



HAL
open science

Impact cardiovasculaire de la correction de l'acidose lactique par bicarbonate de sodium après adaptation de la calcémie et de la PaCO₂: étude expérimentale sur un modèle de rat

Antoine Kimmoun

► **To cite this version:**

Antoine Kimmoun. Impact cardiovasculaire de la correction de l'acidose lactique par bicarbonate de sodium après adaptation de la calcémie et de la PaCO₂: étude expérimentale sur un modèle de rat. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733680

HAL Id: hal-01733680

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733680>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY

2010

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

N°

THESE pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Antoine Kimmoun

Le 26 mars 2010

Impact cardiovasculaire de la correction de l'acidose lactique
par bicarbonate de sodium après adaptation
de la calcémie et de la PaCO₂
Etude expérimentale sur un modèle de rat

Examineurs de la thèse :

Mr B. Levy

Professeur

Président

Mr P. Monin

Professeur

Juge

Mr P. E. Bollaert

Professeur

Juge

Mr A. Gerard

Professeur

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
 - « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
 - « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

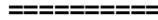
Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER



PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER



PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD



43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Serment medical

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

Table des matières

Liste des abréviations.....	4
Liste des tableaux.....	5
Liste des figures.....	6
1. Introduction.....	8
2. Rappels physiopathologiques.....	10
2.1. Physiologie de la contractilité myocardique.....	10
2.1.1. Structures impliquées.....	10
2.1.2. couplage excitation – contraction.....	12
2.1.2.1.Mouvements calciques.....	12
2.1.2.2.Calcium induced – Calcium release.....	12
2.1.2.3.Les ponts actine – myosine.....	13
2.1.2.4.Le phénomène de coopération.....	14
2.1.3. Relaxation.....	14
2.1.4. Régulation du cycle contraction – relaxation.....	15
2.1.4.1.Le système nerveux autonome.....	15
2.1.4.2.Régulation α adrénergique.....	15
2.1.4.3.Régulation β adrénergique.....	16
2.1.4.4.Régulation autocrine.....	16
2.2. Physiologie de la contractilité vasculaire.....	17
2.2.1. Structures impliquées.....	17
2.2.1.1.Régulation vasculaire neuro humorale et signalisation intracellulaire.....	18
2.2.1.2.Contraction des vaisseaux.....	18
2.2.1.3.Vasorelaxation.....	19
2.3. L'équilibre acido-basique : méthodes d'appréciation.....	20
2.3.1. Équation d'Henderson-Hasselbach.....	20
2.3.2. Le trou anionique.....	21
2.3.3. Le concept de Stewart.....	23
2.3.4. La méthode de l'excès de base.....	25
2.3.5. Quelle est la méthode la plus adapté en pratique ?.....	26
2.4. Acidose lactique.....	26
2.4.1. Métabolisme physiologique du lactate.....	26

2.4.2.	Hyperlactatémie et hypoxie tissulaire : le choc hypovolémique.....	27
2.4.3.	Hyperlactatémie et adaptation métabolique.....	28
2.4.4.	Impact de l'acidose lactique sur la fonction systolique.....	30
2.4.5.	Impact de l'acidose lactique sur la fonction diastolique.....	31
2.4.6.	Impact de l'acidose lactique sur la fonction vasculaire.....	32
2.4.7.	Acidose lactique et inflammation.....	33
2.5.	Comparaison des effets cardiovasculaires de l'acidose lactique et de l'acidose respiratoire.....	34
2.5.1.	Effets myocardiques.....	34
2.5.2.	Effets sur la vasoréactivité.....	35
2.6.	Le choc hémorragique : modèle d'acidose lactique hypoxémique.....	36
2.6.1.	L'hypovolémie.....	36
2.6.2.	La vasoconstriction.....	36
2.6.3.	La microcirculation.....	37
2.6.4.	Inflammation et ischémie reperfusion.....	37
2.6.5.	Défaillance cardiovasculaire au cours du choc hémorragique.....	38
3.	Thérapeutiques de l'état de choc hémorragique et de l'acidose sévère.....	38
3.1.	Expansion volémique.....	38
3.2.	Sérum salé hypertonique.....	38
3.3.	Stratégie transfusionnelle.....	39
3.4.	La noradrénaline.....	39
3.4.1.	La noradrénaline, une catécholamine de choix dans le choc hémorragique...	40
3.5.	Agents alcalinisants.....	40
3.5.1.	Le bicarbonate de sodium.....	40
3.5.2.	Le carbicarb.....	41
3.5.3.	Le THAM.....	42
4.	Hypothèse et Objectifs du travail.....	44
4.1.	Hypothèse.....	44
4.2.	Objectifs du travail.....	44
5.	Matériel et méthodes.....	45
5.1.	Préparation animale.....	45
5.2.	Cathéter de conductance.....	45
5.2.1.	Principe de la mesure du volume ventriculaire par méthode de	

conductance.....	46
5.2.2. Calibration de la mesure.....	47
5.2.3. Paramètres mesurés.....	47
5.2.4. Données de base des courbes P-V ventriculaires gauches.....	48
5.2.5. Données des courbes P-V pendant l'occlusion de la veine cave inférieure.....	48
5.2.6. Couplage ventriculoartériel.....	49
5.2.6.1. Propriétés ventriculaires.....	50
5.2.6.2. Propriétés vasculaires.....	50
5.2.6.3. Aspects énergétiques.....	51
5.2.6.4. Intérêt pratique.....	51
5.3. Myographie.....	52
5.3.1. Réactivité vasculaire.....	52
5.3.2. Principe technique.....	52
5.4. Protocole Expérimental.....	53
5.4.1. Mesures hémodynamiques <i>in vivo</i>	53
5.4.2. Mesures <i>ex vivo</i> par myographie.....	54
6. Analyse statistique.....	56
7. Résultats.	57
7.1. Dysfonction cardiovasculaire de l'acidose lactique sévère.....	57
7.2. Comparaison de l'efficacité des traitements <i>in vivo</i> sur la performance cardiovasculaire.....	58
7.3. Comparaison de l'efficacité des traitements sur la vasoréactivité en <i>ex vivo</i>	59
8. Discussion.....	60
8.1. Apports et Critiques du modèle.....	60
8.2. La perfusion de bicarbonate peut-elle normaliser le pH plasmatique lors d'une acidose ?	61
8.3. Hypothèses sur l'amélioration de la fonction systolique ventriculaire.....	62
8.4. Hypothèses sur la récupération de la vasoréactivité <i>in et ex vivo</i>	63
8.5. Perspectives.....	63
9. Conclusion.....	65
10. Bibliographie.....	66

Liste des abréviations.

AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ATP : adénosine triphosphate
DIF : différence des ions forts
Ea : élastance artérielle
Ea/Emax : couplage ventriculo – artériel
EB_{XA} : excès de base des anions indosés
EDPVR : end diastolic pression volume relation
Ees : élastance de fin de systole = Emax
ESPVR : end systolic pression volume relation
Emax : élastance maximale = Ees
Eppi : eau pour préparation injectable
FC : fréquence cardiaque
FiO₂ : fraction inspirée en oxygène
GMPc : guanosine monophosphate cyclique
IP3 : inositol 3 phosphate
IL : interleukine
MLCK : myosine light chain kinase
NADH /NAD : nicotinamide adénine dinucléotide
NCX : échangeur Na/Ca⁺⁺
NO : monoxyde d'azote
NOS : NO synthase
PAM : pression artérielle moyenne
PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO₂ : pression artérielle en oxygène
PRSW : preload recruitable stroke work relationship
PSM : pression systémique moyenne (pression du système vasculaire lorsque le débit sanguin est nul)
PTDVG : pression télédiastolique ventriculaire gauche
PTSVG : pression télésystolique ventriculaire gauche
P-V : pression Volume
PVA : pression volume area
RS : réticulum Sarcoplasmique
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
SERCA : pompe Ca⁺⁺ ATPase du réticulum sarcolasmique
SW : stroke work
TAcorr : trou anionique corrigé
TAF : trou anionique d'ions forts
TNF : tumor necrosis factor
VCI : veine cave inférieure
VG : ventriculaire gauche
Vp : volume parallèle
XA : anions indosés

Liste des tableaux.

Tableau I : Classification de Cohen et Woods.....	29-3
Tableau II : Inflammation et type d'acidose.....	34-1
Tableau III : Paramètres mesurés.....	48-1
Tableau IV : Caractérisation biologique et hémodynamique de l'état de choc.....	57-1 et 57-2
Tableau V : Comparaison des effets biologiques et cardiovasculaires de : réanimation standard (groupe « standard ») <i>versus</i> réanimation standard plus perfusion de bicarbonate et adaptation de la calcémie et de la PaCO ₂ (groupe « adapté ») <i>versus</i> réanimation standard plus perfusion de bicarbonate sans adaptation (groupe « non adapté ») <i>versus</i> réanimation standard et adaptation de la calcémie (groupe « calcium »).....	58-1 et 58-2

Liste des figures.

Figure 1 : Principales structures impliquées dans la contraction relaxation du myocyte....	10-1
Figure 2 : La contraction résulte de l'activation des protéines contractiles par la fixation du calcium sur la troponine C	12-1
Figure 3 : La relaxation résulte de la dissociation du calcium de la troponine C.....	14-1
Figure 4: Schéma simplifié des voies de signalisation des adrénorécepteurs.....	16-1
Figure 5 : Schéma simplifié de la glycolyse.....	26-1
Figure 6 : Compartimentalisation de la glycolyse.....	28-1
Figure 7 : Évolution des concentrations de lactate dans le sang et dans le muscle avec et sans ouabaine	29-1
Figure 8 : Évolution du gradient de concentration de lactate dans le muscle et le sang avec et sans ouabaine dans le muscle.....	29-2
Figure 9 : Photographie de la chirurgie préparatrice.	45-1
Figure 10 : Schéma du protocole expérimental pré choc pour tous les groupes.....	45-2
Figure 11 : Extrémités de microcathéters de conductance comportant les deux paires d'électrodes entourant le micromanomètre haute fidélité.....	46-1
Figure 12 : Principe du cathéter de conductance. Le potentiel mesuré correspond à la somme des potentiels mesurés entre chaque paire d'électrodes.....	46-2
Figure 13 : Exemple de courbe de pression ventriculaire gauche avec les différents paramètres représentés.....	48-2
Figure 14 : Exemple de courbes pression volume décrivant les droites d'élastance ventriculaire systolique ($E_{es} = E_{max}$) et diastolique (compliance).....	48-3
Figure 15 Exemples de courbes pressions – volume. Diminution de la pente de la droite d'élastance de l'état de base (vert) à l'état de choc (rouge).....	49-1
Figure 16 : Schéma d'une courbe pression volume avec représentation du travail externe et l'aire pression volume proportionnelle à la MVO_2	51-1
Figure 17 : Schéma d'un myographe	52-1
Figure 18 : Schéma du protocole expérimental post choc.....	53-1
Figure 19 : Pression artérielle moyenne comparables entre les groupes.....	58-3
Figure 20 : Évolution du débit cardiaque dans le temps post choc.....	58-4
Figure 21 : Évolution d' E_{max} dans le temps post choc.....	58-5
Figure 22 : Évolution du couplage ventriculo – artériel post choc.....	58-6
Figure 23 : Doses cumulées de noradrénaline utilisée pour maintenir un objectif de PAM à 90	

% de la PAM de base.....	59-1
Figure 24 : Vasoréactivité de l'aorte à des concentrations croissantes de phényléphrine...	59-2
Figure 25: Vasoréactivité des artères mésentériques à des concentrations croissantes de phényléphrine.....	59-3

1. Introduction.

L'acidose lactique est le principal stigmate dosable de la souffrance tissulaire durant l'état de choc quelle que soit son origine étiologique. Elle est présente chez environ 60 % des patients à l'entrée en réanimation et sa mortalité reste toujours élevée (45 % *versus* 26 % chez les patients ne présentant pas d'acidose lactique) [1, 2]. Le diagnostic étiologique de cette acidose métabolique, par exemple l'identification d'un choc septique ou d'un choc hémorragique, est donc essentiel à son traitement rapide et efficace.

Dans le cas du choc hémorragique, modèle utilisé pour notre étude, les recommandations récentes soulignent la nécessité d'une prise en charge hémodynamique rapide des patients, afin de restaurer dans les plus brefs délais une perfusion tissulaire optimale. Les moyens thérapeutiques disponibles à cet effet incluent principalement l'expansion volémique (colloïde, cristalloïde, transfusion sanguine) associée à la prescription précoce d'agents vasoactifs et surtout la prise en charge, chirurgicale ou non, de l'origine de l'hémorragie [3, 4].

Parmi les thérapeutiques symptomatiques proposées pour l'acidose lactique, l'utilisation de bicarbonate en intraveineux continue d'entretenir un intense débat depuis plus de 20 ans. Malgré l'absence de données scientifiques convaincantes sur son efficacité, le bicarbonate continue d'être fréquemment prescrit dans cette indication. Ainsi, dans une étude récente nord américaine deux tiers des médecins de réanimation devant traiter une acidose sévère avec un pH < 7,00 prescrivent du bicarbonate, le plus souvent en bolus [5]. La dernière mise à jour de la Surviving Sepsis Campaign, quant à elle, déconseille l'utilisation de bicarbonate dans le traitement des acidoses lactique induites par le sepsis pour des pH > 7,15 sans donner d'avis pour les pH inférieurs [6].

Ces recommandations trouvent principalement leurs origines dans deux études humaines, anciennes, d'effectifs réduits, comparant les effets de l'administration de bicarbonate *versus* une quantité équivalente de chlorure de sodium sur l'amélioration de l'hémodynamique chez des patients en choc avec une acidose lactique sévère [7, 8]. Dans ces deux travaux, aux résultats négatifs, une augmentation de la PaCO₂ et dans l'une des deux, une diminution du calcium ionisé, toutes deux significatives, étaient retrouvées suite à l'administration de ce traitement. L'hypercapnie et l'hypocalcémie sont pourtant à elles seules responsables d'une altération de la fonction cardiovasculaire tout en étant facilement accessibles à un traitement [9, 10].

Par la suite, ces constatations n'ont jamais été explorées. Aucun travail expérimental ou clinique étudiant les effets hémodynamiques du bicarbonate sur l'acidose lactique après correction de la calcémie et de la PaCO₂ n'a été réalisé.

2. Rappels physiopathologiques.

L'état de choc, modèle utilisé dans notre étude pour induire une acidose lactique, se définit comme une insuffisance circulatoire aiguë conduisant à une hypoperfusion tissulaire et pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale. En clinique, c'est la survenue d'une hypotension artérielle, définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou par une baisse d'au moins 40% de la pression artérielle chez un hypertendu connu et ce en dépit d'une expansion volémique adaptée.

Cependant, résumer un état de choc à une inadéquation entre la demande tissulaire et l'apport en oxygène par le système cardiovasculaire semble aujourd'hui un raccourci hasardeux. En effet, l'acidose lactique qui est le témoin biologique majeur de ce déséquilibre n'a pas la même origine en fonction de l'état de choc. Nous rappellerons donc brièvement dans ce chapitre, la physiologie de la contractilité musculaire et les mécanismes de l'équilibre acido-basique. Nous étudierons ensuite les différents éléments qui concourent à une acidose hypercapnique, lactique, et la dysfonction cardiovasculaire qui peut en découler. Nous reverrons enfin la physiopathologie du choc hémorragique et les traitements utilisés.

2.1 Physiologie de la contractilité myocardique.

2.1.1 Structures impliquées.

Le myocarde ventriculaire est constitué essentiellement de myocytes, de tissu interstitiel et de vaisseaux. Le cardiomyocyte est l'élément cellulaire prédominant quantitativement (75 % du volume myocardique) et se compose de différentes structures spécifiques (figure 1, page 10-1).

Le sarcomère, unité fonctionnelle contractile de la cellule cardiaque, est constitué de myofibrilles. Ces dernières comportent des bandes claires (**I**sotropes) et sombres (**A**nisotropes). Deux disques (bande **Z**) bordent le sarcomère. La myosine constituant les filaments épais se situe dans la partie centrale du sarcomère s'imbriquant avec les filaments fins d'actine accrochés aux disques **Z**. Le maintien de cet ensemble est assuré par des protéines de structure (vinculine, intégrine...) [11]. Les myofibrilles sont elles mêmes entourées par les filaments intermédiaires du cytosquelette assurant la cohésion de la structure

dans la cellule.

La myosine est une protéine de haut poids moléculaire (520 kDa) capable de catalyser l'ATP. Elle comporte deux chaînes lourdes et deux paires de chaînes légères. Les chaînes légères jouent un rôle direct dans la mobilité des têtes de myosines mais pas dans l'hydrolyse de l'ATP.

La structure de l'actine comporte deux brins enroulés en double hélice. Les monomères d'actine G sont reliés entre eux par des liaisons non covalentes fortes. Ils constituent chacun des deux brins. Ces mêmes monomères présentent des sites de liaisons pour des cations divalents, comme le calcium ou le magnésium, pour l'ATP et deux sites pour les têtes de myosine (un de forte et un de faible affinité).

La tropomyosine est constituée de deux filaments protéiques formant une double hélice α . La modification de sa position au sein de la gorge de la double hélice d'actine permet de masquer ou de démasquer les sites de fixation de forte affinité pour la myosine [12].

Les troponines constituent un hétérotrimère comportant la troponine C (TnC), la T (TnT) et la I (TnI). La TnC possède trois sites de liaisons dont un spécifique du calcium (d'où son nom C). La TnI présente de multiples sites de contact avec la TnC, la TnT, et la tropomyosine. Son activité est essentiellement inhibitrice. La TnT est une protéine de liaison entre les deux autres formes de troponines et la tropomyosine.

Le sarcolemme correspond à la bicouche phospholipidique de la plupart des membranes cellulaires. Cependant la présence d'invaginations (tubules T ou système tubulaire transverse) en son sein est une particularité de ce type cellulaire qui augmente de façon significative sa surface d'échange améliorant la diffusion d'oxygène, des nutriments et la transmission du potentiel d'action. Principalement présentes au sein du ventricule, ces tubules T sont absents des oreillettes. Plusieurs complexes protéiques transmembranaires au sein de ces invaginations sont impliqués dans la contraction - relaxation et participent à la régulation de la concentration calcique intracellulaire.

Enfin, le réticulum sarcoplasmique est la réserve intracellulaire en calcium facilement mobilisable. Il s'agit d'une structure formée d'un réseau de tubules entourant les myofibrilles et en contact avec le sarcolemme (dyades, zones de proximité entre les tubules T et le réticulum sarcoplasmique). Anatomiquement en face des bandes anisotropes, il forme un réseau anastomosé riche tandis qu'entre les bandes anisotropes et les disques Z, il s'organise en réseau tubulaire longitudinal. Ce réticulum sarcoplasmique est impliqué dans la recapture

du calcium durant la phase de relaxation. Trois types protéiques sont impliqués dans le couplage contraction – relaxation :

- la Ca^{++} ATPase (SERCA, sarcoplasmic réticulum Ca^{++} ATPase, fait rentrer deux ions calcium contre le gradient de concentration) dont l'activité est régulé par la phosphorylation d'une protéine membranaire, le phospholamban [13];
- la calséquestrine qui fixe le Ca^{++} et qui est localisée à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique [14];
- les récepteurs à la ryanodine (RyR) qui correspondent aux canaux de relargage du calcium durant la contraction [15].

