au niveau des artères pulmonaires et coronariennes lors de l'utilisation de la CEC. À cette dysfonction se rajoutent les conséquences en lien avec l'ischémie de reperfusion lorsque la ventilation et la circulation sont reprises (343). L'autre mécanisme proposé pour expliquer la cascade inflammatoire suivant la CEC est cette réaction inflammatoire générée suite au contact du sang avec le circuit extracorporel qui cause l'activation des leucocytes, des plaquettes et de la cascade de la coagulation comme cela a été détaillé dans le chapitre 2.

Denault et coll. (332) ont identifié les 6 principales causes de l'HTP en chirurgie cardiaque : les maladies du cœur gauche, les dommages pulmonaires pendant la CEC, l'administration de la protamine, la disproportion patient-prothèse (DPP) ou « *mismatch* », (aortique ou mitrale), l'hypoxémie, l'hypercapnie et les maladies pulmonaires. Elles sont toutes potentiellement des causes réversibles.

#### **4.4.2 L'insuffisance cardiaque droite associée à l'HTP**

La dysfonction cardiaque droite constitue la principale cause de l'instabilité hémodynamique per et postopératoire en chirurgie cardiaque. Boldt et coll. (254) ont démontré que la dysfonction du VD préopératoire chez les patients présentant une sténose aortique sévère était associée à une augmentation des besoins en inotropes en postopératoire. Les causes de l'IVD peuvent être divisées globalement en 3 groupes : 1- IVD intrinsèque en absence de l'HTP, 2- IVD secondaire à l'augmentation de la post-charge, 3- IVD en lien avec la surcharge du volume (344).



La dysfonction du VD en lien avec l'augmentation de la précharge survient en raison d'une surcharge volémique qui constitue potentiellement une cause réversible si elle est identifiée rapidement. Cliniquement, l'IVD est caractérisée par l'œdème et l'ascite, la pression jugulaire élevée, l'hypotension, l'hépatomégalie pulsatile, le choc et la défaillance multiviscérale dans les situations graves.

#### **4.4.3 Diagnostic et traitement**

Le traitement de l'HTP associé à l'IVD est un défi pour tous les cliniciens. Il s'appuie principalement sur les avis des experts en raison de l'absence de consensus ou de recommandations. Les stratégies proposées visent la prévention de l'HTP peropératoire aiguë ou l'exacerbation d'une HTP préexistante. Toutefois, en cas d'apparition d'HTP aiguë, une thérapie interventionnelle doit être instaurée. La gestion de l'HTP et de l'IVD repose sur 4 principes : l'optimisation de la précharge du VD, l'optimisation de la fonction systolique du VD, la réduction de la post charge par la réduction de la RVP et le maintien adéquat de la RVS afin d'assurer une pression de remplissage suffisante de l'artère coronaire droite (345). L'optimisation de précharge du VD peut être assurée par l'utilisation des diurétiques ou de nitroglycérine en cas de PVC élevée ou par une expansion volémique modérée en cas de PVC basse. Les agents inotropes et vasopresseurs peuvent augmenter la contractilité du VD pour en optimiser la fonction systolique du VD et l'administration des vasodilatateurs pulmonaires est fortement indiquée dans l'amélioration de la performance du VD, la réduction de la RVP, l'amélioration du DC et de l'oxygénation (258, 345).

Cependant, la thérapie interventionnelle doit impérativement être associée à une approche non pharmacologique consistant à éviter les facteurs aggravants tels que l'hypoxémie, l'hypercapnie, l'acidose, l'hypervolémie, la sédation profonde et les paramètres de la ventilation artificielle (346).

La prévention de l'HTP est une stratégie prometteuse pour prévenir l'IVD. À ce jour, peu d'études ont abordé cette question et l'une des pistes potentielles est la prévention du syndrome de reperfusion pulmonaire. À cet égard, il a été démontré que la prostacycline inhalée (PGI2) et la milrinone inhalée préviennent le dysfonctionnement endothélial induit par la CEC (347, 348).

En résumé, l'HTP et sa conséquence la plus redoutée : l'IVD sont des facteurs de risque de mortalité importants en chirurgie cardiaque sous CEC. Certains patients peuvent bénéficier d'un diagnostic précoce et d'un traitement avant l'intervention chirurgicale. Chez les patients atteints

d'une HTP, une évaluation plus poussée des altérations potentielles du VD serait nécessaire. Les thérapies préventives peuvent avoir un rôle dans la réduction préemptive de la sévérité de la HTP avant la chirurgie cardiaque afin d'atténuer l'impact clinique et d'améliorer par conséquent la mortalité en postopératoire.

## **Chapitre 5**

### **Hypothèses et objectifs**

#### **5.1 Introduction**

L'hypotension artérielle est une complication fréquente après une chirurgie cardiaque sous CEC. Le SV demeure sa première cause avec une incidence très variable entre 10 et 50% (130). L'utilisation des vasopresseurs et l'expansion volémique sont la première option thérapeutique pour maintenir une pression artérielle adéquate. Cependant, dans certaines situations, l'hypotension peut persister pour une durée > 24h nécessitant une augmentation des vasopresseurs en termes de dose et de durée. Cette complication nommée « dépendance prolongée » (36) affecte significativement la morbi-mortalité de ces patients (25) en postopératoire. Bien que plusieurs facteurs de risque aient été décrits, aucune intervention n'a été démontrée pour prévenir cette complication. Certains facteurs de risque sont associés aux caractéristiques de base des patients et sont donc non modifiables (l'âge, l'EuroSCORE, le type de chirurgie). Néanmoins, afin de prévenir le développement de cette complication, il est important d'identifier les facteurs de risque potentiellement modifiables afin d'ouvrir des perspectives de recherche dans ce domaine.

#### **5.2. L'hypothèse**

Notre hypothèse est qu'il existe des facteurs de risque modifiables de dépendance prolongée aux vasopresseurs. Ceux-ci pourraient représenter des cibles potentielles pour des interventions thérapeutiques. La modulation des facteurs de risque modifiables pourrait permettre de diminuer l'incidence ainsi que la durée de dépendance aux vasopresseurs afin d'améliorer le pronostic.

### **5.3. L'objectif**

Primaire : L'objectif principal de cette étude sera d'identifier les facteurs de risque associés au développement de la dépendance prolongée aux vasopresseurs en postopératoire de chirurgie cardiaque sous CEC. Parmi ces facteurs de risque, nous tentons d'identifier lesquels sont modifiables par l'utilisation de techniques de surveillance ainsi que par le choix des interventions thérapeutiques.

Secondaire : L'objectif secondaire de cette étude sera d'évaluer l'impact de la vasoplégie sur le risque subséquent de développer d'autres complications et de déterminer si ces individus ont une durée de séjour prolongée aux SI et, plus globalement, à l'hôpital.

### **Approche expérimentale**

Analyse rétrospective des patients provenant de deux études prospectives incluant 263 patients ayant subi une chirurgie cardiaque sous CEC entre 2016 et 2017\_(NCT02658006 et NCT02831907) (284) admis aux soins intensifs de chirurgie cardiaque à l'Institut de cardiologie de Montréal. L'étude exclut toutes les chirurgies cardiaques sans CEC, la transplantation cardiaque et les patients n'ayant pas reçu de vasopresseurs après la fin de CEC. La dépendance prolongée aux vasopresseurs en postopératoire est définie par la persistance d'au moins un vasopresseur à partir de la fin de CEC pour une durée supérieure à 24h. La durée d'utilisation de tous les vasopresseurs (incluant la norépinéphrine, la vasopressine, la phényléphrine, l'épinéphrine et la dopamine) après la séparation de la CEC a été notée. Les données en rapport avec les caractéristiques des patients, leurs comorbidités, leurs traitements ainsi que les données intraopératoires ont été également notées. Un suivi a été réalisé pour tous les patients jusqu'à la fin du jour 1 à l'unité de soins intensifs (USI). Un modèle de régression logistique multivariable a été développé pour identifier les facteurs de risque indépendants de la dépendance prolongée aux vasopresseurs.

## **Article – Cardiovascular Pharmacological Support and Fluid Management after Cardiac Surgery**

Loay Kontar, MD; <sup>1,5</sup>, William Beaubien-Souligny, MD; <sup>1,2</sup>, Étienne J. Couture, MD ; <sup>1</sup>, Matthias Jacquet-Lagrèze, MD ; <sup>1</sup>, Vincent Bouchard-Dechêne, MD ; <sup>4</sup>, Yoan Lamarche, MD ; <sup>1</sup>, Antoine Rochon, MD ; <sup>1</sup>, Sylvie Levesque, MSc; <sup>6</sup>, Denis Babin, MSc; <sup>1</sup> and André Denault, MD, PhD<sup>1,3</sup>

- 1 Department of Anesthesiology and Critical Care Division, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.
- 2 Division of Nephrology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada.
- 3 Division of Intensive Care Unit, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada.
- 4 Intensive Care Unit, Notre-Dame Hospital, Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada.
- 5 Medical Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Amiens, France.
- 6 Montreal Health Innovations Coordinating Centre, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada.

### **Abstract**

**Objective:** To identify modifiable risk factors related to prolonged dependence on vasopressors after separation from cardiopulmonary bypass (CPB) in cardiac surgery.

**Background:** Vasopressor dependence is common after cardiac surgery. Although several risk factors have been described, the objective of this study is to identify potentially modifiable perioperative risk factors of prolonged cardiovascular pharmacological support.

**Design:** This is a retrospective observational study in a single specialized cardiac surgery center.

**Methods:** A retrospective analysis of 263 patients undergoing cardiac surgery under CPB enrolled in two separate prospective studies on cardiogenic portal hypertension was performed. Prolonged vasopressors use was defined as the persistence of at least one or more

vasopressors or inotropic agents for more than 24 hours after separation from CPB. Data collection included pre-operative risk factors, intraoperative treatment, hemodynamic and echocardiographic variables within the first 24 hours of intensive care unit (ICU) stay after surgery.

Results: A total of 247 patients were included and 98 (39.7%) developed prolonged vasopressor dependence. Older age ( $67 \pm 12$  vs.  $64 \pm 12$  years,  $p=0.0199$ ) and higher EuroSCORE II (3.1% (1.3-6.1) vs. 1.7% (1.0-3.1),  $p < 0.0001$ ) were associated with prolonged vasopressor use. These patients had worst outcomes including a longer duration of mechanical ventilation (5 hours (4-9) vs. 4 hours (3-5),  $p < 0.0001$ ) and a longer ICU stay (3 days (2-5) vs. 1 day (1-2),  $p < 0.0001$ ) and hospital stay (7 days (6-10) vs. 5 days (4-7)  $p < 0.0001$ ). Patients with prolonged vasopressor dependency had a longer a longer CPB duration (100 min (75-129) vs. 83 min (65-108),  $p=0.0095$ ), greater intraoperative norepinephrine dose ( $0.07 \pm 0.05$  vs.  $0.04 \pm 0.04$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $p < 0.0001$ ). In multivariable analysis, pre-existing reduced left ventricular ejection fraction (LVEF $\leq 30\%$ ) (OR: 9.52, 95 % CI : 1.14-79.25,  $p=0.0372$ ), preoperative pulmonary hypertension (PH) (defined as systolic pulmonary artery pressure (sPAP) $>30$  and  $\leq 55$  mmHg: OR:2.52, 95 % CI : 1.15-5.52; sPAP $>55$  mmHg: OR: 8.12, 95 % CI : 2.54-26.03,  $p=0.0016$ ) and first 24 hours cumulative fluid balance (OR: 1.76, 95 % CI : 1.32-2.33,  $p < 0.0001$ ) were independently associated with the development of prolonged vasopressors dependence. This model had a good ability to predict prolonged vasopressor dependence after cardiac surgery (AUC=0.80, 95 % CI : 0.74-0.86,  $p < 0.0001$ ).

Conclusion: Vasopressor dependency remains frequent after CPB surgery. Some of its risk factors could be modified in the perioperative care strategy. Future studies addressing pre and intraoperative risk factor modification could decrease the incidence of postoperative vasopressor dependency.

**Keywords:** cardiopulmonary bypass, vasopressors, vasoplegia syndrome, cardiac surgery, risk factors, vasopressor dependence, pulmonary arterial hypertension, fluid balance, left ventricular ejection fraction.

## **Texte de l'article**

### **Introduction**

Hemodynamic instability is a frequent complication after cardiopulmonary bypass (CPB) and can lead to significant morbidity and mortality and worse postoperative clinical outcomes.(2, 25). Even in the absence of low cardiac output, hypotension can persist, requiring a prolonged use of vasoconstrictor agents. This phenomenon is commonly referred to as vasopressor dependency(36) and it is due either to vasodilatory shock or cardiac dysfunction during or immediately after the weaning from CPB.(164) Data suggest that the incidence of vasopressor dependence related to vasoplegia syndrome can vary from 4(3) to 44%.(349) This wide variation is due to the absence of consensual definition in terms of threshold or duration. One of the definitions most commonly used is the need for  $> 0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  norepinephrine for more than 3 hours in the postoperative period.(36).

Only limited information is available regarding risk factors of prolonged vasopressor dependence following cardiac surgery.(36) Several risk factors have been identified such as CPB duration,(80) blood transfusion,(38) lowest temperature during CPB(24) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).(36) Although identifying patients at high risk of prolonged vasopressor dependence is important, the identification of modifiable risk factors would provide the opportunity to investigate strategies to reduce the incidence of this complication. The objective of this study is to identify potentially reversible risk factors of prolonged vasopressor dependence after cardiac surgery.

### **Methods**

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Montreal Heart Institute Ethics Committee approved the protocol (No. F11C-11495).

#### ***Study setting and patient selection***

Patients data were collected from two observational prospective studies conducted between November 2015 and July 2017 in which repeated bedside ultrasound that included transesophageal echocardiography (TEE) intraoperatively and transthoracic echocardiography (TTE) postoperatively were performed.(284, 350) The study included adult patients ( $\geq 18$  years

old) who underwent elective cardiac surgery with CPB were included. Exclusion criteria included heart transplantation and ventricular assist devices before and after CPB, cardiac surgery without CPB and patients requiring antihypertensive drugs use after CPB weaning.

### ***Data sources***

Data including laboratory tests, surgical and anesthetic variables were retrieved from the electronic patient record and the electronic preoperative anesthesia record (CompuRecord, Philips, Netherlands). All data were linked using a unique hospital identifier and the accuracy verified in both original prospective studies.(284, 350)

### ***Definitions***

Prolonged vasopressor dependence was defined as the need for at least one vasopressor or inotropic agent from the end of CPB for a duration greater than 24 hours. Vasopressor and inotropic agents included norepinephrine, vasopressin, epinephrine, dopamine, dobutamine, milrinone and phenylephrine. Other clinical variables included vasoactive and mechanical ventilation support duration, intensive care unit (ICU) and hospital length of stay and early complications occurring in the ICU, including acute kidney injury (AKI), severe AKI (stage  $\geq 2$ ), use of hemodialysis, delirium and death in the first 30 days after ICU admission. (Supplemental Material 1. Definition of Variables).

### ***Data collection***

Data regarding the following preoperative variables were collected: demographics, comorbidities and preoperative medication. Intraoperative variables included CPB duration, aortic cross clamp duration, nature of the surgical procedure, cumulative dosage of vasopressors during the intervention, the use of pulmonary vasodilatory agents before CPB and after CPB separation, intraoperative fluid balance (IFB), minimal hematocrit level reached and difficult CPB weaning.(143) We also noted if arterial blood pressure monitoring was obtained through a radial or femoral line and if continuous processed electroencephalographic (pEEG) monitoring was used to monitor anesthesia level. Until 24 hours after surgery, the following postoperative variables were collected: hourly fluid balance and ICU fluid balance, maximal lactate level, vasopressor or inotrope treatment including the dose and the duration of therapy. Cumulative fluid balance (CFB) at the end of postoperative day 1 was also collected.



All patients included had baseline and repeated portal Doppler assessments done for research purpose as previously reported.(284, 350, 351).

### ***Intraoperative management***

Hemodynamic intraoperative monitoring including central venous pressure, heart rate, mean arterial and pulmonary artery pressure (PAP) were continuously recorded during surgery. Additional details about local practice of anesthetic management and intraoperative monitoring can be found in Supplemental Material 2. In addition, the choice of the appropriate therapy was based on the best available evidence using a previously reported vasoactive and CPB weaning protocol.(352)

### ***Statistical analysis***

Characteristics of patients were presented according to whether they developed prolonged vasopressor dependence or not. Continuous variables were reported as mean with standard deviation (SD) or as median with interquartile range (IQR), whereas categorical variables were reported as proportion (%). Groups were compared with Student t or Mann-Whitney rank test, or Chi-square test, as appropriate. Association between preoperative, intraoperative and postoperative variables, and the risk of prolonged vasopressor requirements was assessed using univariate logistic regression analysis. Based on the number of events, the variables most strongly (lowest p-values) associated with the primary outcome were included in a multivariate logistic regression model using a backward selection approach. In any case, basic assumptions were checked prior to analysis. Internal validation of the multiple logistic model was done using bootstrap. Two hundred bootstrap samples were generated. Discrimination (optimism, C-statistics) and calibration of the slope were reported.

For variables related to fluid balance including CFB at day 1 and IFB, the linearity of the logit assumption was tested using the Box-Tidwell test. If a significant deviation from the assumption was found, the relationship between the continuous variable and the risk of prolonged vasopressor dependence was graphically represented by using by a Locally Estimated Scatterplot Smoothing (LOESS) regression line using the ggplot2 R package. *P* values <0.05 were considered to be statistically significant. Analyses were performed with both programs, SAS release 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and R (R Core Team, Vienna, Austria).

## Results

A total of 263 patients underwent cardiac surgery with CPB between November 2015 and July 2017. Sixteen patients were removed according to the exclusion criteria. A total 247 (93.9%) were included in the final analysis (Figure 1).

### ***Population characteristics and pre-operative predictors***

A total of 98 (39.7%) patients developed a prolonged postoperative vasopressor dependence (Table 1). They were older ( $67 \pm 12$  vs.  $64 \pm 12$  years; ( $p < 0.0199$ )) with a higher EuroSCORE II (3.1% (1.7-6.1) vs. 1.8% (1.0-3.1),  $p < 0.0001$ ), more frequent reduced LVEF  $\leq 30\%$  (13 (13.3%) vs. 1 (0.7%),  $p < 0.0001$ ) and higher preoperative pulmonary hypertension (PH) ((severe in 19 (22.6%) vs. 7 (5.9%), moderate in 52 (61.9%) vs. 60 (50.9%),  $p < 0.0001$ ). The preoperative use of loop diuretics (45 (45.9%) vs. 33 (22.1%),  $p < 0.0001$ ) as well as amiodarone (7 (7.1%) vs. 1 (0.7%),  $p = 0.0072$ ) were more frequent in the prolonged postoperative vasopressor dependence group.

