

**Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires
méthodologiques intégratifs[BR]- Mémoire : Influence de la saturation préalable
en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra corporelle sur
l'incidence des microbulles gazeuses artérielles : Etude contrôlée randomisée monocentrique**

Auteur : Raniolo, Laura

Promoteur(s) : Lagny, Marc-Gilbert; ROEDIGER, Laurence

Faculté : Faculté de Médecine

Diplôme : Master en sciences de la santé publique, à finalité spécialisée patient critique

Année académique : 2022-2023

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/16952>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**Influence de la saturation préalable en dioxyde de
carbone d'un circuit de circulation extra corporelle sur
l'incidence des microbulles gazeuses artérielles :
Étude contrôlée randomisée monocentrique**

Mémoire présenté par **Laura RANIOLO**

En vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique

Finalité « *Patient Critique* », Option « *Perfusion* »

Année académique 2022-2023

**Influence de la saturation préalable en dioxyde de
carbone d'un circuit de circulation extra corporelle sur
l'incidence des microbulles gazeuses artérielles :
Étude contrôlée randomisée monocentrique**

Promoteur

M. LAGNY Marc-Gilbert

Co-Promoteur

Pr. ROEDIGER Laurence

Mémoire présenté par **Laura RANIOLO**

En vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique,

Finalité « *Patient Critique* », Option « *Perfusion* »

Année académique 2022-2023

Remerciements :

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire ;

Monsieur Marc-Gilbert Lagny, Docteur en Sciences Médicales, Chef d'Unité de Perfusion au CHU de Liège, Coordinateur du certificat en Perfusion et du Master en Sciences de la Santé Publique en option « Perfusion », à l'Université de Liège, d'avoir accepté d'être le promoteur de cette étude, mais également pour son temps, son aide, sa gentillesse, sa patience, son œil expert et surtout, pour sa confiance ;

Madame la Professeur Laurence Roediger, Docteur en Anesthésie, Chef de Clinique du département d'Anesthésie-Réanimation au CHU de Liège, d'avoir accepté d'être la co-promotrice de cette étude, mais également pour son temps, son aide, ses conseils, ses paroles justes et rassurantes ;

Mon équipe, les perfusionnistes du CHU de Liège : Aloïs, Andy, Charlotte, Claire, Clarisse, François, Jean-Noël, Jonathan, Marc et Marie-Pierre, sans qui cette étude n'aurait pas pu se réaliser, pour leur temps, leur implication, leurs conseils, leur aide et pour la motivation qu'ils m'ont apportée ;

Madame Marie-Pierre Fissette, perfusionniste au CHU de Liège, de m'avoir suivie durant toute l'étude, d'avoir pris le temps de relire les procédures, ce mémoire, et d'avoir su trouver les mots pour me rassurer ;

Ma maman, d'avoir cru en moi depuis le début, d'être mon pilier, et ma meilleure amie ;

Enfin, je remercie mon compagnon, d'avoir été à mes côtés durant toute cette étude, d'avoir accepté de me suivre dans cette belle aventure, pour son soutien, sa patience, et surtout pour son amour.

Abréviations:

A.C.T.: Activated clotting time

C.E.C. : Circulation extra corporelle

CHU : Centre hospitalier universitaire

CO₂ : Dioxyde de carbone

mL : Millilitres

mmHg : Millimètres de mercure

PCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone

pH : Potentiel hydrogène

PO₂ : Pression partielle en oxygène

P25 : 25^e percentile

P75 : 75^e percentile

RGPD : Règlement général sur la protection des données

SD : Écart-type

Table des matières

1. PREAMBULE :	1
2. INTRODUCTION :	2
3. QUESTION DE RECHERCHE :	7
4. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :	7
5. HYPOTHESE :	7
6. MATERIEL ET METHODE :	7
6.1. TYPE D'ETUDE	7
6.2. POPULATION ETUDIEE	8
FLOW CHART :	10
6.3. INTERVENTION	11
6.4. DESCRIPTION DE L'INTERVENTION POUR LE GROUPE EXPERIMENTAL	12
6.5. DESCRIPTION DE L'INTERVENTION POUR LE GROUPE TEMOIN	13
6.6. PARAMETRES ETUDIES	14
6.7. OUTILS DE COLLECTE DES DONNEES	14
6.8. ORGANISATION DE LA COLLECTE DES DONNEES	15
6.9. PLANIFICATION DE LA COLLECTE DE DONNEES	15
6.10. <i>TABLEAU I.</i> : GANTT CHART DE L'ETUDE	16
6.11. TRAITEMENT DES DONNEES ET METHODES D'ANALYSE	16
6.12. METHODE STATISTIQUE	17
6.13. CONTROLE DE QUALITE (APPROCHE QUANTITATIVE)	18
6.14. ÉTUDE PILOTE	18
7. COMPOSITION DE L'EQUIPE DE RECHERCHE :	19
8. FINANCEMENT DE L'ETUDE :	19
9. ASPECTS REGLEMENTAIRES :	20
9.1. COMITE D'ÉTHIQUE	20
9.2. VIE PRIVEE ET PROTECTION DES DONNEES	20
9.3. INFORMATIONS ET CONSENTEMENTS	20
9.4. ASSURANCE	20
10. EXPLOITATION DES RESULTATS ET PUBLICATION :	21

11.	INTERET EN SANTE PUBLIQUE :	21
12.	RESULTATS :	22
12.1.	STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE L'ECHANTILLON	22
12.2.	L'INFLUENCE DE L'INSUFFLATION DU DIOXYDE DE CARBONE AU SEIN DU CIRCUIT DE C.E.C. SUR LES DIFFERENTES VARIABLES ETUDIEES	23
13.	DISCUSSION :	27
13.1.	L'HOMOGENEITE DE L'ECHANTILLON ETUDIE	27
13.2.	LA QUESTION DE RECHERCHE	28
13.5.	LES RISQUES DE LA PROCEDURE D'INSUFFLATION :	32
13.6.	LA TAILLE DE L'ECHANTILLON	33
14.	CONCLUSION :	34
15.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	36
16.	ANNEXES	39
16.1.	COMITE D'ÉTHIQUE	39
16.2.	BROCHURE EXPLICATIVE DONNEE AUX PATIENTS DE L'ÉTUDE	40
16.3.	FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	42

Résumé :

Contexte

Toute initiation de circulation extra corporelle (C.E.C.), en chirurgie cardiaque, s'accompagne de la génération de microbulles gazeuses. Pour pallier cette problématique, du dioxyde de carbone peut être insufflé au sein même du circuit. Il permettrait de diminuer le nombre de microbulles gazeuses mais, aussi, il réduirait le temps de débullage du circuit. L'article « *2019 EACTS/EACTA/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery* » souligne, à cet effet, une recommandation : l'insufflation de CO₂ dans tout le circuit de circulation extra corporelle, avant le débullage, dans le but de diminuer l'incidence des micro-emboles gazeux.

Méthode

Cette étude a inclus 40 patients, programmés pour une intervention de pontages aorto-coronaires, au CHU de Liège. Ils ont été randomisés en 2 groupes : 20 patients dont le circuit de C.E.C. a été insufflé avec du CO₂ durant la phase de débullage, 20 patients dont le circuit a été exempt d'insufflation. L'objectif de l'étude était de savoir quelle était l'influence de la saturation préalable en dioxyde de carbone du circuit de circulation extra corporelle, sur la présence de microbulles gazeuses artérielles, durant la phase de débullage de la C.E.C.

Résultats

Concernant le nombre total de microbulles artérielles générées lors de la procédure de débullage, la p-valeur était hautement significative (***p-valeur < 0,001***). Ceci sous-entend qu'il existe une diminution du nombre total de microbulles artérielles, dans les circuits ayant été insufflés de CO₂, en comparaison aux circuits exempts.

Conclusion

L'étude a démontré une différence statistiquement significative sur le nombre total de microbulles artérielles, ainsi qu'après 10 minutes de débullage.

Mots-clefs

Circulation extra corporelle, microbulles gazeuses, dioxyde de carbone, insufflation, débullage.

Abstract:

Context

Any cardiopulmonary bypass (CPB) initiation, in cardiac surgery, generates gaseous microbubbles. To overcome this problem, carbon dioxide can be insufflated in the circuit itself. Its properties reduce the number of gaseous microbubbles but, also, it reduces the priming time, according to some scientific studies. The article: « *2019 EACTS/EACTA/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery* » made a recommendation to this effect: the CO₂ saturation in the entire CPB circuit, before priming, should be applied by the perfusionists, in order to reduce the incidence of gaseous microbubbles.

Method

Our study included 40 patients, scheduled for an aorto-coronary bypass surgery, at CHU de Liège. They were divided in two groups: 20 patients had a CO₂ saturation, in the CPB circuit before priming, and 20 patients had a classical procedure, without saturation. The study goal was to know if the CO₂ saturation reduces, indeed, the number of gaseous arterial microbubbles, during the priming procedure.

Results

Regarding to the total number of arterial microbubbles generated during the priming procedure, the p-value was significant (***p-value < 0,001***). This confirms the benefits of CO₂ saturation, in the CPB circuit.

Conclusion

The results demonstrated a statistically significant difference in the total number of arterial microbubbles, as well as after 10 minutes of priming.

Keywords

Cardiopulmonary bypass, gaseous microbubbles, carbon dioxide, saturation, priming.

1. Préambule :

Dans le décours du Master en Sciences de la Santé Publique, j'ai pu apprendre différentes notions concernant le domaine de la perfusion. Celui-ci intègre plusieurs autres disciplines, telles que la médecine, la physique, la chimie ou encore l'ingénierie.

Parmi les thématiques étudiées incluant ces 3 domaines, l'une a particulièrement retenu mon attention : celle des microbulles gazeuses générées au sein d'un circuit de circulation extra corporelle.

Lors d'un cours donné par Monsieur Jean-Noel Koch, ce dernier a exposé les différentes recommandations de *l'European Board of Cardiovascular Perfusion* et l'ensemble de ses experts, décrites en 2019. L'insufflation de dioxyde de carbone, dans les circuits de C.E.C., lors des débullages, faisait partie de cette liste.

C'est donc avec l'accord et la participation de mon chef d'Unité mais également promoteur de cette étude, Monsieur Marc-Gilbert Lagny, que nous avons décidé d'entamer l'étude prospective de cette thématique.

Ceci dans le but de soulever une problématique de Santé Publique, en lien avec la littérature scientifique et notre pratique quotidienne, au CHU de Liège. Ce travail s'inscrit dans cadre de l'obtention du grade de Master en Sciences de la Santé Publique, finalité « Patient Critique », option « Perfusion », entamé depuis septembre 2021.

Par-dessus tout, la rédaction de ce mémoire a été motivée par la volonté et l'ambition de garantir la sécurité d'une population à risque : les patients opérés cardiaques.

2. Introduction :

Toute initiation de circulation extra corporelle (C.E.C.), en chirurgie cardiaque, s'accompagne de la génération de microbulles gazeuses. Ces dernières peuvent provoquer, de manière transitoire ou définitive, des déficits neurocognitifs (1). Selon la littérature, un micro-embole cérébral est défini comme ayant une taille inférieure à 200 micromètres (2).

Une étude estime que 80% des embolies cérébrales sont d'origine gazeuse (3).

Ce phénomène est inhérent à trois sources : les canulations veineuses et artérielles, l'acte chirurgical et la composition du circuit de circulation extra corporelle (4).