Enfin, il est difficile de ne pas impliquer la relation étroite entre les mitochondries et le complexe contractile participant à l'approvisionnement en molécules de hautes énergies comme l'ATP.

2.1.2 Couplage excitation – contraction.

2.1.2.1 Mouvements calciques.

Le phénomène contractile est lié à l'activation de protéines impliquées dans la contraction, activées par le calcium. Le signal de contraction est déclenché par la propagation du potentiel d'action. La dépolarisation induit une entrée de sodium par les canaux sodiques voltages dépendants conduisant à l'ouverture des canaux calciques (type L) et à l'entrée de calcium dans la cellule (figure 2, page 12-1). Cette entrée de calcium est insuffisante pour entraîner la contraction du myocyte qui n'interviendra qu'après la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique (calcium induced, calcium release). Le calcium libéré se fixera sur la troponine C entraînant une modification conformationnelle du complexe troponine tropomyosine et ainsi la formation de pont actine - myosine.

2.1.2.2 Calcium induced – Calcium release.

La régulation du phénomène « Calcium induced - Calcium release » passe par l'activation des récepteurs à la ryanodine par les canaux calciques de type L. Cette modulation peut être assimilée schématiquement à une synapse calcique ou un canal calcique

de type L qui active un récepteur ou un groupe de récepteur à la ryanodine (cluster). La visualisation en microscopie confocale des variations de calcium intracellulaire au niveau des micro – espaces « intersynaptiques » apparaît sous la forme d'étincelles ou sparks. Il est maintenant démontré que la quantité de sparks est liée au nombre de canaux calciques de type L activés et que la vitesse et la quantité de calcium libéré par le réticulum sarcoplasmique dépend du nombre de sparks. Ainsi la régulation du relargage de calcium par le réticulum sarcoplasmique est étroitement liée à l'intensité et à la durée du courant calcique de type L [16].

2.1.2.3 Les ponts actine – myosine.

Au repos, à faible concentration intracellulaire de calcium, les sites de liaison de l'actine pour la myosine sont bloqués par la tropomyosine. La formation de ponts à type de liaisons non covalentes fortes est impossible. Cependant, il existe des liaisons faibles actine – myosine sans aucune implication contractile, mais qui permettent probablement une structure de repos stable.

L'apparition de ponts actine – myosine est le résultat d'une série de modifications conformationnelles impliquant le complexe troponine – tropomyosine. Les sites de fixation de l'actine à la myosine étant ainsi découverts autorisent la formation des ponts. Schématiquement, le calcium se fixe à l'extrémité N terminale de la troponine C permettant un déplacement de la troponine I qui renforce sa liaison à la troponine C. Ce mouvement de la troponine I entraîne deux phénomènes :

- un mouvement global du complexe troponine T – tropomyosine ;
- la libération du site couvert par l'interaction troponine I – actine.

Ces nombreuses modifications autorisent la formation du cycle des ponts actine – myosine en libérant les sites d'interactions entre la myosine et l'actine.

La contraction est l'aboutissement de la formation cyclique de ponts actine – myosine avec hydrolyse d'ATP. La force (nombre de pont actine – myosine et la force exercée par chaque pont) est indépendante de la quantité d'ATP alors que la durée et la vitesse de raccourcissement sont directement liées à la quantité d'ATP présente.

Un cycle de pont actine – myosine comprend [17] :

- fixation de l'actine à la myosine ;
- flexion de la tête de myosine ;

- le glissement du filament d'actine le long du filament épais de myosine ;
- détachement alors de la tête de myosine qui revient à sa position initiale pour un nouveau cycle.

2.1.2.4 Le phénomène de coopération.

La fixation du calcium sur la troponine C déclenche l'activation des ponts actine - myosine. Les différentes modifications induites par la formation des ponts exercent un rétrocontrôle positif sur l'activité de ces mêmes myofilaments, permettant ainsi un gain d'énergie non négligeable. La coopération s'exerce ainsi à deux niveaux :

- un seul complexe troponine – tropomyosine permet le contrôle de 14 molécules d'actine ;
- la formation des ponts actine – myosine en état de liaison forte induit une augmentation de l'affinité de la troponine pour le calcium.

2.1.3 Relaxation.

Le retour du muscle à un état basal de tension et de longueur correspond à la relaxation. Ce processus est actif et consomme de l'énergie. Il a en effet pour objectif de ramener les concentrations de calcium intracellulaire à leur valeur initiale grâce à la Ca^{++} ATPase du réticulum sarcoplasmique (SERCA). La dissociation des ponts actine – myosine dépend de trois facteurs indépendants (figure 3, page 14-1) :

- la dissociation du calcium de la troponine C ;
- la diminution de la concentration de calcium intracellulaire ;
- les contraintes mécaniques extrinsèques et intrinsèques.

La diminution du calcium intracellulaire est le résultat de l'activation de SERCA, de l'échangeur Na^+/Ca^{++} et plus modestement de la Ca^{++} ATPase du sarcolemme [13]. Les forces élastiques internes liées à la compression du sarcomère limitent la contraction et favorisent donc la relaxation. L'étirement du cytosquelette et du sarcolemme, représentant les forces élastiques externes, tendent à ramener la cellule à son état basal. Indirectement la recapture du calcium par SERCA dans le réticulum sarcoplasmique est liée à l'inhibition du récepteur à la ryanodine et donc à la déphosphorylation du phospholamban. Ce dernier à l'état déphosphorylé est donc inactif. Sa phosphorylation dépend de protéines kinases activées par le calcium et par les agonistes béta adrénergiques.

2.1.4 Régulation du cycle contraction - relaxation.

2.1.4.1 Le système nerveux autonome.

L'inotropisme et la fréquence cardiaque sont régulées par différents systèmes hormonaux et de neurotransmetteurs. Schématiquement on retrouve toujours un récepteur de surface couplé à une protéine G. Cette dernière active des enzymes membranaires (soit l'adénylate cyclase soit la guanylate cyclase ou la phospholipase C) qui catalysent la formation de seconds messagers : l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et le diacylglycérol (DAG). Ces seconds messagers sont capables d'activer des protéines kinases (PKA, PKG, PKC). Les protéines kinases par l'intermédiaire de leurs activités de phosphorylation modifient la conformation de certaines protéines contractiles, de canaux, de pompes ioniques et donc de leurs activités.

2.1.4.2 Régulation α – adrénérique.

Deux principaux récepteurs existent : $\alpha - 1$ et $\alpha - 2$ [18]. La stimulation $\alpha - 1$ – adrénérique active une protéine Gq qui stimule la phospholipase C et induit la formation d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol. La liaison de l'IP3 au niveau du réticulum sarcoplasmique favorisant une libération modeste de calcium par rapport au calcium libéré par le récepteur à la ryanodine. La stimulation $\alpha - 1$ permet aussi une amélioration de la sensibilité des myofilaments au calcium :

- par l'activation de l'échangeur Na^+/H^+ responsable d'une alcalinisation intracellulaire ;
- et par la phosphorylation des chaînes légères de la myosine par des kinases spécifiques.

La stimulation $\alpha - 2$ a un rôle moins connu qui module l'activité de certains canaux potassiques, inhibe l'activité des canaux calciques voltages dépendants et favorise la libération intracellulaire de calcium.

2.1.4.3 Régulation β – adrénérrique.

Trois gènes codent pour trois sous-types de récepteurs β – adrénérriques (β - 1, 2, 3) Les β – 1 sont prédominants dans tous le cœur ; 80 % pour seulement 20% de β – 2 (figure 4, page 16-1).

Les voies de signalisation des récepteurs β – adrénérriques sont complexes et plus ou moins différentes en fonction du type de récepteur [18].

La stimulation du récepteur β – 1 adrénérrique par son ligand active la voie Gs – adénylate cyclase – AMPc – PKA, les canaux calciques type L, la troponine I et phosphoryle le phospholamban.

La stimulation du récepteur β – 2 par son ligand active la voie Gs mais aussi Gi (inhibant la voie Gs). Ils sont également couplés à la phospholipase A2.

La stimulation du récepteur β – 3 est couplée selon l'organe à la voie Gs ou Gi. Elle aboutit au niveau du myocarde à l'activation de la voie Gi/o et d'une NO synthase endothéliale suggérant une activité autocrine.

La stimulation des récepteurs β – 1 et 2 adrénérriques augmente le courant calcique de type L, le transitoire calcique et donc la contractilité. La stimulation β – 1 de même accélère la relaxation par la phosphorylation du phospholamban et diminue la sensibilité des myofilaments au calcium. La stimulation des récepteurs β – 1 et 2 est inotrope positive tandis que la stimulation du récepteur β – 3 apparaît inotrope négative.

2.1.4.4 Régulation autocrine

Le médiateur le mieux connu en tant que modulateur de la fonction myocardique est aujourd'hui le monoxyde d'azote. À l'état basal son effet sur l'inotropisme est bimodal lié à la dose. À faible concentration il stimule le courant calcique entrant et la contractilité tandis qu'à plus forte dose, son activité déprime la contractilité. Le NO à forte dose joue un rôle sur le métabolisme des myocytes en inhibant la créatine kinase et réduit l'activité de la chaîne respiratoire en rentrant en compétition avec l'oxygène au niveau du cytochrome oxydase [19].

2.2 Physiologie de la contractilité vasculaire

2.2.1 Structures impliquées

La paroi artérielle est composée de trois compartiments : de l'extérieur à l'intérieur on retrouve l'adventice, la média, l'intima. Ces structures sont identiques dans tous les vaisseaux avec des proportions différentes selon la localisation viscérale.

L'adventice est une structure périphérique dont l'importance varie en fonction de la localisation viscérale. Il est très abondant au niveau des artères mésentériques et rénales et peu développé dans l'aorte. Il est constitué essentiellement par des fibres élastiques, des fibroblastes, des canaux lymphatiques et du collagène. Il est traversé par des vasa vasorum qui assurent la nutrition (sur des vaisseaux de $> 200 \mu\text{m}$ de diamètre) de la partie périphérique de la paroi. Des terminaisons nerveuses jusqu'à la limite de la média contrôlent la vasomotricité et donc le calibre des vaisseaux.

La média, comprise entre la limitante élastique interne et la limitante élastique externe, est constituée de cellules musculaires lisses (30 % du volume total de la média), de fibres élastiques, de collagène et des protéoglycanes de la substance fondamentale. La proportion de cellules musculaire augmente de l'aorte vers la périphérie, permettant de distinguer ainsi deux types de vaisseaux :

- de conduction : artères élastiques de type aorte et ses branches ;
- résistifs : artères musculaires, artérioles et petites artères.

Les cellules musculaires lisses ont un rôle majeur dans la vasomotricité par l'intermédiaire de la stimulation nerveuse directe, puis dans la propagation du signal contractile par couplage électrique de proche en proche. Ces cellules ont aussi un rôle de synthèse des composants protéiques de la paroi vasculaire. Enfin, l'ancrage de ces cellules sur la matrice extracellulaire se fait via des intégrines – cette matrice possédant par ailleurs des capacités régulatrices de la croissance.

L'intima est une structure complexe comportant des cellules endothéliales reposant sur une membrane basale et séparée de la média par la limitante élastique interne. Ces cellules font l'interface entre le sang, qui transmet différents signaux, et les cellules musculaires lisses effectrices. Il constitue par ailleurs une barrière de diffusion imperméable. Les contacts entre les cellules sont de type soit serré (tight junctions) soit communicant (gap junctions). Enfin, en situation physiologique, l'endothélium n'exprime que très peu de molécules d'adhésion, ce qui lui confère des propriétés anticoagulantes renforcées par la présence de glycocalix (chargé

négativement), de monoxyde d'azote, de prostacycline, d' α -macroglobuline et par la présence d'héparane sulfate se conjuguant à l'antithrombine.

2.2.1.1 Régulation vasculaire neuro - humorale et signalisation intracellulaire

Le contrôle de la perfusion des organes se fait par une modification du diamètre des vaisseaux et donc du tonus vasculaire qui est sous contrôle mixte nerveux et chimique. Le contrôle nerveux est centripète, à l'inverse du contrôle humoral qui est centrifuge. Au niveau des artères de gros calibres, le tonus vasculaire est dépendant de la stimulation humorale via les catécholamines circulantes, étant donnée la faible quantité de terminaison nerveuses comparée aux artères périphériques. Le contrôle nerveux est essentiellement sous la dépendance du système sympathique dont les terminaisons post-ganglionnaires vont agir sur des récepteurs (α – ou β – adrénérique). Le principal médiateur impliqué est la noradrénaline. La vasoconstriction a un caractère diffus sur les artères résistives de l'organisme et semble donc responsable de la modulation de la pression. À l'inverse, la vasorelaxation présente une régulation régionale en fonction des besoins métaboliques de l'organe d'aval. Elle est donc plus impliquée dans la régulation du débit que de la pression.

2.2.1.2 Contraction des vaisseaux

La contraction des cellules musculaires lisses implique les voies de mobilisation du calcium intracellulaire et la voie des phospholipases. Cette contraction se déroule de façon différente de la cellule myocardique, orientée sur un versant tonique et ne dépendant pas de la dépolarisation membranaire. Deux phases la constituent :

- initialement, libération du calcium des stocks intracellulaires via les phospholipases ;
- puis la contraction est soutenue par l'entrée de calcium dans la cellule via l'activation d'une protéine kinase C tandis que le taux de calcium est revenu à sa valeur initiale.

Comparativement aux cellules myocardiques, le calcium n'agit pas directement sur ses effecteurs contractiles mais par l'intermédiaire du complexe calcium – calmoduline produit au sein du cytosol [20]. Cette association active la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK : myosine light chain kinase) et autorise la formation de ponts actine-myosine.

D'autres substances d'origine endothéliale ont une activité contractile comparable à la noradrénaline avec cependant une vitesse de mise en jeu plus lente. Il s'agit de l'endothéline et de l'angiotensine II.

Enfin, le système parasympathique a un effet vasoconstricteur direct sur les cellules musculaires lisses via le récepteur muscarinique M3. Sa voie d'activation est médiée par une protéine G α stimulant une phospholipase C.

2.2.1.3 Vasorelaxation

La relaxation de la cellule musculaire lisse dépend de la recapture par le réticulum sarcoplasmique du calcium intracellulaire par l'activation des ATPase Calcium dépendantes. Les seconds messagers impliqués sont l'AMPc et la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) [20].

Le signal de vasorelaxation le plus étudié est la voie d'activation endothéliale par l'acétylcholine. Celle-ci se fixe sur un récepteur transmembranaire de type M3 activant une protéine G α , puis la phospholipase C ce qui aboutit à une augmentation paradoxale du calcium cytosolique. En fait, cette augmentation a pour objectif d'activer une enzyme calcium – calmoduline dépendante : la monoxyde d'azote synthétase constitutive endothéliale. Cette synthétase catalyse la transformation de la L-arginine en L-citrulline et produit le monoxyde d'azote. Ce gaz particulièrement diffusible a pour cible le muscle lisse et active la guanylate cyclase. Cette dernière transforme le GTP en GMPc, qui phosphoryle la G kinase 1 et va diminuer le taux de calcium intracytoplasmique par pompage vers le réticulum sarcoplasmique. Cette dernière étape est à l'origine de la vasorelaxation.

L'acétylcholine a donc des effets vasorelaxants indirects via le NO. Cependant elle présente aussi des effets vasoconstricteurs directs sur le muscle lisse (par stimulation nerveuse). D'autres neurotransmetteurs du système parasympathique existent et sont impliqués dans l'innervation vasodilatatrice comme la sérotonine, la bradykinine, et l'histamine. L'ATP est également un puissant vasodilatateur via une action sur les récepteurs à l'adénosine A2 qui augmentent le taux d'AMPc dans la cellule endothéliale mais aussi par la production de NO. De même, la prostacycline (PGI2) stimule l'adénylate cyclase responsable d'une augmentation de l'AMPc et donc de la relaxation.

Le potentiel de membrane de la cellule musculaire lisse joue un rôle prépondérant dans les phénomènes de vasorelaxation. Le potentiel de repos oscille entre - 30 et - 60 mV.

Une dépolarisation ouvre les canaux calciques voltages dépendants et entraîne un influx de calcium dans le cytosol. A contrario, l'hyperpolarisation s'oppose à l'ouverture des canaux calciques et favorise la relaxation. Les canaux potassiques par l'extrusion de potassium, négativent le potentiel de membrane et induisent une relaxation.

Finalement, sans pouvoir déterminer un mécanisme prépondérant, la libération de monoxyde d'azote semble centrale. Le stimulus le plus important de la libération endothéliale de NO reste les contraintes de cisaillement de la paroi vasculaire (shear stress). L'augmentation de cette contrainte secondaire à l'augmentation du flux sanguin s'associe à une synthèse accrue de NO et donc à la relaxation et à l'augmentation de diamètre du vaisseau.

2.3 L'équilibre acido-basique

2.3.1 Équation d'Henderson-Hasselbach

Depuis le début du XX^e siècle, plusieurs observations clinico-biologiques ont permis de conclure à l'implication du CO₂ et du bicarbonate de sodium sur le pH. L'équation d'Henderson reformulée par Hasselbach exprime le pH du système en fonction du pKa du couple acide-base considéré, et des concentrations respectives en l'acide (HA) et en la base conjuguée (A⁻) (équation 1).

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \quad \text{équation 1}$$

Cette équation permet de calculer le pH sanguin en tenant compte du bicarbonate et de l'acide carbonique selon la formule réversible suivante (équation 2) :



L'acide carbonique ainsi formé est transformé en CO₂ et H₂O par l'anhydrase carbonique (équation 3) :



Le principal système tampon acido-basique est ainsi représenté par le couple acide carbonique/bicarbonate indiqué de l'équation 3. En simplifiant l'acide carbonique par la pression partielle en dioxyde de carbone, l'équation d'Henderson - Hasselbach s'écrit

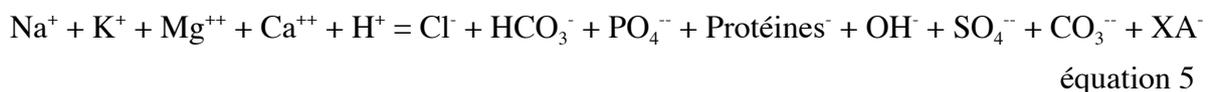
(équation 4) :

$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 * \text{PaCO}_2} \quad \text{équation 4}$$

Le pH calculé par cette méthode n'inclut ni les autres tampons non bicarbonate ni l'influence des électrolytes. Il ne permet pas d'interpréter les désordres acido-basiques.