### ***Intraoperative predictors***

Patients with postoperative vasopressor dependence had more frequent mitral surgery (29 (29.6%) vs. 25 (16.8%),  $p = 0.0171$ ), tricuspid surgery (14 (14.3%) vs. 6 (4.0%),  $p = 0.0038$ ), multiple procedures (41 (41.8%) vs. 39 (26.2%),  $p = 0.0101$ ), more frequent difficult weaning from CPB (51 (52.0%) vs. 41 (27.5%),  $p < 0.0001$ ), longer aortic cross clamp duration (76 (49-101) vs. 63 (41-81) minutes,  $p = 0.0280$ ), longer CPB duration (100 (75-129) vs. 83 (65-108) minutes,  $p = 0.0095$ ) and a longer anesthesia duration (308 (265-357) vs. 290 (250-333) minutes,  $p = 0.0127$ ) (Table 1). The use of vasopressin (40 (40.8%) vs. 42 (28.2%),  $p = 0.0392$ ) and epinephrine (30 (30.6%) vs. 21 (14.1%),  $p = 0.0017$ ) was also more common in those patients. Additionally, higher dose of norepinephrine ( $0.07 \pm 0.05$  vs.  $0.04 \pm 0.04$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $p < 0.0001$ ) and phenylephrine ( $0.13 \pm 0.13$  vs.  $0.10 \pm 0.11$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $p = 0.0414$ ) were used during surgery in patients who subsequently developed prolonged vasopressor dependence. Postoperative vasopressor dependent patients were more often exposed to inhaled pulmonary vasodilators (43 (43.9%) vs. 35 (23.5%),  $p = 0.0007$ ). Although patients with prolonged vasopressor dependence had a larger intraoperative fluid intake ( $2747 \pm 1241$  vs.  $2284 \pm 879$  ml,  $p = 0.0007$ ), there was no significant difference when adjusted for the duration of the procedure ( $525 \pm 223$  vs.  $485 \pm 226$  ml/h,  $p = 0.1698$ ) and in terms of fluid balance ( $1292 \pm 1283$

vs.  $1085 \pm 894$  ml,  $p=0.1363$ ). Lactate level after CPB were higher ( $2.0 \pm 1.2$  vs.  $1.6 \pm 0.8$  mmol/L,  $p=0.0053$ ) and hematocrit level lower after CPB ( $30.5 \pm 4.1\%$  vs.  $32.4 \pm 4.0\%$ ,  $p=0.0005$ ) in the vasopressor dependent groups. A total of 175 patients (73.9%) had a pulmonary artery catheter; however, there were no association with postoperative vasopressor dependence and for the use of pulmonary artery catheter (82 (83.7%) vs. 113 (75.8%),  $p=0.1395$ ), the use of continuous pEEG monitoring (34 (35.7%) vs. 50 (33.6%),  $p=0.7270$ ) or the use of a radial or femoral site for arterial pressure monitoring (79 (80.6%) vs. 109 (73.2%),  $p=0.1787$ ).

### ***Postoperative outcomes***

In the postoperative period (Table 1), the median duration of vasopressor support (48 (25-240) vs. 3 hours (1-20),  $p < 0.0001$ ), mechanical ventilation duration (5 hours (4-9) vs. 4 hours (3-5),  $p < 0.0001$ ), ICU (3 (2-5) vs. 1 day (1-2),  $p < 0.0001$ ) and hospital length of stay (7 (6-10) vs. 5 days (4-7),  $p < 0.0001$ ) was longer in patients with prolonged vasopressor dependence. A significant association was found between prolonged vasopressor dependence and the development of AKI (43 (43.9%) vs. 47 (31.5%),  $p=0.0488$ ), AKI stage  $\geq 2$  (13 (13.3%) vs. 7 (4.7%),  $p=0.0157$ ), dialysis (5 (6.4%) vs. 1 (0.9%),  $p=0.0324$ ) and delirium (21 (21.4%) versus 10 (6.7%),  $p=0.001$ ). In addition, fluid management during in the 24 hours after surgery was marked by larger ICU fluid balance ( $937 \pm 1180$  vs.  $135 \pm 766$  ml,  $p < 0.0001$ ) as well as a higher CFB ( $2229 \pm 1706$  vs.  $1219 \pm 1110$  ml,  $p < 0.0001$ ). Only 1 patient in the prolonged vasopressor group died within 30 days after CPB surgery

### ***Predictors of independent risk factors for prolonged vasopressor dependence***

The univariate analysis between potential predictors and prolonged vasopressor dependence is detailed in Supplemental Table S1. The multivariate analysis is summarized in Table 2 which include preexisting LVEF  $\leq 30\%$  (OR: 9,52, 95 % CI : 1.14-79.25,  $p=0.0372$ ), preoperative moderate and severe PH (moderate PH: OR: 2,52, 95 % CI : 1.15-5.52, severe PH: OR: 8,12, 95 % CI : 2.54-26.03,  $p=0.0016$ ) and initial 24 hours CFB (OR: 1,76, 95 % CI : 1.32-2.33 for 1 liter,  $p < 0.0001$ ). The predictive model composed of the selected variables had adequately identified patients at risk of vasopressor dependence after cardiac surgery within the development cohort (AUC: 0,80 CI : 0.74-0.86,  $p= < 0.0001$ ) (Figure 2). After internal bootstrap resampling, the internally validated C-statistic was estimated to 0.79 95% CI (0.72; 0.86) and the optimism in apparent performance was 0.07 95%CI (0.07; 0.08). Therefore, the optimism-

corrected area was estimated at 0.72. Bootstrapping validation revealed a calibration slope of 0.87 (0.84; 0.90), indicating an overall agreement. In addition, because of the association between IFB and the risk of prolonged vasopressors dependence did not satisfy the linearity of the logit assumption of logistic regression, the relationship was further explored. The risk of postoperative prolonged vasopressor had tendency to increase for both positive and negative fluid balance during surgery irrespective of EuroSCORE II (Figure 3) or CPB time (Figure 4).

## **Discussion**

In this single-center retrospective cohort analysis of two prospective studies of cardiac surgical patients, we found that preexisting severe LV systolic dysfunction, preoperative PH and postoperative fluid overload are independently associated with prolonged vasopressor dependence after cardiac surgery with CPB. The model derived from these risk factors had successfully identified patients who had prolonged vasopressor dependence within the studied sample with good discrimination. Similar to Weis et al.(36) and Tuman et al.,(353) we found that prolonged vasopressor dependence remains a frequent complication with a prevalence of 40% and is associated with adverse clinical outcomes such as AKI, prolonged mechanical ventilation, delirium and duration of ICU and hospital stay.

We were able to confirm that reduced LVEF is an independent risk factor as described by Weis et al.(36) The mechanism is unknown but current evidence suggests that CPB and cardiac surgery promote an inflammatory activation with release of proinflammatory cytokines that may lead to alteration of vascular tone.(59) In addition, patients with preoperative LV dysfunction are known to have decreased myogenic reactivity to circulating catecholamines thereby leading to a resistance to vasopressors.(78)

PH has not been reported so far as risk factors associated with prolonged vasopressor dependence. PH and elevated pulmonary vascular resistance in heart failure are associated with greater operative risk, higher operative mortality and a poor outcomes.(354) It is a progressive disease resulting from several pathways alone or in combination which can be present before or exacerbated after cardiac surgery.(355) Pulmonary reperfusion injury caused by CPB can exacerbate preexisting PH and leading to severe endothelial dysfunction which lead to increase the pulmonary vascular resistance, elevated PAP and right ventricular (RV) dysfunction.(356, 357) Right heart failure is strongly associated with higher mortality after

CPB.(358) To decrease pulmonary resistance and improve RV dysfunction during CPB weaning, pulmonary vasodilators have been used(359-361) in patients with preoperative PH. However, despite their advantages compared to intravenous agents(362) there is no evidence that they improve outcomes. On our multivariate analysis, their use was not independently associated with postoperative vasopressor dependence.(143)

A larger positive CFB 24 hours after CPB discontinuation was associated with higher risk with prolonged vasopressor dependence after cardiac surgery. No previous study has reported the association between positive fluid balance and vasopressor dependence but several studies have highlighted the deleterious effects of excessive fluid administration and several postoperative complications(285, 363, 364) with the importance of hemofiltration(365) and de-resuscitation in critically ill patients.(366, 367)

Fluid overload may increase the risk of vasopressor dependence via multiple mechanisms. First, the shedding of endothelial glycocalyx in the context of CPB may be promoted by the release of brain natriuretic peptide (BNP) from elevated cardiac filling pressure and lead to an alteration of vasomotor tone causing vasodilatation.(314, 316) In addition, fluid overload can lead to organ venous congestion and dysfunction, bowel edema may lead to endotoxin translocation from the intestinal tract exacerbating the general inflammatory response involved in the pathophysiology of vasoplegia.(324, 368) Finally, acute normovolemic hemodilution anemia caused by a large fluid administration decreases myocardial oxygen delivery and leads to the activation of vasodilatory pathways.(6, 369) When hemodynamic instability is related to RV dysfunction at the end of the CPB, fluid administration may worsen cardiac dysfunction by increasing myocardial wall tension and impairing LV filling by ventricular interdependence. Interestingly, we found that both a negative and a positive IFB were associated with an increase in the risk of prolonged vasopressor dependence after surgery, with an intraoperative optimal fluid balance between -500 mL and +1500 mL being associated to a lower risk. The latter was observed even in some patients with a high preoperative risk or with a long duration of CPB. In a study of 18084 critically ill patients, Balakumar et al.(370) reported that exposure to a positive or negative fluid balance compared to an even balance was associated with increased one-year mortality in critically ill patients.

Several limitations must be taken into consideration when interpreting our work. This is a retrospective study of two consecutive prospective studies with several inherent limitations

related to its observational nature. First, this is a single-center study which, limits the generalizability of the findings. The observed mortality (1 death) was lower than predicted by the EuroSCORE II in this cohort of 247 patients. In fact, the elective patients included, and the random sampling might explain this low mortality rate. We used a cut-off point of 24 hours to define prolonged vasopressor dependence which, while being relevant from a clinical standpoint, remains arbitrary. However, we observed that those patients were more likely to develop postoperative complications and prolonged length of stay in the ICU and hospital. The most important concern is the potential for confounding by indication, particularly for fluid balance. Fluid administration is indicated in hypotensive critically ill patients with signs of fluid responsiveness.(371) Therefore, the positive association between fluid balance and vasopressor dependence may only reflect the medical intervention aimed at hemodynamic improvement after surgery. Finally, the predictive model produced was not validated in an external cohort. To address these important limitations accurately, a prospective multicenter study would be necessary to confirm the observed associations.

### **Summary**

Prolonged vasopressor dependence after cardiac surgery remains a common problem that can lead to significant complications. Reduction in LVEF, PH and a positive fluid balance were found to be independent risk factors in the context of cardiac surgery.

### **Conflict of interest**

Dr. Denault is speaker for CAE Healthcare and Masimo. He received equipment grant from Edwards. The other authors have no conflicts of interest.

### **Funding**

Supported by the Richard I. Kaufman Endowment Fund in Anesthesia and Critical Care and the Montreal Heart Institute Foundation.

## Tableaux et figures de l'article

**TABLE 1.** Preoperative, Intraoperative Data and Postoperative Outcomes

	<b>Absence of prolonged vasopressor dependence (n=149)</b>	<b>Prolonged vasopressor dependence (n=98)</b>	<b>P-value</b>
<b>Characteristic</b>			
Male gender, n (%)	76 (51%)	45 (45.9%)	0.4338
Age $\pm$ SD, years	64 $\pm$ 12	67 $\pm$ 12	0.0199
EuroSCORE II, (%)	1.8 (1.0-3.1)	3.1 (1.7-6.1)	<0.0001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29 $\pm$ 5	28 $\pm$ 5	0.0809
<b>Co-morbidities</b>			
Hypertension, n (%)	117 (78.5%)	76 (77.6%)	0.8564
Diabetes, n (%)	48 (32.2%)	33 (33.7%)	0.8112
Previous cardiothoracic surgery, n (%)	14 (9.4%)	16 (16.3%)	0.1028
Previous myocardial infarction, n (%)	24 (16.1%)	19 (19.4%)	0.5059
LV dilation, n (%)	19 (12.8%)	26 (27.4%)	0.0044
LVEF $\leq$ 30%, n (%)	1 (0.7%)	13 (13.3%)	<0.0001
LV hypertrophy n (%)	39 (27.1%)	27 (29.4%)	0.7054
Preoperative PH			<0.0001
-No PH	51 (43.2%)	13 (15.5%)	
-Moderate PH (sPAP>30 but <55mmHg)	60 (50.9%)	52 (61.9%)	
-Severe PH (sPAP>55mmHg)	7 (5.9%)	19 (22.6%)	
<b>Preoperative medications</b>			
ACE-ARB, n (%)	77 (51.7%)	56 (57.1%)	0.3993
Beta-blockers, n (%)	83 (55.7%)	59 (60.2%)	0.4841
CCB, n (%)	37 (25.0%)	22 (22.7%)	0.6779
Loop diuretic n (%)	33 (22.2%)	45 (45.9%)	<0.0001
Amiodarone n (%)	1 (0.7%)	7 (7.1%)	0.0072
<b>Intraoperative data</b>			
Mitral surgery, n (%)	25 (16.8%)	29 (29.6%)	0.0171
Tricuspid surgery, n (%)	6 (4.0%)	14 (14.3%)	0.0038
Multiple procedure surgery, n (%)	39 (26.2%)	41 (41.8%)	0.0101

Difficult CPB weaning, n (%)	41 (27.5%)	51 (52.0%)	<0.0001
Duration of aortic clamp (min)	63 (41-81)	76 (49-101)	0.0280
Duration of CPB time (min)	83 (65-108)	100 (75-129)	0.0095
Duration of anesthesia (min)	290 (250-333)	308 (265-357)	0.0127
Use of vasopressin, n (%)	42 (28.2%)	40 (40.8%)	0.0392
Use of epinephrine, n (%)	21 (14.1%)	30 (30.6%)	0.0017
Mean norepinephrine dose during the procedure ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0.04 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.05	<0.0001
Mean phenylephrine dose during the procedure ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0.10 $\pm$ 0.11	0.13 $\pm$ 0.13	0.0414
Inhaled pulmonary vasodilators use before CPB, n (%)	23 (15.4%)	22 (22.5%)	0.1624
Inhaled pulmonary vasodilators use after CPB, n (%)	35 (23.5%)	43 (43.9%)	0.0007
Packed red blood cells transfusion, n (%)	7 (4.7%)	9 (9.2%)	0.1611
Intraoperative blood loss (ml)	325 (200-500)	362 (200-550)	0.3567
Fluid intake during the procedure (ml)	2284 $\pm$ 879	2747 $\pm$ 1241	0.0007
Fluid intake during the procedure (ml/h)	485 $\pm$ 226	525 $\pm$ 223	0.1698
IFB during the procedure (ml)	1085 $\pm$ 894	1292 $\pm$ 1283	0.1363
Use of loop diuretic during surgery, n (%)	16 (10.7%)	16 (16.3%)	0.2007
Fluid removal using ultrafiltration during the procedure, n (%)	37 (24.8%)	36 (36.7%)	0.0449
Upper lactate level after CPB (mmol/L)	1.6 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 1.2	0.0053
Abnormal lactate level after CPB, n (%)	38 (25.5%)	37 (37.8%)	0.0405
Minimal Haematocrit after CPB (%)	32.4 $\pm$ 4.0	30.5 $\pm$ 4.1	0.0005
pEEG monitoring use, n (%)	50 (33.6%)	34 (35.7%)	0.7270
Haemodynamic monitoring by femoral-radial line, n (%)	109 (73.2%)	79 (80.6%)	0.1787
Pulmonary artery catheter use, n (%)	113 (75.8%)	82 (83.7%)	0.1395
<b>Postoperative outcomes</b>			
Duration of vasopressor support after ICU admission (hrs)	3 (1-8)	48 (42-72)	<0.0001
Length of ICU stay (days)	1 (1-2)	3 (2-5)	<0.0001
Length of hospital stay (days)	5 (4-7)	7 (6-10)	<0.0001



Duration of ventilation (hrs)	4 (3-5)	5 (4-9)	<0.0001
Acute kidney injury, n (%)	47 (31.5%)	43 (43.9%)	0.0488
Severe acute kidney injury (Stage $\geq$ 2), n (%)	7 (4.7%)	13 (13.3%)	0.0157
Dialysis	1 (0.9%)	5 (6.4%)	0.0324
Delirium (first 24 hours)	10 (6.7%)	21 (21.4%)	0.001
Fluid balance ICU day 1 (ml)	135 $\pm$ 766	937 $\pm$ 1180	<0.0001
CFB day 1 (ml)	1219 $\pm$ 1110	2229 $\pm$ 1706	<0.0001

**Abbreviation** : ACE: angiotensin converting enzymes; ARB: angiotensin II receptor blocker; AKI : acute kidney injury based only on KDIGO criteria; BMI: body mass index; CCB: calcium channel blocker; CFB: cumulative fluid balance; CPB: cardiopulmonary bypass; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ICU: intensive care unit; IFB: intraoperative fluid balance; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; PH: pulmonary hypertension; SD: standard deviation; sPAP: systolic pulmonary arterial pressure; pEEG: processed electroencephalography.

**TABLE 2.** Predictors of Prolonged Vasopressor Dependence in Multivariable Logistic Regression Model

Variable	Odds Ratio	(95 % CI)	P-value
LVEF $\leq$ 30%	9.52	(1.14-79.25)	0.0372
<b>PH</b>			
Normal pulmonary pressure	Reference		
Moderate	2.52	(1.15-5.52)	0.0016
Severe	8.12	(2.54-26.03)	
CFB per 1L increase	1.76	(1.32-2.33)	<0.0001

**Abbreviation** : CFB: cumulative fluid balance; CI : confidence interval; LVEF: left ventricular ejection fraction; PH: pulmonary hypertension.