Pour pallier cette problématique, les entreprises de technologies médicales tendent à perfectionner les matériaux mis sur le marché. Grâce à cela, il est désormais possible de travailler avec des oxygénateurs aux membranes microporeuses, des filtres artériels intégrés à la membrane ou encore un traitement de surface du circuit (2). L'objectif de l'Industrie est de créer un support de circulation extra corporelle le plus biocompatible possible. Ceci dans le but de préserver la fonction plaquettaire du patient, et limiter les phénomènes thromboemboliques, les troubles de coagulation, les complications hémorragiques post-opératoires ou encore limiter l'ampleur de la réaction inflammatoire (4). Malgré tout, les matériaux constituant le circuit restent étrangers à l'organisme. Ils sont composés à partir de polymères synthétiques tels que du polychlorure de vinyle ou du silicone, et leurs surfaces sont traitées avec du phosphorylcholine ou une substance contenant de l'héparine. La composition n'étant pas physiologique, elle n'interagit pas de la même manière avec les fluides intravasculaires, comme le feraient les vaisseaux avec le sang.

C'est ainsi que des micro-emboles gazeux se créent à chaque endroit du circuit subissant un débit sanguin turbulent, ou un phénomène de cavitation tels que la canule de drainage, le réservoir veineux, l'oxygénateur, la canule de réinjection, ou encore le circuit pour administrer la cardioplégie (5).

Les connexions entre les canules artérielles et veineuses et le circuit de C.E.C doivent être minutieuses, y compris pour le versant veineux. Tout air introduit dans le circuit est, en partie, envoyé dans la ligne de réinjection. Tout ceci, malgré l'utilisation de filtres (5).

Pour finir, la génération de micro-emboles gazeux dépend aussi de l'acte chirurgical pratiqué. Les manipulations aortiques comme les aortotomies, les interventions de mise en place de prothèses aortiques (valvulaires et/ou tubulaires) ou encore les aspirations aortiques, comptent parmi les actes chirurgicaux les plus embolisants (6).

Pour diminuer ce risque, lors des chirurgies à cœur ouvert (intervention valvulaire par exemple), du dioxyde de carbone (CO₂) est insufflé dans la cavité péricardique. Cette technique est pratiquée depuis 1958 (7).

La raison de son utilisation réside dans le fait que le dioxyde de carbone est 50% plus dense et 25 fois plus soluble que l'air. Ses caractéristiques physico-cliniques augmentent la flottabilité d'une bulle en comparaison à sa flottabilité dans l'air (8,9).

Le sang absorbe plus rapidement le CO₂ que l'air, diminuant le risque d'obstruction vasculaire et, par conséquent, les dysfonctions neurocognitives en périodes per et post-opératoires.

Suivant le raisonnement décrit ci-dessus, le dioxyde de carbone peut également être insufflé au sein même du circuit de C.E.C. Non seulement il permettrait de diminuer le nombre de micro-emboles gazeux mais, de plus, il réduirait le temps de débullage du circuit (2).

L'article « *2019 EACTS/EACTA/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery* » souligne, à cet effet, une recommandation :

- Classe I – Niveau b : L'insufflation de CO₂ dans tout le circuit de circulation extra-corporelle, avant la phase de débullage de celui-ci, doit faire partie de la pratique quotidienne du perfusionniste, afin de diminuer l'incidence des micro-emboles gazeux (10).

Plusieurs études se sont intéressées à l'insufflation du dioxyde de carbone avant le débullage du circuit. Le temps d'insufflation variait de 5 à 20 minutes et le débit variait de 1 à 10 litres par minute. Une étude recommande, néanmoins, un temps d'insufflation de minimum quatre minutes (2,8,9). Les résultats ont montré un bénéfice significatif sur l'incidence du nombre de micro-emboles gazeux, générés durant l'utilisation d'une circulation extra-corporelle.

Il est estimé que 30 à 80% des patients programmés pour une chirurgie cardiaque avec C.E.C. sont victimes d'une ischémie cérébrale, avec des micro-emboles gazeux d'une taille allant de 30 à 60 microns. Une bulle gazeuse inférieure à 25 microns et obstruant moins de 30 secondes une artériole cérébrale peut déjà provoquer des atteintes neurologiques, telles qu'un accident ischémique transitoire, un accident vasculaire cérébral ou encore une parésie d'un membre (2).

Les micro-emboles gazeux sont, tout comme le circuit de C.E.C., étrangers au système circulatoire. Considérés comme des intrus par l'organisme du patient, ce dernier déclenche son système de défense. La conséquence d'une telle intrusion peut provoquer une obstruction des capillaires et des vaisseaux sanguins, ayant pour dommage une ischémie, transitoire ou définitive, résultante d'une hypoperfusion tissulaire (8,11).

Ce processus inclut des déterminants moléculaires, activés et libérés par l'intrusion de gaz dans le torrent circulatoire (2).

Dans la circulation sanguine, un micro-embole gazeux crée la formation de micro-thrombus. Ce phénomène va induire l'activation des plaquettes, des leucocytes et augmente le taux d'érythrocytes.

En parallèle, l'interface gaz/liquide va initier le phénomène d'adsorption et de dénaturation des protéines plasmatiques. Ceci induit la formation d'une couche de lipoprotéines sur le micro-embole. La première protéine à former cette couche est le fibrinogène. Ce dernier possède une couche hydrophile non-polaire, qui fixe les acides gras et les grosses particules lipidiques, favorisant l'adhésion ainsi que la dissémination plaquettaire (2).

En situation physiologique, les cellules endovasculaires sont jointes entre elles par une glycoprotéine appelée *Glycocalix*. Cette protéine empêche le contenu intravasculaire de pénétrer dans l'espace extravasculaire. Les micro-emboles gazeux détruisent cette glycoprotéine, libérant le contenu intravasculaire et favorisant l'agrégation et l'activation des leucocytes et des plaquettes. Ainsi, il y a un relargage, dans le torrent sanguin, de médiateurs inflammatoires tels que des leucotriènes ou des cytokines à effet vasomoteur comme des prostaglandines. Cela déclenche une réaction inflammatoire et une hyperémie réactionnelle.

Tout ceci aboutit à une diminution du débit de perfusion et à un œdème capillaire localisé (2,11,12,13).

Il est donc compréhensible qu'un organe si sensible à la moindre variation de débit ou de diamètre capillaire tel que le cerveau humain soit dramatiquement impacté par la présence de micro-emboles gazeux, dans le torrent sanguin.

Le cerveau humain nécessite environ 700 à 750 mL de sang par minute, soit 15% du débit sanguin circulant. Ceci fait de lui l'organe le plus sensible aux épisodes emboliques et ischémiques, particulièrement durant une circulation extra corporelle (3).

De plus, la paroi endovasculaire des artères et artérioles cérébrales a la particularité d'être extrêmement fine. Elle est estimée à un millimètre d'épaisseur et est composée d'une seule couche de cellules endothéliales, ayant une surface variant de 300 à 1200 micromètres.

Ceci explique la sensibilité de ces vaisseaux aux micro-emboles gazeux et, par conséquent, le risque élevé de déficits neurocognitifs post-opératoires (16, 17).

A la suite des nombreuses publications scientifiques sur la problématique des micro-emboles gazeux, l'Industrie a mis à disposition différents types de « monitoring », invasifs et non invasifs. Ils permettent aux anesthésistes ainsi qu'aux perfusionnistes d'apprécier le nombre de bulles gazeuses induites par la circulation extra corporelle, mais également la taille de celles-ci et le moment de l'intervention chirurgicale où elles sont objectivées.

Vu qu'il est impossible de détecter une bulle gazeuse à l'œil nu à cause de l'opacité du sang, mais aussi de sa très petite taille (18), aucun support visuel ne peut aider à la détection d'un micro-embole gazeux.

Au Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU de Liège), les anesthésistes disposent de l'échographie transoesophagienne, par exemple. L'équipe des perfusionnistes, quant à elle, travaille avec le détecteur de bulles *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) ainsi qu'un autre détecteur intégré à la console, sur la ligne de réinjection artérielle.

L'Industrie a donc innové dans des techniques de monitoring de bulles, sur base de capteurs d'ultrasons pulsés, placés sur la canule de drainage et la canule de réinjection. C'est le principe utilisé par le *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) (18, 19). Ce dispositif permet de détecter des micro-embolies gazeuses d'une taille allant de 10 à 500 micromètres, avec un débit sanguin variant de 0,5L à 6L par minute, et une fréquence d'ultrasons de 2 mégahertz (19).

Grâce au transducteur du dispositif, qui traduit la taille et la quantité des microbulles présentes durant la circulation extra corporelle, un histogramme apparaît sur un écran (18). Ceci permet au perfusionniste d'apprécier les caractéristiques et les moments où les microbulles gazeuses sont enregistrées. Ce dispositif fait partie du matériel utilisé pour cette étude.

C'est en mettant en évidence toutes les problématiques exposées ci-dessus qu'est né l'intérêt d'étudier l'influence de la saturation préalable en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra corporelle sur la présence de microbulles gazeuses.

3. Question de recherche :

« Quelle est l'influence de la saturation préalable en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra corporelle sur la présence de microbulles gazeuses artérielles, durant la phase de débullage, au CHU de Liège ? »

4. Objectifs de la recherche :

- **Objectif principal** : Comparer la phase de débullage, chez les patients programmés pour une intervention chirurgicale de pontages aorto-coronaires par sternotomie, sur l'incidence des microbulles gazeuses dans un circuit de C.E.C. préalablement saturé en dioxyde de carbone à un circuit de C.E.C. exempt de saturation préalable en dioxyde de carbone, comme pratiqué actuellement au CHU de Liège.
- **Objectif secondaire** : Instaurer la saturation préalable du circuit de C.E.C. en dioxyde de carbone dans la pratique quotidienne des perfusionnistes du CHU de Liège.

5. Hypothèse :

Sur base d'un raisonnement déductif appuyé par la littérature scientifique, la saturation préalable du circuit de C.E.C. en CO₂ réduit l'incidence de microbulles gazeuses artérielles du circuit de C.E.C. Cette procédure est applicable pour les perfusionnistes du CHU de Liège.

6. Matériel et méthode :

6.1. Type d'étude

Pour étudier l'incidence des microbulles gazeuses sur un circuit préalablement saturé en dioxyde de carbone, l'échantillon étudié a été scindé en deux groupes.

- Le premier groupe est celui dont le circuit a été saturé. Il est le groupe **expérimental**.
- Le deuxième groupe a bénéficié d'un circuit exempt de CO₂. Il est le groupe **témoin**.

La présence de deux groupes distincts de patients classe cet essai clinique parmi les études contrôlées. La randomisation a été faite par tirage au sort, la veille de l'intervention, attribuant à chaque patient ayant préalablement donné son consentement, un numéro pair ou impair.

Les numéros pairs ont été attribués aux patients expérimentaux, les numéros impairs aux patients témoins. Les chercheurs ne sont pas intervenus dans la randomisation de cette étude. Le reste de l'équipe des perfusionnistes tirait au sort.

Enfin, les recherches se sont effectuées uniquement au CHU de Liège.

Cette étude s'inscrit donc dans le cadre d'un **essai contrôlé randomisé monocentrique**.

6.2. Population étudiée

- **Population cible** : Tout patient âgé de 18 ans ou plus, programmé, pour une intervention de pontages aorto-coronaires, par sternotomie, sous C.E.C.
- **Population accessible** : Tout patient âgé de 18 ans ou plus, programmé, pour une intervention de pontages aorto-coronaires, par sternotomie, sous C.E.C., au CHU de Liège, entre le 1^{er} décembre 2022 et le 15 mars 2023.
- **Échantillon représentatif répondant aux critères d'inclusions** : 40 patients, âgés de 18 ans ou plus, programmés pour une intervention de pontages aorto-coronaires, par sternotomie, sous C.E.C., au sein du service de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique du CHU de Liège, entre le 1^{er} décembre 2022 et le 15 mars 2023. Cet échantillon a été sélectionné de manière non probabiliste, sur base des critères d'inclusion de cette étude.
- **Taille de l'échantillon** : Cette étude ne recense que des médianes [P25 - P75] pour les principales variables étudiées et non des moyennes \pm écarts-types. Il n'est donc pas possible de réaliser, statistiquement, un calcul de puissance pour cet essai clinique.
- **Variable quantitative continue** : Nombre de microbulles gazeuses, au niveau artériel.