2.3.2 Le trou anionique

Le calcul du trou anionique est actuellement la méthode la plus utilisée en pratique clinique. Elle permet d'évaluer l'état acide-base en observant les modifications de la composition ionique du plasma. Un acide fort plasmatique dont le pKa est du même ordre de grandeur ou inférieur à celui du pH se dissocie intégralement en protons et en sa base conjuguée. Une forme neutre est alors formée à partir du proton et du tampon. Il ne persiste ainsi que la base conjuguée que l'on peut considérer comme le témoin de la présence de l'acide fort. La dissociation d'un acide fort se traduit par une diminution du tampon et une augmentation de la base conjuguée respectant l'électroneutralité du plasma. L'élévation de la base conjuguée peut être appréhendée par le trou anionique. Elle correspond à la différence entre les anions et les cations indosés (équation 5)



H^+ , OH^- , SO_4^{--} et CO_3^{--} sont en concentrations faibles et leurs apports à l'équation d'électroneutralité peuvent être négligés. Na^+ , K^+ , Cl^- et HCO_3^- sont communément mesurés en laboratoire. Les anions restant PO_4^{--} , Protéines^- et XA^- correspondent aux anions non mesurés tandis que Mg^{++} et Ca^{++} correspondent aux cations non mesurés. En réarrangeant l'équation d'électroneutralité, le trou anionique est défini par (équation 6) :

$$\text{AG} = \text{Anm} - \text{Cnm} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{HCO}_3^- - \text{Cl}^- = \text{Protéines}^- + \text{PO}_4^{--} + \text{XA}^- - \text{Ca}^{++} - \text{Mg}^{++} \quad \text{équation 6}$$

La valeur du trou anionique est de 16 +/- 4 mEq/l. L'augmentation du trou anionique peut ainsi être rapportée à la présence indirecte d'un acidose fort et donc au diagnostic d'une acidose métabolique. Cependant, le trou anionique n'est pas exempt de limites. Alors que la

concentration de cation est finement régulée, celle des anions apparaît plus imprécise. Une acidose métabolique peut ne pas être détectée par le calcul du trou anionique en raison d'une hypoprotidémie ou d'une hypophosphatémie, fréquentes en réanimation. Il apparaît cependant que l'albumine est la principale composante protéique impliquée dans cette imprécision de mesure. Les globulines bien qu'étant majoritaires ne participent pas à la charge ionique plasmatique car leurs pKa sont supérieurs à celui du pH à l'inverse de l'albumine. Il en va de même pour le phosphore dont la charge ionique apparaît négligeable. En pratique, le pH plasmatique semble alors linéairement corrélé à la concentration d'albumine [21]. Ainsi, le trou anionique peut être corrigé (équation 7)

$$TA_{\text{corr}} = AG + 0.25 ([\text{albumine}_{\text{référence}}] - [\text{albumine}_{\text{mesuré}}]) \quad \text{équation 7}$$

De façon usuelle, l'augmentation du trou anionique suffit à démasquer une acidose métabolique d'origine lactique ou cétosique. Sa normalité est à l'inverse souvent évocatrice d'une perte de bicarbonate avec un gain en chlore d'origine digestive ou rénale ou une hyperchlorémie par perfusion de NaCl.

Cependant, l'état acido-basique chez le sujet critique est rarement aussi évident et fréquemment plusieurs mécanismes peuvent s'intriquer.

Le concept du delta-delta peut être utilisé pour élucider une acidose mixte [22]. Il compare le ΔTA_{corr} (défini par la différence entre TA_{corr} et le TA de référence) au $\Delta[\text{HCO}_3^-]$ (défini par la différence entre $[\text{HCO}_3^-]$ de référence et $[\text{HCO}_3^-]$ mesuré). Une augmentation du TA_{corr} devrait être associée à une baisse équivalente $[\text{HCO}_3^-]$. Pour une acidose métabolique simple, ΔTA_{corr} devrait être égal à $\Delta[\text{HCO}_3^-]$. Cependant cette explication ne prend pas en compte la présence de tampon non bicarbonate, ni, la durée de l'acidose, et elle considère que les volumes de distribution des bases conjuguées et des protons sont identiques. Le ratio du ΔTA_{corr} comparé à $\Delta[\text{HCO}_3^-]$ théoriquement de 1 : 1 n'est pas exact et dépend du type d'acide impliqué. Il se rapproche de 0,8 : 1 à 1.8 : 1 pour les lactates et < 0.8 : 1 à 1 : 1 pour les corps cétoniques. En pratique, un ratio de 1 à 1.6 : 1 est le plus souvent admis. Ainsi, un patient présentant un ΔTA_{corr} de 10 mEq/l aurait une concentration de $[\text{HCO}_3^-]$ attendue de 6 à 10 mEq/l. Une concentration mesurée $[\text{HCO}_3^-]$ supérieure suggère donc la présence d'une alcalose métabolique coexistante. À l'inverse une valeur en dessous de celle attendue, oriente vers une acidose métabolique non dépistée par le trou anionique.

2.3.3 Le concept de Stewart

Peter Stewart contribue à la compréhension des désordres acido-basique par une théorie basée sur un modèle mathématique [23]. De façon schématique, il a admis que dans une solution à pH physiologique, les ions forts sont totalement dissociés, les acides faibles sont partiellement dissociés tandis que le CO_2 est en équilibre pour une PaCO_2 donnée. De même, son système d'équation satisfait les règles de l'électroneutralité du plasma, de la conservation des masses et l'équilibre des acides partiellement dissociés. Trois variables indépendantes ont été isolées et sont les seules responsables de la variation d' $[\text{HCO}_3^-]$ et d' $[\text{H}^+]$, et donc du pH : la différence des ions forts (DIF), la concentration totale des acides faibles (Atot), et la PaCO_2 .

La DIF théorique est définie comme la différence entre la somme des cations forts et celle des anions forts (équation 8) [24] :

$$\text{DIFthéo} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Mg}^{++}] + [\text{Ca}^{++}]) - [\text{Cl}^-] \quad \text{équation 8}$$

En pathologie, d'autres anions forts peuvent se rajouter comme les lactates, les corps cétoniques et le salicylate.

Le DIF effectif est donc (équation 9) :

$$\text{DIFeff} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Mg}^{++}] + [\text{Ca}^{++}]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{XA}^-]) \quad \text{équation 9}$$

La quantité de $[\text{XA}^-]$ est le témoin de l'importance de l'acidose métabolique et peut être appréciée par le trou anionique d'ion fort (TAF) (équation 10) :

$$\text{TAF} = \text{DIFthéo} - \text{DIFeff} = [\text{XA}^-] \quad \text{équation 10}$$

En respectant l'électroneutralité et en réarrangeant l'équation, on déduit que (équation 11) :

$$\text{DIFeff} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Mg}^{++}] + [\text{Ca}^{++}]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{XA}^-]) = [\text{PO}_4^-] + [\text{Protéines}^-] + [\text{HCO}_3^-] \quad \text{équation 11}$$

La concentration de protéine peut être évaluée par celle d'albumine, tandis que la

concentration de phosphore est recueillie sur les examens de laboratoire (équation 12) :

$$\text{DIFeff} = [\text{HCO}_3^-] + 0,28 \times [\text{albumine (g/l)}] + 1.8 \times [\text{phosphate (mmol/l)}]$$

équation 12

À partir du TAF, on peut ainsi facilement évaluer approximativement $[\text{XA}^-]$. De même, une augmentation de la DIF témoigne d'une augmentation des cations et donc d'une alcalose métabolique. À l'inverse une diminution de la DIF est en faveur d'une acidose métabolique avec une augmentation des anions. Cependant les variations du TAF peuvent aussi bien refléter un changement relatif ou absolu de concentration des ions forts. Une augmentation du volume d'eau libre aboutit à une diminution de la DIF et donc à une acidose métabolique et inversement, une diminution de ce même volume entraîne une augmentation de la DIF et donc une alcalose métabolique. Concernant les concentrations d'ions, les variations du sodium sont le plus souvent consécutives à des modifications de volume plasmatique, tandis que les variations des autres cations sont rarement responsables d'une modification importante de la DIF. À l'inverse, la variation des anions joue un rôle fondamental dans l'état acido-basique. Une diminution du chlore aboutit à une alcalose métabolique (perte rénale ou digestive haute). Une hyperchlorémie diminue la DIF et est responsable d'une acidose métabolique (alimentation parentérale et perfusion de NaCl). Intuitivement, on comprend l'importance du volume d'eau libre dans les variations de la chlorémie. On peut donc corriger la $[\text{Cl}^-]$ par la $[\text{Na}^+]$ (équation 13) :

$$[\text{Cl}^-]_{\text{corr}} = (140/[\text{Na}^+] \times [\text{Cl}^-])$$

équation 13

Enfin, la présence de lactate, des corps cétoniques, du salicylate est responsable d'une baisse de la DIF, et donc d'une acidose métabolique.

Stewart a par ailleurs inclus dans son analyse de l'état acido-basique, les Atot, qui sont définis comme la quantité totale d'acides faibles en équilibre entre les formes dissociées et non-dissociées. Physiologiquement, les principaux acides faibles sont l'albumine et le phosphate. L'hyperphosphatémie est un exemple non rare d'acidose métabolique durant l'insuffisance rénale chronique. De même, l'hyperalbuminémie lors d'une déshydratation est souvent sous-évaluée dans le bilan étiologique de l'acidose. À l'inverse, une diminution des

acides faibles comme dans l'hypoalbuminémie secondaire à une cirrhose, un syndrome néphrotique ou une malnutrition est fréquemment impliquée dans l'origine d'une alcalose métabolique. Enfin, l'hypophosphatémie n'est jamais impliquée dans le diagnostic étiologique de l'alcalose métabolique.

2.3.4 La méthode de l'excès de base.

La théorie classique de l'excès de base est limitée par son incapacité à individualiser les composants d'un état acido-basique mixte. Cependant une approche novatrice a été développée, basée sur l'approche de Stewart. Ainsi, quatre conditions pré-déterminées, dans ce modèle, contribuent à l'état acido-basique :

- le déficit ou excès en eau libre (fonction de la natrémie) ;
- la chlorémie ;
- l'albuminémie ;
- la présence d'anions non mesurés.

L'excès de base est la quantité d'acide titrable par unité de volume qui doit être ajoutée à un échantillon de sérum pour obtenir un pH neutre (à une température de 37°C et à une PaCO₂ de 40 mmHg). Un excès de base positif indique une alcalose, alors que s'il est négatif, il indique une acidose. Ainsi, l'excès de base indiqué sur l'examen de laboratoire correspond à la somme (équation 14) :

$$EB_{lab} = EB_{Cl} + EB_{alb} + EB_{AX} + EB_{Na} \quad \text{équation 14}$$

Les différents composants sont calculés ainsi (équation 15, 16, 17) :

$$EB_{Na}(\text{mEq.l}^{-1}) = 0.3 ([Na^+] - 140) \quad \text{équation 15}$$

$$EB_{Cl}(\text{mEq.l}^{-1}) = 102 - [Cl^-]_{Corr} \quad \text{équation 16}$$

$$EB_{alb}(\text{mEq.l}^{-1}) = 0.34 ([Albumine (\text{g.l}^{-1})]_{référence} - [Albumine (\text{g.l}^{-1})]_{mesuré}) \quad \text{équation 17}$$

Il devient donc possible connaissant la valeur de quatre déterminants de calculer, à partir de l'équation 14, l' EB_{AX} qui représente les anions non mesurés.

2.3.5 Quelle est la méthode la plus adaptée en pratique ?

Répondre à cette question, revient à déterminer si l'étiologie de l'acidose métabolique impliquée dans un processus pathologique a un impact sur la mortalité. Il conviendrait alors de savoir si une des méthodes ci-dessus permet de diagnostiquer avec plus de facilité et/ou d'exactitude un certain type d'acidose responsable d'une forte mortalité.

Dans une étude rétrospective de 851 patients, Gunnerson *et al.* ont montré que la mortalité imputable à l'acidose lactique (56 %) et aux acidoses non lactiques impliquant des anions forts (39 %) est significativement supérieure à celle associée à une acidose hyperchlorémique (25 %) [1]. En utilisant les trois méthodes, les anions non mesurés sont identifiés aussi bien par le TA_{corr} , la DIF et l' EB_{XA} .

Plusieurs travaux se sont intéressés à la corrélation entre ces mesures d'anions non mesurés et la mortalité. Certains ont retrouvé que l' EB_{XA} , était corrélé avec la mortalité dans une population de réanimation pédiatrique, mais pas chez l'adulte [25]. Ainsi, une étude prospective sur 100 adultes en réanimation tend à montrer que, quelle que soit la méthode utilisée, une valeur élevée d'anions non mesurée n'est pas significativement liée à la mortalité [26]. Par la suite, ces résultats ont été confirmés à plusieurs reprises et il est classiquement admis que les différents moyens utilisés sont équivalents à la réserve près que le TA soit corrigé en présence d'une hypoalbuminémie [27-29].

D'un point de vue strictement pratique, le TA est la méthode la plus enseignée, la plus simple mais probablement la moins précise, ne prenant pas en compte l'eau libre, l'hypoalbuminémie (dans sa version simplifiée), ou la chlorémie corrigée. À l'inverse, la DIF est une technique fiable, basée sur un modèle mathématique robuste, permettant l'analyse fine d'anomalies acido - basiques complexes mais elle reste d'un usage marginal difficile à réaliser au lit du patient en pratique quotidienne. Le compromis idéal pourrait être l'EB, qui, reprenant les principes du modèle de Stewart, est d'une relative simplicité d'utilisation.

2.4 Acidose lactique.

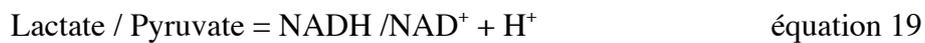
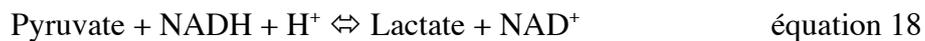
2.4.1 Métabolisme physiologique du lactate.

L'hyperlactatémie est communément associée en réanimation à une hypoxie tissulaire et donc cellulaire responsable d'une suractivation de la glycolyse anaérobie afin de maintenir

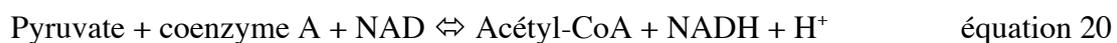
une production en ATP suffisante (figure 5, page 26-1). De nombreux arguments tendent à modérer cette explication.

La lactatémie physiologique est généralement inférieure à 2 mmol.l⁻¹ et la production journalière de lactate est de l'ordre de 1500 mmol.j⁻¹. Il existe donc un équilibre fin entre la production par les muscles (25%), la peau (20%), le cerveau (20%), les intestins (10%), les érythrocytes (25%) et l'épuration principalement par le foie et le rein.

Le lactate est produit dans le cytosol par la réaction (équation 18 et 19) :



Cette réaction favorise la formation de lactate avec un rapport lactate / pyruvate égal à 10. Le lactate ainsi formé peut, par l'intermédiaire du pyruvate, donner soit de l'oxaloacétate, soit de l'alanine, soit encore être directement utilisé par le foie pour la néoglycogénèse ou la néoglucogénèse (cycle de Cori). Le rein participe au métabolisme du lactate par sa fonction de néoglucogénèse. Cependant, le seuil d'excrétion du lactate étant de 6 mmol.l⁻¹, il n'est pas excrété dans les urines. Lorsque la production de pyruvate excède son utilisation par la mitochondrie, la production de lactate augmente. Le pyruvate est principalement métabolisé dans la mitochondrie en acétyl-CoA qui initiera la phosphorylation oxydative *via* le cycle de Krebs conduisant à la formation de 34 ATP (équation 20):



Ainsi, la lactatémie étant en constant équilibre entre production et épuration, une même origine étiologique peut aussi bien être responsable d'une lactatémie normale (fonction rénale et hépatique conservée) que d'une hyperlactatémie (dysfonction hépatique ou rénale).

2.4.2 Hyperlactatémie et hypoxie tissulaire : le choc hypovolémique.

L'hypoxie bloque la phosphorylation oxydative, inhibe la synthèse d'ATP et la réoxydation du NADH en NAD. Le rapport ATP/ADP baisse et entraîne la stimulation de la phosphofructokinase et l'inhibition de la pyruvate carboxylase. Le rapport NADH/NAD

augmente, ce qui aboutit à une inhibition de la pyruvate deshydrogénase. Ainsi, le pyruvate s'accumule et se transforme en lactate de par les modifications redox. Le NAD⁺ ainsi généré permet la génération d'ATP. Cette glycolyse anaérobie est bien moins efficace que l'aérobie (2 vs 36). Le choc hypovolémique et par extension le choc hémorragique sont des modèles d'acidose lactique par hypoxie tissulaire.

2.4.3 Hyperlactatémie et adaptation métabolique.

En dehors de l'hypothèse hypoxique, il existe aussi une production aérobie du lactate comme dans le cas du choc septique. L'inflammation induite par le sepsis est responsable d'une augmentation du nombre de transporteurs GLUT 1 sur la paroi cytoplasmique, transporteurs eux-mêmes responsables d'un afflux massif de glucose intracellulaire qui va dépasser les capacités oxydatives de la mitochondrie et induire une accumulation de lactate à l'origine de l'hyperlactatémie [30]. De même, au cours du sepsis, l'activité de la pyruvate deshydrogénase est diminuée en raison de l'activation de la pyruvate deshydrogénase kinase favorisant ainsi la formation de lactate [31, 32]. Enfin, le NO, agent oxydant puissant peut interagir sur la chaîne respiratoire à deux niveaux [33, 34]:

- au niveau du complexe IV où l'inhibition est sélective, puissante et réversible responsable d'une modification du site de fixation de l'oxygène.
- au niveau des complexes I, II, III par l'intermédiaire de l'ion péroxynitrite dont les effets inhibiteurs sont plus faibles mais irréversibles. Des phénomènes de nitrosation et de nitration perturbent ainsi le transfert d'électrons, la sortie de protons et la formation d'ATP au niveau du complexe V.

Cependant, d'autres mécanismes sont générateurs de lactate en raison de la compartimentalisation de la glycolyse au niveau du cytosol (figure 6, page 28-1). Deux voies de glycolyse utilisant des pools enzymatiques différents coexistent au sein du cytosol. La première voie est impliquée dans la phosphorylation oxydative via le cycle de Krebs. La deuxième étant liée à l'activité de la Na⁺/K⁺ ATPase. Levy *et al.* ont ainsi démontré, chez des patients en état de choc septique, que, dans le muscle, l'adrénaline se fixant sur un récepteur β₂ est responsable d'une augmentation de l'AMPc qui, activant la Na⁺/K⁺ ATPase, consomme l'ATP et génère de l'ADP [35]. Ce dernier active la phosphofructokinase qui entraîne la formation de pyruvate et donc de lactate. Pour le prouver, ils ont inséré, sur la face antérieure du quadriceps, deux microcathéters de dialyse. Une solution proche de la composition de

l'interstitium, mais sans lactate, était perfusée à un faible débit permettant à l'équilibre de recueillir un dialysat dont la composition reflète l'espace intercellulaire et la quantité de lactate produite par le muscle. Sur le deuxième microcathéter un même « perfusat » est administré conjointement à de la ouabaïne inhibiteur spécifique de la pompe Na^+/K^+ ATPase. Le dialysat était recueilli de la même façon que sur le premier microcathéter, et la quantité de lactate interstitiel était mesurée dans les deux échantillons en parallèle de la lactatémie. Dans le dialysat avec ouabaïne, la quantité de lactate était significativement plus faible que dans le dialysat sans ouabaïne (figure 7 page 29-1) tandis que le gradient lactate artériel et lactate musculaire était aboli en présence de ouabaïne (figure 8, page 29-2). La PTiO_2 mesurée dans le muscle confirmait l'absence d'hypoxie tissulaire. Le lactate ainsi produit rejoint le cycle de Cori et permet la formation de glucose dans le foie par la néoglucogenèse. Bien que sur un plan énergétique cette opération ne soit pas bénéfique avec la consommation de 6 ATP par molécule de glucose produite, ce processus permet au foie d'utiliser l'ATP généré par la β oxydation des acides gras.