**Table S1** Predictors of prolonged vasopressor dependence after cardiac surgery in univariable logistic regression analysis

Variables	Univariable		
	Odds Ratio	(95%CI)	P-value
<b>Preoperative</b>			
Age (Years)	1.03	(1.00-1.05)	0.0216
Male gender	0.82	(0.49-1.36)	0.4341
BMI	0.96	(0.91-1.01)	0.0824
EuroSCORE II > 5%	3.59	(1.86-6.95)	0.0001
LVEF ≤ 30%	22.63	(2.91-176.04)	0.0029
LV dilation	2.56	(1.32-4.95)	0.0053
Previous myocardial infarction	1.25	(0.65-2.44)	0.5065
Hypertension	0.95	(0.51-1.75)	0.8560
Previous cardiothoracic surgery	1.88	(0.87-4.06)	0.1067
Severe PH	3.40	(1.67-6.94)	<0.0001
Moderate vs No	10.64	(3.69-30.70)	
Severe vs No			
Use of ACE or ARB before surgery	1.25	(0.75-2.08)	0.3996
Use of Beta-blockers before surgery	1.20	(0.72-2.02)	0.4842
Use of CCB before surgery	0.88	(0.48-1.61)	0.6780
Use of amiodarone before surgery	11.38	(1.38-93.93)	0.0240
Use of loop diuretics before surgery	2.98	(1.71-5.20)	0.0001
Use of IV heparin before surgery	1.37	(0.78-2.39)	0.2718
<b>Intraoperative</b>			
Anesthesia duration, Per hour increase	1.39	(1.11-1.75)	0.0041
Duration of CPB, per hour of increase	1.44	(1.03-2.01)	0.0314
Use of continuous limited pEEG monitoring	1.10	(0.64-1.88)	0.7270
Use of radial line for arterial pressure monitoring	1.53	(0.82-2.83)	0.1803
Mean norepinephrine dose during the procedure > 0.1 µg/kg/min vs <0.1 µg/kg/min	3.99	(1.73-9.18)	0.0011
Phenylephrine during the procedure (total µg/min)	1.01	(0.99-1.03)	0.1703
Inhaled anesthesia agents during the procedure (total ml)	1.00	(0.99-1.01)	0.9742
Use of propofol, (Per mg increase)	0.999	(0.998-1.000)	0.0173
Ultrafiltration	1.76	(1.01-3.06)	0.046
Use of desmopressin during surgery	2.35	(1.10-5.06)	0.0283
Blood loss during surgery, (per 100 ml increase)	1.09	(0.995-1.190)	0.0639
Aortic valve surgery	0.80	(0.47-1.34)	0.3903

Variables	Univariable		
Mitral valve surgery	2.09	(1.13-3.84)	0.0184
Pulmonary valve surgery	0.59	(0.18-1.94)	0.3868
Tricuspid surgery	3.97	(1.47-10.73)	0.0065
Aortic thoracic surgery	1.06	(0.43-2.58)	0.9010
Combined surgery	2.03	(1.18-3.49)	0.0106
Difficult weaning from CPB	2.86	(1.67-4.88)	0.0001
<b>Before CPB</b>			
Abnormal hepatic venous doppler flow	1.08	(0.52-2.25)	0.8423
PPF			
> 50% vs ≤ 30%	2.21	(0.58-8.48)	0.0598
30% to 50% vs ≤ 30%	2.21	(1.08-4.53)	
Use of pulmonary vasodilators	1.59	(0.83-3.04)	0.1645
<b>After CPB separation to end of surgery</b>			
Use of pulmonary vasodilators	2.55	(1.47-4.41)	0.0009
Abnormal lactate level ≥ 2 mmol/L (Yes vs No)	1.47	(0.84-2.58)	0.1787
Hematocrit decrease > 20% from baseline	1.56	(0.92-2.64)	0.0999
<b>First 24 hours in ICU</b>			
Abnormal hepatic venous doppler flow	1.63	(0.94-2.83)	0.0832
PPF			
> 50% vs ≤ 30%	1.29	(0.58-2.91)	0.3126
30% to 50% vs ≤ 30%	1.65	(0.85-3.20)	
Abnormal lactate level ≥ 2 mmol/L (Yes vs No)	1.73	(1.03-2.89)	0.0379
Cumulative fluid balance in the first 24 hours (per L)	1.78	(1.41-2.24)	<0.0001

**Abbreviation** : ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; CCB, calcium channel blocker; CPB, cardiopulmonary bypass; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ICU, intensive care unit; IV, intra-venous; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; pEEG, processed electroencephalography; PH, pulmonary hypertension; PPF, portal pulsatility fraction.

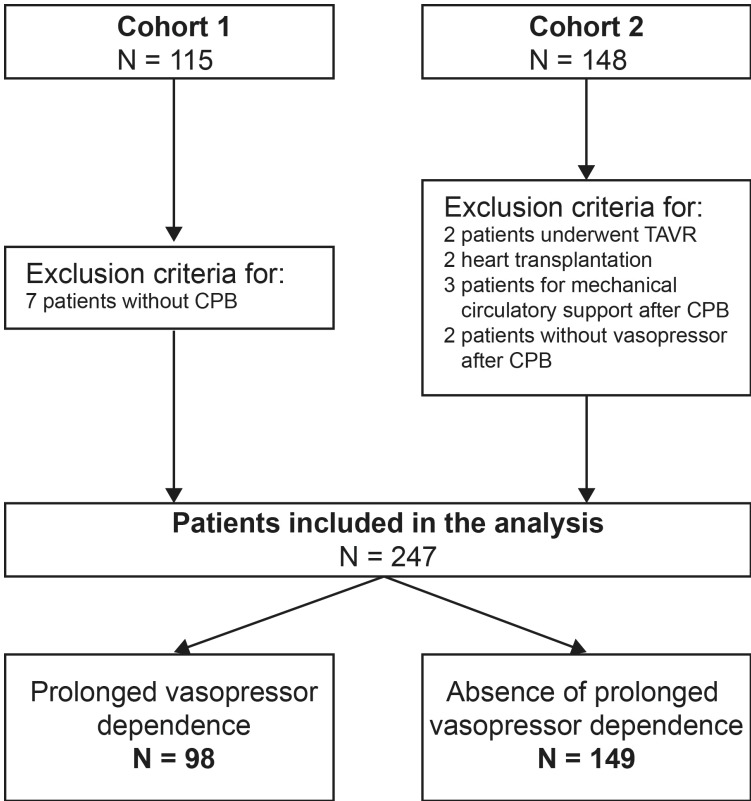


Figure 1 Flowchart of studied patients.

**Abbreviations:** CPB, cardiopulmonary bypass; TVAR, transcatheter aortic valve replacement.

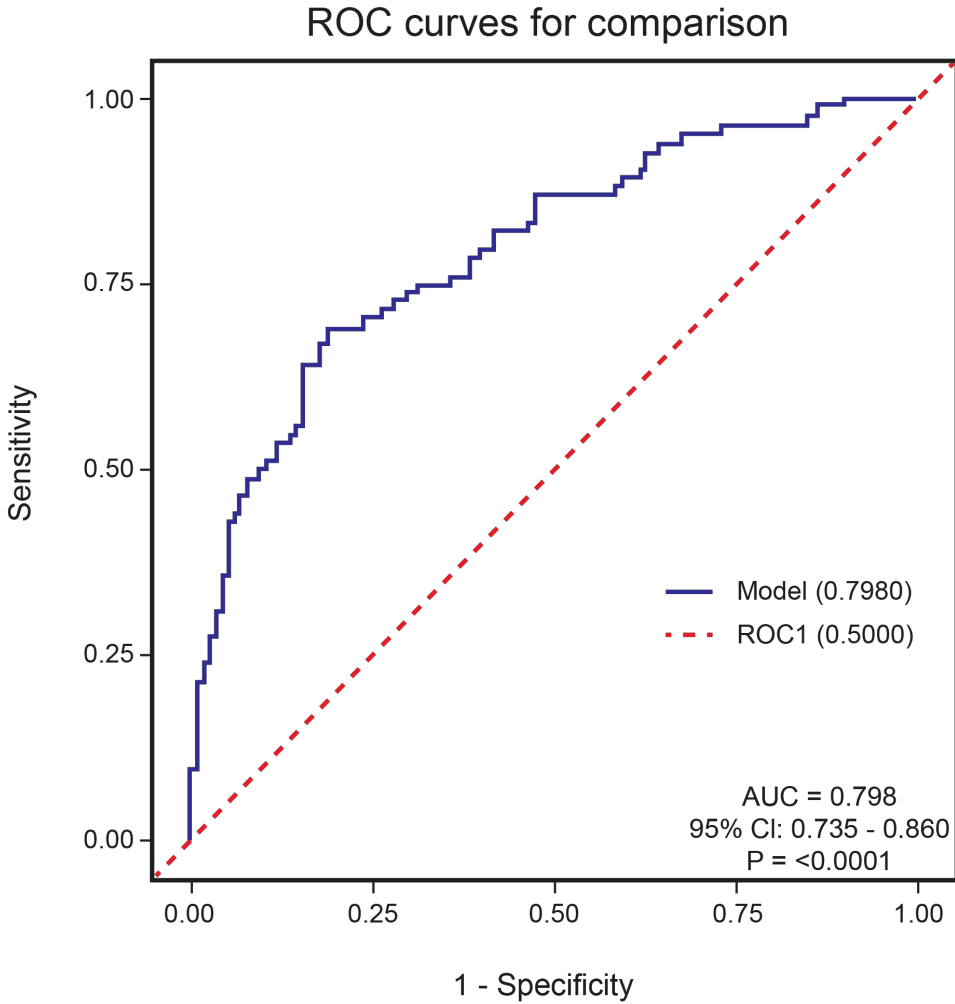


Figure 2 Receiver operating characteristic (ROC) curve representing the ability of the developed model to predict prolonged vasopressor dependence within the development cohort.

**Abbreviations:** ROC, Receiver operating characteristic curve; AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

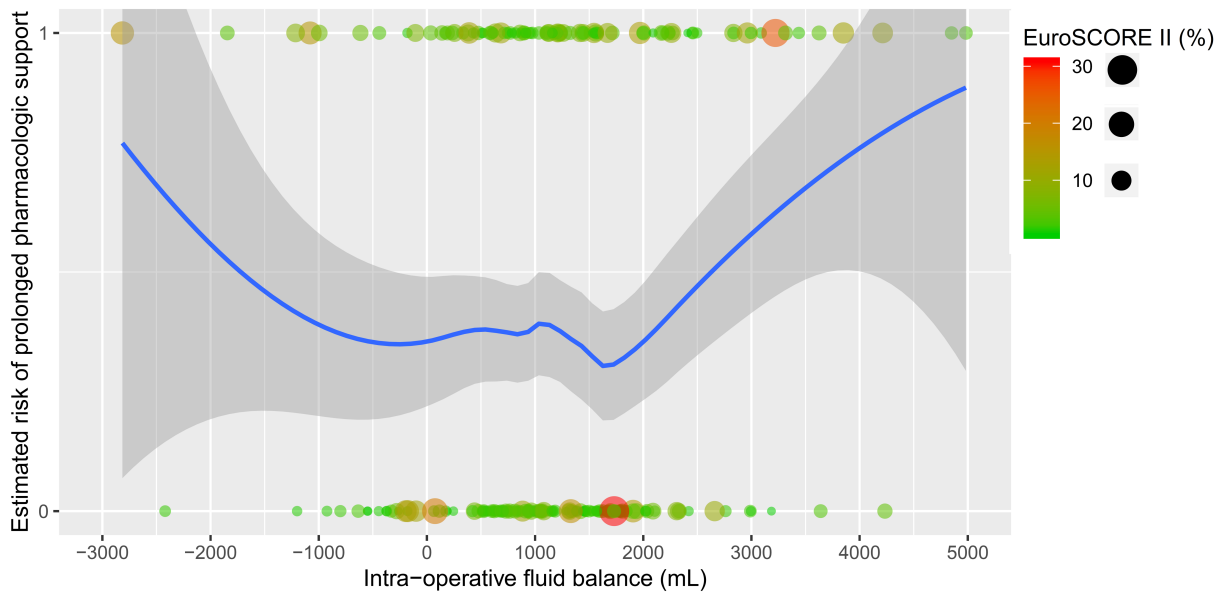
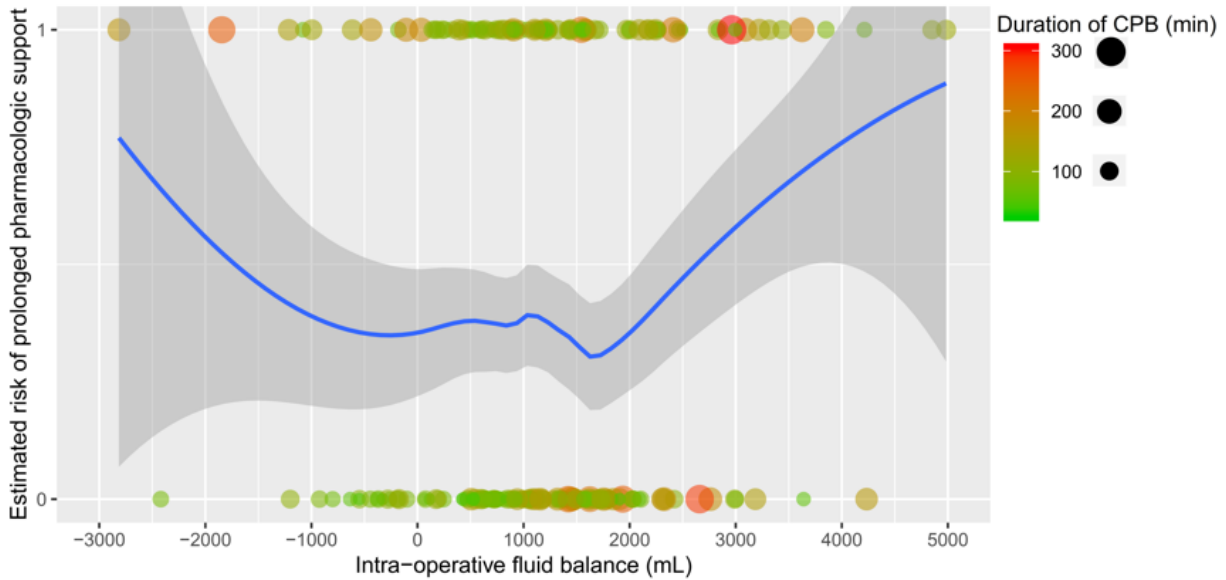


Figure 3 Estimation risk of postoperative vasopressor dependence in relation with intra-operative fluid balance and EuroSCORE II.

Locally weighted scatterplot smoothing (LOESS) curve regression. LOESS fit line is shown with 95% of confidence intervals (CI). The risk of postoperative prolonged vasopressor dependence appears to increase for both positive fluid balance and negative fluid balance during cardiac surgery.

**Abbreviation:** LOESS, locally weighted scatterplot smoothing curve regression; CPB, cardiopulmonary bypass.



Additional File 4: Figure S1

**Abbreviation:** CPB, cardiopulmonary bypass

**Additional file 1. Definition of Variables**

Variable	Definitions
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Weight /Height <sup>2</sup>
EuroSCORE II % (77)	A score based on EuroSCORE II calculator model
<b>Comorbidities</b>	
Hypertension	History of treated or untreated hypertension
Diabetes mellitus	Diabetes with drug or insulin requirement
Previous cardiothoracic surgery	History of cardiothoracic surgery
Previous myocardial infarction	History of documented myocardial infarction
LV dilation	LVEDD >52mm documented by a preoperative echography
Reduced LVEF	LVEF ≤30%; LVEF was the last measured value reported before surgery by left ventriculography, echocardiography, or nuclear medicine; the lowest value was selected
LV hypertrophy	Defined as preoperative LV hypertrophy based on previous echocardiography and the American Society of Echocardiography criteria (372)
Preoperative PH (77)	Based on EuroSCORE criteria, PH is defined as a sPAP>30 mmHg or mPAP>25 mmHg measured by previous central venous catheterization. It

	is divided in two classes: <u>Moderate PH</u> : sPAP=31-55 mmHg and <u>severe PH</u> : sPAP>55mmHg <u>No PH</u> : sPAP<30 mmHg (77)
Intraoperative variables	
Pulmonary artery catheter use	The number of patients had pulmonary artery catheter used in OR
pEEG monitoring	Using either BIS or SedLine for continuous monitoring of brain function
Radial line for arterial pressure monitoring	Binary (yes/no) variable when blood pressure measured by radial or radial + femoral line (47)
Duration of anesthesia (min)	The time starting when the patient enters an OR until preparation surgical positioning can begin + the time starting when the dressing is finished and ending when the patient leaves the OR
Hemodynamic instability	Hemodynamic instability was defined as difficult separation from CPB; requires at least two different types of pharmacological agents (i.e., inotropes ± vasopressors ± inhaled agents) (258)
Vasopressors	Norepinephrine, vasopressin, dopamine and phenylephrine were defined as vasopressors
Inotropes	Milrinone, dobutamine and epinephrine were considered inotropic agents
Pulmonary vasodilatory agents	Inhaled prostacyclin, nitric oxide and milrinone alone or in combination
Complex surgery Complex+ CABG = multiple procedure	Cardiac surgery involving repair or replacement of ≥ 2 valves without Valvular, aortic, or complex surgery associated with coronary revascularization
Difficult CBP weaning (143)	Required both vasopressors and inotropes or additional drugs like pulmonary vasodilatory agents or mechanical circulatory support such as the temporary re-institution of CPB. (258, 373)
Intraoperative blood loss (ml)	Blood lost in suction bottles, weight of sponges CPB related and other sources
Minimal hematocrit after CPB	The lowest hematocrit value after the CBP and before ICU admission
Upper lactate level after CPB (mmol/L)	The upper lactate value after CPB and before ICU admission
Red blood cell transfusion	Binary (yes/no) variable, when red-blood-cell units were transfused in OR
IFB (ml)	Intraoperative fluid balance was calculated by subtracting urine output and blood loss (weight of the blood-soaked sponges during surgery and the amount of blood loss from fluid replacement (including crystalloids and colloids) and transfusion products; insensible losses from surgery and preoperative fasting were excluded from the calculation as previously described. (285)
Intraoperative fluid intake (ml)	The total of volume administrated during the procedure (including crystalloids, colloids and blood transfusion products
Abnormal hepatic venous flow Doppler (374)	Reversal S wave velocity or a ratio of S/D <1
Portal pulsatility fraction (317) Abnormal portal pulsatility fraction	The difference between systolic and diastolic velocities measured by abdominal echography



	If the PF > 50%. = validated sign of portal hypertension (375)
Postoperative outcomes	
Duration of vasopressor support after ICU admission	The time from the admission to the cessation of vasopressors
Death	Death within 30 days
Duration of ventilation (hours)	The number of hours between intubation upon arrival to the ICU and extubation
Length of hospital stay (days)	The duration of a single episode of hospitalization and calculated by subtracting the day from the ICU admission from the day of discharge
AKI stage 1 and 2 (376)	According to KDIGO criteria the AKI stage 1 is defined as an elevation of serum creatinine $>26\mu\text{mol.L}^{-1}$ in 48h or a reduction in urine output ( $<0.5\text{ml/kg.h}$ for 6-12h) and stage 2 defined as an elevation of serum creatinine 2.0-2.9 times baseline or a reduction in urine output ( $<0.5\text{ml/kg/h}$ for $\geq 12\text{h}$ ).
ICU fluid balance day 1	Input – [urine output + blood loss] during the first 24h in ICU
CFB day 1	Intraoperative fluid balance + ICU fluid balance day 1
Delirium (285, 377)	Defined as a diagnosis of acute confusion or encephalopathy at 24, 48- and 72-hours post-ICU arrival by the attending physician and/or a score of $\geq 4$ on the Intensive Care Delirium Screening Checklist used by the nursing staff

**Abbreviation** : AKI, acute kidney injury; BIS, bispectral index; CABG, coronary artery bypass grafting; CFB, cumulative fluid balance; CPB, cardiopulmonary bypass; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ICU, intensive care unit; IFB, intraoperative fluid balance; KDIGO, kidney disease improving global outcomes; LV, left ventricular; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; OR, operative room; pEEG, processed electroencephalography; PF, portal pulsatility; PH, pulmonary hypertension; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure.