- *Critères d'inclusion :*

- Patients adultes : âge supérieur à 18 ans ;
- Intervention chirurgicale : pontages aorto-coronaires avec C.E.C ;
- Intervention programmée entre le 1^{er} décembre 2022 et le 15 mars 2023 ;
- Circulation extra corporelle avec une pompe à propulsion artérielle à galets.

- *Critères d'exclusion :*

- Poids inférieur à 60 kilos ;
- Hémoglobine inférieure à 13 g/ dL ;
- Utilisation d'*Aprotinine* ;
- Intervention chirurgicale urgente : pontages aorto-coronaires en urgence ;
- Réintervention de pontages aorto-coronaires ;
- Circulation extra corporelle avec une pompe à propulsion artérielle centrifuge ;
- Patients ayant refusé de donner leur consentement éclairé ;
- Perturbations à la dernière biologie sanguine : taux de quick inférieur à 70%, taux de plaquettes inférieur à $150 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ ou supérieur à $353 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ et taux de fibrinogène inférieur à 1,79 g/dL ou supérieur à 3,86 g/dL.

Flow Chart :

Pour les **51 patients** ayant été opérés d'une intervention élective de pontages aorto-coronaires, au CHU de Liège, de décembre 2022 à mars 2023, **40** ont été retenus pour cette étude. Les données de 2 patients n'étaient pas exploitables. Deux patients n'ont pas marqué leur consentement. Six patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion : 3 d'entre eux étaient anémiques et 3 autres avaient un poids inférieur à 60 kilos. Enfin, l'intervention chirurgicale d'un patient a été annulée.

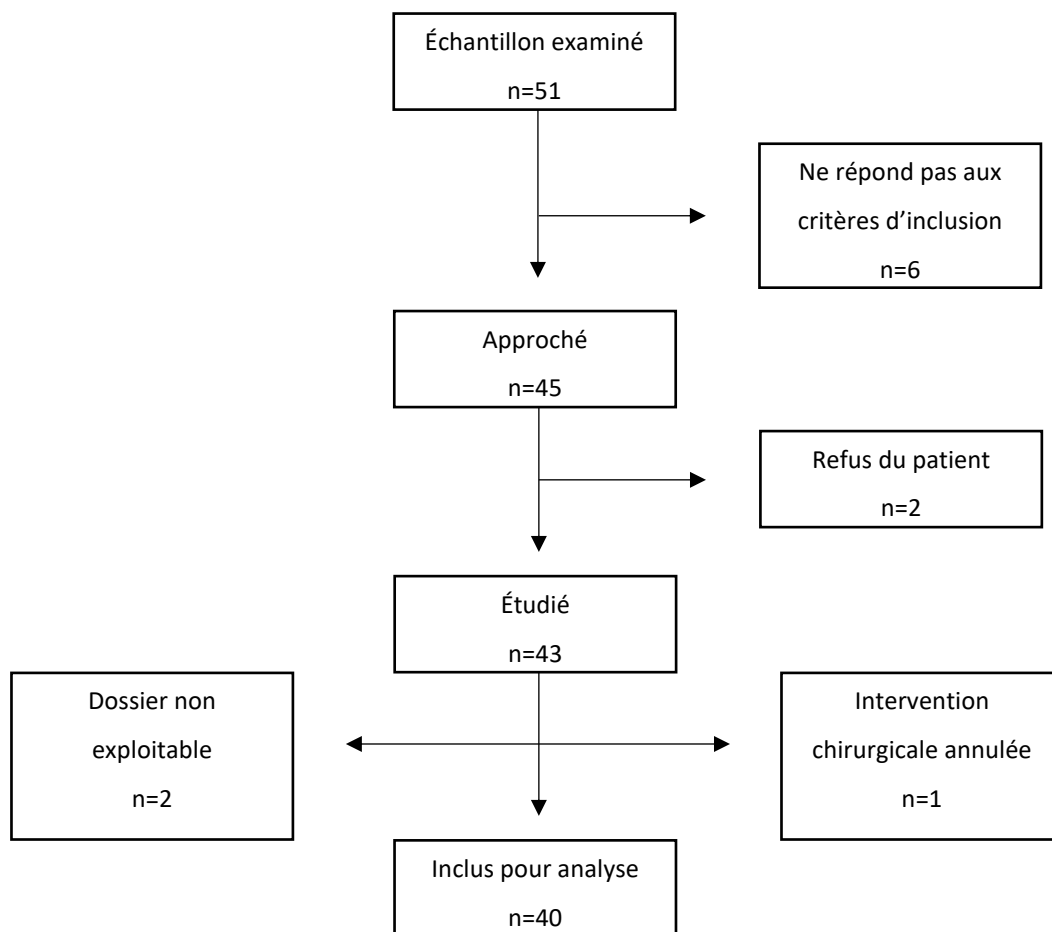


Figure 1 : Flow Chart de l'échantillon étudié.

6.3. Intervention



Figure 2.a



Figure 2.b



Figure 2.c

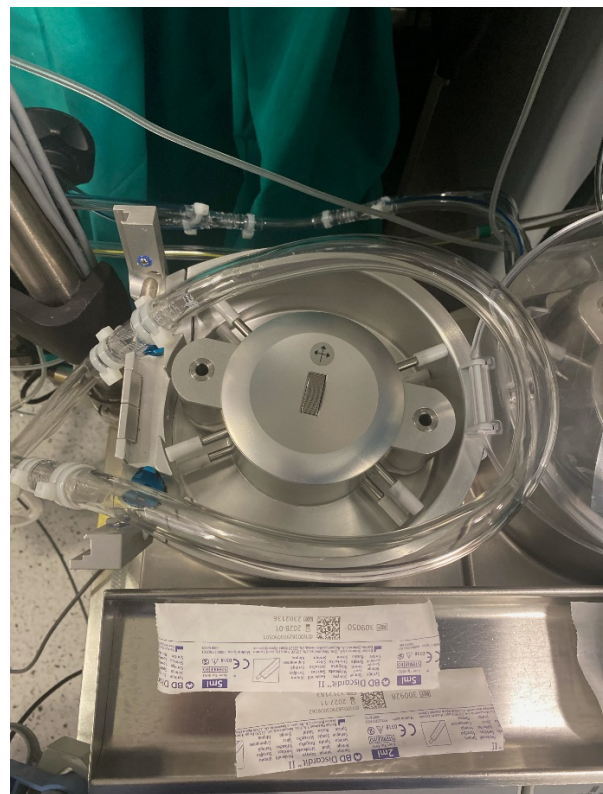


Figure 2.d

Figure 2 : Description de l'intervention d'insufflation de dioxyde de carbone.

- **Figure 2.a:** Raccord de cardioplégie placé sur le capteur de pression pré-oxygénateur et le robinet tourné, de sorte à obturer le haut du capteur. Également, la ligne de gaz est connectée au raccord de cardioplégie pour insuffler le dioxyde de carbone.
- **Figure 2.b :** Clamp *en amont* du capteur pré-oxygénateur, de sorte à imprégner le corps de pompe artériel ainsi que la sortie du réservoir veineux. Insufflation de dioxyde de carbone pendant deux minutes.
- **Figure 2.c :** Clamp *en aval* du capteur pré-oxygénateur, de sorte à imprégner la membrane, le filtre artériel et la boucle artério-veineuse. Insufflation de dioxyde de carbone pendant deux minutes.
- **Figure 2.d:** Corps de pompe artériel ôté des galets, afin d'assurer une bonne imprégnation de dioxyde de carbone durant l'insufflation.

6.4. Description de l'intervention pour le groupe expérimental

Avant la phase de débullage du circuit, le perfusionniste a saturé celui-ci avec du dioxyde de carbone, à l'aide d'un raccord de cardioplégie, placé sur le robinet du capteur de pression pré-oxygénateur. Le gaz a été insufflé à un débit de 1L/minute, durant une période totale de 4 minutes (**figure 2.a**).

Un clamp a été placé, d'abord en amont de la ligne du capteur de pression pré-oxygénateur (**figure 2.b**). Le corps de pompe a été enlevé des galets, de sorte à bien l'imprégner. Le perfusionniste a insufflé à un débit de 1L/minute, pendant 2 minutes.

Lorsque le temps s'est écoulé, le perfusionniste a ôté le clamp en amont de la ligne du capteur et l'a remplacé en aval de celle-ci (**figure 2.c**). Il a refait la même procédure : insufflation de CO₂ à un débit de 1L/minute, pendant 2 minutes. Lorsque les 2 minutes se sont écoulées, le corps de pompe a été remis dans les galets (**figure 2.d**). De plus, la ligne des gaz a été connectée à la membrane.

L'utilisation du *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) a débuté lorsque le perfusionniste a connecté les deux sondes de lecture et a débullé le circuit classiquement avec deux litres de *Plasmalyte A®*.

Lorsque le circuit a entièrement été débullé, le perfusionniste a, dès lors, vérifié le réglage de l'occlusivité. Celle-ci a été faite à l'aide de la méthode dynamique (7 rotations par minute, à shunts fermés) afin d'obtenir une pression proche de 300 mmHg. Le circuit a ensuite été débullé en débit pulsatile, avec une pression équivalente à 200 mmHg, durant 10 minutes.

Après cette période de 10 minutes, le liquide d'amoçage a été ventilé à un débit de 2L/minute, durant 3 minutes. Lorsque les 3 minutes se sont écoulées, la ventilation du liquide d'amorçage a été arrêtée. Un dossier a été créé grâce aux données du *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®*.

5000 U.I d'héparine et 1 gramme d'acide tranexamique ont été injectés dans le réservoir veineux, après avoir vidé l'excédent de *Plasmalyte A®*. Le liquide d'amorçage a circulé à un débit de 2L/minute, jusqu'à ce que la boucle artério-veineuse ait été clampée par le perfusionniste et par l'instrumentiste.

6.5. Description de l'intervention pour le groupe témoin

Pour le groupe témoin, aucune insufflation de dioxyde de carbone n'a été initiée dans le circuit de C.E.C. Deux litres de *Plasmalyte A®* ont été mis pour le débullage du circuit.

L'utilisation du *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) a débuté lorsque le perfusionniste a connecté les deux sondes de lecture et a débullé le circuit classiquement avec deux litres de *Plasmalyte A®*. Lorsque le circuit a entièrement été débullé, le perfusionniste a vérifié le réglage de l'occlusivité et a débuté la période de débit pulsatile, durant 10 minutes, identiquement à la méthode décrite pour le groupe expérimental.

Lorsque les 10 minutes se sont écoulées, 5000 U.I d'héparine et 1 gramme d'acide tranexamique ont été injectés dans le réservoir veineux, après avoir vidé l'excédent de *Plasmalyte A®*.

Le dossier reprenant les données du *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* a été clôturé. Le liquide d'amorçage a circulé à un débit de 2L/minute, jusqu'à ce que la boucle artério-veineuse ait été clampée par le perfusionniste et par l'instrumentiste.

Pour les deux groupes de patients, les protocoles d'anesthésie et de chirurgie ont été inchangés par rapport à ceux réalisés quotidiennement dans le service de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique du CHU de Liège. Également, le débit théorique de C.E.C. a été calculé selon l'index 2.4L/minute et 3L/minute. Toutes les interventions se sont faites en normothermie. La gestion des gaz a été réalisée comme actuellement par le perfusionniste, avec une valeur cible de saturation veineuse en oxygène supérieure à 70%, une pression partielle en dioxyde de carbone comprise entre 37 et 42 mmHg et une pression partielle en oxygène comprise entre 140 et 170 mmHg, pour le sang artériel. Les « activated clotting time » (A.C.T.) ont été maintenus au-delà de 420 secondes, durant toute la procédure.