Ces résultats soulignent outre la confirmation d'une production musculaire de lactate dépendant des catécholamines, le rôle essentiel des lactates comme « pivot » du métabolisme énergétique aérobie. Ils confirment de même la théorie de la « navette lactate » (« lactate shuttle ») suggérant que la production des lactates est un mécanisme par lequel une variété de tissus partage une source commune de carbone à des fins énergétiques comme la néoglucogenèse.

L'hyperlactatémie peut ainsi être assimilée dans les états de choc à un mécanisme adaptatif favorisant l'oxydation des lactates plutôt que le glucose dans les tissus où la pression partielle en oxygène est suffisante. Le glucose épargné pourra ensuite être utilisé dans les tissus où l'oxygène se fait plus rare.

Par conséquent, un rapport lactate/pyruvate élevé est un indicateur d'accumulation cytosolique de NADH qui sera utilisé pour régénérer de l'ATP (équation 21).



Bien que peu utilisé en pratique la classification de Cohen et Woods sépare les hyperlactatémies associées à des signes d'hypoperfusion tissulaire (type A) et les hyperlactatémies sans hypoperfusion tissulaire (type B) (Tableau I, page 29-3).

2.4.4 Impact de l'acidose lactique sur la fonction systolique.

La force contractile est principalement déterminée par la variation de la concentration intramyocytaire de calcium. Le couplage excitation contraction relaxation comprend tous les événements reliant potentiel d'action, transitoire calcique, et contraction cardiomyocytaire. Ses acteurs principaux sont le calcium, le sarcolemme, le réticulum sarcoplasmique (RS), et les protéines contractiles.

L'acidose intracellulaire est responsable d'une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium du fait d'une compétition des ions Ca^{++} avec les protons au niveau de la troponine [36]. Au moins trois mécanismes perturbent la phase de plateau du courant calcique en présence d'une acidose sévère. Il s'agit de :

- la désensibilisation des récepteurs à la ryanodine au calcium, ce qui diminue le relargage du calcium avec cependant une augmentation de l'influx de calcium cytosolique par les canaux voltages dépendants et une diminution de l'efflux par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (NCX) [37];
- l'acidose intracellulaire stimule l'échangeur Na^+/H^+ (NHE, et donc l'extrusion d'ion H^+) et le co-transport $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC), ce qui augmente le sodium intracellulaire et par conséquent diminue aussi l'efflux de calcium par NCX [38];
- l'acidose persistante induit une phosphorylation du phospholamban par la protéine kinase dépendante de la calmoduline et du calcium, augmentant le recaptage par SERCA du calcium (alors même que SERCA est partiellement inhibé par l'acidose). L'effet résultant étant une amélioration de la contractilité [39].

Ainsi, même si les effets de l'acidose tendent finalement vers une augmentation du plateau calcique cytosolique, la fraction libre utilisable de calcium pour la contraction myofibrillaire est en fait diminuée.

Par ailleurs, les mécanismes à l'origine d'une altération du potentiel d'action restent incomplètement expliqués. L'acidose inhibe de façon variable selon les études les principaux éléments responsables de la dépolarisation comme I_{Na} , I_{NCX} et I_{Ca} .

Les relations étroites entre le potentiel d'action et le calcium sont encore plus compliquées étant donné que les changements affectant le potentiel d'action peuvent être à la fois la cause et la conséquence des modifications du plateau calcique.

De même, l'acidose lactique est un des initiateurs de la surproduction de NO qui est responsable d'une altération de la fonction contractile par l'intermédiaire de la stimulation

de la guanylate cyclase soluble et de l'augmentation de la concentration en GMPc [40]. Le GMPc présente un effet inotrope négatif par deux voies différentes :

- réduction du flux intracytoplasmique de calcium par inhibition des canaux calciques de type L avec réduction corollaire d'AMPc en raison de l'activation de phosphodiesterase. Cette dégradation de l'AMPc est une autre explication de la moindre réponse à la stimulation bêta adrénergique [41, 42];
- la protéine kinase G dépendant du GMPc peut phosphoryler la troponine I et ainsi réduire la réponse des myofilaments au calcium [43, 44].

L'altération de la production énergétique est aussi un mécanisme fondamental et très précoce de la dépression myocardique non lié au calcium lors de l'acidose métabolique. Deux mécanismes sont possibles durant l'acidose lactique :

- inhibition de la phosphofructokinase, enzyme qui initie la glycolyse anaérobie, très pH dépendante [32];
- dépression directe de la phosphorylation oxydative mitochondriale en raison de l'hypoxie mais aussi du NO, par l'intermédiaire des peroxy-nitrite [45].

2.4.5 Impact de l'acidose lactique sur la fonction diastolique.

La relaxation est le processus par lequel le muscle cardiaque retourne activement, après la systole, à ses conditions initiales de charge et de longueur. Elle joue un rôle fondamental sur le remplissage protodiastolique en créant un phénomène aspiratif. L'efficacité de cette relaxation est primordiale pour l'adaptation du débit cardiaque. La diastole est la première composante altérée dans l'insuffisance ventriculaire gauche, quelle que soit son origine. Les mécanismes responsables de cette dysfonction dans l'acidose lactique d'origine hypoxique restent controversés et finalement assez peu étudiés *in vivo*. Sur un modèle de cœurs de lapins isolés exposés à une acidose lactique, Berger *et al.* ont montré une altération plus lente de la fonction diastolique que pour d'autres types d'acidose en particulier respiratoires. De même un ralentissement de la relaxation a été retrouvé sur ce même modèle à pH normal par la seule perfusion de lactate [46].

La relaxation se produit lorsque le calcium est libéré par la troponine C, puis repompé par le RS. Le remplissage du RS lors de la relaxation se fait contre un gradient de concentration de calcium. Il nécessite donc un transport actif par une pompe ATPase de type SERCA (surtout SERCA-2a au niveau cardiaque). Ces pompes se situent sur toute la surface

du RS, sauf au niveau de la jonction diadique. L'activité de SERCA est régulée par plusieurs molécules dont la plus importante est le phospholamban. La phosphorylation du phospholamban par diverses kinases lève l'inhibition de SERCA et permet donc le recapture du calcium. En présence d'une acidose métabolique aiguë, des anomalies de la recapture du calcium à l'intérieur du RS par SERCA sont présentes en rapport avec une diminution de la phosphorylation du phospholamban [47]. *A contrario*, lorsque l'acidose devient chronique, la recapture du calcium par SERCA est augmentée par phosphorylation du phospholamban [39]. Enfin, l'extrusion du calcium à l'extérieur du cardiomyocyte pourrait être altérée par atteinte de la pompe calcique ATP – dépendante du sarcolemme ou encore par atteinte de l'échangeur NCX [48]. Ainsi, la concentration de calcium cytosolique apparaît augmentée durant la diastole avec cependant un stock faible dans le réticulum sarcoplasmique. Ces anomalies altèrent la qualité et la durée de cette relaxation, mais sont aussi probablement responsables d'un retentissement sur la systole suivante.

Paradoxalement, *in vitro*, le NO semble améliorer la diastole en accélérant la relaxation, en favorisant la lusitropie et en diminuant la contrainte myocardique [19]. L'intrication de différents mécanismes témoigne de la difficulté d'appréhender l'impact d'une molécule prise isolément.

2.4.6 Impact de l'acidose lactique sur la fonction vasculaire.

L'acidose lactique hypoxique sévère est responsable d'une hyporéactivité vasculaire. Cette dernière peut être définie par une augmentation moindre de la pression artérielle pour une même dose d'agent vasopresseur.

Les mécanismes en jeu impliquent en premier lieu le monoxyde d'azote, messager intercellulaire aux rôles vasculaires multiples (immunité, débit sanguin, thrombose). Le NO est produit de façon physiologique par l'endothélium. Il est aussi généré de façon excessive durant l'inflammation et le sepsis par l'endothélium et le muscle lisse sous jacent (NOS inducible) [40]. Une vasorelaxation inappropriée est alors induite par l'intermédiaire de la stimulation de la guanylate cyclase soluble et de l'augmentation de la concentration en GMPc qui en résulte. Les protéines kinases activées phosphorylent le phospholamban levant l'inhibition de SERCA et permettant ainsi la recapture du calcium. Le NO peut de même interagir avec l'anion superoxyde et être à l'origine de la production de peroxy-nitrite. Il s'agit d'un agent oxydant dont une des principales conséquences est l'activation de la poly ADP

ribose polymérase. Cette enzyme est impliquée dans de nombreux mécanismes d'apoptose cellulaire. L'inhibition de la poly ADP ribose polymérase sur des cellules musculaires lisses d'anneau aortique en présence de LPS améliore la vasoréactivité [49]. La formation de peroxy-nitrite ne nécessitant pas de réaction enzymatique et étant spontanée, il est possible que les effets biologiques attribués au NO soient en fait liés à l'ion peroxy-nitrite.

Une désensibilisation des récepteurs adrénergiques surstimulés est aussi impliquée dans l'hyporéactivité vasculaire mais ce mécanisme semble n'entrer en jeu qu'après une longue stimulation. Par ailleurs, l'ion peroxy-nitrite peut induire une hyporéactivité vasculaire par oxydation des catécholamines et en particulier de la noradrénaline [50].

L'acidose est aussi responsable d'une activation inappropriée en situation de choc des canaux potassiques ATP dépendants, induisant une hyperpolarisation membranaire, et de ce fait une vasorelaxation sans implication directe des lactates. Le clonage de ces canaux a permis d'en détailler la structure. Il s'agit d'un complexe membranaire octamérique associant deux types de sous-unités : quatre sous-unités centrales (*Kir6.x*) appartenant à la superfamille des « *inwardly rectifying channel* » formant le pore du canal et quatre sous-unités périphériques régulatrices (*SUR.x*) liant les sulfonylurées et l'ATP appartenant à la famille des ATP-binding cassettes. Au sein des muscles lisses des vaisseaux périphériques, on retrouve essentiellement les sous-unités Kir 6.1 - SUR 2b [51]. L'activation de ces canaux secondaires à la baisse du pH intracellulaire est liée à la présence sur l'extrémité C – terminale de la sous unité Kir 6.1 d'un résidu histidine. Le pK de cette extrémité étant de 7.1, les canaux potassiques ATP dépendants sont activés dans la plupart des situations pathologiques relevant de l'acidose et indépendamment de la présence ou non d'ATP. L'acidose n'est cependant pas le seul mécanisme impliqué. En effet, l'hypoxie (aussi inductrice d'acidose lactique), induit aussi l'ouverture de ces canaux qui est réversible par l'adjonction de glibenclamide [52]. Différents inhibiteurs métaboliques comme le 2 deoxy glucose, le cyanure ou dinitrophénol sont aussi responsable d'une vasodilatation réversible au glibenclamide [53]. Il semble donc probable que l'altération du métabolisme cellulaire et par conséquent de la production d'ATP soit à elle seule activatrice de ces canaux potassiques et d'une vasodilatation. Enfin, le monoxyde d'azote est lui aussi un activateur des canaux potassiques ATP dépendants [54].

2.4.7 Acidose et inflammation.

L'acidose extracellulaire a des effets variables sur l'inflammation dépendant essentiellement des modèles utilisés et du type d'acidose. In vitro, sur des macrophages prélevés par lavage broncho-alvéolaire chez le rat, la sécrétion de TNF α en présence de LPS est inhibée par l'acidose induite par HCl [55]. D'autres travaux n'ont cependant pas retrouvé dans des conditions similaires de variation du TNF α [56]. Récemment, la comparaison sur un modèle in vitro de macrophage RAW 264.7 de l'acidose lactique et de l'acidose hyperchlorémique a retrouvé un effet plutôt anti-inflammatoire de l'acidose lactique avec diminution de la synthèse de NO et d'IL-6. (tableau II, page 34-1) [57]. À l'inverse l'acidose hyperchlorémique sur ce même modèle entraîne une synthèse accrue de NO. Ces derniers résultats sont partiellement confirmés par une étude in vivo sur un modèle de sepsis par ligature ponction caecale à 8H chez le rat comparant de la même façon les effets inflammatoires de l'acidose lactique aux effets de l'acidose hyperchlorémique. Les différences de TNF, IL6, IL 10 précédemment notés in vitro sont ici non significatives. Cependant, l'induction d'une acidose hyperchlorémique par perfusion d'HCl chez ces animaux (pH = 7.24) est responsable outre la dégradation hémodynamique, d'une synthèse accrue de NO par rapport au groupe acidose lactique. L'aggravation ultérieure du pH (7.03) réduit la synthèse de NO. L'hypothèse évoquée est donc un possible effet protecteur de l'acidose lactique sur les cellules stressées [56].

2.5 Comparaison des effets cardiovasculaires de l'acidose lactique et de l'acidose respiratoire

2.5.1 Effets myocardiques

L'acidose respiratoire présente avec l'acidose lactique, des effets globalement comparables sur la fonction myocardique. En effet, une altération de la fonction systolique et diastolique est retrouvée avec cependant quelques différences notables. La rapidité d'installation de la défaillance myocardique dans l'acidose respiratoire est en rapport avec l'extrême diffusibilité du CO₂ au travers du sarcolemme. De même, dans un modèle expérimental récent, la gravité de l'atteinte contractile est plus prononcée dans l'acidose respiratoire avec une diminution de la pression maximale ventriculaire gauche

significativement plus importante. Par ailleurs l'altération de la fonction diastolique est aussi plus profonde dans l'acidose respiratoire que dans l'acidose lactique. Une des explications possibles à ces différences repose sur une baisse plus prononcée du pH intracellulaire dans l'acidose respiratoire avec comme effet corollaire une désensibilisation plus prononcée des myofilaments au calcium. Si la contractilité myocardique est très rapidement altérée durant l'acidose respiratoire, sa persistance s'associe à une réaugmentation de l'inotropisme vers un état de base. L'amplitude de récupération de cette contractilité myocardique durant l'acidose hypercapnique est probablement liée à l'activation de l'échangeur Na^+/H^+ et $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ [46].

2.5.2 Effets sur la vasoréactivité.

Ils sont également comparables à l'acidose lactique. Essentiellement étudiés sur les circulations coronaires et cérébrales les effets de l'hypercapnie reposent sur deux piliers que sont la synthèse de NO et l'activation des canaux potassiques ATP dépendants. Plusieurs travaux ont montré une amélioration du débit sanguin coronarien durant l'hypercapnie [58, 59]. Cependant, on ne peut affirmer que cette vasodilatation est médiée uniquement par le pH et la PaCO_2 ou si d'autres mécanismes sont impliqués. Ainsi, le NO semble l'un des effecteurs responsable de la vasodilatation secondaire à l'hypercapnie. La responsabilité d'autres voies est probable, mais reste encore à l'étude.

D'autres travaux *ex vivo* sur colonne de Langendorff ont mesuré le débit coronaire après de courtes périodes d'acidose hypercapnique. L'acidose respiratoire était de façon non étonnante responsable d'une vasodilatation et d'une baisse de la contractilité musculaire lisse. *A contrario* des résultats *in vivo*, l'adjonction de L-NAME ne parvenait pas alors à restaurer la vasoréactivité tandis que dans le groupe contrôle le débit diminuait. Ces résultats dans cette étude suggèrent un rôle prépondérant du NO dans la régulation du tonus de base, mais pas en situation d'acidose hypercapnique [60]. À l'inverse le rôle du NO a pu être démontré dans l'hypo-vasoréactivité induite par l'acidose métabolique [40]. L'interprétation de ces résultats contradictoires revient à admettre que l'hypercapnie induit des réponses qui sont à la fois NO dépendantes et indépendantes. L'implication de l'augmentation des contraintes de cisaillement induit par l'élévation du débit sanguin intravasculaire est probablement aussi à l'origine d'une synthèse de NO endothéliale.

L'acidose hypercapnique est comme dans l'acidose lactique une puissante activatrice

des canaux potassiques ATP-dépendants. En présence d'une acidose hypercapnique, sur des artères mésentériques isolées et perfusées et vasodilatées, l'adjonction de glibenclamide, inhibiteur des canaux potassiques ATP dépendants, permet une restauration complète de la vasoréactivité.

2.6 Le choc hémorragique : modèle d'acidose lactique hypoxique.

L'état de choc hémorragique est à l'origine d'une altération de la perfusion tissulaire et d'un défaut d'apport en oxygène aux cellules, l'un et l'autre liés à l'hypovolémie associée à une importante perte de globules rouges. Face à cette baisse aiguë de la volémie, l'organisme met en place un certain nombre de mécanismes adaptatifs *via* l'activation du système sympathique.

2.6.1 L'hypovolémie.

L'hypovolémie entraîne une baisse du retour veineux vers les cavités cardiaques droites, une diminution du débit cardiaque et donc une hypotension. Ce retour veineux dépend d'un gradient de pression entre le réseau veineux périphérique et l'oreillette droite. La pression veineuse périphérique peut être assimilée à la pression systémique moyenne (PSM). Les composants de cette pression motrice sont schématiquement la volémie et l'élastance veineuse que l'on peut rapprocher du niveau de vasoconstriction veineuse. Ainsi, le réseau veineux est séparé d'une part en un volume non contraint qui n'exerce pas de tension sur les parois vasculaires et, d'autre part en un volume contraint qui est le volume supplémentaire exerçant une pression sur les parois. Ce volume non contraint est essentiellement veineux et constitue une réserve de charge mobilisable en situation d'hypovolémie.

Au cours du choc hémorragique, l'activation physiologique du système sympathique est responsable d'une vasoconstriction veineuse augmentant le volume contraint aux dépens du volume non contraint qui diminue afin de maintenir une PSM suffisante. Ainsi, l'augmentation de la fréquence cardiaque, de l'inotropisme, et de la vasoconstriction veineuse permet de façon très rapide de maintenir un débit cardiaque stable au cours d'une spoliation sanguine aiguë.