## **Chapitre 6**

### **Discussion**

En 2020, la chirurgie cardiaque électorale est considérée comme un acte chirurgical de routine par les travailleurs de la santé concernés (chirurgiens, intensivistes, anesthésiologistes, infirmiers) en raison de sa fréquence élevée ces dernières années. Cependant, les complications en postopératoire demeurent parfois complexes et peuvent affecter la survie des patients les plus fragiles.

L'instabilité hémodynamique est une complication fréquente qui peut survenir durant la CEC, après le sevrage immédiat de celle-ci et peut persister en postopératoire aux SI. Les causes sont multiples, mais le SV et le syndrome de bas débit cardiaque (LCOS) demeurent les plus fréquentes complications avec une incidence observée très variable entre 10 à 50 % (51, 146). L'extrême variabilité de l'incidence dans la littérature est due à l'absence d'une définition universelle en termes de dose et de durée d'utilisation des vasopresseurs pour restaurer l'état hémodynamique en postopératoire de chirurgie cardiaque. Très peu d'études se sont intéressées à l'incidence, aux multiples étiologies et aux facteurs de risques entraînant un besoin prolongé en vasopresseurs en postopératoire de chirurgie cardiaque.

#### **6.1 La justification de la définition proposée**

Pour aborder globalement le problème de la dépendance prolongée aux vasopresseurs ± inotropes, nous avons appliqué trois définitions utilisées de la vasoplégie dans différents domaines de la chirurgie cardiaque (36, 41, 42). Ces définitions ont des limitations qui sont basées uniquement sur des paramètres hémodynamiques (valeur seuil) à différents intervalles de temps après une chirurgie cardiaque et ont, par conséquent, identifié des patients complètement différents ayant comme point commun leur état vasoplégique. Ainsi, la dépendance prolongée aux vasopresseurs était définie comme le besoin d'au moins un vasopresseur ou un agent inotrope à partir de la fin de CEC pendant une durée supérieure à 24h. Les vasopresseurs et inotropes analysés comprenaient la norépinéphrine, l'épinéphrine, la dopamine, la dobutamine, la vasopressine, la phényléphrine et la milrinone.

En s'appuyant sur une définition arbitraire, notre étude observationnelle a démontré que l'utilisation des vasopresseurs et/ou des inotropes pour une durée d'au moins 24h après le sevrage de la CEC reste une complication fréquente avec une incidence de 40% et est associée à d'importantes conséquences néfastes telles que le délirium, l'insuffisance rénale et une durée de ventilation prolongée. Ces résultats sont semblables à ceux démontrés par Weis et coll. (36, 42) sur l'incidence et la morbi-mortalité en postopératoire de chirurgie cardiaque sous CEC (285, 317, 341).

## **6.2 Les facteurs associés à la dépendance prolongée**

En préopératoire, nos résultats confirment l'association entre l'âge, l'EuroSCORE, la cardiomyopathie dilatée avec une FEVG < 30% et le développement d'une vasoplégie en postopératoire. Le mécanisme est probablement multifactoriel, mais des preuves physiopathologiques suggèrent que la CEC potentialise la réaction inflammatoire déjà préexistante liée aux pathologies sous-jacentes (34). Le recours prolongé aux vasopresseurs est aussi plus marqué chez les patients ayant un traitement par amiodarone et/ou diurétique en préopératoire. Cette association est probablement affectée par un biais d'indication, c'est-à-dire que les utilisateurs de ces traitements en préopératoire sont les patients à très haut risque de développer un syndrome de bas débit cardiaque « LCOS » plutôt qu'une vasoplégie (en raison de leurs co-morbidités sous-jacentes) d'où le constat de cette association avec la dépendance prolongée en vasopresseurs ± inotropes.

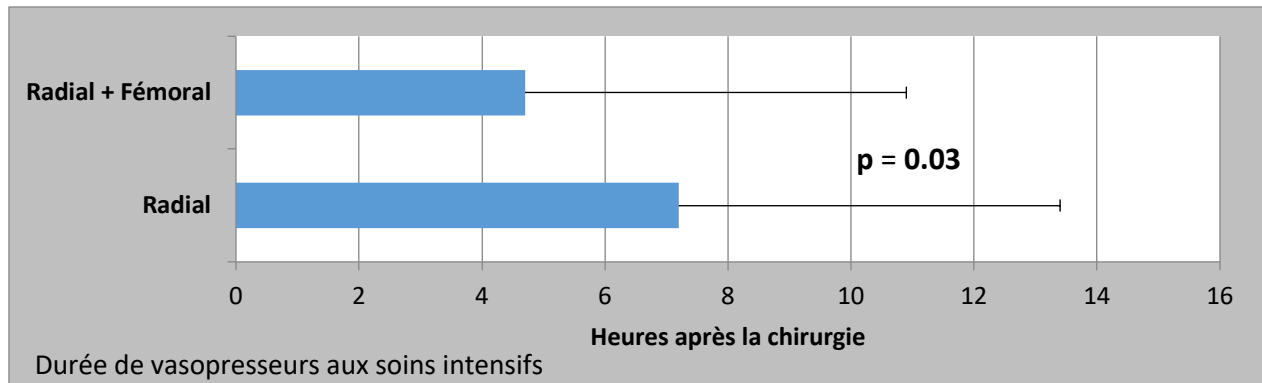
Le LCOS est une complication clinique, elle survient dans environ 10% des chirurgies nécessitant une CEC (souvent après le sevrage de celle-ci) et peut persister pour une durée supérieure à 24h (146). Il est caractérisé par une hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg) et une chute de débit cardiaque ( $IC < 2L/min/m^2$ ) due à une dysfonction myocardique aiguë avec une volémie conservée (378). Plusieurs facteurs de risque (préopératoire et intraopératoire) peuvent contribuer au développement du LCOS: l'âge avancé (supérieur à 65 ans) la dysfonction VG préexistante avec une FEVG < 30%, la chirurgie cardiaque urgente (valvulaire et mitrale) et un PAC avec une revascularisation incomplète (379, 380). En pratique clinique, une combinaison de plusieurs mécanismes physiopathologiques conduit souvent au développement de LCOS en postopératoire. La dysfonction VG systolique et diastolique, la dysfonction de VD systolique et diastolique doivent être soulignées comme étant ses causes les plus importantes. Ces mécanismes peuvent survenir de manière isolée ou combinée. Des conditions comme la chirurgie

valvulaire mitrale et tricuspide, l'HTP et le SDRA peuvent contribuer, en association avec les mécanismes précédemment soulignés, au développement de LCOS (146, 378)

En revanche, la prémédication par bêtabloquant, par inhibiteurs calciques ou IEC/ARA II n'est pas associée avec une dépendance prolongée aux vasopresseurs ( $p=0.39$ ). Cela rejoint les résultats observés dans certaines études démontrant l'absence d'association formelle entre l'arrêt ou la poursuite des IEC/ARA II avant la chirurgie et la vasoplégie en postopératoire de chirurgie cardiaque (108). La pratique quotidienne à l'Institut de cardiologie de Montréal impose l'arrêt des hypotenseurs de type IEC et ARA II le matin de la chirurgie.

En intraopératoire, l'analyse univariée retrouve que la chirurgie valvulaire (mitrale et tricuspide) augmente le risque de recours prolongé aux vasopresseurs par rapport à un PAC simple. La même association est observée entre chirurgie simple (une seule procédure) et complexe (plusieurs procédures). Le clampage prolongé de l'aorte, la durée prolongée de CEC et le sevrage difficile de celle-ci sont associés à l'utilisation prolongée des vasopresseurs. La complexité de la procédure intensifie probablement la dysfonction endothéliale préexistante liée à la pathologie de base, favorisant la vasoplégie et l'emploi de vasopresseurs. Ce sont des facteurs de risques peu modifiables, hormis par l'évolution des techniques chirurgicales, et qui augmentent le risque de recours aux vasopresseurs et/ ou aux inotropes.

Parmi les facteurs potentiellement réversibles visés par notre étude, on retrouve la sous-estimation de la pression artérielle due à l'utilisation d'un cathéter radial comparativement à une mesure faite par un cathéter fémoral en chirurgie cardiaque (46, 48) . Nos analyses démontrent que le monitoring hémodynamique invasif par un cathéter radial pourrait augmenter le risque de dépendance prolongée aux vasopresseurs, mais cette association demeure statistiquement non significative dans l'échantillon étudié ( $OR=1.53$ ,  $p=0.18$ ). Il serait raisonnable de croire qu'un gradient radial-fémoral prolonge modérément la durée de support pharmacologique chez des patients avec une évolution postopératoire favorable sans nécessairement engendrer de dépendance prolongée aux vasopresseurs selon la définition utilisée du SV. En support à ce point, une analyse exploratoire de nos données révèle que l'utilisation d'une canule radiale est associée à une durée plus longue de vasopresseurs (Radial :  $7.2 \pm 6.2$  vs Double:  $4.7 \pm 5.1$  heures,  $p=0.03$ ) lorsque les patients ayant développés un SV prolongé sont exclus .



Notre étude a exploré l'hypothèse que l'anesthésie générale guidée par un EEG en continu peut diminuer certaines complications postopératoires, dont la mortalité (381). L'utilisation de BIS ou SedLine dans la surveillance de la profondeur de l'anesthésie générale via son marqueur indirect le *burst suppression (BS)* en peropératoire permet d'éviter la sédation excessive et l'utilisation inappropriée des agents anesthésiques hypotenseurs, mais ne diminue pas le risque d'une dépendance prolongée en postopératoire (OR= 1.10, p=0.72). L'Institut de cardiologie de Montréal a commencé la généralisation de l'utilisation de l'EEG à partir de février 2017. Ainsi, seulement 35% des patients de notre cohorte ont été équipés par un EEG en continu durant la période intraopératoire entre 2015 et 2017. De plus, les cliniciens étaient en apprentissage de l'utilisation de ce nouvel outil durant cette période et l'utilisation n'était pas standardisée. Dans notre institution, l'hétérogénéité de l'utilisation de l'EEG en intraopératoire ainsi que la petite taille de l'échantillon pourraient expliquer l'absence d'association observée avec la dépendance prolongée.

### 6.3 Les facteurs indépendants associés à la dépendance prolongée en vasopresseurs

En analyse multivariée, notre modèle prédictif a objectivé trois facteurs de risque indépendamment associés à la dépendance prolongée aux vasopresseurs à la suite d'une chirurgie cardiaque sous CEC : la dysfonction du VG préexistante avec une FEVG < 35 %, la présence d'une HTP modérée ou sévère en préopératoire et un bilan hydrique positif :

#### 6.3.1 L'HTP modérée ou sévère préopératoire

Nous avons démontré pour la première fois que la préexistence d'une HTP modérée ou sévère augmente significativement le risque de besoin prolongé en vasopresseurs en postopératoire de

chirurgie cardiaque sous CEC. Il s'agit d'une maladie évolutive résultante d'une ou plusieurs étiologies, elle peut être présente avant la chirurgie ou exacerbée à l'occasion de l'utilisation de la CEC. Denault et coll. (332) ont identifié les 6 principales causes de l'HTP en chirurgie cardiaque : les maladies du cœur gauche, les dommages pulmonaires pendant la CEC, l'administration de la protamine, la disproportion patient-prothèse (DPP) ou *mismatch* (aortique ou mitrale), l'hypoxémie et l'hypercapnie et, enfin, les maladies pulmonaires. Ces facteurs peuvent aggraver l'HTP préexistante et ils ont tous potentiellement des causes réversibles. Les lésions de l'ischémie de reperfusion pulmonaire, causées par la CEC, peuvent exacerber une HTP préexistante et entraîner une dysfonction endothéliale avec une augmentation de production de NO et une vasoplégie séquellaire. Cette exacerbation conduit à l'augmentation des résistances pulmonaires entraînant une majoration de la PAP et, occasionnellement, une dysfonction VD. L'incidence de l'insuffisance ventriculaire droite varie de 3 à 20 % chez les patients porteurs d'une HTP et elle est associée à une morbi-mortalité importante, jusqu'à 85 %, en peropératoire de chirurgie cardiaque (333). Ainsi, la prévention de l'IVD est cruciale pour les cliniciens en salle d'opération, mais aussi aux SI. Cette prévention doit se faire en partie par une gestion stricte de l'expansion volémique durant la chirurgie, car, si elle est excessive, elle pourrait entraîner une augmentation de la pression systolique et diastolique du VD puis une dilatation de celui-ci voire son ischémie. Et parce que les deux ventricules fonctionnent en parallèle (interdépendance), toute dysfonction du VD va provoquer une diminution significative de la précharge du VG conduisant à une diminution de la pression artérielle systémique et une baisse du DC.

### **6.3.2 La dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 30 %**

Nos résultats confirment l'association entre la dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG < 30% et le développement d'une vasoplégie prolongée en postopératoire. Le mécanisme est probablement multifactoriel, mais nous pensons qu'il peut être lié à l'état de l'insuffisance cardiaque dans la mesure où ces patients souffrent d'insuffisance cardiaque plus sévère nécessitant un soutien par inotrope ± vasopresseurs. Ces patients peuvent aussi souffrir de dérégulation vasculaire et d'hypoperfusion intestinale ayant un impact sur la réponse inflammatoire ultérieure, l'élaboration de cytokines et les modifications du tonus vasculaire sous-jacent (382). Des preuves physiopathologiques suggèrent que la durée prolongée de la CEC chez ces patients potentialise la réaction inflammatoire déjà préexistante liée à la pathologie sous-jacente, à la libération des cytokines pro-inflammatoires et à l'augmentation du taux plasmatique

des molécules vasodilatatrices telles que le BNP et le FNA favorisant davantage l'hypotension et entraînant une altération du tonus vasculaire (383). De plus, les patients avec une FEVG basse souffrent d'une réactivité myogénique réduite aux catécholamines conduisant à une résistance aux vasopresseurs (78). Ces patients sont également à haut risque d'avoir une séparation difficile ou complexe de CEC justifiant l'utilisation d'un support pharmacologique (vasopresseurs ou inotropes) ou de DAV (143). Des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux expliquer comment l'insuffisance cardiaque peut affecter le tonus vasculaire et le développement de la vasoplégie en chirurgie cardiaque et non cardiaque.

### **6.3.3 La balance hydrique positif durant les premières 24h en postopératoire**

Dans la littérature, il existe des données contradictoires sur l'influence de la surcharge liquidienne dans le développement de la vasoplégie (220, 316). L'expansion volémique représente une des pierres angulaires (avec les vasopresseurs) de la gestion du choc vasoplégique. Cependant, la surcharge liquidienne due à une administration excessive de fluides s'est avérée délétère et liée à plusieurs complications (285, 317) dont une mortalité accrue aux SI médicaux et chirurgicaux (384).

Notre étude identifie le bilan cumulatif des premières 24h aux SI comme un facteur de risque indépendant associé à la dépendance prolongée aux vasopresseurs (OR=1.76 ;p<0.001) . Nous ne pouvons que spéculer sur ce phénomène. Il demeure difficile d'établir si cette association représente un biais d'indication, c'est-à-dire que les patients recevant des vasopresseurs sont davantage susceptibles de recevoir une expansion volémique, ou si l'expansion volémique en tant que telle est responsable d'entretenir le phénomène de vasoplégie. Les mécanismes par lesquels une administration excessive de fluides augmente le risque de dépendance prolongée en vasopresseurs ne sont pas clairs, mais on peut évoquer deux hypothèses en lien avec les résultats de notre étude. Premièrement, le développement d'une insuffisance cardiaque congestive et, deuxièmement, l'hémodilution. Ces deux variables sont associées au besoin prolongé en vasopresseurs ± inotropes dans notre analyse (Table S1). L'augmentation de la perméabilité vasculaire due à la réaction inflammatoire provoquée par la CEC ainsi que l'utilisation massive des fluides entraîne l'accumulation d'un troisième secteur extravasculaire. Car, en chirurgie cardiaque, les patients sont susceptibles de recevoir une quantité considérable de fluides en préopératoire, en intraopératoire et postopératoire (comprenant les fluides utilisés pour l'amorçage de la CEC, ceux pour la cardioplégie et ceux administrés pour traiter les épisodes d'hypotension) (385). Cette charge liquidienne accrue pèse sur un cœur défaillant par la



pathologie d'origine et peut entraîner plusieurs complications telles que l'hypoxémie, l'œdème myocardique (386) et la dysfonction ventriculaire droite (344). Cela peut conduire à un cercle vicieux d'hypotension et à l'administration de fluides supplémentaires, ce qui va encore aggraver la situation.