6.6. Paramètres étudiés

- Cette étude veut comparer le nombre de microbulles artérielles et veineuses durant toute la procédure de débullage, dans le groupe témoin et dans le groupe expérimental. Également, cet essai veut étudier le nombre de microbulles artérielles au « temps 5 minutes » ainsi qu'au « temps 10 minutes ». Enfin, l'étude veut comparer le temps de débullage du circuit, dans les deux groupes.
- L'essai veut calculer la charge de travail supplémentaire pour le perfusionniste, en vue de répondre à l'objectif secondaire de cette étude et introduire l'insufflation comme nouvelle procédure de service.

6.7. Outils de collecte des données

Afin de répondre à la question de recherche, l'outil principal de cette étude est le *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (*Gampt mbH, Merseburg, Allemagne*). Grâce à un programme informatique, les données ont été exportées de l'outil vers un ordinateur afin d'être exploitables. Elles ont été retranscrites dans un fichier Microsoft Excel 2016®.

Cet outil a été utilisé lors des 40 interventions de pontages aorto-coronaires, que ce soit pour le groupe contrôle ou le groupe témoin. L'analyse statistique a été réalisée grâce au programme *R commander*®.

6.8. Organisation de la collecte des données

Lorsqu'une intervention de pontages aorto-coronaires était inscrite au programme opératoire, les chercheurs se sont munis d'un formulaire de consentement et d'une brochure explicative de l'étude, au chevet du patient, en préopératoire.

Les chercheurs ont expliqué dans quel cadre s'inscrivait cette étude, ont décrit les bénéfices attendus et l'intervention du chercheur.

Deux cas de figure :

- 1) Le patient acceptait de participer à l'étude et signait le formulaire de consentement éclairé. Il était inclus dans l'essai. À tout moment, celui-ci pouvait se retirer de l'étude.
- 2) Le patient refusait de participer à l'étude et ne signait pas le formulaire de consentement éclairé. Il était directement écarté de l'essai et bénéficiait d'une intervention classique de pontages aorto-coronaires.

6.9. Planification de la collecte de données




Un protocole de mémoire a été rendu le 27 mai 2022, dans le cadre du cours de méthodologie à la recherche, à l'Université de Liège.

Le 15 août 2022, un protocole d'essai prospectif a été rédigé pour le comité d'Éthique du CHU de Liège, accompagné du formulaire de consentement et de la brochure explicative qui ont été présentés aux patients.

La récolte des formulaires de consentements s'est effectuée du 1^{er} décembre 2022 au 14 mars 2023. La collecte et le traitement des données ont été fait du 1^{er} décembre 2022 au 1^{er} avril 2023.

Enfin, l'interprétation des résultats et la rédaction finale de l'étude ont été clôturées le 15 mai 2023.

6.10. TABLEAU I. : GANTT Chart de l'étude

Nom de la tâche	Début	Fin	Durée	2022	2023				
				Déc.	Janv.	Févr.	Mars	Avr.	Mai
Conception de la question de recherche et rédaction du protocole	1-02-22	22-04-22	16 semaines						
Introduction au Comité d’Ethique et Validation par le Comité d’Ethique	15-08-22	30-11-22	13,2 semaines						
Collecte des données	1-12-22	15-03-23	17 semaines						
Traitement des données	2-12-22	1-04-23	17 semaines						
Interprétation & Conclusion	1-04-23	27-05-23	8 semaines						

6.11. Traitement des données et méthodes d'analyse

Pour le traitement des données, la retranscription des informations récoltées par le *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) a été réalisée à l'aide du programme informatique de la firme, installé sur un ordinateur du CHU de Liège.

Les données collectées et traitées ont été encodées dans un fichier Microsoft Excel 2016®. L'outil statistique *R Commander®* a été utilisé pour analyser les résultats.

6.12. Méthode statistique

Grâce à **une analyse statistique descriptive**, les variables dont la distribution suivait une loi normale ont été identifiées.

Pour confirmer ou infirmer la normalité, des **histogrammes**, des graphiques **quantiles/quantiles** ainsi qu'un test de **Shapiro-Wilk** ont été réalisés. Les variables suivant une loi normale ont été exprimées sous la forme de moyennes \pm écarts-types (SD). Les variables ne suivant pas une loi normale ont été exprimées sous la forme de médianes [P25 - P75].

Un **test exact de Fisher** a permis de comparer des pourcentages de variables qualitatives ou quantitatives discrètes.

Un test **t de Student** a été réalisé pour les variables qui suivaient une loi normale.

Pour les variables ne suivant pas une loi normale, un test de **Wilcoxon Mann-Withney** a été appliqué.

Enfin, en vue d'étudier la variable « temps de débullage », une courbe de survie de **Kaplan Meier** a été établie. Cette variable, entre les deux groupes, a ensuite pu être interprétée grâce à un test du **log-rank**.

Les résultats ont été considérés comme étant significatifs au niveau d'incertitude de 5% (**p-valeur < 0,05**). Les analyses ont été réalisées avec le logiciel statistique **R Commander®**.

6.13. Contrôle de qualité (approche quantitative)

Des protocoles ont dû être rédigés, afin d'expliquer à l'équipe des perfusionnistes la méthode à employer pour saturer ou non le circuit de C.E.C., mais également pour assurer une rigueur entre chaque patient.

Enfin, la mise en place des premiers cas a été minutieusement étudiée. En effet, l'application de cette procédure a dû être précise, quant aux données enregistrées, retenues, exclues et pertinentes.

6.14. Étude pilote

Afin d'assurer la sécurité des patients de l'étude, plusieurs méthodes ont dû être mises en place.

Tout d'abord, une réflexion a dû être faite quant à l'entrée et la sortie du CO₂, lors de l'insufflation du gaz.

Ensuite, il a fallu tester la qualité mais également la durée de ventilation de la membrane, afin d'assurer l'élimination complète du gaz.

Pour ce faire, un appareillage testant la quantité de gaz expiré a été mis sur la valve de surpression du réservoir veineux. Ainsi, l'absolue évaporation du dioxyde de carbone, après le débullage du circuit de C.E.C., était assurée.

7. Composition de l'équipe de recherche :

- Promoteur de l'essai contrôlé randomisé

Monsieur Marc-Gilbert Lagny

Docteur en Sciences Médicales, Chef d'Unité de Perfusion au CHU de Liège, Coordinateur du certificat en Perfusion et du Master en Sciences de la Santé Publique en option « Perfusion », à l'Université de Liège.

- Co-promoteur de l'essai contrôlé randomisé

Professeur Laurence Roediger

Docteur en Anesthésie, Chef de Clinique du département d'Anesthésie-Réanimation au CHU de Liège.

- Autres investigateurs

Professeur Jean-Olivier Defraigne

Chef de service du département de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique du CHU de Liège.

Chercheur principal : Mademoiselle Laura Raniolo

Perfusionniste au CHU de Liège et étudiante au Master en Science de la Santé Publique, finalité « Patient critique », option « Perfusion ».

8. Financement de l'étude :

Aucun financement n'a été nécessaire à la réalisation de cette étude. Le projet d'essai ainsi que sa réalisation ont été validés par les chefs et responsables du service de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique, d'Anesthésie-Réanimation et de Perfusion : Professeur Jean-Olivier Defraigne, Professeur Laurence Roediger, Professeur Marc Senard et Monsieur Marc-Gilbert Lagny.

9. Aspects réglementaires :

9.1. Comité d'Éthique

Les démarches auprès du comité d'Éthique ont été réalisées en aout 2022. Un avis favorable a été rendu le 30 novembre 2022. Le numéro d'étude est le B7072022000027. Les documents relatifs au comité d'Éthique sont annexés à ce travail (**Annexe 1**).

9.2. Vie privée et protection des données

Toute information récoltée durant l'essai clinique a été soumise au secret médical et au secret professionnel partagé. Un formulaire de protection des données a été rendu aux patients. Le fichier Microsoft Excel 2016® reprenant toutes les données de l'étude a fait l'objet d'une procédure d'anonymisation. La législation européenne sur la protection des données (RGPD) a été respectée.

9.3. Informations et consentements

Les patients de cette étude expérimentale ont reçu une brochure explicative de l'essai (**Annexe 2**), avec les informations nécessaires données par les investigateurs, pour comprendre l'objet du travail de recherche. Ensuite, un formulaire de consentement a été présenté aux patients (**Annexe 3**). À tout moment, le patient ayant donné son consentement éclairé a été libre de se retirer de l'étude.

9.4. Assurance

Comme l'impose l'article 29 de la loi du 7 mai 2004 relative aux éventuels dommages causés sur des personnes humaines, Monsieur le Professeur Jean-Olivier Defraigne a souscrit une assurance.

Ce point a explicitement été formulé dans la brochure explicative comme tel : *"En vertu de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant ou à ses ayants droit, dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation. Il a contracté une assurance à cet égard"* (20).

10. Exploitation des résultats et publication :

Cette étude s'inscrit dans le cadre du mémoire du Master en Sciences de la Santé Publique, finalité « Patient Critique », option « Perfusion » du chercheur principal, Mademoiselle Laura Raniolo.

Il est souhaité par l'ensemble de l'équipe des investigateurs de cet essai, que les données fassent l'objet d'une publication ultérieure d'un article scientifique, par le service de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique du CHU de Liège.

11. Intérêt en Santé Publique :

L'intérêt pour cette étude repose sur une problématique de Santé Publique.

Ce projet n'a nécessité aucune ressource financière. Les données recueillies ont été objectives sur base d'évènements observables.

L'ambition des chercheurs a été de mettre en place une nouvelle procédure institutionnelle au profit d'une population à risque : les patients opérés cardiaques (21,22,23,24).

12. Résultats :

12.1. Statistiques descriptives de l'échantillon

Pour rappel, cette étude a exploité 40 procédures de débullage de circuits de C.E.C.

Tableau II. L'homogénéité entre le groupe expérimental et le groupe contrôle était similaire pour les variables « genre », « nombres de pontages » et « hémoglobine de départ » (***p-valeur > 0,05***). Pour la variable « genre », le groupe expérimental incluait 90% d'hommes, et 100% d'hommes pour le groupe contrôle (***p-valeur = 0,49***).

Pour la variable « nombre de pontages aorto-coronaires », pour le groupe expérimental, 15% ont bénéficié d'un double pontage aorto-coronaire, 65% d'un triple et 20% d'un quadruple. Pour le groupe contrôle, 20% ont eu un double pontage, 65% un triple et 15% un quadruple (***p-valeur = 0,87***).

Enfin, le taux moyen d'hémoglobine de départ s'élevait à $14,39 \pm 0,94$ g/dL pour le groupe expérimental, et $14,98 \pm 1,09$ g/dL pour le groupe contrôle (***p-valeur = 0,07***).

Il existe une différence statistiquement significative d'homogénéité entre les deux groupes, concernant les variables « âge » et « surface corporelle » (***p-valeur < 0,05***).

L'âge moyen était de $71 \pm 8,03$ ans pour le groupe expérimental, et $65,05 \pm 10,30$ ans pour le groupe contrôle. Les patients du groupe expérimental étaient plus âgés que ceux du groupe contrôle (***p-valeur = 0,048***).

La surface corporelle moyenne était de $1,90 \pm 0,11\text{m}^2$ pour le groupe expérimental, et $2,11 \pm 0,18\text{m}^2$ pour le groupe contrôle. La p-valeur était statistiquement hautement significative (***p-valeur < 0,001***). Les patients du groupe expérimental avaient une surface corporelle moins élevée que les patients du groupe contrôle.

TABLEAU II : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE L'ECHANTILLON

VARIABLES	Groupe contrôle (n=20)	Groupe expérimental (n=20)	p-valeur
Age (année)	65,05 ± 10,30	71 ± 8,03	0,048
Surface corporelle (m ²)	2,11 ± 0,18	1,90 ± 0,11	<0,001
Hémoglobine de départ (g/dL)	14,98 ± 1,09	14,39 ± 0,94	0,07
Genre (Homme)	20 (100%)	18 (90%)	0,49
Nombre de pontages			0,87
2	4 (20%)	3 (15%)	
3	13 (65%)	13 (65%)	
4	3 (15%)	4 (20%)	

Tableau II : les variables quantitatives continues sont exprimées sous la forme de moyennes ± écart-types, les variables qualitatives et quantitatives discrètes sous la forme de fréquences (%).