2.6.2 La vasoconstriction.

Au cours du choc hémorragique, il existe une répartition régionale des débits

secondaires à l'activation du système sympathique. En effet, la vasoconstriction s'effectue principalement dans le territoire splanchnique musculo-cutané, puis, enfin, rénal. À l'inverse, les circulations dites nobles, c'est-à-dire cérébrales et coronaires, sont épargnées. La vasoconstriction sympathique s'exerce aussi sur le versant artériolaire en amont, entraînant une diminution de la pression hydrostatique capillaire d'aval et donc un transfert passif du secteur interstitiel vers le secteur intravasculaire. Ce phénomène reste cependant tardif dans la chronologie du choc hémorragique, expliquant ainsi l'absence d'hémodilution à la phase initiale du choc non-réanimé.

2.6.3 La microcirculation.

La microcirculation au début du choc hémorragique reste relativement bien préservée, que ce soit au niveau de la densité ou de la perfusion de ces vaisseaux, même pour de faibles niveaux de pression artérielle [61]. Malgré une baisse du transporteur en oxygène, les tissus « sacrifiés » (splanchnique, musculo-cutané...) augmentent leurs extractions en oxygène et maintiennent ainsi constantes leurs production et consommation énergétiques. Il s'agit de la phase compensée. Au-delà d'un certain seuil, l'extraction en oxygène est maximale et, si le choc n'est pas rapidement maîtrisé, il évolue vers la phase décompensée : le sang est redistribué vers les organes nobles, et les territoires musculo-cutané et splanchnique sont sacrifiés. L'apport en oxygène n'est plus suffisant et, afin de maintenir une production en ATP adéquate, la cellule fait appel au métabolisme anaérobie. La traduction biologique la plus évidente correspond à la production de lactate dont l'importance est significativement corrélée avec la mortalité

2.6.4 Inflammation et ischémie-reperfusion.

Notre connaissance actuelle de cette physiopathologie repose sur le modèle du choc hémorragique contrôlé, *i.e.* par spoliation sanguine au travers d'un cathéter artériel à la recherche d'une hypotension de durée déterminée. Ce modèle ne prend pas en compte les caractéristiques inflammatoires du choc hémorragique traumatique et ne rend donc compte que partiellement de la réalité de cet état de choc. Il est donc fondamental de distinguer l'inflammation liée au traumatisme et celle directement liée au choc hémorragique.

L'évolution inflammatoire du choc hémorragique traumatique se fait en l'absence de contrôle

thérapeutique vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë et vers la défaillance multiviscérale.

La production de $\text{TNF}\alpha$ est le plus souvent stimulée après un choc hémorragique alors que le taux d'IL-6 est augmenté après un traumatisme bien avant l'apparition du choc [62].

L'ischémie reperfusion est une conséquence des thérapeutiques de réanimation et surtout transfusionnelles. La réouverture de territoires vasculaires induit un relargage, depuis les tissus ischémiés de cytokines, de radicaux libres et de microparticules dans la circulation générale. Les conséquences hémodynamiques se traduisent souvent par une hypotension artérielle persistante malgré la correction de la cause du choc.

2.6.5 Défaillance cardiovasculaire au cours du choc hémorragique.

Elle rejoint de façon logique la défaillance myocardique et vasculaire de l'acidose lactique.

3. Thérapeutiques de l'état de choc hémorragique et de l'acidose sévère.

3.1 Expansion volémique.

Il s'agit de la première thérapeutique mise en œuvre au cours du choc hypovolémique. Elle peut être soit à base de cristalloïde si la perte sanguine est inférieure à 20% de la masse sanguine, soit à base de colloïde si la perte est supérieure à 20%. Elle permet de corriger la spoliation sanguine, mais son introduction doit être couplée avec la prise en charge hémostatique de l'origine du saignement. En effet, en l'absence de contrôle de l'hémorragie, l'expansion volémique est responsable d'une hémodilution et d'une hypothermie dont les conséquences sur l'hémostase sont néfastes.

3.2 Sérum salé hypertonique à 10%.

Le sérum salé hypertonique est une alternative à l'expansion volémique classique. Son attrait réside dans ses propriétés pharmacologiques et dans le faible volume qu'il convient de perfuser. Du fait de sa tonicité, il mobilise les volumes intracellulaires vers le secteur plasmatique, il minimise l'œdème périvasculaire et favorise la perfusion des organes. Enfin, le SSH réduit l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium grâce à une

diminution de l'expression des protéines d'adhésion à la surface des cellules endothéliales [63].

3.3 Transfusion de produits sanguins.

L'objectif de cette thérapeutique est double. D'une part, elle restaure le transport de l'oxygène vers les tissus et, d'autre part, elle favorise par l'apport de facteurs de coagulation et de plaquettes une hémostase rendue déficiente par le choc. Son administration doit répondre dans le cadre du choc hémorragique à une exigence de compatibilité phénotypique (contrôlée dans le cadre expérimental par l'autotransfusion) mais surtout au réchauffement des produits transfusionnels permettant d'éviter une hypothermie délétère et aggravant les troubles de la coagulation.

3.4 La noradrénaline.

C'est une catécholamine naturelle, chimiquement très proche de l'adrénaline (absence d'un groupe méthyle sur l'atome d'azote), libérée par les neurones adrénergiques post ganglionnaires. Son catabolisme est strictement comparable à celui de l'adrénaline. Sa demi-vie est de 4 min. Son effet prédominant est la stimulation des récepteurs α . Elle agit également sur le récepteur β . Elle possède des effets sur le cœur, les vaisseaux et le métabolisme :

– *effets cardiaques*. Ils sont liés essentiellement à l'activation des récepteurs β_1 . L'effet inotrope positif est aujourd'hui bien documenté et augmente effectivement le débit cardiaque. L'effet chronotrope se traduit le plus souvent par une bradycardie réflexe à l'hypertension artérielle. Sans augmentation du débit cardiaque, elle permet une augmentation de la post-charge. L'effet dromotrope négatif peut donner des troubles de la conduction.

– *effets vasculaires*. La noradrénaline entraîne une vasoconstriction intense intéressant l'ensemble du système artériel et veineux. Cet effet est dose-dépendant.

– *effets métaboliques*. Ils sont beaucoup moins marqués que ceux de l'adrénaline, car l'hyperglycémie est peu importante.

3.4.1 La noradrénaline, une catécholamine de choix dans le choc hémorragique.

La phase initiale du choc hémorragique est marquée par une augmentation du tonus vasoconstricteur artériel, et la priorité est donc à la restauration d'une volémie efficace et une pression artérielle suffisante. Cependant, lorsque le choc hémorragique perdure, il s'installe une vasoplégie qui, ne répondant pas à l'expansion volémique, impose par définition la mise sous α_1 mimétique : la noradrénaline. De même, à la phase initiale du choc hémorragique, l'absence de réponse à 1000 ml à 1500 ml d'expansion volémique est un marqueur de gravité nécessitant la mise sous catécholamine. Récemment, sur un modèle de choc hémorragique murin non contrôlé, en comparant un remplissage abondant à l'introduction précoce de noradrénaline, les auteurs ont retrouvé une amélioration de la survie dans le groupe noradrénaline [64].

3.5 Agents alcalinisants.

Différents agents alcalinisants sont disponibles, comme le THAM, le carbicarb, le bicarbonate. Seul ce dernier est utilisé couramment en réanimation.

3.5.1 Le bicarbonate de sodium

Il associe l'ion HCO_3^- avec l'ion Na^+ et son utilisation est limitée au traitement des acidoses métaboliques sévères avec un $\text{pH} \leq 7.2$.

– *Mode d'action.* Lors de sa perfusion, l'ion HCO_3^- s'associe immédiatement avec l'ion H^+ , entraînant la formation de CO_2 et d' H_2O (formule d'Henderson Hasselbach). Ainsi, seule l'élimination du CO_2 produit permet l'alcalinisation. Elle dépend de deux facteurs :

- le transport du CO_2 vers l'émonctoire pulmonaire ;
- la capacité d'épuration par le poumon.

Cependant, l'acidose métabolique, quelle que soit son origine, peut être responsable, dans ses formes les plus graves, d'une dysfonction cardiovasculaire et donc d'un hypodébit. La fonction ventilatoire peut être altérée soit primitivement (pneumonie, SDRA...), soit secondairement de par l'insuffisance cardiaque générée par l'acidose, ce qui augmente le travail ventilatoire.

– *Modalités d'administration.* L'objectif est d'obtenir un pH > 7,2 limitant la dysfonction cardiovasculaire. Une concentration d'au moins 10 mmol.l⁻¹ de bicarbonate est nécessaire. Le calcul de la dose nécessaire étant aléatoire, il dépend étroitement du déficit en base, du volume de dilution qui varie de 50 à 100 %, et des objectifs fixés. L'accord consensuel est donc de 2 mmol.kg⁻¹ renouvelable une fois.

– *Effets secondaires.* Il s'agit principalement de l'acidose intracellulaire paradoxale. Le CO₂ produit, non éliminé, est beaucoup plus diffusible au travers de la membrane cytoplasmique que l'HCO₃⁻, quant à lui peu diffusible. Il induit ainsi une acidose intracellulaire dite paradoxale, responsable d'une aggravation de la dysfonction cardiovasculaire.

Par ailleurs, la perfusion de bicarbonate est à l'origine d'une hypocalcémie qui résulte d'une diminution de l'ionisation du calcium favorisant sa fixation aux protéines sériques et aux ions tissulaires ou circulants comme le phosphore. De même, étant d'installation rapide, l'augmentation du pH secondaire au traitement peut être responsable d'un transfert intracellulaire de calcium et ainsi de l'hypocalcémie.

3.5.2 Le carbicarb

Il s'agit d'une solution équimolaire de bicarbonate de sodium et de carbonate de sodium.

– *Mode d'action.* Le carbonate, base plus forte que le bicarbonate, intervient préférentiellement dans la neutralisation des protons (équation 22) :



De plus, en présence d'acide carbonique, le carbonate donne naissance à deux ions bicarbonate, évitant ainsi la production de CO₂ (équation 23):



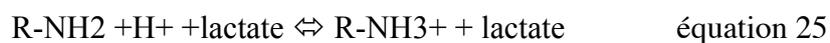
Il permet une augmentation du pH plasmatique sans augmentation de la PaCO₂ en présence d'une acidose lactique. Il a été rapporté que le carbicarb améliorait la fonction myocardique au cours de l'acidose lactique expérimentale [65]. De même, le carbicarb semble améliorer la

récupération d'un rythme cardiaque efficace dans l'arrêt cardiaque expérimental chez le chien [66]. Enfin, au cours d'une étude contrôlée randomisée comparant le bicarbonate de sodium au carbicarb chez des patients chirurgicaux en présence d'une acidose modérée, le carbicarb améliore de façon significative le débit cardiaque [67].

– *Modalités d'administration.* Elles sont mal connues et à l'heure actuelle il n'existe pas de recommandation d'utilisation pour ce traitement. Il n'est pas commercialisé en France.

3.5.3 Le THAM

– *Mode d'action.* Le THAM (trométamol; tris-hydroxyméthyl aminométhane) est un produit biologiquement inerte de faible toxicité, qui diminue la concentration de CO₂ in vivo et in vitro. Il agit comme un accepteur de proton qui ne produit pas de CO₂ selon les réactions (équation 24 -25):



À 37°C, le pK (pH au cours duquel l'acide conjugué et la base faible dans la solution sont à 50% ionisés) du Tham est de 7.8, ce qui en fait un tampon théoriquement plus efficace que le bicarbonate de sodium. Ce traitement distribue rapidement dans le compartiment extracellulaire puis plus lentement en intracellulaire, sauf pour les érythrocytes et des hépatocytes. L'efficacité du THAM est liée à son élimination urinaire de la forme protonée et requiert donc une fonction rénale normale. Contrairement au bicarbonate de sodium, qui, pour exercer son effet tampon, nécessite un système ouvert pour l'élimination du CO₂, le Tham est efficace dans un système fermé ou semi-clos, et conserve donc son pouvoir tampon.

– *Modalités d'administration.* Deux formes injectables (0.3 M) existent : le THAM base (pH = 10.4) et le THAM acétate (pH = 8.4). Sa posologie est calculée selon la formule suivante (équation 26):

$$0.3 \times \text{poids} \times \text{déficit en base (mmol.l}^{-1}\text{)} \quad \text{équation 26}$$

La moitié de la dose est perfusée en 10 min et le reste en une heure. La dose maximale est de

15 mmol.kg⁻¹.j⁻¹. Le THAM doit systématiquement être administré par voie veineuse centrale. En cas d'utilisation prolongée, la surveillance plasmatique de son taux doit être réalisée (< 6 mmol.l⁻¹).

– *Effets secondaires.* Une irritation voire une veinite, peut apparaître lorsque ce traitement est administré sur une voie veineuse périphérique. À posologie élevée, une hypoglycémie peut apparaître (> 4 mmol.kg⁻¹.h⁻¹) ainsi qu'une dépression respiratoire. De même, il est responsable d'une diurèse osmotique. La perte de potassium induite alors serait « compensée » par un efflux de calcium intracellulaire.

– *Efficacité.* En expérimentation animale, sur un modèle de réanimation de l'arrêt cardiaque chez le chien, le THAM, bien que n'induisant pas d'acidose intracellulaire paradoxale, n'est pas plus efficace que les autres agents alcalinisant en termes de survie [66]. À l'inverse, le THAM est préféré au bicarbonate de sodium pour le traitement des acidoses métaboliques modérées en réanimation surtout chez les patients hypernatrémiques.

4. Hypothèse et objectifs du travail.

4.1 Hypothèse.

Bien que les effets délétères hémodynamiques de l'administration de bicarbonate pour le traitement de l'acidose lactique sévère durant l'état de choc aient été mis en évidence à maintes reprises, les effets de ce traitement sur la fonction cardiaque et vasculaire après correction de ces principaux effets secondaires demeurent inconnus.

4.2 Objectifs du travail.

L'objectif principal de cette étude est donc de caractériser la fonction contractile myocardique et la vasoréactivité après traitement par bicarbonate et adaptation de la PaCO_2 et de la calcémie dans un modèle expérimental d'acidose lactique sévère par choc hémorragique contrôlé chez le rat.

L'objectif secondaire est de comparer les doses cumulées de catécholamine utilisées pour maintenir un niveau équivalent de PAM entre les différentes modalités expérimentales.

5. Matériel et méthodes.

5.1 Préparation animale.

Toutes les expériences réalisées sont conformes aux règles institutionnelles françaises concernant les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire (code rural article R 214). Les expériences sont réalisées sur des rats mâles de race Wistar (Charles River) d'environ huit semaines et pesant en moyenne de 300 à 400 g. Chaque animal est hébergé en cage individuelle dans un environnement contrôlé, pendant au moins 2 jours après réception dans une animalerie agréée.

Les animaux, après une période de jeûne de 12 heures avec accès libre à l'eau, sont anesthésiés par injection intra-péritonéale de penthobarbital Sodique (Pentotal[®], Hospira, France) à la posologie de 60 mg.kg⁻¹. Ils sont ensuite trachéotomisés et ventilés mécaniquement sous 100 % de FiO₂ à une fréquence initiale de 65 min⁻¹ et à un volume courant de 6 ml.kg⁻¹ (Rodent Ventilator[®], Harvard Apparatus, USA).

La veine jugulaire externe gauche est cathétérisée et une perfusion à un débit de base à 0,1 ml.h⁻¹.100g⁻¹ par sérum physiologique (NaCl 0,9%, B. Braun Médical SAS, France) est instaurée. Une curarisation par bromure de pancuronium (Pavulon[®], Organon, France) à la posologie de 0.2 mg.kg⁻¹ est réalisée. L'entretien de l'anesthésie est assuré par des réinjections horaires intra-péritonéales régulières de penthobarbital sodique à la posologie de 5 mg par injection. Une laparotomie sous-costale droite est réalisée, pour permettre l'accès à la veine cave inférieure dans sa portion supra-hépatique, sous-diaphragmatique. Après dissection de la carotide droite sur environ 1,2 cm de longueur, un cathéter de conductance Millar 2 – Fr. (Mikro-Tip[®] Catheter Transducer, modèle SPR-838, longueur 12 cm, Millar Instruments, USA), pré-inséré sur un Y muni d'un système d'occlusion par diaphragme, est introduit, puis monté par voie rétrograde jusque dans le ventricule gauche en position sous-valvulaire aortique. Sur la deuxième voie du Y, une tête de pression associée à un robinet 3 voies est placée, permettant d'acquérir en continu la pression artérielle carotidienne (figure 9, page 45-1). La température est maintenue stable par lampe infrarouge entre 37 et 38°5. Une calibration « saline » par injection de sérum salé hypertonique 10% (0.2 ml) avec calcul du volume parallèle est réalisée, puis une période de repos de 20 min est ensuite débutée (figure 10, page 45-2).

5.2 Cathéter de conductance.

5.2.1 Principe de la mesure du volume ventriculaire par méthode de conductance.

La méthode de la mesure des volumes ventriculaires gauches instantanés par cathéter de conductance a été initialement décrite par Kerhof et Baan, puis a été validée, tant chez l'homme que chez l'animal, dont le rat [68]. Dans l'expérience princeps, la pression et le volume étaient mesurés par 2 cathéters indépendants, introduits ensemble dans le ventricule gauche. Les progrès technologiques rendent possible, grâce à des cathéters miniaturisés, la mesure instantanée continue des pressions et volumes intraventriculaires, permettant l'étude instantanée des courbes P-V cardiaques et le calcul de nombreux paramètres hémodynamiques de la performance cardiaque, *in vivo*. Les cathéters utilisés se composent d'un micromanomètre de pression haute-fidélité central, cerné de part et d'autre par 2 paires d'électrodes de conductance, distales placées à l'apex du ventricule, et proximales, placées dans la région sous-valvulaire (figure 11, page 46-1).

La mesure du volume ventriculaire par la méthode de conductance repose sur le principe suivant : le volume d'un conducteur électrique uniforme est proportionnel à sa conductance électrique, et inversement à sa résistance. Un courant constant de faible amplitude, de fréquence 20 kHz, émis par les deux électrodes extrêmes excitatrices, crée un champ électrique à l'intérieur du ventricule gauche. Les variations de résistance dans la propagation du champ électrique au cours du cycle cardiaque, sont perçues par les électrodes réceptrices internes et sont proportionnelles au volume sanguin cavitaire (figure 12, page 46-2).

Le calcul du volume instantané est réalisé à partir de l'équation générale (équation 27) :

$$V(t) = \rho * L_2 * (G(t) - G_p) / \alpha$$

équation 27

où

- α = facteur de calibration
- G_p = conductance "parallèle" (des tissus avoisinants)
- $G(t)$ = conductance Instantanée mesurée
- L = distance entre les électrodes internes
- ρ = résistivité du sang
- $V(t)$ = volume ventriculaire instantané

5.2.2 Calibration de la mesure.

La calibration est primordiale pour l'obtention de mesures de qualité. Elle consiste en une détermination de :

« ρ » : Le volume, mesuré de manière indirecte, est alors exprimé en *Relative Volume Units* (*rvu*). Une calibration « externe » est nécessaire pour la détermination de ρ , permettant l'expression des volumes en microlitres. Celle-ci doit être réalisée dans des cuvettes, de volumes définis connus croissants, remplies de sang de l'animal, à température corporelle, idéalement sans caillottage, et dans lesquelles le cathéter doit être plongé de manière centrée, les électrodes totalement immergées.