Concernant le bilan cumulatif intraopératoire, une association en forme de « U » a été observée entre la balance hydrique intraopératoire et la dépendance prolongée aux vasopresseurs (Figure S1). Notre étude a révélé qu'un bilan hydrique positif durant la période intraopératoire était fortement associé à la dépendance prolongée en vasopresseurs. Cependant, une attention particulière doit être portée à cette conclusion, car nous avons retrouvé que le risque à un recours prolongé en vasopresseurs  $\pm$  inotropes avait aussi tendance à augmenter lorsque nous avons appliqué une stratégie restrictive à ces patients. Ainsi, nous avons prudemment conclu qu'un bilan cumulatif intraopératoire négatif ou positif était associé à une augmentation de risque de la dépendance prolongée aux vasopresseurs. Alors qu'un bilan liquidien intraopératoire quasi neutre entre -500ml et 1500 ml était associé à un risque faible de dépendance prolongée en postopératoire. Cette association en forme de «U» avait été déjà retrouvée entre le bilan cumulatif et de nombreuses complications notamment l'insuffisance rénale aiguë en postopératoire (387). Mais, à notre connaissance, il s'agit de la première étude portant sur l'association entre la gestion des fluides intraopératoires et la vasoplégie en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Notre modèle prédictif avait identifié de manière adéquate les patients à risque de développer une dépendance prolongée aux vasopresseurs après une chirurgie cardiaque au sein d'une cohorte rétrospective composée de 249 patients avec une aire sous la courbe ROC à 0.80 ( $p < 0.001$ ) (Figure 2) et une validité interne estimée à 0.79. Nos résultats sont similaires au modèle prédictif ayant été retrouvé par Van Vessem et.al avec une courbe de ROC à 0.73 (42). La validation par bootstrap a révélé une pente d'étalonnage de 0.97 indiquant une concordance globale dans l'échantillon étudié.

Bien que ce modèle soit prometteur, l'utilité clinique de notre modèle prédictif reste méconnue. De toute évidence, bien que certains facteurs de risque retrouvés ne soient pas modifiables, l'utilisation de ce modèle peut aider dans le choix de la meilleure stratégie thérapeutique.

## 6.4 Les limitations

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique issue de deux études prospectives antérieures avec les limites classiques de ce type d'étude non contrôlée. Néanmoins, cette conception nous a permis d'atteindre notre objectif principal qui est de mettre en évidence l'incidence de la dépendance prolongée en vasopresseurs, les facteurs indépendants associés à cette complication et son impact à court terme en postopératoire de chirurgie cardiaque. Bien que nous ayons entrepris une étude rigoureuse, nous avons réalisé qu'elle présentait plusieurs lacunes. Nous pensons que notre définition de la dépendance prolongée est arbitraire, elle doit être approuvée par un consensus international plus large et validée par des études prospectives multicentriques. De plus, fusionner les inotropes et les vasopresseurs dans la même définition et dans une variable dichotomique porte une limite supplémentaire à celle-ci, car les raisons d'un besoin prolongé en inotropes et en vasopresseurs sont différentes d'où la réflexion future d'étudier deux étiologies (le SV et le LCOS). Nous avons également des limites dues à la taille de l'échantillon. Par conséquent, nous étions limités au niveau du nombre de variables dans l'analyse multivariée pour prédire les facteurs de risque associés au développement de la dépendance prolongée en postopératoire. Nous nous sommes focalisés sur la prédiction de la vasoplégie prolongée en postopératoire à l'aide de prédicteurs indépendants préopératoires, intraopératoires et postopératoires associés.

Nous devons aussi être très prudents dans notre discussion lorsque nous abordons l'association entre le bilan hydrique cumulatif durant les premières 24h aux SI et la dépendance prolongée en vasopresseurs  $\pm$  inotropes, car il est très probable que les patients les plus hypotendus reçoivent plus de fluides et développent plus d'atteinte rénale organique entraînant une balance hydrique positive.

Nous avons mentionné que notre but est de trouver des facteurs de risque modifiables dans leur modélisation. Cependant, la plupart des facteurs de risque identifiés ne le sont peut-être pas facilement. De plus, les preuves scientifiques des moyens pharmacologiques disponibles sont contradictoires concernant leur efficacité thérapeutique.

Le faible taux d'événement (98 patients) donne relativement peu de liberté pour l'analyse multivariée. Cela soulève également des préoccupations importantes concernant la généralisation et le sur ajustement des résultats de cette étude. Les intervalles de confiance sont très larges d'où l'inquiétude sur leur stabilité dans la prédiction de la complication.

## 6.5 Implication clinique et perspective

Le consensus dominant actuellement est d'éviter l'hypervolémie dans la période postopératoire immédiate en chirurgie cardiaque (388) appuyant l'idée que l'expansion volémique excessive est un facteur de risque associé à la défaillance multiviscérale y compris la mortalité (389). Ainsi, des stratégies telles que la restriction des fluides comme l'utilisation de l'ultrafiltration en post sevrage immédiat de CEC ou de diurétique pourraient être utiles pour éviter un bilan hydrique excessivement positif (390).

Plusieurs études ont évalué l'impact de la surcharge liquidienne intraopératoire en postopératoire de chirurgie cardiaque et les principales conclusions étaient cohérentes : par rapport un bilan hydrique négatif, un bilan cumulatif positif intraopératoire était associé à des complications indésirables telles que le délirium (285), l'insuffisance rénale aiguë (284) et une mortalité accrue (157). Les limites inhérentes aux études observationnelles empêchent de déterminer si une gestion liquidienne restrictive permettrait la prévention du SV et des autres complications postopératoires. Les résultats observés dans notre étude s'ajoutent à la littérature actuelle et appuient la nécessité d'évaluer l'impact des stratégies de gestion liquidienne en chirurgie cardiaque par des études interventionnelles randomisées.

De manière générale, le VD tolère l'HTP chronique préexistante mieux que les changements aigus de la postcharge. L'impact de l'HTP sur la survie est clairement lié à son implication sur le VD. En effet, une HTP chronique (modérée ou sévère) peut entraîner une dilatation et un dysfonctionnement aigu du VD qui à leur tour diminuent le DC du VG via l'interdépendance VD/VG. De plus, l'HTP chronique expose le VD à un risque élevé d'ischémie pendant la séparation de CEC. L'augmentation aiguë des résistances vasculaires pulmonaires ne peut être tolérée par le VD pour une longue durée et peut conduire à la défaillance de celui-ci avec une réduction proportionnelle du débit cardiaque. En cas d'HTP ou d'exacerbation d'une HTP chronique, une approche pharmacologique pourrait conduire à une réduction des résistances vasculaires pulmonaires sans affecter les résistances vasculaires systémiques. Le NO et les analogues de la prostacycline (Iloprost, Epoprostenol), par voie inhalée, peuvent être utilisés pour traiter cette situation même si les résultats cliniques pertinents n'ont pas encore été démontrés (391). Les études sur l'utilité du NO inhalé dans ce contexte sont contradictoires. Cependant, il faut reconnaître que la majorité de celles-ci sont de petites tailles, observationnelles et monocentriques. De plus, l'issue clinique de ces études telle que la mortalité ou la durée de séjour en chirurgie cardiaque dépend de plusieurs facteurs, dont les comorbidités, le type de la chirurgie,

la durée de CEC. De ce fait, le NO continue à être utilisé en pratique clinique dans la dysfonction VD réfractaire aux agents inotropes.

Les analogues des prostacyclines réduisent les résistances vasculaires pulmonaires et améliorent la performance du VD en synergie avec le NO inhalé. L'utilisation intraveineuse de ces agents entraîne une hypotension systémique et une ischémie pouvant aggraver la performance du VD (392) d'où la préférence pour la voie inhalée dans leur utilisation. Ces agents sont particulièrement attractifs, peu chers, faciles à administrer et n'ont pas de toxicité par rapport au NO. Hanché et coll. (393) ont démontré dans une étude monocentrique que l'Époprostenol était plus efficace comparativement à un placebo dans la diminution de la pression de l'artère pulmonaire chez les patients porteurs d'HTP bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. Dans une récente méta-analyse, Elmi-Sarabi et coll. (394) ont observé que la prescription des vasodilatateurs pulmonaires par voie inhalée (Milrinone, Iloprost, NO, la prostaglandine E1) a amélioré la performance du VD comparativement à un placebo ou aux vasodilatateurs pulmonaires intraveineux. Malheureusement, malgré une large utilisation de ces agents pendant la séparation de la CEC, la preuve scientifique sur laquelle le médicament est le plus efficace fait largement débat. Les résultats de notre étude soulèvent la possibilité que l'administration de ces agents pourrait réduire le recours prolongé aux vasopresseurs en postopératoire chez certains patients identifiés à haut risque par un modèle de prédiction valide. La prochaine étape serait de confirmer que ce modèle prédit la dépendance prolongée aux vasopresseurs dans un échantillon externe.

L'échographie est un outil facile, puissant, au chevet du patient dans la gestion des patients bénéficiant une chirurgie cardiaque. L'ETT/ETO peut facilement détecter la dysfonction VG et VD préexistante qui sont, encore une fois, deux facteurs de risque importants pour les besoins en vasopresseurs± inotropes et la mortalité durant et après la CEC. Le doppler hépatique et portal a également tout son intérêt dans la détection précoce de la congestion veineuse et de l'IVD afin de proposer une stratégie thérapeutique adaptée. L'impact des décisions prises en réponse aux trouvailles échographiques ne pouvait être étudié durant notre étude rétrospective, mais pourra faire l'objet d'études prospectives futures.

Afin d'anticiper un sevrage complexe de CEC qui nécessitera l'utilisation des vasopresseurs, l'utilisation en préopératoire d'un traitement pharmacologique et/ou non pharmacologique en préventif était toujours un débat. Des résultats variables quant à l'intérêt de l'utilisation prophylactique du ballon intra-aortique chez les patients à haut risque (395, 396), mais aussi de

l'administration préventive de Levosimendan ou des inhibiteurs de la phosphoestérase III dans le sevrage de CEC (397). Ainsi, des études randomisées seront nécessaires pour explorer cette hypothèse. Encore une fois, les informations provenant de notre étude sur les facteurs de risque pourront contribuer à guider la sélection des participants dans ces études interventionnelles futures.

Des études prospectives randomisées dans le monitoring hémodynamique et la thérapie dirigée seront envisagées selon trois axes prioritaires en se basant sur les résultats de notre étude rétrospective :

- 1- L'utilisation de l'échographie au chevet des patients en préopératoire et en postopératoire afin d'identifier les patients à haut risque. L'ETT et l'ETO sont des outils disponibles permettant d'avoir rapidement une évaluation des paramètres statiques et dynamiques ainsi que de connaître la nature de l'état de choc afin de mieux orienter les stratégies thérapeutiques nécessaires dans la gestion péri et postopératoire. L'échographie extra cardiaque, notamment hépatique et portale, constitue un moyen simple dans la détection précoce de la surcharge liquidienne notamment chez les patients porteurs d'une HTP avec une IVD en préopératoire (398). Identifier ces patients à l'aide de l'échographie pourrait offrir la possibilité de provoquer un équilibre hydrique négatif à l'aide de diurétiques ou de l'hémofiltration (ou les deux) afin de minimiser les effets d'une potentielle exacerbation de leur HTP en peropératoire à l'occasion de l'utilisation de la CEC . De plus, identifier les patients à haut risque (tels que les porteurs d'une FEVG altérée avec des pressions de remplissage augmentées) leur permettra de faire l'objet d'une gestion particulière en préopératoire grâce, notamment, à l'utilisation des diurétiques ou de Levosimendan afin de diminuer l'impact de la CEC sur le recours en vasopresseurs  $\pm$  inotropes en postopératoire selon les données de quelques études prometteuses (399-401).
- 2- Déterminer si l'utilisation d'une canule artérielle fémorale comparativement à une mesure radiale pourrait éviter une surutilisation des vasopresseurs. Cela passe par l'identification précoce des patients à hauts facteurs de risque de développer le gradient radial-fémoral (46). La mesure du diamètre de l'artère radiale pourrait aider le clinicien dans son choix quant au site de pose du cathéter : fémoral ou radial (Bouchard-Deschenes et coll. Soumis pour publication). Décision qui pourrait avoir un impact sur le besoin en agents vasoactifs ainsi que sur l'utilisation des fluides périopératoires et aux SI.

- 3- Identifier les patients porteurs d'une HTP en préopératoire à l'aide de l'échocardiographie. L'utilisation d'un cathéter artériel pulmonaire chez ceux qui vont bénéficier d'une chirurgie cardiaque à haut risque (telle que la chirurgie valvulaire mitrale ou tricuspide) pourrait peut-être avoir un bénéfice sur l'utilisation des vasopresseurs  $\pm$  inotropes via le diagnostic précoce de l'IVD (402) ainsi que sur le guidage de l'utilisation des vasodilatateurs pulmonaires par voie inhalée tels que la milrinone, le NO et l'époprosténol (258, 403). Notre étude suggère que l'utilisation de ces agents est sécuritaire et n'augmente pas le risque de vasoplégie. De plus, des essais cliniques ont démontré leur utilité dans ce contexte (404, 405).

## **6.6 Conclusion**

La dépendance prolongée aux vasopresseurs après une chirurgie cardiaque reste un problème courant pouvant entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La réduction de la FEVG, de l'HTP et un bilan hydrique positif se sont avérés des facteurs de risque indépendants dans ce contexte.

Ces résultats préliminaires devront être confirmés sur un collectif de patients plus important pour confirmer nos résultats observés.

## Références bibliographiques

1. Kahli A. Chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle et ses biomarqueurs: rôle du Growth/Différentiation Factor 15 (GDF 15): études cliniques: Université de Bourgogne; 2016.
2. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. 1998. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(6):973-80.
3. Kristof AS, Magder S. 1999. Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1999;27(6):1121-7.
4. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. 1995. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1995;80(3):473-9.
5. Experiences sur le principe de la vie, notamment sur le siège de ce principe; suivies du rapport fait à la première classe de l'Institut sur celles relatives aux mouvements du cœur. Paris, France, D'Hautel, 1812 [Internet]. D'Hautel. 1812.
6. Kiel AM, Goodwill AG, Noblet JN, Barnard AL, Sassoon DJ, Tune JD. 2017. Regulation of myocardial oxygen delivery in response to graded reductions in hematocrit: role of K(+) channels. *Basic Res Cardiol.* 2017;112(6):65.
7. JH G. 1937. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of the pulmonary artery. *Arch Surg.* 1937;34:1105-1131(34:1105-1131).
8. Stammers AH. 1997. Historical aspects of cardiopulmonary bypass: from antiquity to acceptance. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11(3):266-74.
9. Abdelkader K. Chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle et ses biomarqueurs : rôle du Growth / Différentiation Factor 15 (GDF 15) : études cliniques 2016.
10. 1 PdcCe. Prcis danesthsie cardiaque 2013 07 Circulation extracorporelle 1. 2013. In: Prcis danesthsie cardiaque 2013 07 Circulation extracorporelle 1 [Internet].
11. Noly PE, Rubens FD, Ouzounian M, Quantz M, Shao-Hua W, Pelletier M, et al. 2017. Cardiac surgery training in Canada: Current state and future perspectives. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(3):998-1005.
12. Aronow WS. 2006. Heart disease and aging. *Med Clin North Am.* 2006;90(5):849-62.
13. Tremblay NA, Hardy JF, Perrault J, Carrier M. 1993. A simple classification of the risk in cardiac surgery: the first decade. *Can J Anaesth.* 1993;40(2):103-11.
14. Denault A. Intraoperative hemodynamic instability during and after separation from cardiopulmonary bypass: importance, mechanism and prevention: Université de Montréal; 2009.
15. Adib-Conquy M, Cavillon JM. 2009. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):36-47.
16. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. 2009. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(2):223-31.

17. Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, Alexiou C, Vincent C, Darzi AW, et al. 2009. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2--anti-inflammatory therapeutic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(3):384-93.
18. Evora PRB, Tenorio DF, Braile DM. 2018. Is the Cardiopulmonary Bypass Systemic Inflammatory Response Overestimated? *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2018;33(4):I-iii.
19. Pinaud F, Loufrani L, Toutain B, Lambert D, Vandekerckhove L, Henrion D, et al. 2011. In vitro protection of vascular function from oxidative stress and inflammation by pulsatility in resistance arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(5):1254-62.
20. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Achet T, Kimmoun A. 2018. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018;22(1):52.
21. Laborit H. 1952. [Progressive vasoplegia during transfusion in post-shock vasomotor disequilibrium]. *Presse Med*. 1952;60(32):692.
22. Escarras A, Aubert L, Randria H. 1965. [3 cases of splanchnic vasoplegia (Reilly syndrome) after cranial traumatism]. *Mars Med*. 1965;102(6):574-7.
23. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, et al. 2015. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(1):84-92.
24. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. 2000. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg*. 2000;15(5):347-53.
25. Sun X, Zhang L, Hill PC, Lowery R, Lee AT, Molyneaux RE, et al. 2008. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(4):820-5.
26. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Tabora DJ, Griotti JJ, et al. 2004. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(2):496-9.
27. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, Rose EA, Smith CR, Landry DW. 1997. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation*. 1997;96(9 Suppl):II-286-90.
28. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. 1998. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1998;39(5):619-23.
29. Mekontso-Dessap A, Houel R, Soustelle C, Kirsch M, Thebert D, Loisanse DY. 2001. Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(5):1428-32.
30. Levin RL DM, Bilbao J, et al. 2001. Síndrome vasoplejico en posoperatorio de Cirugía cardíaca Reducción de la mortalidad mediante el empleo de azul de metileno. *Rev Argent Cardiol*. 2001;69:524-9.
31. Chemmalakuzhy J, Costanzo MR, Meyer P, Piccione W, Kao W, Winkel E, et al. 2001. Hypotension, acidosis, and vasodilatation syndrome post-heart transplant: prognostic variables and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(10):1075-83.
32. Gomes WJ, Erlichman MR, Batista-Filho ML, Knobel M, Almeida DR, Carvalho AC, et al. 2003. Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(2):165-9.