12.2. L'influence de l'insufflation du dioxyde de carbone au sein du circuit de C.E.C. sur les différentes variables étudiées

Tableau III. Le nombre total de microbulles artérielles, entre le groupe témoin et le groupe expérimental, a été comparé. Dans le groupe témoin, le nombre total s'élevait à 7854 [6925 - 11561]. Dans le groupe expérimental, ce nombre était de 6023,50 [4189,50 - 6398,50]. Le nombre total de microbulles artérielles est statistiquement hautement significatif entre les deux groupes (**p-valeur < 0,001**).

Afin d'étudier l'incidence des microbulles sous l'influence du dioxyde de carbone, le nombre total de microbulles sur le versant veineux du circuit (à la sortie du réservoir veineux) a, également, été comparé. Le groupe contrôle avait un nombre total de 20212,50 [15889,75 - 24859,50] microbulles veineuses, tandis que celui du groupe expérimental s'élevait à 17483,50 [11166,25 - 24295,25]. Il n'y a pas de différence significative du nombre total de microbulles veineuses entre les deux groupes (**p-valeur = 0,4**).

Concernant la variable « temps de débullage », afin de voir si le nombre de microbulles artérielles était statistiquement différent avec l'insufflation de dioxyde de carbone, la 5^e et la 10^e minute du débullage ont été analysées.

A la 5^e minute de débullage, le nombre de microbulles artérielles s'élevait à 9,50 [4,50 - 14,75] pour le groupe contrôle. Pour le groupe expérimental, ce nombre était de 4,50 [0 - 9,50]. Statistiquement, cette diminution n'est pas significative entre les deux groupes (***p-valeur = 0,16***).

A la 10^e minute de débullage, le nombre de microbulles artérielles était de 3 [1 - 6,25] pour le groupe contrôle et de 0 [0 - 2] pour le groupe expérimental. Statistiquement, il existe une différence de nombre de microbulles artérielles, à la 10^e minute de débullage, entre les deux groupes (***p-valeur = 0,03***).

Enfin, le temps moyen de débullage pour le groupe contrôle était de 1186,65 ± 246,92 secondes et de 1185,15 ± 214,88 secondes pour le groupe expérimental. Le temps de débullage n'est statistiquement pas différent entre les deux groupes (***p-valeur = 0,98***).

TABLEAU III. : L'influence de l'insufflation du dioxyde de carbone au sein du circuit de C.E.C. sur les différentes variables étudiées

Variables	Groupe contrôle n=20	Groupe expérimental n=20	p-valeur
Nombre total de microbulles artérielles*	7854 [6920 - 11561]	6023,5 [4189,5 - 6398,5]	<0,001
Nombre total de microbulles veineuses*	20212,5 [15889,75 - 24859,5]	17483,5 [11166,25 - 24295,25]	0,4
Nombre de microbulles artérielles après 5 minutes de débullage*	9,5 [4,5 - 14,75]	4,5 [0 - 9,5]	0,16
Nombre de microbulles artérielles après 10 minutes de débullage*	3 [1 - 6,25]	0 [0 - 2]	0,03
Temps de débullage (en secondes) **	1186,65 ± 246,92	1185,15 ± 214,88	0,98

* variables exprimées sous la forme de médianes [P25 - P75].

** variable exprimée sous la forme de moyenne ± écart-type.

Figure 3 : Concernant la variable « temps de débullage », la médiane pour le groupe expérimental est de 1198 secondes. 50 % des circuits expérimentaux ont un débullage complet après 1198 secondes. La médiane pour le groupe contrôle est de 1190 secondes. 50% des circuits du groupe contrôle ont un débullage complet après 1190 secondes. Un test de log-rank a été réalisé pour comparer la durée de débullage entre les deux groupes (***p-valeur*** = **0,8**). Il n'y a pas de différence statistiquement significative du temps de débullage, pour les deux groupes.

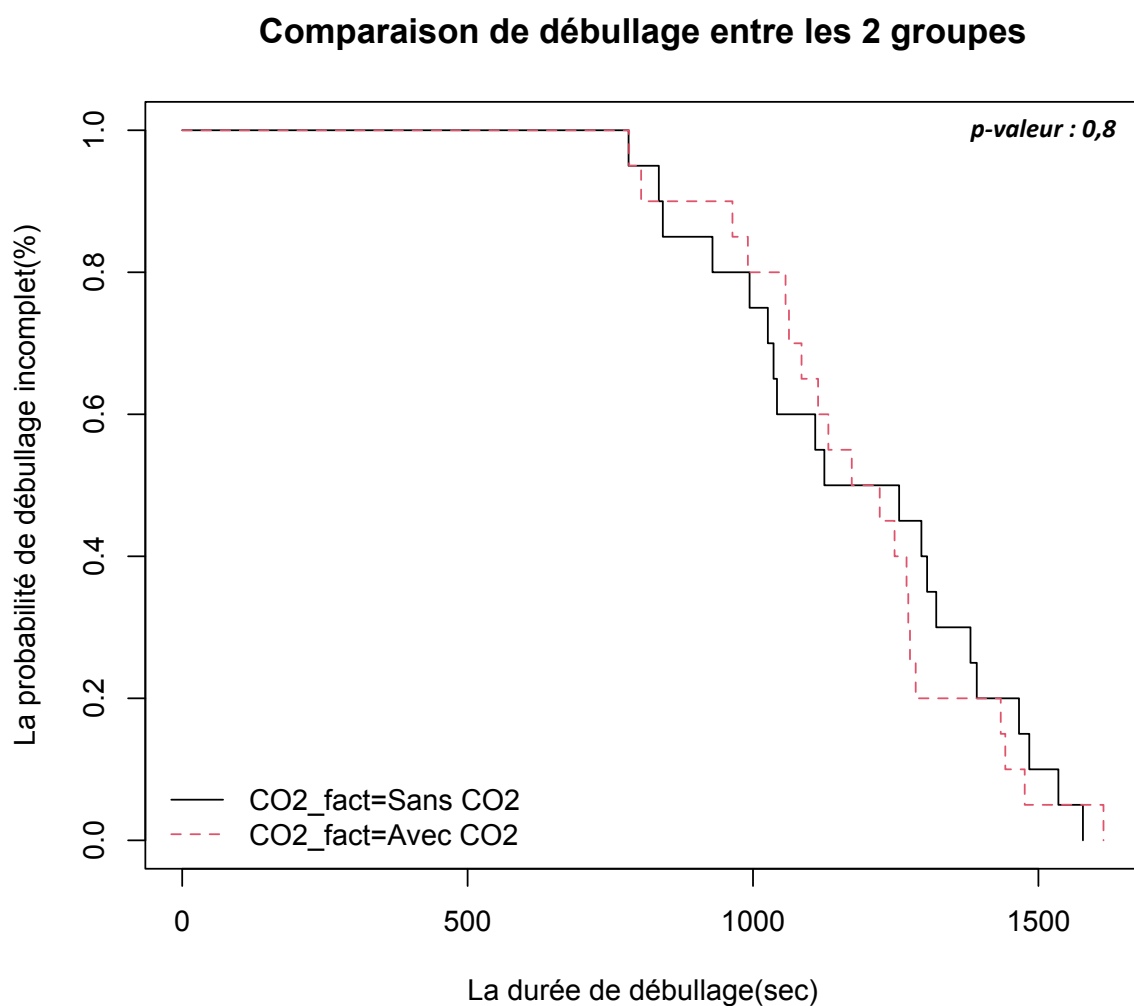


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier : Probabilité de débullage incomplet en fonction du temps.

12.3. L'influence du perfusionniste

Pour illustrer ce point, voici trois procédures extraites de l'étude, provenant du *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne). L'axe des X représente le temps (en minutes) et l'axe des Y le nombre de micro- bulles. En bleu sont représentées les microbulles veineuses, et en rouge les microbulles artérielles.

« F1 », quant à lui, indique l'initiation de la période de débit pulsatile.

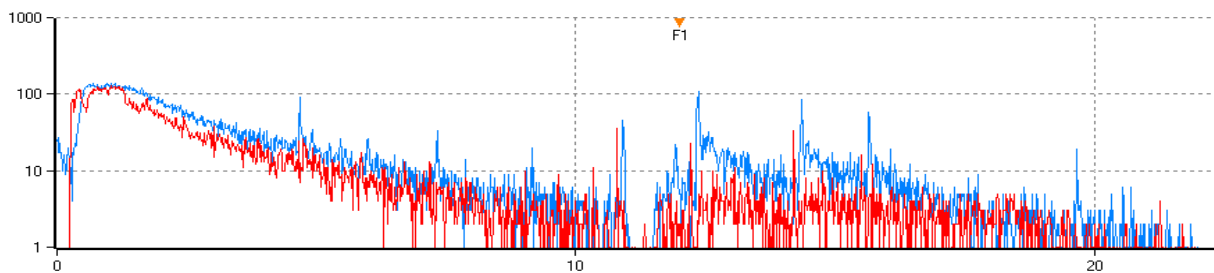


Figure 4.a : Procédure de débullage débutée à un débit de 1L/min jusqu'à l'entrée de l'oxygénateur, puis à un débit de 2L/min après l'oxygénateur.

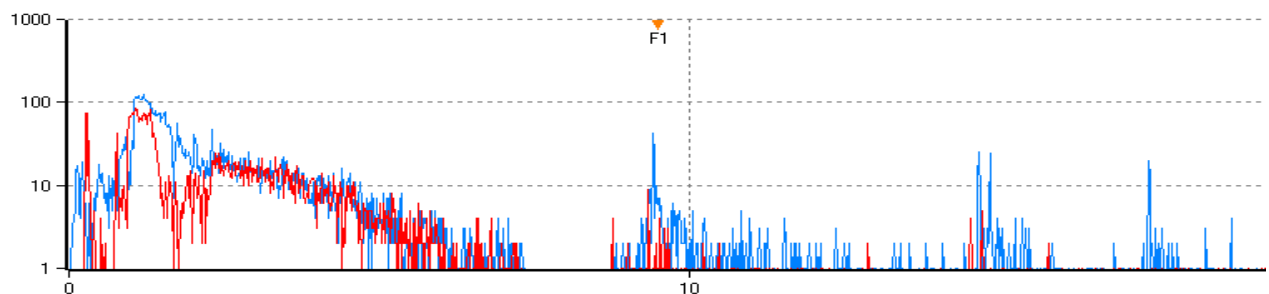


Figure 4.b. : Procédure de débullage à un débit constant de 3L/min.

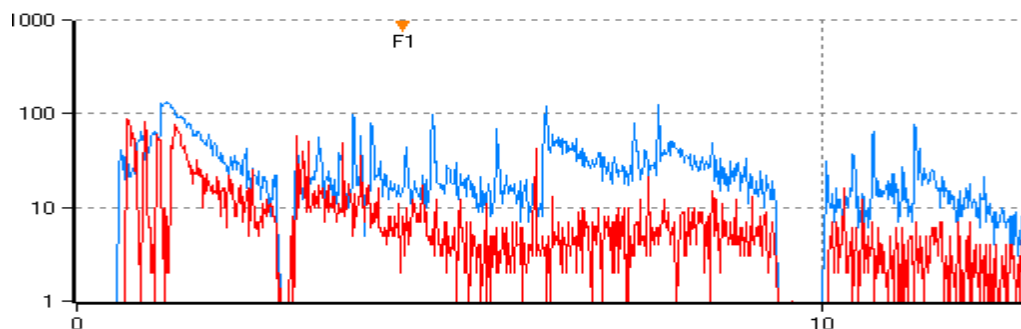


Figure 4.c : Procédure de débullage débutée à un débit de 1L/min jusqu'à l'entrée de l'oxygénateur, puis à un débit de 2L/min après l'oxygénateur. Le Gampt Bubble Counter Clinical BBC200® (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) a débuté avant la procédure.