« Gp » : Une deuxième calibration, « interne », doit être réalisée pour déterminer la conductance parallèle. Si idéalement, la conductance mesurée doit en effet évaluer uniquement le volume sanguin cavitaire, une partie du signal reflète en fait la conductivité des tissus entourant le pool sanguin ventriculaire (volumes sanguins du ventricule controlatéral ou des oreillettes, myocarde, péricarde, poumons...), définissant un « volume parallèle ». Bien qu'un certain nombre de techniques aient été proposées pour la détermination de Vp (suction ventriculaire, injection de glucosé froid...), l'injection par voie intraveineuse de sérum salé en bolus (« saline ») est la méthode la plus fréquemment retenue. La dose de soluté injectée est adaptée à la taille de l'animal. Elle doit être insuffisante pour modifier significativement la volémie et la pression artérielle, mais suffisante pour modifier transitoirement et brusquement la conductivité mesurée.

« α » : Facteur de calibration, déterminé en comparant le volume (ou plus souvent le volume d'éjection systolique) mesuré par conductance, et le volume mesuré par une méthode indépendante (angiographie ou thermodilution). Ceci est une valeur donnée par le constructeur.

5.2.3 Paramètres mesurés.

Le signal perçu est amplifié et numérisé au moyen d'un convertisseur MPVS-300® (Millar Pressure Conductance Unit model 200, Millar Instruments inc, USA), et enregistré et analysé en continu par un logiciel d'acquisition de données IOX 2.4.2.6® (EMKA

Technologies, France), permettant une analyse post-hoc.

Une trentaine de paramètres (dont nous n'utilisons que 15), mesurés ou calculés à partir des courbes de P-V ventriculaires, ainsi que les courbes P-V, sont traités et disponibles en continu (tableau III, page 48-1). La position optimale du cathéter, critique pour l'obtention de courbes P-V de qualité, est jugée sur l'aspect de ces mêmes courbes.

5.2.4 Données de base des courbes P-V ventriculaires gauches.

Le cathéter de conductance mesure toutes les millisecondes les paramètres de pressions et de volumes ventriculaires gauches. Ceci permet de construire en continu, pour chaque cycle cardiaque, une courbe pression-volume ventriculaire gauche. Parmi les paramètres mesurés, nous avons extraits les paramètres suivants pour la présente étude : Pmax, PTDVG, dP/dt max (augmentation maximale de pression durant la phase d'éjection isovolumétrique), dP/dt min (diminution maximale de pression durant la phase de relaxation isovolumétrique), Tau (constante de relaxation, dérivée première mono-exponentielle de la courbe de pression entre la pression systolique maximale et la pression protodiastolique suivante), fréquence cardiaque, débit cardiaque, (figure 13, page 48-2).

L'analyse des paramètres indiqués ci-dessus est importante pour étudier les fonctions systolique et diastolique ventriculaires gauches. Il a été néanmoins démontré en 1973 par Suga et Sagawa, que beaucoup de ces paramètres, tels que le débit cardiaque ou le dP/dt max, sont de près ou de loin influencés par les conditions de charge (précharge ou postcharge) du ventricule gauche [69].

5.2.5 Données des courbes P-V pendant l'occlusion de la veine cave inférieure.

L'occlusion de la veine cave inférieure permet de modifier instantanément les conditions de précharge et de produire une série d'une vingtaine de courbes P-V ventriculaires gauches ayant un niveau de précharge différent (figure 14, page 48-3). Afin de standardiser les méthodes de recueil des droites d'élastance, un minimum de neuf boucles P-V doit être présent et associé à une diminution de la Pmax de 10 mmHg. D'autres méthodes de modification des conditions de charge ont été proposées (méthodes pharmacologiques, méthodes mécaniques, modifications de la postcharge,...), mais l'occlusion de la VCI demeure la plus habituellement décrite, limitant au maximum la survenue de réflexes

cardiovasculaires susceptibles de fausser la mesure [70]. La localisation des points télésystoliques sur cet ensemble de courbes décrit une ligne, définie par un niveau d'inotropisme donné. Cette ligne se nomme la « relation pression-volume de fin de systole » (ESPVR) ou la « pente d'élastance de fin de systole » (Ees). De nombreuses études montrent une linéarité satisfaisante de l'ESPVR pour un intervalle assez large de volumes, procurant une description simple, et réputée largement insensible aux conditions de charge, du niveau d'inotropisme [71]. Elle est caractérisée par une pente d'élastance et un « volume intercept » (équation 28) [72].

$$\mathbf{Ees = PTS / (VTS - V_0),}$$

équation 28 où

- V0 = "volume intercept", intersection (extrapolée) de la droite avec l'axe des volumes en abscisse
- VTS = volume télésystolique
- PTS = pression télésystolique

La pente maximale ou Emax est proche de Ees, mais survient souvent quelques millisecondes après Ees. Il existe *in vivo* cependant des différences expérimentales notables entre ces deux indices

La relation ESPVR est la base du modèle définissant la contraction myocardique comme une variation temporelle de l'élastance (« time-varying elastance ») énoncée par Sagawa. De la même façon, le preload recruitable stroke work relationship (PRSW), marqueur de la fonction systolique, indépendant de la charge, établi selon les mêmes méthodes, présente des avantages superposables à l'ESPVR. Par ailleurs, l'analyse de la portion diastolique des courbes P – V permet une étude de la compliance et de la capacitance ventriculaires (figure 15, page 49-1).

5.2.6 Couplage ventriculo-artériel.

Il s'agit d'un indice obtenu de façon indirecte par l'intermédiaire du cathéter de conductance. La performance ventriculaire correspond à l'interaction permanente entre la pompe myocardique et le réseau vasculaire d'aval. De façon plus schématique Sunagawa *et al.* ont assimilé les propriétés du ventricule et de l'arbre vasculaire à deux chambres élastiques dont le fonctionnement peut être résumé à des équations algébriques simples [73, 74]

5.2.6.1 Propriétés ventriculaires.

Le système ventriculaire peut être décrit comme une chambre à élastance variable caractérisée par l'élastance télésystolique ventriculaire gauche E_{es} dont l'équation a été présentée au chapitre 5.2.5. Cette équation peut aussi se réarranger (équation 29) :

$$P_{es} = E_{es} (V_{es} - V^{\circ}) = E_{es} (V_{ed} - V^{\circ} - SV) \quad \text{équation 29}$$

où P_{es} et V_{es} sont la pression et le volume de fin de systole, V_{ed} le volume fin de diastole et SV le volume éjecté. V° est l'intersection de cette droite avec l'axe des abscisses.

5.2.6.2 Propriétés vasculaires.

L'impédance d'entrée de l'aorte ascendante fournit la description la plus complète de la charge hydraulique à laquelle le ventricule est confronté car elle caractérise complètement le réseau vasculaire. Sa modélisation est complexe et il est plus aisé d'utiliser un modèle de Windkessel à 3 éléments représentant une élastance artérielle globale du système cardiovasculaire (équation 30) :

$$E_a(WK) = RT / [ts + (1 - e^{-td/\tau})] \quad \text{équation 30}$$

où RT est la somme des résistances vasculaires des gros vaisseaux et des vaisseaux périphériques de petits calibres. τ est la constante de temps de décroissance diastolique de l'onde de pression égale au produit de RT et de la compliance de l'arbre vasculaire (C). « ts » et td sont respectivement les temps de systole et de diastole. E_{es} et E_a partagent ainsi logiquement les mêmes unités.

Par ailleurs, Sagawa a aussi démontré que E_a pouvait être calculé de façon fiable par le rapport (équation 31) [75] :

$$E_a = P_{es} / SV \quad \text{équation 31}$$

où P_{es} correspond à la pression télésystolique ventriculaire gauche et SV , au volume

d'éjection systolique.

5.2.6.3 Aspects énergétiques.

La performance ventriculaire peut se décrire grâce aux deux droites d'élastance des équations 29 et 31. Le point de couplage est à l'intersection de ses deux droites et fixe le volume d'éjection pour une pression télésystolique donnée (équation 32) :

$$SV = E_{es}(V_{ed} - V_0) / (E_{es} + E_a) \quad \text{équation 32}$$

L'aire délimitée par la portion systolique de la boucle pression volume, la droite d'élastance systolique et la courbe de l'élastance diastolique représente la somme du travail mécanique externe ($SW = \text{aire de la boucle PV}$) et l'énergie potentielle (figure 16, page 51-1). Cette dernière est emmagasinée à la fin de chaque systole. L'aire pression volume est de même proportionnelle à la MVO_2 myocardique [76].

Le rapport E_a/E_{max} est un indice de couplage ventriculo-artériel. Sa valeur théorique idéale se situe autour de 0,5 à 1. Son élévation témoigne d'un découplage tandis qu'à l'inverse des valeurs basses sont en faveur d'une efficacité myocardique maximale [77].

5.2.6.4 Intérêt pratique.

Le couplage ventriculo-artériel est théoriquement un indicateur idéal pour guider le praticien dans une démarche thérapeutique objective d'adaptation des catécholamines. Le calcul de l'indice E_{max}/E_a dépend de la mesure de la pente de la droite d'élastance dont la pratique courante n'est pas aisée. En effet, les variations de la précharge ou de la postcharge sont difficilement réalisables au lit du malade.

Pourtant de façon assez intuitive, le clinicien réfléchit souvent en terme de couplage. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est un exemple de raisonnement hémodynamique par le couplage ventriculo-artériel. Ainsi, la fraction d'éjection étant étroitement dépendante de la post-charge, un patient à la fraction d'éjection abaissée, au débit cardiaque effondré mais à pression artérielle normale ou haute bénéficiera donc d'un traitement vasodilatateur.

5.3 Myographie.

5.3.1 Réactivité vasculaire.

On entend par vasomotricité la propriété qu'ont les vaisseaux de faire varier leur diamètre grâce à la mise en jeu d'éléments élastiques et musculaires constitutifs de leur paroi. Cette capacité d'adaptation est le résultat d'un contrôle nerveux, humoral et hémodynamique. La classification actuelle permet de distinguer deux types d'artères en fonction de leurs différences structurales et fonctionnelles :

- les artères de conductance ou élastiques, de gros calibre (chez l'homme de 1 à 2 cm de diamètre), très élastiques du fait de leur composition élevée en élastine (environ 40%) et dont la fonction principale est le transport du sang. L'aorte, en particulier, joue un rôle capital dans la transformation du débit pulsatile à la sortie du cœur en un débit continu dans les petites artères puis dans les capillaires. La conduction sanguine suppose le maintien de l'intégrité de la paroi artérielle.

- les artères de résistance ou musculaires, sont classiquement définies comme des artères de diamètre inférieur à 300 μm , beaucoup moins élastiques (seulement 10% d'élastine), contenant comparativement une plus grande proportion de cellules musculaires lisses, et jouant un rôle prépondérant dans la régulation systémique de la pression artérielle pour une distribution optimale du sang dans chaque tissu.

Le contrôle de l'activité contractile et relaxante de la paroi vasculaire résulte de l'action sur le muscle lisse vasculaire de médiateurs d'origine nerveuse (noradrénergiques vasoconstricteurs, cholinergiques vasodilatateurs) ou endocrinienne (adrénaline vasoconstricteur,...) et de facteurs paracrines libérés localement (comme le NO vasodilatateur).

5.3.2 Principe technique.

Deux tiges métalliques sont insérées dans la lumière du vaisseau aortique prélevé, tandis que deux fils sont glissés dans la lumière du vaisseau mésentérique. L'une d'elles est reliée à un support dont la position peut être modifiée grâce à un micromètre. L'autre tige ou fil métallique est reliée à un capteur de force (jauge de contrainte, mesure de force isométrique) connecté à un amplificateur et à un système d'acquisition et de traitement des données (figure 17, page 52-1). Chaque segment est immergé dans une cuve de 10 ml contenant une solution

physiologique de la composition suivante : 119 mmol.l⁻¹ NaCl, 14,9 mmol.l⁻¹ NaHCO₃, 4,7 mmol.l⁻¹ KCl, 2,5 mmol.l⁻¹ CaCl₂, 1,2 mmol.l⁻¹ MgSO₄ 7H₂O, 2,5 mmol.l⁻¹ CaCl₂, 1,18 mmol.l⁻¹ KH₂PO₄, 5,5 mmol.l⁻¹ glucose. Le pH est de 7,4, la solution est bullée avec un mélange de 95% O₂ et 5% CO₂ et rincée toutes les 15 min. Les segments d'aorte thoracique sont étirés à une tension de 9 mN, et les segments mésentériques à 4 mN permettent le développement d'une tension suffisante pour qu'ils puissent à nouveau exercer leur activité vasomotrice. Ils sont ensuite soumis à l'action de différents agents pharmacologiques vasoconstricteurs (phényléphrine, L NAME,...) ou vasodilatateurs (acétylcholine) à différentes concentrations et la contraction ou relaxation du vaisseau est enregistrée en continu [78].

5.4 Protocole expérimental.

5.4.1 Mesures hémodynamiques *in vivo*.

Après une période de repos de 20 min, les mesures de base sont débutées. Les paramètres d'élastance sont mesurés par compression de la VCI supra-hépatique au cours d'une phase d'apnée. Le débit de perfusion horaire est alors réduit à 0,1 ml.h⁻¹ pendant toute la durée du choc. Le choc hémorragique est ensuite induit par prélèvement itératif de sang par le robinet de la tête de pression artérielle sur 10 min avec un objectif de PAM de 40 – 45 mmHg. Le rat est maintenu à cette pression artérielle durant 60 min avec, selon les besoins, des reprélèvements sanguins. Le sang prélevé est hépariné puis maintenu à 37°. Au terme de ces 60 min, un prélèvement artériel confirme la présence d'une acidose lactique avec un pH ≤ 7,2 et une lactatémie > 3 mmol.l⁻¹. Puis l'animal est randomisé dans un des quatre groupes de traitement définis (figure 18, page 53-1) :

groupe 1 : choc hémorragique réanimé, dit groupe « standard » ;

groupe 2 : choc hémorragique réanimé avec du bicarbonate et adaptation de la PaCO₂ et de la calcémie, dit groupe « adapté » ;

groupe 3 : choc hémorragique réanimé avec du bicarbonate sans adaptation de la PaCO₂ et de la calcémie, dit groupe « non adapté » ;

groupe 4 : choc hémorragique réanimé avec adjonction de calcium, dit groupe « calcium ».

Pour tous les groupes sus-décrits, la réanimation consiste à obtenir 90 % de la PAM de base par la retransfusion du sang prélevé sur 10 min au pousse-seringue électrique (PHD 2000®, Harvard Apparatus, USA). Le débit de perfusion horaire est remis à sa valeur de base. La noradrénaline (Noradrénaline tartrate 8 mg – 4 ml, Renaudin, France) diluée à 20 mcg.ml⁻¹ dans du sérum glucosé à 5% (Glucose 5%, B. Braun Médical, SAS France) est administrée à des posologies allant de 1 à 6 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ en fonction de la pression artérielle au terme de la retransfusion. Afin de s'assurer que les groupes sont comparables, ceux sans bicarbonate reçoivent une quantité égale de sodium par du NaCl 10% (NaCl 20%, PROAMP®, 4 g – 20 ml, France, 0,5 ml dilué dans 0,5 ml d'eppi). La durée d'expérimentation post-choc est de 2 heures.

En fonction des groupes, plusieurs adaptations sont réalisées :

- groupe 1 : « standard » Aucun autre traitement n'est réalisé que la réanimation par retransfusion et noradrénaline.
- groupe 2 : « adapté » Lors de la réanimation, du bicarbonate (Bicarbonate de sodium 84 g – 100 ml, B.Braun Médical SAS, France) à la posologie de 2 mmol.kg⁻¹ est administré sur 10 min au pousse seringue électrique. La fréquence respiratoire est modifiée de sorte que la PaCO₂ soit le plus possible comprise entre 35 et 45 mmHg. Du calcium (Chlorure de Calcium 1 g – 10 ml, Renaudin, France) est administré à la posologie de 2 mg.100g⁻¹ sur 2 heures.
- groupe 3 : « non adapté » Lors de la réanimation, du bicarbonate (Bicarbonate de sodium 84 g – 100 ml, B.Braun Médical SAS France) à la posologie de 2 mmol.kg⁻¹ est administré sur 10 min au pousse seringue électrique sans modification des paramètres ventilatoires ni adjonction de calcium
- groupe 4 : « calcium » Lors de la réanimation, du calcium (Chlorure de Calcium 1 g – 10 ml, Renaudin, France) est admnistré à la posologie de 2 mg.100 g⁻¹ sur 2 heures.

Un enregistrement des données continues et des occlusions de la VCI est réalisé après la période de repos, au terme des 60 min de choc, puis après réanimation à 30, 60, 120 min post-choc.

Des mesures de la PaO₂, PaCO₂, pH, excès de base, bicarbonate, calcémie ionisée et lactatémie sont réalisées sur automate (ABL 700®, Radiometer Copenhagen SA, France) en période de base, après 60 min de choc et à 30, 60, 120 min post-choc.

Un groupe SHAM a été réalisé et correspond à des rats ayant eu la chirurgie sans état de choc provoqué, maintenus durant 3 heures avec des mesures hémodynamiques et biologiques aux mêmes temps que les autres groupes.

Au terme des 3 heures d'expérimentation, le rat est sacrifié par prélèvement sanguin aigu sur l'artère. 500 µl de plasma est obtenu au minimum après centrifugation de 2 ml de sang et est conservé à -80° pour analyses ultérieures. Le cœur, l'aorte abdominale et l'artère mésentérique sont prélevés dans du RNA later (RNAlater®, Sigma Aldrich, USA) et conservés à -80° afin de constituer une tissuthèque.

5.4.2 Mesures *ex vivo* par myographie.

Au cours d'expériences préparatoires, les rats pour lesquels la vasoréactivité *ex vivo* a été réalisée dans les suites de l'expérimentation *in vivo* avec cathéter de conductance, présentaient, sous fortes doses de phényléphrine, une contractilité très altérées dans tous les groupes. Ces résultats préliminaires nous ont donc amené à privilégier une deuxième approche expérimentale sans cathéter de conductance avec les mêmes groupes expérimentaux. La chirurgie, la durée d'expérimentation, les objectifs tensionnels et le degré d'acidose sont identiques aux animaux avec cathéter de conductance.

En fin de protocole *in vivo*, le rat est sacrifié par hémorragie aiguë sans aucun autre moyen pharmacologique. L'aorte thoracique et le mésentère sont prélevés. Des segments d'artère mésentérique de premier ordre et d'aorte thoracique (2 mm) sont isolés et installés dans un myographe. Après une période de stabilisation de 20 min, la contraction maximale des vaisseaux est mesurée en deux étapes : dépolarisation dans un bain de Kcl (100 mmol.l⁻¹), puis contraction au Kcl (100 mmol.l⁻¹) + phényléphrine (10 µmol.l⁻¹). La courbe « concentration-réponse » aux agonistes vasoconstricteurs (phényléphrine) (1 mmol.l⁻¹ à 100 µmol.l⁻¹) permet de déterminer la concentration de phényléphrine nécessaire pour un niveau de contraction identique dans les différents groupes.