33. Leyh RG, Kofidis T, Struber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al. 2003. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1426-31.
34. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, et al. 2004. Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(3):327-32.
35. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Kucukarslan N, et al. 2005. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1615-9.
36. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. 2006. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2006;61(10):938-42.
37. Colson PH, Bernard C, Struck J, Morgenthaler NG, Albat B, Guillon G. 2011. Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration. *Crit Care.* 2011;15(5):R255.
38. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WH, et al. 2012. Preoperative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(3):282-7.
39. Kortekaas KA, Lindeman JH, Reinders ME, Palmen M, Klautz RJ, de Groot PG, et al. 2013. Pre-existing endothelial cell activation predicts vasoplegia after mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(3):523-30.
40. Duran Bruce M, Gomar Sancho C, Holguera JC, Muliterno Espanol E. 2014. [Factors involved in the development of vasoplegia after cardiac surgery with extracorporeal circulation. A prospective observational study]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2014;61(5):246-53.
41. Tsiouris A, Wilson L, Haddadin AS, Yun JJ, Mangi AA. 2017. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(10):557-65.
42. van Vessem ME, Palmen M, Couperus LE, Mertens B, Berendsen RR, Tops LF, et al. 2017. Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(3):532-8.
43. de Waal EEC, van Zaane B, van der Schoot MM, Huisman A, Ramjankhan F, van Klei WA, et al. 2018. Vasoplegia after implantation of a continuous flow left ventricular assist device: incidence, outcomes and predictors. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):185.
44. Sacks LD, Hollander SA, Zhang Y, Ryan KR, Ford MA, Maeda K, et al. 2019. Vasoplegia after pediatric cardiac transplantation in patients supported with a continuous flow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(6):2433-40.
45. van Vessem ME, Petrus AHJ, Palmen M, Braun J, Schaliij MJ, Klautz RJM, et al. 2019. Vasoplegia After Restrictive Mitral Annuloplasty for Functional Mitral Regurgitation in Patients With Heart Failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019.
46. Bouchard-Dechene V, Couture P, Su A, Deschamps A, Lamarche Y, Desjardins G, et al. 2018. Risk Factors for Radial-to-Femoral Artery Pressure Gradient in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(2):692-8.
47. Fuda G, Denault A, Deschamps A, Bouchard D, Fortier A, Lambert J, et al. 2016. Risk Factors Involved in Central-to-Radial Arterial Pressure Gradient During Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2016;122(3):624-32.

48. Cho HJ, Lee SH, Jeong IS, Yoon NS, Ma JS, Ahn BH. 2018.Differences in perioperative femoral and radial arterial blood pressure in neonates and infants undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Jornal de pediatria*. 2018;94(1):76-81.
49. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. 2018.Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018;22(1):112.
50. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. 2018.Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018;46(4):625-34.
51. Busse LW, Barker N, Petersen C. 2020.Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care*. 2020;24(1):36.
52. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. 2018.Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174.
53. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. 2000.The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000;52(4):595-638.
54. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. 1987.Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9265-9.
55. J.Pugin. 2002.Physiopathologie du choc vasoplégique *Rev Med Suiss* 2002;-2.22468.
56. Taylor BS, Geller DA. 2000.Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock*. 2000;13(6):413-24.
57. Wei XQ, Charles IG, Smith A, Ure J, Feng GJ, Huang FP, et al. 1995.Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;375(6530):408-11.
58. Speziale G, Ruvolo G, Marino B. 1996.A role for nitric oxide in the vasoplegic syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1996;37(3):301-3.
59. Landry DW, Oliver JA. 2001.The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345(8):588-95.
60. Gkisioti S, Mentzelopoulos SD. 2011.Vasogenic shock physiology. *Open Access Emerg Med*. 2011;3:1-6.
61. Saudan P-YMP. 2002.La vasopressine dans le choc vasoplégique. *Rev Med Suisse*. 2002;2:22496.
62. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. 2001.Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120(3):989-1002.
63. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. 2002.Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30(3):497-500.
64. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr., Seo S, D'Alessandro D, et al. 1997.Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95(5):1122-5.
65. Novella S, Martinez AC, Pagan RM, Hernandez M, Garcia-Sacristan A, Gonzalez-Pinto A, et al. 2007.Plasma levels and vascular effects of vasopressin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(1):69-76.
66. Wu W, Zbuzek VK, Bellevue C. 1980.Vasopressin release during cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;79(1):83-90.

67. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. 2017. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93.
68. Elgebaly AS, Sabry M. 2012. Infusion of low-dose vasopressin improves left ventricular function during separation from cardiopulmonary bypass: a double-blind randomized study. *Ann Card Anaesth*. 2012;15(2):128-33.
69. Surks HK, Mochizuki N, Kasai Y, Georgescu SP, Tang KM, Ito M, et al. 1999. Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase I $\alpha$ . *Science*. 1999;286(5444):1583-7.
70. Keung EC, Li Q. 1991. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 1991;88(5):1772-7.
71. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. 1992. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens*. 1992;10(9):907-12.
72. Buckley JF, Singer M, Clapp LH. 2006. Role of KATP channels in sepsis. *Cardiovasc Res*. 2006;72(2):220-30.
73. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. 2003. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1696-702.
74. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. 2008. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):776-87.
75. Deschamps A, Denault A, Rochon A, Cogan J, Page P, D'Antono B. 2013. Evaluation of autonomic reserves in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(3):485-93.
76. Ranucci M, Balduini A, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S. 2009. A systematic review of biocompatible cardiopulmonary bypass circuits and clinical outcome. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(4):1311-9.
77. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. 2012. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
78. Wang SY, Stamler A, Li J, Johnson RG, Sellke FW. 1997. Decreased myogenic reactivity in skeletal muscle arterioles after hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Surg Res*. 1997;69(1):40-4.
79. Grayling M, Deakin CD. 2003. Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(2):426-7.
80. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. 2009. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*. 2009;120(17):1664-71.
81. Mavri A, Poredos P, Suran D, Gaborit B, Juhan-Vague I, Poredos P. 2011. Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. *Heart Vessels*. 2011;26(1):31-8.
82. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. 2003. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama*. 2003;289(14):1799-804.
83. Truby LK, Takeda K, Farr M, Beck J, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, et al. 2018. Incidence and Impact of On-Cardiopulmonary Bypass Vasoplegia During Heart Transplantation. *Asaio j*. 2018;64(1):43-51.

84. Klein I, Ojamaa K. 2001. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-9.
85. Chopra IJ. 1996. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? *Endocr Pract.* 1996;2(1):45-52.
86. Holland FW, 2nd, Brown PS, Jr., Weintraub BD, Clark RE. 1991. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg.* 1991;52(1):46-50.
87. Robuschi G, Medici D, Fesani F, Barboso G, Montermini M, d'Amato L, et al. 1986. Cardiopulmonary bypass: a low T4 and T3 syndrome with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Horm Res.* 1986;23(3):151-8.
88. Boelen A, Maas MA, Lowik CW, Platvoet MC, Wiersinga WM. 1996. Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: a causal role of IL-6 in the development of the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *Endocrinology.* 1996;137(12):5250-4.
89. Taggart DP, Fraser W, Gray CE, Beastall G, Shenkin A, Wheatley DJ. 1992. The effects of systemic intraoperative hypothermia on the acute-phase and endocrine response to cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;40(2):74-8.
90. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. 1995. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1522-7.
91. Martinez-Comendador J, Marcos-Vidal JM, Gualis J, Martin CE, Martin E, Otero J, et al. 2016. Subclinical Hypothyroidism Might Increase the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation after Aortic Valve Replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(5):427-33.
92. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. 2015. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015;102(11):1314-24.
93. Anand IS. 2008. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):501-11.
94. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. 2001. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(6):1189-97.
95. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. 2019. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019.
96. Hossne Junior NA, Miranda M, Monteiro MR, Branco JN, Vargas GF, Pestana JO, et al. 2015. Cardiopulmonary bypass increases the risk of vasoplegic syndrome after coronary artery bypass grafting in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(4):482-8.
97. Truby LK, Takeda K, Farr M, Beck J, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, et al. 2018. Incidence and impact of on-cardiopulmonary bypass vasoplegia during heart transplantation. *Asaio Journal.* 2018;64(1):43-51.
98. Pandya NR, Alphonso N, Tu Q, Venugopal P, Schlapbach LJ. 2018. Prolonged Postoperative Vasoplegia in Pediatric Patients on Chronic Angiotensin II Blocker Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:121.
99. Orozco Vinasco DM, Triana Schoonewolff CA, Orozco Vinasco AC. 2019. Vasoplegic syndrome in cardiac surgery: Definitions, pathophysiology, diagnostic approach and management. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2019;66(5):277-87.

100. Cheng X, Tong J, Hu Q, Chen S, Yin Y, Liu Z. 2015. Meta-analysis of the effects of preoperative renin-angiotensin system inhibitor therapy on major adverse cardiac events in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(6):958-66.
101. Travieso-Gonzalez A, Nunez-Gil JJ, Riha H, Donaire JAG, Ramakrishna H. 2019. Management of Arterial Hypertension: 2018 ACC/AHA Versus ESC Guidelines and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(12):3496-503.
102. Miceli A, Capoun R, Fino C, Narayan P, Bryan AJ, Angelini GD, et al. 2009. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1778-84.
103. Cugno M, Nussberger J, Biglioli P, Giovagnoni MG, Gardinali M, Agostoni A. 1999. Cardiopulmonary bypass increases plasma bradykinin concentrations. *Immunopharmacology*. 1999;43(2-3):145-7.
104. Oosterga M, Voors AA, Pinto YM, Buikema H, Grandjean JG, Kingma JH, et al. 2001. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VADIS Study). *The American journal of cardiology*. 2001;87(5):542-6.
105. Rosenman DJ, McDonald FS, Ebbert JO, Erwin PJ, LaBella M, Montori VM. 2008. Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *Journal of Hospital Medicine: An Official Publication of the Society of Hospital Medicine*. 2008;3(4):319-25.
106. Dominguez J, Pàmies J, Mirabet S, García-Romero E, Gonzalez-Costello J, Farrero M, et al. 2019. Incidence of vasoplegic syndrome after cardiac transplant in patients treated with sacubitril/valsartan. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(4):S276-S7.
107. Pigott D, NAGLE C, ALLMAN K, WESTABY S, EVANS R. 2000. Effect of Omitting Regular ACE Inhibitor Medication Before Cardiac Surgery on Haemodynamic Variables and Vasoactive Drug Requirements. *Survey of Anesthesiology*. 2000;44(5):261.
108. van Diepen S, Norris CM, Zheng Y, Nagendran J, Graham MM, Gaete Ortega D, et al. 2018. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker management strategies before cardiac surgery: a pilot randomized controlled registry trial. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(20):e009917.
109. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. 2014. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
110. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
111. Almufleh A, Mielniczuk LM, Zinoviev R, Moeller A, Davies RA, Stadnick E, et al. 2018. Profound Vasoplegia During Sacubitril/Valsartan Treatment After Heart Transplantation. *The Canadian journal of cardiology*. 2018;34(3):343.e5-.e7.
112. Dominguez JM, Garcia-Romero E, Pàmies J, Mirabet S, Gonzalez-Costello J, Spitaleri G, et al. 2020. Incidence of vasoplegic syndrome after cardiac transplantation in patients treated with sacubitril/valsartan. *Clin Transplant*. 2020;34(8):e13994.

113. Li JM, Hajarizadeh H, La Rosa CA, Rohrer MJ, Vander Salm TJ, Cutler BS. 1996. Heparin and protamine stimulate the production of nitric oxide. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1996;37(5):445-52.
114. Minami M, Yokokawa K, Kohno M, Ikeda M, Horio T, Kano H, et al. 1995. Promotion of nitric oxide formation by heparin in cultured aortic endothelial cells from spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22 Suppl 1:S146-7.
115. Omar S, Zedan A, Nugent K. 2015. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):80-8.
116. Xu J, Long C, Qi R, Xie L, Shi S, Zhang Y. 2002. [Study of mechanism of vasoplegic syndrome for open heart surgery]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002;82(2):127-30.
117. Cho JW, Lee CH, Jang JS, Kwon OC, Roh WS, Kim JE. 2013. Moderate and deep hypothermia produces hyporesponsiveness to phenylephrine in isolated rat aorta. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;46(6):402-12.
118. Levy JH, Tanaka KA. 2003. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):S715-20.
119. Shanmugam G. 2005. Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(5):705-10.
120. Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, et al. 2003. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1068-74.
121. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. 2015. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):83-99.
122. Back M, Pizarro R, Clavel MA. 2017. Biomarkers in Mitral Regurgitation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(3):334-41.
123. Wittwer ED, Lynch JJ, Oliver WC, Jr., Dearani JA, Burkhart HM, Mauermann WJ. 2014. The incidence of vasoplegia in adult patients with right-sided congenital heart defects undergoing cardiac surgery and the correlation with serum vasopressin concentrations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):625-30.
124. Saner F, Heuer M, Meyer M, Canbay A, Sotiropoulos G, Radtke A, et al. 2009. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure. *European journal of medical research*. 2009;14(12):541-6.
125. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Dimbil SJ, Perry PA, Patel JK, et al. 2018. Characterizing predictors and severity of vasoplegia syndrome after heart transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;105(3):770-7.
126. Denny JT, Burr AT, Balzer F, Tse JT, Denny JE, Chyu D. 2015. Methylene blue treatment for cytokine release syndrome-associated vasoplegia following a renal transplant with rATG infusion: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2015;9(5):1915-20.
127. Fischer GW, Bengtsson Y, Scarola S, Cohen E. 2010. Methylene blue for vasopressor-resistant vasoplegia syndrome during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(3):463-6.
128. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Dimbil SJ, Perry PA, Patel JK, et al. 2018. Characterizing Predictors and Severity of Vasoplegia Syndrome After Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(3):770-7.

129. Shanmugam G. 2005. Vasoplegic syndrome—the role of methylene blue. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;28(5):705-10.
130. Fischer GW, Levin MA. 2010. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(2):140-4.
131. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachiery JL, et al. 1996. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(2):469-77.
132. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, et al. 1995. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):li191-5.
133. Goldstein DJ, Moazami N, Seldomridge JA, Laio H, Ashton RC, Jr., Naka Y, et al. 1997. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(4):971-4.
134. Liu H, Yu L, Yang L, Green MS. 2017. Vasoplegic syndrome: An update on perioperative considerations. *J Clin Anesth*. 2017;40:63-71.
135. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. 1999. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 1999;116(5):1233-9.
136. Alfirevic A, Xu M, Johnston D, Figueroa P, Koch CG. 2011. Transfusion increases the risk for vasoplegia after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(3):812-9.
137. Alving BM, Hojima Y, Pisano JJ, Mason BL, Buckingham RE, Jr., Mozen MM, et al. 1978. Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction. *N Engl J Med*. 1978;299(2):66-70.
138. Van Rosevelt RF, Bakker JC, Sinclair DM, Damen J, Van Mourik JA. 1982. Bradykinin-mediated hypotension after infusion of plasma-protein fraction. *J Lab Clin Med*. 1982;100(2):288-95.
139. Bougle A, Allain PA, Favard S, Ait Hamou N, Carillion A, Leprince P, et al. 2018. Postoperative serum levels of Endocan are associated with the duration of norepinephrine support after coronary artery bypass surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(6):565-70.
140. Perrotti A, Chenevier-Gobeaux C, Ecartot F, Bardonnnet K, Barrucand B, Flicoteaux G, et al. 2018. Is Endocan a Diagnostic Marker for Pneumonia After Cardiac Surgery? The ENDOLUNG Study. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):535-41.
141. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Ibrahim Z, Guillen JC, Gil JM, et al. 2006. Role of endogenous adenosine as a predictive marker of vasoplegia during cardiopulmonary bypass and postoperative severe systemic inflammatory response. *Crit Care Med*. 2006;34(3):640-5.
142. Davis JD, Kovar AJ. 2020. The Cardiovascular Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(1):35-8.
143. Denault AY, Tardif JC, Mazer CD, Lambert J, Investigators B. 2012. Difficult and complex separation from cardiopulmonary bypass in high-risk cardiac surgical patients: a multicenter study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(4):608-16.
144. Licker M, Diaper J, Cartier V, Ellenberger C, Cikirikcioglu M, Kalangos A, et al. 2012. Clinical review: management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2012;15(3):206-23.
145. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. 2016. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(1):14-23.

146. Duncan AE, Kartashov A, Robinson S, Randall D, Zhang K, Luber J, et al. 2020. Risk Factors, Resource Utilization, and Cost of Postoperative Low Cardiac Output Syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020.
147. Rimachi R, Bruzzi de Carvahlo F, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vincent JL, De Backer D. 2012. Lactate/pyruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(3):427-32.
148. Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez W, Bautista-Rincon DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. 2015. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):796-805.
149. Marik P, Bellomo R, Demla V. 2013. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA Critical Care*. 2013;1(1):3.
150. Vincent J-L, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute J-P, Kahn RJ. 1983. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Critical care medicine*. 1983;11(6):449-51.
151. Falk JL, Rackow EC, Leavy J, Astiz ME, Weil MH. 1985. Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. *Acute Care*. 1985;11(3-4):212-5.
152. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. 1993. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma*. 1993;35(4):584-8; discussion 8-9.
153. Ousmane M, Lebuffe G, Vallet B. 2003. Utilisation de la SvO<sub>2</sub>. *Réanimation*. 2003;12(2):109-16.
154. Arias J, Levy B, De Backer D. 2019. Fifty Years of Management of Vasodilatory Shock. *Int Anesthesiol Clin*. 2019;57(2):31-47.
155. Vallée F, Mateo J, Vallet B, Payen D. 2011. Gradients de PCO<sub>2</sub> : un reflet fiable de la perfusion macroet microcirculatoire. *Réanimation*. 2011;20(2):87-94.
156. Baba T, Goto T, Yoshitake A, Shibata Y. 1997. Radial artery diameter decreases with increased femoral to radial arterial pressure gradient during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1997;85(2):252-8.
157. Pradeep A, Rajagopalam S, Kolli H, Patel N, Venuto R, Lohr J, et al. 2010. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia*. 2010;2(4):287.
158. Smith BB, Mauermann WJ, Yalamuri SM, Frank RD, Gurrieri C, Arghami A, et al. 2020. Intraoperative fluid balance and perioperative outcomes following aortic valve surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020.
159. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. 2000. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):134-8.
160. Jozwiak M, Teboul J-L, Monnet X, Richard C. 2013. Intra-abdominal pressure and cardiovascular system in the intensive care unit patient. *REANIMATION*. 2013;22(2):137-45.
161. Monnet X, Marik P, Teboul J-L. 2016. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2016;42(12):1935-47.
162. Guarracino F, Ferro B, Forfori F, Bertini P, Magliacano L, Pinsky MR. 2014. Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients. *Critical care*. 2014;18(6):647.
163. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M. 2011. Pulse pressure variation: where are we today? *Journal of clinical monitoring and computing*. 2011;25(1):45-56.