13. Discussion :

13.1. L'homogénéité de l'échantillon étudié

Dans cet échantillon de 40 patients, il y a une homogénéité pour certaines variables comme le genre, l'hémoglobine de départ et le nombre de pontages. D'autres variables, quant à elles, étaient statistiquement différentes dans les deux groupes, telles que l'âge et la surface corporelle.

Cependant, ce manque d'homogénéité de l'échantillon, pour certaines variables concernant le patient, n'a pas eu d'influence sur les résultats statistiques de l'essai. En effet, l'essai porte sur une procédure *avant* l'intervention chirurgicale. La description de la population est, par conséquent, informative.

A contrario, ce qui avait de l'importance était d'avoir des procédures de C.E.C. identiques. D'où l'intérêt d'avoir un poids supérieur à 60 kilos ainsi qu'une hémoglobine supérieure à 13 g/dL.

En effet, pour une intervention de pontages aorto-coronaires, la canulation veineuse et artérielle est *centrale*. Cette canulation est donc identique pour chaque patient.

Une autre intervention (un remplacement valvulaire mitral, par exemple) aurait pu se faire par canulation *périphérique*, comme fémoro-fémorale.

Ceci implique une adaptation du circuit, par l'utilisation d'une boucle artério-veineuse en 3/8^e-3/8^e de pouces, au lieu de 1/2-3/8^e de pouces. Ceci dans un but d'épargne volumique et d'hémodilution.

Toujours dans ce même but, un poids inférieur à 60 kilos ou une hémoglobine inférieure à 13 g/dL implique une modification du circuit, avec l'utilisation d'une boucle artério-veineuse en 3/8^e-3/8^e de pouces. Grâce aux critères d'inclusions, la procédure fût homogène pour chaque patient, avec des circuits et des volumes strictement similaires.

13.2. La question de recherche

Cette étude avait deux objectifs : celui d'étudier la réduction du nombre de microbulles gazeuses artérielles ainsi que celui d'instaurer cette procédure dans la pratique des perfusionnistes du CHU de Liège.

Pour réaliser cet essai, les 40 circuits ont été insufflés avec du CO₂, durant 4 minutes au total, à un débit de 1L/minute. Les résultats sont les suivants : il existe une réduction du nombre total de microbulles artérielles, lors de la phase de débullage (***p-valeur < 0,001***) ainsi qu'après 10 minutes (***p-valeur = 0,03***), comparativement aux circuits classiques. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le versant veineux du circuit.

En effet, que ce soit pour le groupe expérimental ou le groupe contrôle, l'essai n'a pas mis en évidence une réduction du nombre total de microbulles veineuses (***p-valeur = 0,16***).

Concernant l'homogénéité de la procédure, les études diffèrent.

Pour rappel, selon la loi physique d'Avogadro, « *des volumes égaux de gaz parfaits différents, aux mêmes conditions de température et de pression, contiennent le même nombre de molécules* ». En physique, l'air est considéré comme un gaz unique (à température et pression normale), bien qu'il soit composé de plusieurs molécules, telles que l'azote ou encore l'oxygène.

Suivant ce postulat, il est donc possible de comparer l'air et le dioxyde de carbone.

Un circuit de circulation extra corporelle adulte en ½-3/8^e de pouces contient 5L d'air. En insufflant du CO₂ à un débit de 1L/minute, durant 4 minutes, le circuit était saturé de 4L de dioxyde de carbone. En soustrayant 5L d'air à 4L de CO₂, les circuits contenaient 1L d'air supplémentaire. L'hypothèse émise est que ce litre d'air réside dans la partie supérieure du réservoir veineux. A ce propos, Ganguly et al. 2018, expliquent qu'il n'est pas nécessaire d'entièrement saturer le réservoir avec du CO₂. En effet, le dioxyde de carbone ayant une densité de 50% supérieure à celle de l'air, le liquide d'amorçage se mélangera plus facilement et plus rapidement au CO₂ qu'à l'air et chassera le litre résiduel par la valve de surpression. Les deux litres de liquide d'amorçage prendront un tiers de la capacité totale du réservoir (9). Avec une insufflation totale de 4L de CO₂, une réduction statistiquement hautement significative du nombre de microbulles artérielles a pu être mise en évidence (***p-valeur < 0,001***).

Une étude d'Husebraten et al. 2018 a insufflé du CO₂ à un débit de 1L/minute, durant 20 minutes. Par conséquent, ils ont multiplié par 4 le nombre de molécules de CO₂, comparativement aux molécules d'air présentes dans le circuit. Leurs résultats étaient, également, statistiquement significatifs (p-valeur < 0,023) concernant la réduction du nombre de microbulles artérielles, pour les circuits saturés (8).

D'autres encore (Nyman et al. 2009) ont démontré une réduction du nombre de bulles artérielles (p-valeur < 0,04) en insufflant du CO₂, à un débit de 10L/minute durant 5 minutes. Ils ont donc multiplié par 10 le nombre de molécules de dioxyde de carbone (2).

Par conséquent, à des débits et des durées d'insufflation différents, les bénéfices de la saturation du circuit en dioxyde de carbone ont pu être mis en évidence.

Pour une question économique et écologique, entre autres, il n'est pas nécessaire d'insuffler à un débit de 5 à 10L/minute de CO₂ pour arriver à une réduction du nombre de microbulles artérielles.

Idéalement, il aurait fallu insuffler à un débit de 1L/minute durant 5 minutes. Ceci afin d'équilibrer le nombre de molécules d'air au nombre de molécules de CO₂, dans le but d'avoir une saturation parfaitement homogène et complète. Cependant, lors des tests réalisés préalablement à cet essai, le circuit était entièrement saturé de CO₂ après 4 minutes d'insufflation.

Concernant le volume d'amorçage, il diffère entre chaque étude. Pour Husebraten et al. 2018, le volume total était de 1,5L de liquide clair avec 10000 U.I. d'héparine. Pour Nyman et al. 2009, 1,5L de liquide clair, 5000 U.I. d'héparine et 250 mL de mannitol ont été nécessaires. Pour rappel, cette étude a utilisé 2L de *Plasmalyte A*®, sans adjonction d'héparine (2,8).

Enfin, l'endroit d'insufflation diffère. Pour les deux études menées par Husebraten et Nyman, la saturation du circuit s'est faite sur la ligne veineuse, à l'entrée du réservoir. Les mesures, quant à elles, ont été enregistrées de manière identique à cette étude : à la sortie du réservoir veineux ainsi que sur la ligne de réinjection artérielle. Seuls Husebraten et al. 2018 ont ajouté une mesure supplémentaire, au niveau pré-oxygénateur (2,8).

Bien que l'insufflation de dioxyde de carbone puisse justifier la réduction de microbulles pour le groupe expérimental, d'autres facteurs peuvent aussi l'expliquer.

Tout d'abord, le filtre artériel, intégré à la membrane d'oxygénation, a la propriété de filtrer les microbulles. Par conséquent, il permet de diminuer leurs nombres.

En effet, une étude de Stehouwer et al. 2016 explique que la rhéologie de la membrane d'oxygénation, sa géométrie mais également l'influence du filtre intégré à celle-ci, permettent d'éliminer les microbulles gazeuses. Et ce, dès le premier passage du liquide d'amorçage (25).

Ensuite, le temps de débullage peut expliquer cette réduction. Dans l'étude de Nyman et al. 2009, les auteurs expliquent avoir analysé chaque minute de débullage, pendant 20 minutes. Statistiquement, une réduction significative de microbulles était mise en évidence pour les circuits insufflés, comparativement aux circuits exempts de CO₂. Mais, ce qu'ils ont également mis en évidence était la réduction du nombre de microbulles du « temps 1 minute » au « temps 20 minutes », pour les deux groupes. Par conséquent, plus le temps de débullage est long, plus la réduction de microbulles est grande (2).

Pour finir, concernant la réduction du temps de débullage, l'étude n'a pas mis en évidence une différence statistiquement significative entre les circuits insufflés et les circuits classiques. Le temps de débullage moyen était de 1185 secondes, avec et sans insufflation de dioxyde de carbone. En référence à la **figure 3**, 50% des 40 circuits étaient entièrement débullés après 20 minutes.

A contrario, Ganguly et al. 2015 ainsi que Giordano et al. 2009 mettaient en évidence une réduction du temps de débullage, pour les circuits ayant été insufflés de CO₂ (9,26).

13.3. L'influence du perfusionniste

Sur les **figures 4.a, 4.b et 4.c**, trois procédures de l'essai sont représentées. Toutes ont abouti à un débullage complet. Cependant, elles diffèrent entre elles.

En effet, elles ne sont pas identiques de par la manière dont le perfusionniste a débullé le circuit, par la qualité de la période de débit pulsatile et par le moment où le *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (*Gampt mbH, Merseburg, Allemagne*) a été démarré.

En effet, la manière dont le perfusionniste a débullé le circuit diffère d'une procédure à l'autre jusqu'à la période de débit pulsatile (durant 10 minutes). Certains débullent à bas débit : 1 à 2L/minute (**figure 4.a**), d'autres encore appliquent un débit de 2 à 3L/minute jusqu'à l'entrée de la membrane d'oxygénation (**figure 4.b**) et débullent celle-ci à plus faible débit (1L/minute).

Chaque perfusionniste ayant réalisé une des trois procédures a amorcé le circuit de C.E.C. à des débits sensiblement différents. Bien que ces trois débullages répondent aux critères de qualité attendus, ceci peut constituer un biais. Dans l'étude de Nyman et al. 2009, le débit imposé aux perfusionnistes était de 5L/minute. Et ce, pour toutes les procédures (2,8).

Également, en regardant le nombre de pics après « F1 », certains perfusionnistes vont avoir un débullage artériel quasi-total lors du débullage, avant de pulser (**figure 4.b**), tandis que celui d'autres perfusionnistes était plus conséquent pendant la période de débit pulsatile (**figure 4.a et 4.c**). Pour cette période, 200 mmHg de pression ont été appliqués par un clamp partiel sur la ligne veineuse, de manière identique à ce qui est pratiqué quotidiennement au CHU de Liège. Cette procédure est basée sur des tests en laboratoire.

Aucun débit pulsatile n'est indiqué dans la littérature scientifique recensée. A titre d'exemple, Nyman et al. 2009 ont remplacé cette étape par un tapotement de la membrane d'oxygénation, à la 1^{ère} et 14^{ième} minute, à 20 reprises. Ils ont remarqué qu'à chaque période, la membrane relarguait des microbulles (2).

Aussi, ces 3 figures proviennent de 3 procédures réalisées par un perfusionniste différent. Le délai de l'étude ne permettait pas à une seule personne de pratiquer 40 débullages.

Cependant, les deux études citées ci-dessus ne stipulaient pas l'application de la procédure par une seule personne. Ce qui différait avec cet essai était la méthode de randomisation : le perfusionniste en charge de la C.E.C. débullait le circuit sans savoir si celui-ci avait été insufflé ou non (2,8).

Enfin, sur la **figure 4.c**, le *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) a été démarré avant le débullage du circuit. Ceci n'a pas influencé la variable « temps de débullage ». En effet, chaque temps a été calculé sur base de la génération d'un débit. Comme montré sur la figure, au début de la procédure, il n'y a pas de génération de bulles puisque le débullage n'avait pas commencé. Le temps a été calculé du début de la génération d'un débit jusqu'à la fin de la procédure.

Cependant, ce point peut constituer un biais : l'utilisation du *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne) n'a pas débuté identiquement dans chaque procédure.