6. Analyse statistique.

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- SEM. Les différences intragroupes sous traitement sont évaluées par ANOVA pour les mesures répétées, à l'aide du logiciel PRISM® (PRISM®, Graphpad, USA). Un test t apparié a été utilisé pour comparer les différences intergroupes des valeurs non répétées. Une différence avec un p inférieur à 0,05 est considérée comme significative.

7. Résultats.

7.1 Dysfonction cardiovasculaire de l'acidose lactique sévère (tableau IV, page 57-1 et 57-2).

Notre étude a inclus 35 rats en choc hémorragique et 6 rats SHAM. Parmi les rats en choc, 15 sont morts avant la fin de la période expérimentale, le plus souvent en fin de choc au moment des mesures (42 %). L'analyse a donc porté sur 20 rats répartis en 4 groupes : « Standard » (n = 5), « Adapté » (n = 5), « Non adapté » (n = 5), « Calcium » (n=5). Il n'existe pas de différence entre les volumes parallèles des différents groupes (V_p SHAM = 454 μ l vs V_p Choc = 502 μ l, $p = 0.95$).

Une acidose lactique est présente en état de choc, avec sur les prélèvements sanguins artériels, une baisse significative du pH de 7.31 à $7,18 \pm 0.01$ ($p = 0.02$) et une diminution de l'excès de base de -3.5 ± 1.9 à -17 ± 0.75 mmol.l⁻¹ ($p < 0.0001$) associée à une augmentation de la lactatémie de 2.8 ± 0.4 à 9.2 ± 0.6 mmol.l⁻¹ ($p = 0.0009$) sans variation significative de la PaCO₂ (dans le groupe SHAM 40 ± 4 versus 36 ± 1 mmHg dans le groupe acidose lactique).

Les mesures hémodynamiques après une heure de choc confirment l'existence d'une dysfonction systolique sévère. Pmax et dp/dtmax diminuent respectivement de 56 % et 65 % passant de 171 ± 6 à 76 ± 2 mmHg ($p = 0.01$) et 11398 ± 1213 à 3849 ± 349 mmHg.s⁻¹ ($p = 0.03$). Le débit cardiaque quant à lui s'abaisse de 61% passant de 110286 ± 11588 à 43794 ± 5271 μ l.min⁻¹ ($p = 0.01$). De même, Emax, paramètre indépendant de la charge, s'effondre de 78 % s'abaissant de 2.5 ± 0.33 à 0.54 ± 0.06 mmHg. μ l⁻¹ ($p = 0.01$). Malgré une altération de dp/dtmin de 77 %, -8862 ± 570 à -2097 ± 140 mmHg.s⁻¹ ($p = 0.04$), la variation d'EDPVR reste non-significatif (0.05 ± 0.01 versus 0.04 ± 0.009).

Les résistances périphériques représentées par l'élastance artérielle diminuent de $0,811 \pm 0,08$ à 0.38 ± 0.05 mmHg. μ l⁻¹ ($p = 0.04$) tandis que le couplage ventriculo-artériel s'altère avec une élévation du rapport Ea/Emax de 0.38 ± 0.07 à 0.85 ± 0.11 ($p < 0.0001$). Ces derniers éléments témoignent de la sévérité expérimentale de l'état de choc à la phase dépassée.

7.2 Comparaison de l'efficacité des traitements *in vivo* sur la performance cardiovasculaire à 60 min de réanimation (tableau V, page 58-1 et 58-2).

Une quasi-normalisation du pH à 7.36 ± 0.01 est observée dans le groupe dit « adapté », tandis que l'acidose s'aggrave à 60 min post-choc dans les autres groupes avec $p = 0.04$ (7.09 ± 0.06 dans le groupe « standard », 7.06 ± 0.04 dans le groupe « non adapté », 7.07 ± 0.04 dans le groupe « calcium »). La PaCO_2 reste normale dans le groupe dit « adapté », alors qu'elle s'élève fortement de 36 ± 2 à 61 ± 3 mmHg ($p = 0.0004$) dans le groupe dit « non adapté », participant ainsi à la baisse paradoxale du pH dans ce groupe. L'augmentation de la calcémie est significative quand on compare les calcémies du groupe « adapté » de 1.22 ± 0.04 mmol.l⁻¹ à 1.34 ± 0.04 mmol.l⁻¹ aux groupes « standard » de 1.17 ± 0.04 à 1.03 ± 0.08 et « non adapté » de 1.3 ± 0.04 à 1.05 ± 0.05 ($p = 0.04$).

Les pressions artérielles moyennes et ventriculaires gauches sont comme prévu comparables entre les groupes traités durant toute la durée de la réanimation quelles que soient les modalités adaptatives (figure 19, page 58-3).

Les paramètres systoliques dépendants de la charge ne varient pas significativement entre les groupes à 60 min. Cependant le débit cardiaque dans le groupe « adapté » est légèrement augmenté (NS) par rapport aux autres groupes (figure 20, page 58-4). Une amélioration de l'inotropisme myocardique est retrouvée à 60 min post-choc sur la variation normalisée en pourcentage d'Emax (332 ± 43 %) et de PRSW (410 ± 107 %), dans le groupe « adapté » de façon très significative par rapports aux autres groupes avec $p < 0.0001$. Cette amélioration se poursuit dans le temps (figure 21, page 58-5).

La PTDVG et les autres paramètres diastoliques ne sont pas modifiés par les différentes modalités expérimentales.

Le couplage ventriculo-artériel est plus performant à 60 min post-choc dans le groupe « adapté » s'abaissant de 0.46 ± 0.05 à 0.29 ± 0.06 ($p = 0.04$). Cette amélioration tend à se poursuivre dans le temps tandis que les variations des résistances artérielles ne sont pas modifiées significativement par rapport aux autres groupes (figure 22, page 58-6).

Enfin, les différents paramètres énergétiques SW et PVA ne varient pas significativement entre les groupes.

7.3 Comparaison de l'efficacité des traitements sur la vasoréactivité.

In vivo, Dans le groupe « adapté », à des niveaux de PAM équivalents, la quantité de noradrénaline perfusée sur la durée d'expérimentation post-choc est nettement plus faible ($23 \pm 22 \text{ mcg.kg}^{-1}$) que dans les autres groupes ($344 \pm 103 \text{ mcg.kg}^{-1}$ dans le groupe « standard », $438 \pm 104 \text{ mcg.kg}^{-1}$ dans le groupe « non adapté » $423 \pm 103 \text{ mcg.kg}^{-1}$ dans le groupe « calcium ») avec $p = 0.02$ (figure 23, page 59-1).

Dans la deuxième partie expérimentale portant sur la vasoréactivité *ex vivo* par myographie, 25 animaux ont été inclus, 5 sont morts précocement, dans les 30 premières minutes de la réanimation (20% de mortalité). Ces groupes sont strictement comparables en termes d'acidose lactique, et de PAM aux groupes avec cathéter de conductance (données non présentées).

Ex vivo, aussi bien sur les vaisseaux artériels « conductifs » aortiques (figure 24, page 59-2) que sur les vaisseaux artériels « résistifs » mésentériques (figure 25, page 59-3), une quasi-restauration de la vasoréactivité du groupe « adapté » par rapport aux autres groupes est retrouvée.

8. Discussion.

Il s'agit de la première étude retrouvant, sur un modèle de rat en acidose lactique hypoxique sévère secondaire à un état de choc hémorragique, une amélioration hémodynamique globale après perfusion de bicarbonate et adaptation de la PaCO₂ et de la calcémie.

Cette amélioration porte autant sur la fonction myocardique systolique que sur la vasoréactivité *in et ex vivo*.

8.1 Apports et critiques du modèle.

Le choc hémorragique contrôlé est un modèle usuel d'acidose lactique permettant de reproduire avec fidélité la dysfonction ventriculaire gauche que l'on peut observer dans cette situation en pathologie humaine [79]. La réalisation du choc hémorragique permet :

- d'obtenir une acidose lactique hypoxique d'évolution naturelle à l'inverse de la majorité des travaux portant sur la fonction myocardique lors de l'acidose métabolique ou de l'acide lactique est perfusé [46, 80].
- de par son caractère contrôlé, de diminuer au moins partiellement des effets confondant de la libération post-traumatique de cytokines pro-inflammatoires comme, l'IL-6 et le TNF α , dépresseurs myocardiques, et ainsi de rapporter la dysfonction ventriculaire essentiellement à l'acidose lactique [81].

Le cathéter de conductance est par ailleurs considéré comme la méthode de référence d'évaluation de la fonction ventriculaire gauche permettant de se soustraire aux conditions de charge. En utilisant cette technique, notre étude rejoint la majorité de la littérature et met clairement en évidence une altération de la fonction systolique [79]. Dans une étude de référence sur un modèle porcin d'acidose par perfusion d'acide lactique, β -bloqué et au rythme cardiaque contrôlé par stimulateur, Cooper *et al.* avaient cependant constaté l'absence de variation significative d'E_{max} [80]. Ces résultats expérimentaux sont éloignés de la réalité physiopathologique d'un modèle de choc avec acidose lactique hypoxique. Le β -bloquant administré est probablement responsable à lui seul d'une altération importante d'E_{max} à l'état de base, ce qui explique l'absence de diminution significative d'E_{max} après perfusion d'acide lactique. Enfin, des travaux récents de biologie moléculaire sur des myocytes, portant sur la dérégulation en cas d'acidose des mécanismes contrôlant la concentration de calcium

intracellulaire (canaux calciques voltage-dépendant, récepteur à la ryanodine, NCX, SERCA), confirment le caractère délétère de l'acidose sur le muscle cardiaque [47, 48, 82].

La myographie est une technique fiable et reproductible d'appréciation de la vasoréactivité par des agents pharmacologiques *ex vivo* [78]. L'utilisation de bains aux pH identiques permet d'émettre l'hypothèse que les variations de contractilité des segments de vaisseaux sont secondaires à des modifications non pharmacologiques préalablement induites par les traitements administrés *in vivo*. Aussi bien *in vivo* qu'*ex vivo* la vasoréactivité est retrouvée très altérée en cas d'acidose lactique très sévère comme décrit de façon extensive dans la littérature [82, 83].

Cependant, notre modèle présente des limites notables mais restant atténuées par le fait qu'elles sont retrouvées dans tous les groupes. Le cathéter de conductance, dispositif dont l'installation est invasive, est responsable d'une acidose lactique avant même le début du choc. L'obtention des droites d'élastance, difficile techniquement, nécessite une à plusieurs occlusions de la VCI, dont les effets hémodynamiques et biologiques chez le rat en choc sont non négligeables, aggravant son état clinique. De même, on ne peut éluder les effets de la perfusion d'une certaine quantité de sel, que ce soit par du bicarbonate ou du sérum salé hypertonique, sur les modifications de conductance.

8.2 La perfusion de bicarbonate peut-elle normaliser le pH plasmatique lors d'une acidose ?

Certains auteurs suggèrent que, selon la théorie du « strong ion gap », la perfusion de bicarbonate ne peut pas élever le pH et n'a donc aucun effet. Le bicarbonate administré augmente le SIG et donc le pH uniquement au moyen de ses cations forts sodium alors que le bicarbonate n'est en aucun cas un ion fort [82-84]. De plus, ce dernier est quant à lui responsable d'une élévation de la PaCO₂ et d'une augmentation des lactates, anions forts, qui, globalement, devraient abaisser le pH. Expérimentalement, dans la littérature, en cas d'acidose, l'administration de bicarbonate permet le plus souvent une normalisation du pH au moins plasmatique, tandis que l'administration de sodium seul ne le permet pas. Cependant le groupe « non adapté » de notre étude ne met pas en évidence une élévation du pH, à l'inverse du groupe « adapté », ce qui tend ainsi à démontrer l'impact fondamental du CO₂.

8.3 Hypothèses sur l'amélioration de la fonction systolique ventriculaire.

Dans la dernière revue de la littérature publiée sur le traitement de l'acidose lactique, Boyd *et al.* concluent à la probable nécessité de la correction de la calcémie et de la normalisation de la PaCO₂ après perfusion de bicarbonate pour envisager une amélioration hémodynamique [82-85].

Suivant cette hypothèse, et contrairement à tous les travaux portant sur le sujet jusqu'alors, nos résultats mettent en évidence une amélioration de la fonction systolique ventriculaire après perfusion de bicarbonate. Il s'agit surtout de bénéficier des effets de l'élévation du pH secondaire à la perfusion de ce traitement en contrecarrant ses effets délétères. Un des principaux effets secondaires de l'administration de bicarbonate est l'augmentation considérable de la PaCO₂. Ce CO₂ diffusant aisément en intra-cellulaire est à l'origine d'une acidification intracellulaire paradoxale aggravant la contractilité myocardique [84]. C'est pour cette raison que le bicarbonate a été administré lentement sur une période de 10 – 15 min environ tout en étant associé, dans le groupe « adapté », à une élévation de la fréquence ventilatoire pour faciliter l'épuration en CO₂ et éviter l'acidose paradoxale. De même, l'hypocalcémie, dépresseur myocardique très puissant, qui est induite par la perfusion de bicarbonate, limite les effets bénéfiques éventuels de la normalisation du pH sur la fonction myocardique [10]. Dans notre étude, l'administration de calcium aurait pu être considérée comme le seul traitement améliorant la contractilité myocardique. Cependant, bien qu'Emax s'améliore grandement dans le groupe calcium à 30 min, cet effet est transitoire, alors qu'il perdure dans le groupe « adapté », confirmant bien le bénéfice de l'élévation du pH sur la fonction contractile.

Aucune dysfonction diastolique significative liée à l'acidose lactique n'a été observée dans les différents groupes. L'obtention des courbes d'élastance diastolique étant plus difficile, il est raisonnable de rapporter ce résultat à un manque de puissance. Cependant il est aussi intéressant de noter que, comparativement à une acidose respiratoire, l'acidose lactique altère beaucoup moins la fonction diastolique [49].

Afin de confirmer ces résultats, il aurait été souhaitable de vérifier effectivement l'élévation du pH intra-cellulaire, par exemple, par cytométrie de flux, par un système d'électrode ou encore par spectroscopie RMN.

8.4 Hypothèses sur la récupération de la vasoréactivité *in et ex vivo*.

La restauration de la vasoréactivité dans le groupe « adapté » repose probablement en partie sur les mêmes mécanismes que pour le cœur. Cependant le degré d'épargne en noradrénaline obtenu dans ce groupe est inattendu et se trouve confirmé par la myographie autant pour les vaisseaux dits de conduction comme l'aorte que pour les vaisseaux résistifs comme les artères mésentériques. L'acidose lactique est responsable d'une diminution de l'influx de Ca^{++} inhibant la contractilité des myofilaments. Il est vraisemblable que la restauration de la vasoréactivité du groupe « adapté » est la conséquence d'une moindre désensibilisation des adrénorécepteurs. Ces derniers sont moins stimulés dans le groupe « adapté » que dans les autres groupes où de fortes posologies de noradrénaline ont été utilisées. Nous pouvons ici aussi supposer l'impact fondamental du NO, gaz vasodilatateur, dont la synthèse par la NO synthase endothéliale est stimulée lors de l'acidose. De même, le NO se révèle plus stable et moins dégradé dans des milieux acides [40]. L'hyporéactivité très marquée du groupe « non adapté » est peut-être en rapport avec l'élévation du CO_2 . Dans ce groupe, en plus des effets hypo-contractiles de l'acidose intracellulaire paradoxale, une surproduction de NO vasoplégiant due au CO_2 est probablement impliquée, comme cela a été étudié pour la circulation coronaire [87].

Enfin, le couplage ventriculo-artériel est une façon globale de représenter l'efficacité cardiovasculaire, c'est-à-dire d'associer la performance myocardique à la réactivité vasculaire. Dans notre modèle, seul le groupe « adapté » maintient un couplage ventriculo-artériel correct, ce qui conforte nos résultats *in vivo* et *ex vivo* et plaide en faveur de l'utilisation de bicarbonate après adaptation de la $PaCO_2$ et de la calcémie [88].

8.5 Perspectives.

Bollaert *et al.*, en 1994 ont montré que la perfusion de bicarbonate de sodium chez un rat en acidose était responsable d'une baisse du pH intracellulaire évaluée par spectroscopie par résonance magnétique du P31 au niveau des muscles jumeaux de la jambe [86]. Logiquement, l'administration de bicarbonate de sodium suivant nos modalités devrait être associée à une élévation du pH intracellulaire, ce qui reste à vérifier. Ces expérimentations sont déjà planifiées et seront réalisées au cours de l'année suivante. D'autres agents alcalinisant ont été décrits et il serait intéressant de comparer l'efficacité du Carbicarb ou du

Tham par rapport au bicarbonate de sodium.

De même, aucun argument, sur la signalisation intra-cellulaire ou le métabolisme énergétique, ne vient expliquer nos constatations. Cependant, la constitution, cette année, d'une DNAtèque, d'une tissutèque et d'une plasmatèque devrait aboutir à la réalisation de PCR array et de dosages cytokiniques dans les suites de ce travail. L'utilisation de « PCR array » est adaptée à ce type d'exploration biologique et permet de cribler l'expression de plusieurs gènes et ainsi d'analyser l'activation d'une voie de signalisation spécifique, d'une réponse inflammatoire ou de toute autre surexpression ou sous-expression de gènes d'intérêt. Parmi les voies de signalisation suspectées, les récepteurs couplés aux protéines G et plus particulièrement les voies efférentes comme celle de la protéine kinase C et le calcium jouent un rôle central. En effet, un des principaux mécanismes de la dysfonction cardiovasculaire dans l'acidose réside dans les variations de concentration intracellulaire et de désensibilisation des myofilaments au calcium. De même, le NO semble lui aussi un élément central de l'hypovascularéactivité dans l'acidose métabolique et son exploration semble justifiée. Ainsi, deux PCR array ont été choisies : « G-Protein-Coupled Receptor Signaling PathwayFinder™ » et plus spécifiquement la « PCR Array Nitric Oxide Signaling Pathway PCR Array » (SA Biosciences™).

9. Conclusion.

L'acidose lactique sévère de l'état de choc est à l'origine d'une importante dysfonction myocardique et vasculaire. Jusqu'à aujourd'hui, aucun argument ne plaidait en faveur de l'utilisation du bicarbonate comme traitement de la dysfonction cardiovasculaire. Notre étude démontre que la perfusion de bicarbonate associée à la correction de ses effets secondaires indésirables permet une amélioration de la contractilité myocardique et de la vasoréactivité.