164. Minokadeh A, Pinsky MR. 2016. Postoperative hemodynamic instability and monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):393-400.
165. Denault A, Ali MS, Couture EJ, Beaubien-Souligny W, Bouabdallaoui N, Brassard P, et al. 2019. A practical approach to cerebro-somatic near-infrared spectroscopy and whole-body ultrasound. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2019;33:S11-S37.
166. Vincent JL, Nielsen ND, Shapiro NI, Gerbasi ME, Grossman A, Doroff R, et al. 2018. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):107.
167. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. 2014. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care*. 2014;18(5):532.
168. Pinsky MR. 2007. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*. 2007;132(6):2020-9.
169. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. 2014. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1583-93.
170. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. 2020. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;323(10):938-49.
171. Hori D, Nomura Y, Ono M, Joshi B, Mandal K, Cameron D, et al. 2017. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(5):1590-8.e2.
172. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. 1987. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg*. 1987;66(9):825-32.
173. Elmi-Sarabi M, Denault AY. 2017. In Response. *Anesth Analg*. 2017;125(6):2167-8.
174. Denault AY, Brassard P, Jacquet-Lagrèze M, Halwagi AE. 2018. Targeting optimal blood pressure monitoring: what's next? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 26):S3281-s5.
175. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, et al. 2016. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:Cd003709.
176. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. 2007. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):715-23.
177. Anderson WP, Korner PI, Selig SE. 1981. Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *J Physiol*. 1981;321:21-30.
178. Beurton A, Ducrocq N, Auchet T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, et al. 2016. Beneficial Effects of Norepinephrine Alone on Cardiovascular Function and Tissue Oxygenation in a Pig Model of Cardiogenic Shock. *Shock*. 2016;46(2):214-8.
179. De Backer D, Pinsky M. 2018. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? *Br J Anaesth*. 2018;120(3):421-4.
180. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. 2018. Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(8):1334-56.
181. Totaro RJ, Raper RF. 1997. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1997;25(10):1693-9.

182. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. 2003. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003;123(5):1361-6.
183. LE L, AG G, Benet L, Kroetz D, Sheiner L, Ross E, et al. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 1996.
184. Smith CE, Higgins TL, Kraenzler EJ, Starr NJ, Coyle JP, Licina MG, et al. 1990. Alpha-adrenergic agonist drugs, left ventricular function, and emergency from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth*. 1990;4(6):681-6.
185. Morelli A, Lange M, Ertmer C, Dünser M, Rehberg S, Bachetoni A, et al. 2008. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. *Shock*. 2008;29(4):446-51.
186. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. 2017. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *Jama*. 2017;317(14):1433-42.
187. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J. 2002. Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock*. 2002;18(1):8-13.
188. Salaria V, Mehta NJ, Abdul-Aziz S, Mohiuddin SM, Khan IA. 2005. Role of postoperative vasopressor use in occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):247-9.
189. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. 2012. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis\*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725-30.
190. Levy B, Dusang B, Annane D, Gibot S, Bollaert PE. 2005. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2172-7.
191. Chamberlain JH, Pepper JR, Yates AK. 1980. Dobutamine, isoprenaline and dopamine in patients after open heart surgery. *Intensive Care Med*. 1980;7(1):5-10.
192. Sato Y, Matsuzawa H, Eguchi S. 1982. Comparative study of effects of adrenaline, dobutamine and dopamine on systemic hemodynamics and renal blood flow in patients following open heart surgery. *Jpn Circ J*. 1982;46(10):1059-72.
193. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. 2005. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Annals of internal medicine*. 2005;142(7):510-24.
194. Lauschke A, Teichgräber U, Frei U, Eckardt K-U. 2006. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney international*. 2006;69(9):1669-74.
195. Freyschuss U, Hjendahl P, Juhlin-Dannfelt A, Linde B. 1986. Cardiovascular and metabolic responses to low dose adrenaline infusion: an invasive study in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1986;70(2):199-206.
196. Di Giantomasso D, Bellomo R, May CN. 2005. The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive care medicine*. 2005;31(3):454-62.
197. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. 2008. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2226-34.

198. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. 2007. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9588):676-84.
199. Masetti P, Murphy SF, Kouchoukos NT. 2002. Vasopressin therapy for vasoplegic syndrome following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 2002;17(6):485-9.
200. Morales DL, Garrido MJ, Madigan JD, Helman DN, Faber J, Williams MR, et al. 2003. A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(3):926-30.
201. Papadopoulos G, Sintou E, Siminelakis S, Koletsis E, Baikoussis NG, Apostolakis E. 2010. Perioperative infusion of low-dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A double-blind randomized study. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:17.
202. Dunser MW, Bouvet O, Knotzer H, Arulkumaran N, Hajjar LA, Ulmer H, et al. 2018. Vasopressin in Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(5):2225-32.
203. Russell JA, Wellman H, Walley KR. 2018. Vasopressin versus norepinephrine in septic shock: a propensity score matched efficiency retrospective cohort study in the VASST coordinating center hospital. *J Intensive Care*. 2018;6:73.
204. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. 2016. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(5):509-18.
205. Lehot J-J, editor Syndrome vasoplegique après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*; 2012: Elsevier.
206. Eyraud D, Brabant S, Nathalie D, Fleron MH, Gilles G, Bertrand M, et al. 1999. Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. *Anesth Analg*. 1999;88(5):980-4.
207. Noto A, Lentini S, Versaci A, Giardina M, Risitano DC, Messina R, et al. 2009. A retrospective analysis of terlipressin in bolus for the management of refractory vasoplegic hypotension after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(4):588-92.
208. Kunstyr J, Lincova D, Mourad M, Lips M, Cermak T, Kotulak T, et al. 2008. A retrospective analysis of Terlipressin infusion in patients with refractory hypotension after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49(3):381-7.
209. Karaaslan P, Sevmis S. 2019. Effect of terlipressin infusion therapy on recipient's hepatic and renal functions in living donor liver transplantations: Experience from a tertiary hospital. *Nigerian journal of clinical practice*. 2019;22(2):265-9.
210. Mukhtar A, Salah M, Aboulfetouh F, Obayah G, Samy M, Hassanien A, et al. 2011. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: Effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1329-34.
211. Abdelaziz MM, Abdelhamid HM. 2019. Terlipressin versus norepinephrine to prevent milrinone-induced systemic vascular hypotension in cardiac surgery patient with pulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(2):136-42.
212. He X, Su F, Taccone FS, Laporte R, Kjolbye AL, Zhang J, et al. 2016. A Selective V(1A) Receptor Agonist, Selepressin, Is Superior to Arginine Vasopressin and to Norepinephrine in Ovine Septic Shock. *Crit Care Med*. 2016;44(1):23-31.

213. Russell JA, Vincent JL, Kjolbye AL, Olsson H, Blemings A, Spapen H, et al. 2017. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care*. 2017;21(1):213.
214. Rodriguez R, Cucci M, Kane S, Fernandez E, Benken S. 2018. Novel Vasopressors in the Treatment of Vasodilatory Shock: A Systematic Review of Angiotensin II, Selepressin, and Terlipressin. *J Intensive Care Med*. 2018;885066618818460.
215. Goodman LS. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: McGraw-Hill New York; 1996.
216. Bennett SR, McKeown J, Drew P, Griffin S. 2001. Angiotensin in cardiac surgery: efficacy in patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(5):587-92.
217. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. 2017. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017;377(5):419-30.
218. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. 2004. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(1):21-30.
219. Kwok ES, Howes D. 2006. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *Journal of intensive care medicine*. 2006;21(6):359-63.
220. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. 2018. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*. 2018;44(6):925-8.
221. Woehlck HJ, Boettcher BT, Lauer KK, Cronin DC, Hong JC, Zimmerman MA, et al. 2016. Hydroxocobalamin for Vasoplegic Syndrome in Liver Transplantation: Restoration of Blood Pressure Without Vasospasm. *A A Case Rep*. 2016;7(12):247-50.
222. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. 2018. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation*. 2018;137(19):2016-28.
223. Shah PR, Reynolds PS, Pal N, Tang D, McCarthy H, Spiess BD. 2018. Hydroxocobalamin for the treatment of cardiac surgery-associated vasoplegia: a case series. *Can J Anaesth*. 2018;65(5):560-8.
224. Roderique JD, VanDyck K, Holman B, Tang D, Chui B, Spiess BD. 2014. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1785-6.
225. Zundel MT, Feih JT, Rinka JRG, Boettcher BT, Freed JK, Kaiser M, et al. 2018. Hydroxocobalamin With or Without Methylene Blue May Improve Fluid Balance in Critically Ill Patients With Vasoplegic Syndrome After Cardiac Surgery: A Report of Two Cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):452-7.
226. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. 2015. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care*. 2015;19:418.
227. Berger MM, Oudemans-van Straaten HM. 2015. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(2):193-201.
228. Rodemeister S, Duquesne M, Adolph M, Nohr D, Biesalski HK, Unertl K. 2014. Massive and long-lasting decrease in vitamin C plasma levels as a consequence of extracorporeal circulation. *Nutrition*. 2014;30(6):673-8.

229. Yanase F, Bitker L, Hessels L, Osawa E, Naorungroj T, Cutuli SL, et al. 2020. A pilot, double-blind, randomized, controlled trial of high-dose intravenous vitamin c for vasoplegia after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020;34(2):409-16.
230. Radomski M, Palmer R, Moncada S. 1990. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(24):10043-7.
231. Dillon P, Root-Bernstein R, Lieder C. 2004. Antioxidant-independent ascorbate enhancement of catecholamine-induced contractions of vascular smooth muscle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004;286(6):H2353-H60.
232. Asimakopoulos G. 2001. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*. 2001;16(5):353-60.
233. Mazine A, Bouhout I, Saydy N, Stevens LM, Gagne-Loranger M, Eynden FV, et al. 2018. Relative Adrenal Insufficiency Is Associated With Prolonged Postoperative Hemodynamic Instability. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):702-7.
234. Crawford JH, Hull MS, Borasino S, Steenwyk BL, Hock KM, Wall K, et al. 2017. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(1):77-84.
235. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. 2015. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1243-53.
236. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, et al. 2012. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Jama*. 2012;308(17):1761-7.
237. Litwak JJ, Cho N, Nguyen HB, Moussavi K, Bushell T. 2019. Vitamin C, hydrocortisone, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective analysis of real-world application. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(4):478.
238. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. 2020. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;323(5):423-31.
239. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. 2000. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):2082-6.
240. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, et al. 2013. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):455-60.
241. Kumbhani DJ, Healey NA, Birjiniuk V, Crittenden MD, Treanor PR, Al-Tabbaa AK, et al. 2004. Intraoperative regional myocardial acidosis predicts the need for inotropic support in cardiac surgery. *Am J Surg*. 2004;188(5):474-80.
242. FINK RUBIN J. Value and determinants of the mean systemic filling pressure in critically ill patients 2016.
243. Pang CC, Tabrizchi R. 1986. The effects of noradrenaline, B-HT 920, methoxamine, angiotensin II and vasopressin on mean circulatory filling pressure in conscious rats. *Br J Pharmacol*. 1986;89(2):389-94.

244. Viaro F, Dalio MB, Evora PR. 2002. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated: should methylene blue be the treatment of choice? *Chest*. 2002;122(3):1061-6.
245. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 2016. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
246. Kaw R, Hernandez AV, Pasupuleti V, Deshpande A, Nagarajan V, Bueno H, et al. 2016. Effect of diastolic dysfunction on postoperative outcomes after cardiovascular surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(4):1142-53.
247. Denault AY, Couture P, Buithieu J, Haddad F, Carrier M, Babin D, et al. 2006. Left and right ventricular diastolic dysfunction as predictors of difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006;53(10):1020-9.
248. Ahmed I, House CM, Nelson WB. 2009. Predictors of inotrope use in patients undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB). *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:24.
249. Royster RL, Butterworth JF, Prough DS, Johnston WE, Thomas JL, Hogan PE, et al. 1991. Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*. 1991;72(6):729-36.
250. Merello L, Riesle E, Albuquerque J, Torres H, Aránguiz-Santander E, Pedemonte O, et al. 2008. Risk scores do not predict high mortality after coronary artery bypass surgery in the presence of diastolic dysfunction. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(4):1247-55.
251. Vaskelyte J, Stokute N, Kinduris S, Ereminiene E. 2001. Coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction: predictive significance of left ventricular diastolic filling pattern. *European Journal of Echocardiography*. 2001;2(1):62-7.
252. Beaubien-Souligny W, Brand FZA, Lenoir M, Amsallem M, Haddad F, Denault AY. 2019. Assessment of Left Ventricular Diastolic Function by Transesophageal Echocardiography Before Cardiopulmonary Bypass: Clinical Implications of a Restrictive Profile. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(9):2394-401.
253. Pinzani A, Pinzani V, Ninet J, Milon H, Delahaye J. 1993. Pre- and postoperative right cardiac insufficiency in patients with mitral or mitral-aortic valve diseases. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1993;86(1):27-34.
254. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Dapper F, Hempelmann G. 1992. Right ventricular function in patients with aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1992;6(3):287-91.
255. Maslow AD, Regan MM, Panzica P, Heindel S, Mashikian J, Comunale ME. 2002. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(6):1507-18.
256. Denault AY, Chaput M, Couture P, Hébert Y, Haddad F, Tardif J-C. 2006. Dynamic right ventricular outflow tract obstruction in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;132(1):43-9.
257. Kaul T, Fields B. 2000. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovascular Surgery*. 2000;8(1):1-9.

258. Denault AY, Bussieres JS, Arellano R, Finegan B, Gavra P, Haddad F, et al. 2016. A multicentre randomized-controlled trial of inhaled milrinone in high-risk cardiac surgical patients. *Can J Anaesth*. 2016;63(10):1140-53.
259. Haddad F, Fisher P, Pham M, Berry G, Weisshaar D, Kuppahally S, et al. 2009. Right ventricular dysfunction predicts poor outcome following hemodynamically compromising rejection. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2009;28(4):312-9.
260. Lazăr O. Right Ventricular Dysfunction in Cardiac Surgery. *Right Heart Pathology*: Springer; 2018. p. 847-67.
261. Schuurin MJ, van Gulik EC, Koolbergen DR, Hazekamp MG, Lagrand WK, Backx AP, et al. 2013. Determinants of clinical right ventricular failure after congenital heart surgery in adults. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4):723-7.
262. Estrada VHN, Franco DLM, Moreno AAV, Gambasica JAR, Nunez CCC. 2016. Postoperative right ventricular failure in cardiac surgery. *Cardiology Research*. 2016;7(6):185.
263. Pye MP, Pringle SD, Cobbe SM. 1991. Reference values and reproducibility of Doppler echocardiography in the assessment of the tricuspid valve and right ventricular diastolic function in normal subjects. *The American journal of cardiology*. 1991;67(4):269-73.
264. Costachescu T, Denault A, Guimond J-G, Couture P, Carignan S, Sheridan P, et al. 2002. The hemodynamically unstable patient in the intensive care unit: hemodynamic vs. transesophageal echocardiographic monitoring. *Critical care medicine*. 2002;30(6):1214-23.
265. Carricart M, Denault AY, Couture P, Limoges P, Babin D, Levesque S, et al. 2005. Incidence and significance of abnormal hepatic venous Doppler flow velocities before cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2005;19(6):751-8.
266. Rochon AG, L'Allier PL, Denault AY. 2009. Always consider left ventricular outflow tract obstruction in hemodynamically unstable patients. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2009;56(12):962.
267. Maslow AD, Regan MM, Haering JM, Johnson RG, Levine RA. 1999. Echocardiographic predictors of left ventricular outflow tract obstruction and systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve reconstruction for myxomatous valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):2096-104.
268. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. 2000. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1344-54.
269. Bartunek J, Sys SU, Rodrigues AC, Van Schuerbeeck E, Mortier L, de Bruyne B. 1996. Abnormal systolic intraventricular flow velocities after valve replacement for aortic stenosis: mechanisms, predictive factors, and prognostic significance. *Circulation*. 1996;93(4):712-9.
270. Denault AY, Couture P, Vegas A, Buithieu J, Tardif J-C. *Transesophageal echocardiography multimedia manual: a perioperative transdisciplinary approach*: CRC Press; 2016.
271. Jebara V, Mihaileanu S, Acar C, Brizard C, Grare P, Latremouille C, et al. 1993. Left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve repair. Results of the sliding leaflet technique. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 2):1130-4.
272. Hache M, Denault AY, Belisle S, Couture P, Babin D, Tetrault F, et al. 2001. Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) is an effective addition to the treatment of pulmonary hypertension and hypoxia in the operating room and intensive care unit. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2001;48(9):924.

273. Lee K, Stewart W, Lever H, Underwood P, Cosgrove D. 1993. Mechanism of outflow tract obstruction causing failed mitral valve repair. Anterior displacement of leaflet coaptation. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 2):II24-9.
274. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Schiller NB, Cohen NH, Foster E. 1995. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(1):152-8.
275. Basaria S, Denktas AE, Ghani M, Thandroyen F. 1999. Ventricular septal defect patch causing right ventricular inflow tract obstruction. *Circulation*. 1999;100(2):e12-e3.
276. Tardif J-C, Taylor K, Pandian NG, Schwartz S, Rastegar H. 1994. Right ventricular outflow tract and pulmonary artery obstruction by postoperative mediastinal hematoma: delineation by multiplane transesophageal echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1994;7(4):400-4.
277. Therrien J. 2001. Recommendations for the management of adults with congenital heart disease. *Canad J Cardiol*. 2001;17:1135-58.
278. Martineau A, Arcand G, Couture P, Babin D, Perreault LP, Denault A. 2003. Transesophageal echocardiographic diagnosis of carbon dioxide embolism during minimally invasive saphenous vein harvesting and treatment with inhaled epoprostenol. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96(4):962-4.
279. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. 1996. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest*. 1996;109(5):1215-21.
280. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. 2007. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensive care medicine*. 2007;33(6):951-62.
281. Sadeghi M, Kiani A, Sheikhy K, Taghavi K, Farrokhpour M, Abedini A. 2019. Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(7):1097-102.
282. Hamilton W, Dow P. 1938. An experimental study of the standing waves in the pulse propagated through the aorta. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1938;125(1):48-59.
283. Stern DH, Gerson JJ, Allen FB, Parker FB. 1985. Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass? *Anesthesiology*. 1985;62(5):557-61.
284. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, et al. 2018. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(19):e009961.
285. Mailhot T, Cossette S, Lambert J, Beaubien-Souligny W, Cournoyer A, O'Meara E, et al. 2018. Delirium After Cardiac Surgery and Cumulative Fluid Balance: A Case-Control Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018.
286. Rashid MK, Sahami N, Singh K, Winter J, Sheth T, Jolly SS. 2019. Ultrasound Guidance in Femoral Artery Catheterization: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Invasive Cardiol*. 2019;31(7):E192-E8.
287. Ida M, Kimoto K, Iwata M, Nakayama K, Kamiya T, Kuzumoto N, et al. 2014. Retrospective evaluation of predictors and frequency of hypotension in hypertensive patients after induction of general anesthesia. *Masui The Japanese journal of anesthesiology*. 2014;63(6):614-8.