13.4. Le temps de la procédure d'insufflation de dioxyde de carbone

En pratiquant sur 40 circuits de C.E.C., de décembre 2022 à mars 2023, la problématique du temps de préparation a été soulevée.

En rassemblant tout le matériel à l'avance et en chronométrant, la procédure prenait 5 minutes et 16 secondes. Par conséquent, il peut y avoir une réserve, quant à l'application de l'insufflation de CO₂ lors des cas urgents, comme une dissection aortique par exemple.

A ce propos, Husebraten et al. 2018 préconisent la saturation du circuit avec du dioxyde de carbone même lors des cas urgents (8).

13.5. Les risques de la procédure d'insufflation :

Concernant la procédure, plusieurs risques ont été mis en avant.

Tout d'abord, celui de l'oubli de ventilation du liquide d'amorçage ou de ventilation insuffisante, après l'insufflation du circuit avec du CO₂.

Un liquide d'amorçage type *Plasmalyte A®*, sans insufflation de CO₂, a un pH à 7,28, une pCO₂ à 14 mmHg, une pO₂ à 149 mmHg et un excès de base à -17,4 mmol/L.

Lors de l'absence de ventilation, le liquide d'amorçage a un pH incalculable, dans son entièreté. Lorsque le liquide est ventilé durant 3 minutes, à un débit de 2L/minute, le pH est de 7,20, la PCO_2 à 14 mmHg, la pO_2 à 143 mmHg et l'excès de base à -20 mmol/L, ce qui est identique à un liquide d'amorçage classique.

Également, il y a le risque de ne pas couper l'insufflation de CO_2 . Les conséquences d'un tel oubli provoqueraient une acidification du liquide d'amorçage et une hypercapnie lors de l'initiation de la C.E.C., constituant un risque pour le patient.

Pour finir, le risque d'oublier de rebrancher la ligne de gaz à la membrane après la procédure. Ceci pourrait induire une hypoxémie transitoire, lors du début de la C.E.C.

Fort heureusement, aucun oubli n'a eu lieu lors de cette étude. Dans les articles publiés, aucun ne fait référence aux risques de la procédure.

Mais, comme tout acte, celui d'insuffler du CO_2 demande de la rigueur et de la concentration.

13.6. La taille de l'échantillon

Bien que l'effectif de cette étude soit plus important que celui de l'étude réalisée par Husebraten et al. 2018 ou encore celui de Nyman et al. 2009 (n=20), le nombre limité de procédures incluses (n=40) peut constituer une limite à cette étude.

14.Conclusion :

Le but de cette étude était de montrer l'efficacité de l'insufflation de dioxyde de carbone au sein de 20 circuits de C.E.C., comparativement à 20 circuits exempts de CO₂, sur le nombre de microbulles gazeuses artérielles. Les résultats de cet essai ont démontré une différence statistiquement significative sur le nombre total de microbulles artérielles ainsi qu'après 10 minutes de débullage. Cependant, avec ou sans insufflation de CO₂, plus de la moitié des circuits de C.E.C. étaient entièrement débullés après, en moyenne, 20 minutes. Ceci répond à la question de recherche.

Concernant l'application de cette procédure au sein du service de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique du CHU de Liège, une réserve est émise quant au caractère applicable de cette procédure, lors des cas urgents, bien que les bénéfices apportés par l'insufflation de CO₂ soient démontrés par cette étude.

En effet, il y a d'abord le temps d'application de la procédure. Les cas expérimentaux ont pris un peu plus de 5 minutes à être mis en place. Et cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un gain de temps de débullage. Par conséquent, les procédures expérimentales ont prolongé de 5 minutes le temps de préparation du perfusionniste, pour un débullage immuable à celui exempt de CO₂.

Ensuite, le fait d'avoir pratiqué 40 procédures a soulevé quelques risques : les conséquences d'un oubli de ventilation du liquide d'amorçage, un oubli de raccord de la ligne des gaz ou encore oublier d'interrompre l'insufflation de CO₂. Il faut balancer les bénéfices et les risques encourus par cette pratique. Cependant, pour répondre au deuxième objectif de cette étude quant au caractère applicable de l'insufflation : oui, elle peut l'être dans le quotidien des perfusionnistes du CHU de Liège.

Enfin, cette étude a pris un an à être réalisée. Les variables ont été sélectionnées en lien avec la thématique étudiée. Le nombre de patients fut sélectionné sur base de ce qui était réalisable, au vu des délais fixés. Peut-être serait-il intéressant d'inclure plus de patients. Ceci dans le but d'avoir une durée d'exploration plus longue, avec la possibilité d'étudier d'autres variables.

A titre d'exemple, l'étude des microbulles en peropératoire ou encore les conséquences neurologiques en post-opératoire peuvent faire l'objet d'essais ultérieurs.

Cependant, la mise en place d'études concernant ces variables implique l'utilisation de d'un doppler transcrânien, ou encore un suivi post-opératoire en unité de soins intensifs. Ceci implique des délais plus longs que ceux de cette étude.

Cette suggestion est émise pour les prochaines études prospectives explorant la thématique de l'insufflation de dioxyde de carbone au sein des circuits de C.E.C.

15. Références bibliographiques :

- (1) Lewis, M., Maruff, P., & Brendan, S. (2004). Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 433-40.
- (2) Nyman, J., Rundby, C., Svenarud, P., & Van der Linden, J. (2009). Does CO2 flushing of the empty CPB circuit decrease the number of gaseous emboli in the prime . *Perfusion*, 249-55
- (3) Gerard Myers, J. (s.d.). *Gaseous Microemboli During Cardiopulmonary Bypass*. Dartmouth: Sorin Group.
- (4) LivaNova PLC. (2020). *Perfusion Tubing*. Récupéré sur LivaNova: <https://www.livanova.com/en-us/home/cardiopulmonary/perfusion-tubing/tubings>
- (5) Scolletta, S., Taccone, F. S., & Donadello, K. (2015). Brain injury after cardiac surgery. *Minerva Anestesiologica*, 662-77.
- (6) Kapetanakis, E. I., Stamou, S. C., Dillum, M. K., Hill, P. C., Haile, E., Boyce, S. W., Petro, K. R., Corso, P. J. (2004). The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1564-71.
- (7) Benedetto, U., Caputo, M., Guida, G., Bucciarelli-Ducci, C., Thai, J., Bryan, A., & D'Angelini, G. (2017). Carbon Dioxide Insufflation During Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 301-310.
- (8) Husebraten, I. M., Fiane, A. E., Ringdal, M. A., & Thiara, A. P. (2018). Measurement of gaseous microemboli in the prime before the initiation of cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 30-35.
- (9) Ganguly, G., Dixit, V., Patrikar, S., Venkatraman, R., Gorthi, S. P., & Tiwari, N. (2015). Carbon dioxide insufflation and neurocognitive outcome of open heart surgery. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 774-80.
- (10) Puis, L., Milojevic, M., Boer, C., De Somer, F., Gudbjartsson, T., van den Goor, J., Jones TJ, Lomivorotov V, Merkle F, Ranucci M, Kunst G, Wahba A EACTS/EACTA/EBCP Committee Reviewers. (2020). *EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery*. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.

- (11) Barak, M., & Katz, Y. (2005). Microbubbles: pathophysiology and clinical implications. *Chest*, 2918-32.
- (12) Lindner, J. R., Ismail, S., Spotnitz, W. D., Skyba, D. M., Jayaweera, A. R., & Kaul, S. (1998). Albumin microbubble persistence during myocardial contrast echocardiography is associated with microvascular endothelial glycocalyx damage. *Circulation*, 2187-94.
- (13) Spiess, B. D. (2011). Critical oxygen delivery: the crux of bypass with a special look at the microcirculation. *Journal of Extra-Corporeal Technology*-, 10-6.
- (14) Drake, R. L., Vogl, W. A., & Mitchell, A. W. (2010). *Gray's Anatomy for students, Second Edition*. Londres: Elsevier Masson.
- (15) Bonnet, P. (2011-2012). Introduction à l'anatomie. Université de Liège .
- (16) Koennecke, H. C., Mast, H., Trocio, S. S., Sacco, R. L., Thompson, J. L., & Mohr, J. P. (1997). Microemboli in patients with vertebrobasilar ischemia: association with vertebrobasilar and cardiac lesions. *Stroke*, 593-6
- (17) Robert, A., & Freitas, J. R. (1999). *Namodicine Basic Capabilities* (Vol. 1). Texas: CRC Press.
- (18) Lou, S., Ji, B., Liu, J., Yu, K., & Long, C. (2011). Generation, detection and prevention of gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass procedure. *International Journal of Artificial Organs*, 1039-51.
- (19) GAMPT mbH. (2013). *BCC200 , Bubble Counter Clinical Manual*. Merseburg
- (20) CHU de Liège . (s.d.). *Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège*. Récupéré sur CHU de Liège : https://www.chuliege.be/jcms/c2_16986318/fr/comite-d-ethique-hospitalo-facultaire-universitaire-de-liege/formulaires
- (21) Dardenne, N., Donneau, A.-F., & Bernard, V. (2021-2022). BIOSTATISTIQUE (STAT0730). Université de Liège .
- (22) Guillaume, M., Streel, S., Donneau, A. F., & Dardenne, N. (2021-2022). Epidémiologie (SANT4011-1). Université de Liège .
- (23) Streel, S., Donneau, A. F., Guillaume, M., Pétré, B., & Voz, B. (2021-2022). Méthodologie de la recherche (METO1022). Université de Liège.
- (24) Guillaume, M., & Streel, S. (2021-2022). Introduction générale à la Santé publique (SANT0740-2). Université de Liège.

- (25) Stehouwer, M. C., de Vroege, R., Kelder, J. C., Hofman, F. N., de Mol, B. A., & Bruins, P. (2016). Effect of Oxygenator Size on Air Removal Characteristics: A Clinical Evaluation. *ASAIO Journal*, 421-426.
- (26) Ganguly, G., Vikas, D., Patrikar, S., Venkatraman, R., Gorthi, S., & Tiwari, N. (2015). Carbon dioxide insufflation and neurocognitive outcome of open heart surgery. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 774-780.

16. Annexes

16.1. Comité d'Éthique

Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)



Sart Tilman, le 17/11/2022

Monsieur le Prof. J. O. DEFRAIGNE
Madame L. RANIOLO
Service de CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
CHU B35

Concerne: Votre demande d'avis au Comité d'Ethique
Nr EudraCT ou Nr belge : B7072022000027 ; Notre réf: 2022/197

Cher Collègue,

J'ai le plaisir de vous informer que le Comité d'Ethique a donné une réponse favorable à votre demande d'avis intitulée :

"Influence de la saturation préalable en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra corporelle sur l'incidence des micro-emboles gazeux, dans les interventions de pontages coronaires : Etude contrôlée randomisée monocentrique. "
Protocole : v1 du 29/06/2022

Vous trouverez, sous ce pli, le formulaire de réponse reprenant, en français et en anglais, les différents éléments examinés et approuvés et la composition du Comité d'Ethique.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments les meilleurs,

Prof. V. SEUTIN
Président du Comité d'Ethique

Note: l'original de la réponse est envoyé au Chef de Service, une copie à l'Expérimentateur principal.

Copie à la Direction de l'AFMPS

C.H.U. de LIEGE – Site du Sart Tilman – Avenue de l'Hôpital, 1 – 4000 LIEGE
Président : Professeur V. SEUTIN
Vice-Président : Professeur J. DEMONTY
Secrétaire exécutif : Docteur G. DAENEN
Secrétariat administratif – Coordination scientifique: 04/323.21.58
Mail : ethique@chuliege.be
Infos disponibles sur: <http://www.chuliege.be/orggen.html#ceh>

DOCUMENT D'INFORMATION

Etude contrôlée, prospective, randomisée, sur deux groupes de patients afin d'évaluer l'impact de la saturation en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra- corporelle sur le nombre et la taille de micro-emboles gazeux.