288. Robinson B, Ebert T, O'Brien T, Colincó M, Muzi M. 1997. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology*. 1997;86(1):64-72.
289. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. 2005. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2005;101(3):622-8, table of contents.
290. Wesselink EM, Kappen TH, van Klei WA, Dieleman JM, van Dijk D, Slooter AJC. 2015. Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery†. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(3):427-33.
291. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KG, et al. 2009. Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2009;111(6):1217-26.
292. Jor O, Maca J, Koutna J, Gemrotova M, Vymazal T, Litschmannova M, et al. 2018. Hypotension after induction of general anesthesia: occurrence, risk factors, and therapy. A prospective multicentre observational study. *J Anesth*. 2018;32(5):673-80.
293. Hesse S, Kreuzer M, Hight D, Gaskell A, Devari P, Singh D, et al. 2019. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanaesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *British journal of anaesthesia*. 2019;122(5):622-34.
294. Leslie K, Short TG. 2016. Anesthetic depth and long-term survival: an update. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2016;63(2):233-40.
295. Bennett C, Voss LJ, Barnard JP, Sleight JW. 2009. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science. *Anesth Analg*. 2009;109(2):539-50.
296. Lehmann A, Schmidt M, Zeitler C, Kiessling AH, Isgro F, Boldt J. 2007. Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(9):751-60.
297. Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Goepfert MS. 2015. Relationship between Sevoflurane Plasma Concentration, Clinical Variables and Bispectral Index Values during Cardiopulmonary Bypass. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134097.
298. Sponholz C, Schuwirth C, Koenig L, Hoyer H, Coldewey SM, Schelenz C, et al. 2019. Intraoperative reduction of vasopressors using processed electroencephalographic monitoring in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2019.
299. Stiller B, Sonntag J, Dahnert I, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Fischer T, et al. 2001. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):193-200.
300. Schumacher J, Eichler W, Heringlake M, Sievers HH, Klotz KF. 2004. Intercompartmental fluid volume shifts during cardiopulmonary bypass measured by A-mode ultrasonography. *Perfusion*. 2004;19(5):277-81.
301. Olthof CG, Jansen PG, de Vries JP, Kouw PM, Eijssman L, de Lange JJ, et al. 1995. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(4):508-12.

302. von Spiegel T, Giannaris S, Wietasch GJ, Schroeder S, Buhre W, Schorn B, et al. 2002. Effects of dexamethasone on intravascular and extravascular fluid balance in patients undergoing coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;96(4):827-34.
303. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. 2010. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):107-15.
304. Gunusen I, Karaman S, Ertugrul V, Firat V. 2010. Effects of fluid preload (crystalloid or colloid) compared with crystalloid co-load plus ephedrine infusion on hypotension and neonatal outcome during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Anaesthesia and intensive care*. 2010;38(3):647-53.
305. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL. 2011. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med*. 2011;39(4):689-94.
306. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, et al. 2012. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3146-53.
307. Lang RE, Tholken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. 1985. Atrial natriuretic factor--a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*. 1985;314(6008):264-6.
308. Kamp-Jensen M, Olesen KL, Bach V, Schutten HJ, Engquist A. 1990. Changes in serum electrolyte and atrial natriuretic peptide concentrations, acid-base and haemodynamic status after rapid infusion of isotonic saline and Ringer lactate solution in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 1990;64(5):606-10.
309. Curry FR. 2005. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1458-61.
310. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, et al. 2005. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1993-9.
311. Starling EH. 1896. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *The Journal of physiology*. 1896;19(4):312-26.
312. Levick J. 2004. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *The Journal of physiology*. 2004;557(Pt 3):704.
313. Rehm M, Zahler S, Lotsch M, Welsch U, Conzen P, Jacob M, et al. 2004. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1211-23.
314. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. 2007. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116(17):1896-906.
315. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M, et al. 2011. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(6):1111-21.
316. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. 2014. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014;18(5):538.

317. Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, Lamarche Y, Liskowski M, Bouchard J, et al. 2018. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):1780-7.
318. Ding X, Cheng Z, Qian Q. 2017. Intravenous Fluids and Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):163-72.
319. Desai KV, Laine GA, Stewart RH, Cox CS, Jr., Quick CM, Allen SJ, et al. 2008. Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: effects of acute and chronic myocardial edema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(6):H2428-34.
320. Ganda A, Onat D, Demmer RT, Wan E, Vittorio TJ, Sabbah HN, et al. 2010. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Current heart failure reports.* 2010;7(2):66-74.
321. Reintam Blaser A, Regli A, De Keulenaer B, Kimball EJ, Starkopf L, Davis WA, et al. 2019. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Study (IROI Study). *Crit Care Med.* 2019;47(4):535-42.
322. Harrell BR, Miller S. 2017. Abdominal Compartment Syndrome as a Complication of Fluid Resuscitation. *The Nursing clinics of North America.* 2017;52(2):331-8.
323. Vigneau C, Haymann JP, Khoury N, Sraer JD, Rondeau E. 2002. An unusual evolution of the systemic capillary leak syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):492-4.
324. Vidal MG, Ruiz Weisser J, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, et al. 2008. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1823-31.
325. Crystal GJ, Salem MR. 1991. Myocardial and systemic hemodynamics during isovolemic hemodilution alone and combined with nitroprusside-induced controlled hypotension. *Anesth Analg.* 1991;72(2):227-37.
326. Fahim M, Singh M. 1992. Hemodynamic responses during acute normovolemic hemodilution in anesthetized dogs. *The Japanese journal of physiology.* 1992;42(5):753-63.
327. Murray JF, Escobar E, Rapaport E. 1969. Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia. *Am J Physiol.* 1969;216(3):638-42.
328. Talwar A, Hussain ME, Fahim M. 1995. Hemodilution-induced inhibition of cardiovascular responses to some vasoactive agents in anesthetized cats. *The Japanese journal of physiology.* 1995;45(3):423-36.
329. Doss DN, Estafanous FG, Ferrario CM, Brum JM, Murray PA. 1995. Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. *Anesthesia & Analgesia.* 1995;81(1):30-4.
330. Panés J, Casadevall M, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJ, Terés J. 1992. Effects of acute normovolemic anemia on gastric mucosal blood flow in rats: role of nitric oxide. *Gastroenterology.* 1992;103(2):407-13.
331. Kiel AM, Goodwill AG, Noblet JN, Barnard AL, Sassoon DJ, Tune JD. 2017. Regulation of myocardial oxygen delivery in response to graded reductions in hematocrit: role of K<sup>+</sup> channels. *Basic research in cardiology.* 2017;112(6):65.
332. Denault A, Deschamps A, Tardif JC, Lambert J, Perrault L. 2010. Pulmonary hypertension in cardiac surgery. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(1):1-14.
333. Couture EJ, Provencher S, Denault AY. 2018. Management of severe pulmonary hypertensive disease for surgical and nonsurgical procedures. *International anesthesiology clinics.* 2018;56(4):e28-e55.

334. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. 2013. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Supplement):D42-D50.
335. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2009;30(20):2493-537.
336. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. 2013. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Supplement):D34-D41.
337. Le Pavec J, Humbert M. 2009. Idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Hypertension*. 2009;236:151-9.
338. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, et al. 2012. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart*. 2012;98(24):1805-11.
339. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. 2005. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189-94.
340. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. 2017. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *European Respiratory Journal*. 2017;49(2).
341. Turnan KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. 1992. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery: a model for preoperative risk assessment. *Chest*. 1992;102(1):36-44.
342. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. 2001. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(4):923-31.
343. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, et al. 1999. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;67(3):731-5.
344. Forrest P. 2009. Anaesthesia and right ventricular failure. *Anaesthesia and intensive care*. 2009;37(3):370-85.
345. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. 2010. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical Care*. 2010;14(5):R169.
346. Subramaniam K, Yared J-P, editors. *Management of pulmonary hypertension in the operating room*. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia; 2007: Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
347. Lamarche Y, Malo O, Thorin E, Denault A, Carrier M, Roy J, et al. 2005. Inhaled but not intravenous milrinone prevents pulmonary endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;130(1):83-92.

348. Nguyen AQ, Denault AY, Theoret Y, Perrault LP, Varin F. 2020. Inhaled milrinone in cardiac surgical patients: a pilot randomized controlled trial of jet vs. mesh nebulization. *Sci Rep.* 2020;10(1):2069.
349. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Guynn TP, Ivankovich AD. 1995. Effects of phenylephrine or volume loading on right ventricular function in patients undergoing myocardial revascularization. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(1):2-8.
350. Eljaiek R, Cavayas YA, Rodrigue E, Desjardins G, Lamarche Y, Toupin F, et al. 2019. High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2019;122(2):206-14.
351. Beaubien-Souligny W, Bouchard J, Desjardins G, Lamarche Y, Liskowski M, Robillard P, et al. 2017. Extracardiac Signs of Fluid Overload in the Critically Ill Cardiac Patient: A Focused Evaluation Using Bedside Ultrasound. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):88-100.
352. Denault AY, Couture P, Beaulieu Y, Haddad F, Deschamps A, Nozza A, et al. 2015. Right Ventricular Depression After Cardiopulmonary Bypass for Valvular Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(4):836-44.
353. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. 1992. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment. *Chest.* 1992;102(1):36-44.
354. Borde DP, Asegaonkar B, Khade S, Puranik M, George A, Joshi S. 2018. Impact of preoperative pulmonary arterial hypertension on early and late outcomes in patients undergoing valve surgery for rheumatic heart disease. *Indian J Anaesth.* 2018;62(12):963-71.
355. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. 2002. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2002;121(4):1269-77.
356. De Souza AC, Spyt TJ. 1993. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(2):397-8.
357. Royston D. 1997. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11(3):341-54.
358. Denault AY, Pearl RG, Michler RE, Rao V, Tsui SS, Seitelberger R, et al. 2013. Tezosentan and right ventricular failure in patients with pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: the TACTICS trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1212-7.
359. Fortier S, DeMaria RG, Lamarche Y, Malo O, Denault A, Desjardins F, et al. 2004. Inhaled prostacyclin reduces cardiopulmonary bypass-induced pulmonary endothelial dysfunction via increased cyclic adenosine monophosphate levels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(1):109-16.
360. Lamarche Y, Perrault LP, Maltais S, Tetreault K, Lambert J, Denault AY. 2007. Preliminary experience with inhaled milrinone in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1081-7.
361. Pasero D, Rana NK, Bonato R, Ribezzo M, Ivaldi F, Ricci D, et al. 2013. Inhaled nitric oxide versus sodium nitroprusside for preoperative evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Transplant Proc.* 2013;45(7):2746-9.
362. Denault AY, Beaubien-Souligny W, Elmi-Sarabi M, Eljaiek R, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. 2017. Clinical Significance of Portal Hypertension Diagnosed With Bedside Ultrasound After Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2017;124(4):1109-15.

363. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. 2014. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(2):131-8.
364. Gambardella I, Gaudino M, Ronco C, Lau C, Ivascu N, Girardi LN. 2016. Congestive kidney failure in cardiac surgery: the relationship between central venous pressure and acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(5):800-5.
365. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. 2001. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I253-9.
366. Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, Lapinsky SE, Nisenbaum R, Hemmings N, et al. 2018. Deresuscitation of Patients With Iatrogenic Fluid Overload Is Associated With Reduced Mortality in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2018;46(10):1600-7.
367. Murugan R, Balakumar V, Kerti SJ, Priyanka P, Chang CH, Clermont G, et al. 2018. Net ultrafiltration intensity and mortality in critically ill patients with fluid overload. *Crit Care*. 2018;22(1):223.
368. Sundaram V, Fang JC. 2016. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. *Circulation*. 2016;133(17):1696-703.
369. Geha AS. 1976. Coronary and cardiovascular dynamics and oxygen availability during acute normovolemic anemia. *Surgery*. 1976;80(1):47-53.
370. Balakumar V, Murugan R, Sileanu FE, Palevsky P, Clermont G, Kellum JA. 2017. Both positive and negative fluid balance may be associated with reduced long-term survival in the critically ill. *Critical care medicine*. 2017;45(8):e749.
371. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. 2014. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(5):361-80.
372. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
373. Denault AY. Difficult separation from cardiopulmonary bypass: importance, mechanism and prevention: Université, de Montréal; 2010.
374. Hulin J, Aslanian P, Desjardins G, Belaidi M, Denault A. 2016. The Critical Importance of Hepatic Venous Blood Flow Doppler Assessment for Patients in Shock. *A A Case Rep*. 2016;6(5):114-20.
375. Westra SJ, Zaninovic AC, Vargas J, Hall TR, Boechat MI, Busuttill RW. 1995. The value of portal vein pulsatility on duplex sonograms as a sign of portal hypertension in children with liver disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(1):167-72.
376. Burton JO, Goldsmith DJ, Ruddock N, Shroff R, Wan M. 2018. Renal association commentary on the KDIGO (2017) clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):240.
377. Tse L, Schwarz SK, Bowering JB, Moore RL, Barr AM. 2015. Incidence of and Risk Factors for Delirium After Cardiac Surgery at a Quaternary Care Center: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1472-9.

378. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. 2017. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):291-308.
379. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. 2015. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *International heart journal.* 2015;56(2):144-9.
380. Sá MPBdO, Nogueira JRC, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WCP, Cavalcante TCP, et al. 2012. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery.* 2012;27(2):217-23.
381. Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. 2008. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Critical care medicine.* 2008;36(12):3171.
382. de Waal EEC, van Zaane B, van der Schoot MM, Huisman A, Ramjankhan F, van Klei WA, et al. 2018. Vasoplegia after implantation of a continuous flow left ventricular assist device: incidence, outcomes and predictors. *BMC Anesthesiology.* 2018;18(1):185.
383. Suc G, Estagnasie P, Brusset A, Procopi N, Squara P, Nguyen LS. 2020. Effect of BNP on risk assessment in cardiac surgery patients, in addition to EuroScore II. *Sci Rep.* 2020;10(1):10865.
384. Silva JM, Jr., de Oliveira AM, Nogueira FA, Vianna PM, Pereira Filho MC, Dias LF, et al. 2013. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care.* 2013;17(6):R288.
385. Boldt J. 2005. Volume therapy in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2005;8(2):104-16.
386. Amirhamzeh MM, Hsu DT, Cabreriza SE, Jia CX, Spotnitz HM. 1997. Myocardial edema: comparison of effects on filling volume and stiffness of the left ventricle in rats and pigs. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(5):1293-7.
387. Shen Y, Zhang W, Cheng X, Ying M. 2018. Association between postoperative fluid balance and acute kidney injury in patients after cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Journal of Critical Care.* 2018;44:273-7.
388. Cooper DS, Nichter MA. 2006. Advances in cardiac intensive care. *Current opinion in pediatrics.* 2006;18(5):503-11.
389. Dass B, Shimada M, Kambhampati G, Ejaz NI, Arif AA, Ejaz AA. 2012. Fluid balance as an early indicator of acute kidney injury in CV surgery. *Clinical nephrology.* 2012;77(6):438-44.
390. Sasser WC, Dabal RJ, Askenazi DJ, Borasino S, Moellinger AB, Kirklin JK, et al. 2014. Prophylactic peritoneal dialysis following cardiopulmonary bypass in children is associated with decreased inflammation and improved clinical outcomes. *Congenital heart disease.* 2014;9(2):106-15.
391. Westerhof BE, Saouti N, Van Der Laarse WJ, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A. 2017. Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension. *Cardiovascular research.* 2017;113(12):1465-73.
392. Monaco F, Di Prima AL, Kim JH, Plamondon M-J, Yavorovskiy A, Likhvantsev V, et al. 2020. Management of challenging cardiopulmonary bypass separation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2020.
393. Haché M, Denault A, Bélisle S, Robitaille D, Couture P, Sheridan P, et al. 2003. Inhaled epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension before cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2003;125(3):642-9.

394. Elmi-Sarabi M, Deschamps A, Delisle S, Ased H, Haddad F, Lamarche Y, et al. 2017. Aerosolized vasodilators for the treatment of pulmonary hypertension in cardiac surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125(2):393-402.
395. Ranucci M. 2006. Which cardiac surgical patients can benefit from placement of a pulmonary artery catheter? *Critical care*. 2006;10(S3):S6.
396. Ferreira GSR, de Almeida JP, Landoni G, Vincent JL, Fominskiy E, Galas FRBG, et al. 2018. Effect of a perioperative intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical trial. *Critical care medicine*. 2018;46(8):e742-e50.
397. Sanfilippo F, Knight JB, Scolletta S, Santonocito C, Pastore F, Lorini FL, et al. 2017. Levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2017;21(1):252.
398. Beaubien-Souligny W, Bouchard J, Desjardins G, Lamarche Y, Liskowski M, Robillard P, et al. 2017. Extracardiac signs of fluid overload in the critically ill cardiac patient: a focused evaluation using bedside ultrasound. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(1):88-100.
399. Jacky A, Rudiger A, Krüger B, Wilhelm MJ, Paal S, Seifert B, et al. 2018. Comparison of Levosimendan and Milrinone for ECLS Weaning in Patients After Cardiac Surgery-A Retrospective Before-and-After Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(5):2112-9.
400. Sanfilippo F, Knight JB, Scolletta S, Santonocito C, Pastore F, Lorini FL, et al. 2017. Levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):252.
401. Bouabdallaoui N, Beaubien-Souligny W, Denault AY, Rouleau JL. 2020. Impacts of right ventricular function and venous congestion on renal response during depletion in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1723-34.
402. Grønlykke L, Couture EJ, Haddad F, Amsallem M, Ravn HB, Raymond M, et al. 2020. Preliminary Experience Using Diastolic Right Ventricular Pressure Gradient Monitoring in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(8):2116-25.
403. Raymond M, Grønlykke L, Couture EJ, Desjardins G, Cogan J, Cloutier J, et al. 2019. Perioperative Right Ventricular Pressure Monitoring in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(4):1090-104.
404. Tremblay JA, Couture É J, Albert M, Beaubien-Souligny W, Elmi-Sarabi M, Lamarche Y, et al. 2019. Noninvasive Administration of Inhaled Nitric Oxide and its Hemodynamic Effects in Patients With Acute Right Ventricular Dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(3):642-7.
405. Gebhard CE, Rochon A, Cogan J, Ased H, Desjardins G, Deschamps A, et al. 2019. Acute Right Ventricular Failure in Cardiac Surgery During Cardiopulmonary Bypass Separation: A Retrospective Case Series of 12 Years' Experience With Intratracheal Milrinone Administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(3):651-60.