Madame, Monsieur,

Vous êtes hospitalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Liège dans le Service de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique du Professeur Defraigne, afin de subir une intervention cardiaque. Le but de cette intervention est de réaliser un ou plusieurs pontages coronaires afin de rétablir une circulation optimale du muscle cardiaque. Cette intervention, très spécifique, nécessite une anesthésie générale ainsi qu'une circulation extra-corporelle.

Cette circulation extra-corporelle est une machine cœur-poumons artificiels. Elle a pour but de remplacer temporairement le rôle de votre cœur et de vos poumons durant la période pendant laquelle le chirurgien opère votre cœur (opération à cœur fermé). Cette machine cœur-poumons artificiels est préparée par les infirmiers perfusionnistes du bloc opératoire. Elle est branchée par le chirurgien au début de l'intervention chirurgicale.

Les infirmiers perfusionnistes en assurent le bon fonctionnement sous l'autorité de votre anesthésiste et de votre chirurgien. Lorsque l'opération chirurgicale de votre cœur est terminée, le chirurgien procède au débranchement de la machine. Malgré des précautions optimales, la réalisation d'une circulation extra-corporelle s'accompagne toujours de micro-emboles impossibles à éviter. Toutefois les volumes de bulles comptés durant toute une procédure sont extrêmement petits, de l'ordre du microlitre et sans impact clinique sur la santé du patient.

Cette technique de circulation extracorporelle est utilisée tous les jours au Centre Hospitalier Universitaire et ce, depuis la création du Service de Chirurgie Cardiaque en 1976. L'ensemble de l'équipe : chirurgiens, anesthésistes et infirmiers perfusionnistes travaillent depuis de nombreuses années afin d'améliorer la qualité de cette machine cœur-poumon artificielle.

Une étude clinique est une étude, effectuée chez l'être humain, dont le but final est d'améliorer la santé. Les études cliniques comportent toujours, par conséquent, une part d'incertitude.

Le Professeur Defraigne, Chef du Service de Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique et les perfusionnistes vous proposent de participer à une étude clinique dont le but est de tester la saturation préalable en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra-corporelle. Ceci dans le but de réduire non seulement le nombre mais également la taille de micro-emboles gazeux inévitables lors de la mise en place de ce dispositif.

Quelques études cliniques ont démontré que l'utilisation de dioxyde de carbone diminuait significativement le nombre de micro-emboles gazeux liés aux manipulations, engendrées par l'instauration de la circulation extra-corporelle. Nous aimerions, au sein de notre service, étudier cette pratique dans le but d'améliorer la qualité de la circulation extra-corporelle.

Votre participation éventuelle à l'étude n'engendrera aucun supplément financier.

Une procédure particulière sera mise en œuvre afin de garantir votre anonymat et la confidentialité des données. Vous avez le droit de connaître quelles sont les données collectées à votre sujet et quelles sont leurs utilités dans le cadre de l'étude. L'accès à votre dossier médical, dans le cadre de cette étude, sera effectué conformément aux règles en vigueur au sein de l'Institution et ce, sous la responsabilité du Professeur Defraigne.

En vertu de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, Monsieur Defraigne assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant ou à ses ayants-droits, dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation. Il a contracté une assurance à cet égard.

L'étude a été examinée et approuvée par le Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire. En aucun cas, vous ne devez prendre l'avis favorable du Comité d'Ethique comme une incitation à participer à cette étude.

Si vous êtes d'accord de participer, nous vous invitons à remplir le formulaire de consentement éclairé joint en annexe. Vous êtes tout à fait libre de participer à l'étude et vous pouvez vous en retirer à tout moment, si vous le désirez, sans aucune répercussion sur la manière dont vous serez pris en charge au sein de l'Institution. Vous conservez une copie de ces documents.

Professeur Jean-Olivier Defraigne, Chef de service du département de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique du CHU de Liège

Monsieur Marc-Gilbert Lagny, Docteur en Sciences Médicales, Chef d'unité de Perfusion au CHU de Liège

Laura Raniolo, Perfusionniste

16.3. Formulaire de consentement

Titre de l'étude : «Influence de la saturation préalable en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra corporelle sur l'incidence des micro-emboles gazeux, dans les interventions de pontages coronaires : Etude contrôlée randomisée monocentrique »

Promoteur de l'étude : Centre Hospitalier Universitaire de Liège – Service de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire. (Professeur Jean-Olivier Defraigne)

Comité d'Ethique : Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège

Investigateurs locaux : Mademoiselle Raniolo Laura (Investigatrice principale), Monsieur Lagny Marc-Gilbert (Chef Perfusionniste), Professeur Roediger Laurence (Anesthésiste)

Information essentielle à votre décision de participer

Introduction

Vous êtes invité à participer à une étude clinique destinée à la diminution du nombre de bulles microscopiques gazeuses liées aux manipulations, engendrées par l'instauration de la circulation extra-corporelle. Nous aimerions, au sein de notre service, étudier l'influence du dioxyde de carbone (CO₂) dans un circuit, dans le but d'améliorer la qualité de la circulation extra-corporelle.

En effet, quelques études cliniques ont démontré que l'utilisation de ce gaz diminuait significativement le nombre de micro-bulles gazeuses, inévitables lors de la mise en place du dispositif de suppléance cardiaque et pulmonaire.

Avant que vous n'acceptiez de participer à cette étude, nous vous invitons à prendre connaissance de ce que cela implique en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision informée. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Veuillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente. Ce document comprend 3 parties : l'information essentielle à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires (annexes) qui détaillent certaines parties de l'information de base.

Si vous participez à cette recherche, vous devez savoir que :

- Cette étude clinique est mise en œuvre après évaluation par le Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez arrêter de participer en informant l'investigateur. Votre décision de ne pas ou de ne plus participer à l'étude n'aura aucun impact sur la qualité de vos soins ni sur vos relations avec l'investigateur.
- Aucun frais ne vous sera facturé pour cette étude.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette recherche.
- Vous pouvez toujours contacter l'investigateur ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.

Un complément d'informations sur vos « Droits de participant à une étude clinique » est fourni en annexe.

Description du protocole de l'étude

Justification et objectifs de l'étude

Le but de votre intervention est de réaliser un ou plusieurs pontages coronaires afin de rétablir une circulation optimale du muscle cardiaque. Cette intervention, très spécifique, nécessite une circulation extra-corporelle.

Cette circulation extra-corporelle est une machine cœur-poumons artificiels. Elle a pour but de remplacer temporairement le rôle de votre cœur et de vos poumons durant la période pendant laquelle le chirurgien opère votre cœur (opération à cœur fermé). Cette machine cœur-poumons artificiels est préparée par les infirmiers perfusionnistes du bloc opératoire. Elle est branchée par le chirurgien au début de l'intervention.

Malgré des précautions optimales, la réalisation d'une circulation extra-corporelle s'accompagne toujours de micro-bulles impossibles à éviter. Toutefois les volumes de bulles comptés durant toute une procédure sont extrêmement petits, de l'ordre du microlitre et sans impact clinique perceptible sur la santé du patient.

Le but de notre étude est de tester la saturation préalable en dioxyde de carbone d'un circuit de circulation extra-corporelle. Ceci dans le but de réduire non seulement le nombre mais également la taille des micro-bulles. En effet, le sang absorbe plus rapidement le dioxyde de carbone que l'air, diminuant ainsi le risque d'obstruction d'un vaisseau, réduisant par conséquent les risques neurologiques post-opératoires.

Déroulement de l'étude

Dans cette étude seront inclus 40 patients, âgés de 18 ans ou plus, programmés pour une intervention chirurgicale de pontages coronaires au sein du service de Chirurgie Cardio-Thoracique et Vasculaire du CHU de Liège, entre le 15 septembre 2022 et le 15 mars 2023.

Votre participation à cette étude ne dure que le temps de votre intervention sous circulation extra-corporelle. Aucun suivi n'est à programmer.

Pour étudier l'incidence des micro-bulles sur un circuit préalablement saturé en dioxyde de carbone, les participants seront scindés en deux groupes.

Le premier groupe est celui dont le circuit sera saturé. Il sera donc le groupe expérimental.

Le deuxième groupe bénéficiera d'un circuit « classique », exempt de saturation. Il sera le groupe témoin.

Afin de répondre à la question de recherche, l'outil principal de l'étude est le *Gampt Bubble Counter Clinical BBC200®* (Gampt mbH, Merseburg, Allemagne). Cet appareil est un compteur de bulles que le Perfusionniste manipule régulièrement dans sa pratique.

Grâce à un programme informatique, les données seront exportées de l'outil vers un ordinateur et seront exploitables. Elles seront retranscrites dans un fichier Microsoft Excel 2016®. Ce dernier sera protégé par un mot de passe et sera conservé sur un ordinateur, dans un local sécurisé, au CHU de Liège.

Le Perfusionniste remplira votre dossier comme d'habitude, en tenant compte de vos antécédents médicaux et chirurgicaux, vos derniers résultats de prise de sang mais également votre médication actuelle. Ce dossier se rédige pour chaque patient, ainsi que pour chaque intervention.

Risques :

Cette intervention ne comporte aucun risque prévisible.

Bénéfices

L'ambition des chercheurs est de mettre en place une nouvelle procédure institutionnelle au profit d'une population à risque : les patients opérés cardiaques.

Sur base de la littérature scientifique, la saturation préalable du circuit de circulation extra-corporelle en CO₂ serait en mesure de réduire l'incidence de micro-bulles chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale de pontages coronaires.

Si vous participez à cette recherche, nous vous demandons :

- De collaborer pleinement au bon déroulement de cette recherche.
- De ne rien masquer comme information au sujet de votre état de santé.

Contact

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter l'investigateur (Mademoiselle Laura Raniolo) ou un membre de son équipe de recherche (Monsieur Marc-Gilbert Lagny) au numéro de téléphone suivant ().

Si vous avez des questions relatives à vos droits de participant à une étude clinique, vous pouvez contacter le médiateur des droits du patient de votre institution via le numéro de téléphone:

Consentement éclairé

Participant

Je déclare que j'ai été informé sur la nature de l'étude, son but, sa durée, les effets secondaires éventuels et ce que l'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information et des annexes à ce document.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.

J'ai compris que ma participation à cette étude est volontaire et que je suis libre de mettre fin à ma participation à cette étude sans que cela ne modifie mes relations avec l'investigateur et l'équipe chirurgicale qui me prend en charge pour mon intervention.

J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant toute ma participation à cette étude et que l'investigateur et le promoteur se portent garant de la confidentialité de ces données.

Je consens au traitement de mes données personnelles selon les modalités décrites dans la rubrique traitant de garanties de confidentialité (voir annexe).

J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que les données de recherche récoltées pour les objectifs de la présente étude puissent être traitées ultérieurement pour autant que ce traitement soit limité au contexte de la présente étude et soumis à l'approbation du comité d'éthique.

J'ai reçu une copie de l'information au participant et du consentement éclairé.

Nom, Prénom, date et signature du volontaire.

Témoin / Interprète

J'ai été présent durant l'entièreté du processus d'information au patient et je confirme que l'information sur les objectifs et procédures de l'étude a été fournie de manière adéquate, que le participant (ou son représentant légal) a apparemment compris l'étude et que le consentement à participer à l'étude a été donné librement.

Nom, prénom, qualification, date et signature du témoin / interprète :

Investigateur

Je soussigné, Raniolo Laura, Perfusionniste au CHU de Liège, investigateur de cette étude, confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude et avoir fourni un exemplaire du document d'information au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que le patient accepte de participer à l'étude et que je suis prêt à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Je confirme travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la « Déclaration d'Helsinki », dans les « Bonnes pratiques Cliniques » et dans la loi belge du 7 mai 2004, relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Je me suis assurée que le/la participant(e) a bien compris l'étude.

Nom, prénom, date et signature de l'investigateur