10. Bibliographie

1. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA: **Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients.** *Crit Care* 2006, **10**(1):R22.
2. Lee SW, Hong YS, Park DW, Choi SH, Moon SW, Park JS, Kim JY, Baek KJ: **Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients.** *Emerg Med J* 2008, **25**(10):659-665.
3. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME: **Clinical review: hemorrhagic shock.** *Crit Care* 2004, **8**(5):373-381.
4. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E *et al*: **Management of bleeding following major trauma: a European guideline.** *Crit Care* 2007, **11**(1):R17.
5. Kraut JA, Kurtz I: **Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey.** *Clin Exp Nephrol* 2006, **10**(2):111-117.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008** *Crit Care Med* 2008, **36**(1):296-327.
7. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA: **Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study.** *Ann Intern Med* 1990, **112**(7):492-498.
8. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F: **Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study.** *Crit Care Med* 1991, **19**(11):1352-1356.

9. Sonett J, Pagani FD, Baker LS, Honeyman T, Hsi C, Knox M, Cronin C, Landow L, Visner MS: **Correction of intramyocardial hypercarbic acidosis with sodium bicarbonate.** *Circ Shock* 1994, **42**(4):163-173.
10. Wong CK, Lau CP, Cheng CH, Leung WH, Freedman B: **Hypocalcemic myocardial dysfunction: short- and long-term improvement with calcium replacement.** *Am Heart J* 1990, **120**(2):381-386.
11. Jockusch BM, Isenberg G: **Interaction of alpha-actinin and vinculin with actin: opposite effects on filament network formation.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981, **78**(5):3005-3009.
12. Kee AJ, Gunning PW, Hardeman EC: **Diverse roles of the actin cytoskeleton in striated muscle.** *J Muscle Res Cell Motil* 2009, **8**:8.
13. Periasamy M, Bhupathy P, Babu GJ: **Regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase pump expression and its relevance to cardiac muscle physiology and pathology.** *Cardiovasc Res* 2008, **77**(2):265-273.
14. Knollmann BC: **New roles of calsequestrin and triadin in cardiac muscle.** *J Physiol* 2009, **587**(Pt 13):3081-3087.
15. Gyorke S, Terentyev D: **Modulation of ryanodine receptor by luminal calcium and accessory proteins in health and cardiac disease.** *Cardiovasc Res* 2008, **77**(2):245-255.
16. Endo M: **Calcium-induced calcium release in skeletal muscle.** *Physiol Rev* 2009, **89**(4):1153-1176.
17. Gordon AM, Homsher E, Regnier M: **Regulation of contraction in striated muscle.** *Physiol Rev* 2000, **80**(2):853-924.
18. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J: **The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and**

- clinical implications.** *J Am Coll Cardiol* 2009, **54**(19):1747-1762.
19. Ziolo MT, Kohr MJ, Wang H: **Nitric oxide signaling and the regulation of myocardial function.** *J Mol Cell Cardiol* 2008, **45**(5):625-632.
 20. Kim HR, Appel S, Vetterkind S, Gangopadhyay SS, Morgan KG: **Smooth muscle signalling pathways in health and disease.** *J Cell Mol Med* 2008, **12**(6A):2165-2180.
 21. Figge J, Rossing TH, Fencel V: **The role of serum proteins in acid-base equilibria.** *J Lab Clin Med* 1991, **117**(6):453-467.
 22. Wrenn K: **The delta (delta) gap: an approach to mixed acid-base disorders.** *Ann Emerg Med* 1990, **19**(11):1310-1313.
 23. Fencel V, Leith DE: **Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine.** *Respir Physiol* 1993, **91**(1):1-16.
 24. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J: **Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(6):2246-2251.
 25. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM: **Unmeasured anions identified by the Fencel-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit.** *Crit Care Med* 1999, **27**(8):1577-1581.
 26. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, Jordan B, Perry S, Ball JA, Grounds RM, Bennett ED: **Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality?** *Intensive Care Med* 2002, **28**(7):864-869.
 27. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR, Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H: **Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions.** *J Crit Care* 1995, **10**(2):51-55.

28. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H: **Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis.** *Crit Care* 2003, **7(3):R41-45.**
29. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R: **Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality?** *Crit Care Med* 2003, **31(8):2131-2136.**
30. Zeller WP, Goto M, Parker J, Cava JR, Gottschalk ME, Filkins JP, Hofmann C: **Glucose transporters (GLUT1, 2, & 4) in fat, muscle and liver in a rat model of endotoxic shock.** *Biochem Biophys Res Commun* 1994, **198(3):923-927.**
31. Vary TC: **Increased pyruvate dehydrogenase kinase activity in response to sepsis.** *Am J Physiol* 1991, **260(5 Pt 1):E669-674.**
32. Vary TC: **Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate.** *Shock* 1996, **6(2):89-94.**
33. Beltran B, Mathur A, Duchon MR, Erusalimsky JD, Moncada S: **The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97(26):14602-14607.**
34. Borutaite V, Budriunaite A, Brown GC: **Reversal of nitric oxide-, peroxynitrite- and S-nitrosothiol-induced inhibition of mitochondrial respiration or complex I activity by light and thiols.** *Biochim Biophys Acta* 2000, **1459(2-3):405-412.**
35. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE: **Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study.** *Lancet* 2005, **365(9462):871-875.**
36. Liou YM, Chang JC: **Differential pH effect on calcium-induced conformational changes of cardiac troponin C complexed with cardiac and fast skeletal isoforms of troponin I and troponin T.** *J Biochem* 2004, **136(5):683-692.**

37. Diaz ME, Eisner DA, O'Neill SC: **Depressed ryanodine receptor activity increases variability and duration of the systolic Ca²⁺ transient in rat ventricular myocytes.** *Circ Res* 2002, **91**(7):585-593.
38. Loh SH, Chen WH, Chiang CH, Tsai CS, Lee GC, Jin JS, Cheng TH, Chen JJ: **Intracellular pH regulatory mechanism in human atrial myocardium: functional evidence for Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger and Na⁽⁺⁾/HCO₃⁽⁻⁾ symporter.** *J Biomed Sci* 2002, **9**(3):198-205.
39. Mattiazzi A, Vittone L, Mundina-Weilenmann C: **Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase: a key component in the contractile recovery from acidosis.** *Cardiovasc Res* 2007, **73**(4):648-656.
40. Hattori K, Tsuchida S, Tsukahara H, Mayumi M, Tanaka T, Zhang L, Taniguchi T, Muramatsu I: **Augmentation of NO-mediated vasodilation in metabolic acidosis.** *Life Sci* 2002, **71**(12):1439-1447.
41. Vandecasteele G, Verde I, Rucker-Martin C, Donzeau-Gouge P, Fischmeister R: **Cyclic GMP regulation of the L-type Ca²⁺ channel current in human atrial myocytes.** *J Physiol* 2001, **533**(Pt 2):329-340.
42. Ziolo MT, Maier LS, Piacentino V, Bossuyt J, Housser SR, Bers DM: **Myocyte nitric oxide synthase 2 contributes to blunted beta-adrenergic response in failing human hearts by decreasing Ca²⁺ transients.** *Circulation* 2004, **109**(15):1886 - 1891.
43. Layland J, Li JM, Shah AM: **Role of cyclic GMP-dependent protein kinase in the contractile response to exogenous nitric oxide in rat cardiac myocytes.** *J Physiol* 2002, **540**(Pt 2):457-467.
44. Yuasa K, Michibata H, Omori K, Yanaka N: **A novel interaction of cGMP-dependent protein kinase I with troponin T.** *J Biol Chem* 1999, **274**(52):37429-37434.

45. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L: **Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease.** *Physiol Rev* 2007, **87**(1):315-424.
46. Berger DS, Fellner SK, Robinson KA, Vlasica K, Godoy IE, Shroff SG: **Disparate effects of three types of extracellular acidosis on left ventricular function.** *Am J Physiol* 1999, **276**(2 Pt 2):H582-594.
47. DeSantiago J, Maier LS, Bers DM: **Phospholamban is required for CaMKII-dependent recovery of Ca transients and SR Ca reuptake during acidosis in cardiac myocytes.** *J Mol Cell Cardiol* 2004, **36**(1):67-74.
48. Crampin EJ, Smith NP, Langham AE, Clayton RH, Orchard CH: **Acidosis in models of cardiac ventricular myocytes.** *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2006, **364**(1842):1171-1186.
49. Pacher P, Szabo C: **Role of poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP- 1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP inhibitors.** *Cardiovasc Drug Rev* 2007, **25**:235-260.
50. Takakura K, Xiaohong W, Takeuchi K, Yasuda Y, Fukuda S: **Deactivation of norepinephrine by peroxynitrite as a new pathogenesis in the hypotension of septic shock.** *Anesthesiology* 2003(98):928-934.
51. Teramoto N: **Physiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels in smooth muscle.** *J Physiol* 2006, **572**:617 - 624.
52. Buckley JF, Singer M, Clapp LH: **Role of KATP channels in sepsis.** *Cardiovasc Res* 2006, **72**:220-230.
53. Mederos y Schnitzler M, Derst C, Daut J, Preisig-Muller R: **ATP-sensitive potassium channels in capillaries isolated from guinea-pig heart.** *J Physiol* 2000, **525 Pt 2**:307-317.
54. Villa LM, Salas E, Darley-Usmar VM, Radomski MW, Moncada S: **Peroxyntirite induces both vasodilatation and impaired vascular relaxation in the isolated**

- perfused rat heart.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91**:12383-12387.
55. Bidani A, Wang CZ, Saggi SJ, Heming TA: **Evidence for pH sensitivity of tumor necrosis factor-alpha release by alveolar macrophages.** *Lung* 1998, **176**(2):111-121.
 56. Kellum JA, Song M, Venkataraman R: **Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis.** *Chest* 2004, **125**(1):243-248.
 57. Kellum JA, Song M, Li J: **Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004, **286**(4):R686-692.
 58. Clancy RL, Gonzalez NC: **Effect of respiratory and metabolic acidosis on coronary vascular resistance (38528).** *Proc Soc Exp Biol Med* 1975, **148**(1):307-311.
 59. Ely SW, Sawyer DC, Scott JB: **Local vasoactivity of oxygen and carbon dioxide in the right coronary circulation of the dog and pig.** *J Physiol* 1982, **332**:427-439.
 60. Song D, O'Regan MH, Phillis JW: **Role of nitric oxide in rat coronary flow regulation during respiratory and metabolic acidosis.** *Gen Pharmacol* 1999, **32**(5):571-575.
 61. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E: **Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**(8 Pt 1):1526-1530.
 62. Yang S, Hu S, Hsieh YC, Choudhry MA, Rue LW, 3rd, Bland KI, Chaudry IH: **Mechanism of IL-6-mediated cardiac dysfunction following trauma-hemorrhage.** *J Mol Cell Cardiol* 2006, **40**(4):570-579.
 63. Gurfinkel V, Poggetti RS, Fontes B, da Costa Ferreira Novo F, Birolini D:

- Hypertonic saline improves tissue oxygenation and reduces systemic and pulmonary inflammatory response caused by hemorrhagic shock.** *J Trauma* 2003, **54**(6):1137-1145.
64. Poloujadoff MP, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F, Vicaut E, Adnet F: **Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock.** *Anesthesiology* 2007, **107**(4):591-596.
65. Rhee KH, Toro LO, McDonald GG, Nunnally RL, Levin DL: **Carbicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis. Effect on arterial blood gases, lactate concentrations, hemodynamic variables, and myocardial intracellular pH.** *Chest* 1993, **104**(3):913-918.
66. Bar-Joseph G, Weinberger T, Castel T, Bar-Joseph N, Laor A, Bursztein S, Ben Haim S: **Comparison of sodium bicarbonate, Carbicarb, and THAM during cardiopulmonary resuscitation in dogs.** *Crit Care Med* 1998, **26**(8):1397-1408.
67. Leung JM, Landow L, Franks M, Soja-Strzepa D, Heard SO, Arieff AI, Mangano DT: **Safety and efficacy of intravenous Carbicarb in patients undergoing surgery: comparison with sodium bicarbonate in the treatment of mild metabolic acidosis. SPI Research Group. Study of Perioperative Ischemia.** *Crit Care Med* 1994, **22**(10):1540-1549.
68. Kerhof PL, Baan J: **Peak left ventricular systolic pressure/end-systolic volume ratio.** *Am J Cardiol* 1980, **46**(3):528-529.
69. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: **Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio.** *Circ Res* 1973, **32**(3):314-322.
70. Kass DA, Yamazaki T, Burkhoff D, Maughan WL, Sagawa K: **Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique.** *Circulation* 1986, **73**(3):586-595.

71. Kass DA, Maughan WL: **From 'Emax' to pressure-volume relations: a broader view.** *Circulation* 1988, **77**(6):1203-1212.
72. Kass DA, Beyar R, Lankford E, Heard M, Maughan WL, Sagawa K: **Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations.** *Circulation* 1989, **79**(1):167-178.
73. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL: **Ventricular interaction with the loading system.** *Ann Biomed Eng* 1984, **12**(2):163-189.
74. Kass DA, Kelly RP: **Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications.** *Ann Biomed Eng* 1992, **20**(1):41-62.
75. Sagawa K, Maughan WL, Suga H, Sunagawa K: **Cardiac contraction and the pressure-volume relationship.** *New York: Oxford University Press* 1988.
76. Suga H, Igarashi Y, Yamada O, Goto Y: **Mechanical efficiency of the left ventricle as a function of preload, afterload, and contractility.** *Heart Vessels* 1985, **1**(1):3-8.
77. Suga H: **Cardiac energetics: from E(max) to pressure-volume area.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003, **30**(8):580-585.
78. Angus JA, Wright CE: **Techniques to study the pharmacodynamics of isolated large and small blood vessels.** *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000, **44**(2):395-407.
79. Chendrasekhar A, Barringer LS, Fagerli JC, Dulaney J, Pillai S, Timberlake GA: **Load-independent left ventricular function in a hemorrhagic shock model.** *J Surg Res* 1996, **62**(1):49-52.
80. Cooper DJ, Herbertson MJ, Werner HA, Walley KR: **Bicarbonate does not increase left ventricular contractility during L-lactic acidemia in pigs.** *Am Rev Respir Dis* 1993, **148**(2):317-322.

81. Vallejo JG, Nemoto S, Ishiyama M, Yu B, Knuefermann P, Diwan A, Baker JS, Defreitas G, Tweardy DJ, Mann DL: **Functional significance of inflammatory mediators in a murine model of resuscitated hemorrhagic shock.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, **288**(3):H1272-1277.
82. Aalkjaer C, Peng HL: **pH and smooth muscle.** *Acta Physiol Scand* 1997, **161**(4):557-566.
83. Ryan AJ, Gisolfi CV: **Responses of rat mesenteric arteries to norepinephrine during exposure to heat stress and acidosis.** *J Appl Physiol* 1995, **78**(1):38-45.
84. Forsythe SM, Schmidt GA: **Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis.** *Chest* 2000, **117**(1):260-267.
85. Boyd JH, Walley KR: **Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock?** *Curr Opin Crit Care* 2008, **14**(4):379-383.
86. Bollaert PE, Robin-Lherbier B, Mallie JP, Nace L, Escanye JM, Larcan A: **Effects of sodium bicarbonate on striated muscle metabolism and intracellular pH during endotoxic shock.** *Shock* 1994, **1**(3):196-200.
87. Gurevicius J, Salem MR, Metwally AA, Silver JM, Crystal GJ: **Contribution of nitric oxide to coronary vasodilation during hypercapnic acidosis.** *Am J Physiol* 1995, **268**(1 Pt 2):H39-47.
88. Suga H: **Global cardiac function: mechano-energetico-informatics.** *J Biomech* 2003, **36**(5):713-720.

CONTENU DU CD-ROM

<p>Type A Hyperlactatémie associée à un déséquilibre transport - consommation</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etat de choc • Hypoxémie sévère • Intoxication CO • Anémie sévère • Anomalie de l'hémoglobine
<p>Type B Dérangements métaboliques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Néoplasie • Insuffisance hépatique • Poisons cellulaires : cyanure • Alcalose • Sepsis • β-2 agonistes • Acidocétose diabétique • Déficience vitaminique : thiamine, biotine • Intoxication éthylique (augmentation du NADH hépatique induisant une baisse de la conversion pyruvate-lactate) • Toxiques : metformine • Erreurs innées du métabolisme • État de mal convulsif

Tableau I, 29-3 : Classification des acidoses de Cohen et Woods.

	Acidose lactique (pH =7)	Acidose lactique (pH = 6.5)	Acidose hyperchlorémique (pH =7)	Acidose hyperchlorémique (pH = 6.5)
NO	↓	↓↓	↑	—
iNOS mRNA	↓	↓↓	↑	↑↑
IL-6	↓	↓↓	—	↓
IL-6 mRNA	↓	↓↓	—	↓
IL-10	↓	↓↓	↓	↓↓↓
IL-10 mRNA	↓↓	↓↓	—	—
IL-6 / IL-10	—	—	—	↑↑
NF-κB	↓	↓↓	↑	↓

Tableau II, 34-1 : Comparaison des effets inflammatoires des différents types d'acidose

Tableau III, 48-1 : Paramètres mesurés.

Paramètres Mesurés	
FC min^{-1}	Battements par minute
PAM mmHg	Pression artérielle moyenne
Paramètres Systoliques	
Pmax mmHg	Pression maximale mesurée dans le VG
FEVG %	Paramètres dépendants des conditions de charge
DC $\text{microl}.\text{min}^{-1}$	
E _{max} $\text{mmHg}.\text{microl}^{-1}$	Elastance VG et le travail recrutable VG.
PRSW mmHg	Paramètres indépendants des conditions de charge
Postcharge	
PTSVG mmHg	Pression TéléSystolique du VG
E _a $\text{mmHg}.\text{microl}^{-1}$	Elastance Artérielle, PTSVG divisé par VES
E _a /E _{max}	Couplage Ventriculo-artériel
Paramètres Diastoliques et Précharge	
PTDVG mmHg	Pression TéléDiastolique du VG, dépendants des conditions de charge
VTDVG microl	
	Volume TéléDiastolique du VG
	Compliance VG, dépendants des conditions de charge
Dp/dt min $\text{mmHg}.\text{s}^{-1}$	Diminution minimale de pression durant la relaxation isovolumétrique, dépendants des ²²⁻ ¹ conditions de charge
Tau msec	Constante de relaxation, dépendants des conditions de charge
EDPVR $\text{mmHg}.\text{microl}^{-1}$	Elastance diastolique VG, indépendant de la charge
Paramètres Energétiques	
SW $\text{microl}.\text{mmHg}$	Travail myocardique
APV $\text{mmHg}.\text{microl}$	Aire Pression Volume, paramètre énergétique reflet de la VO ₂ ,

Tableau IV, 57-1 et 2 : Caractérisation biologique et hémodynamique de l'état de choc.

	<i>SHAM</i> N= 5	<i>Choc en acidose</i> <i>lactique</i> N=20	<i>p</i>
<i>pH</i>	7.31 +/- 0.01	7.13 +/- 0.01	0.0218
<i>Lactate</i> <i>mmol.l⁻¹</i>	2.8 +/- 0.4	9.2 +/- 0.6	0.0009
<i>PaCO2</i> <i>mmHg</i>	40 +/- 4	36 +/- 1	NS
<i>Excès de base</i> <i>mmol.l⁻¹</i>	-3.5 +/- 1.9	-17 +/- 0.75	<0.0001
<i>Calcémie</i> <i>mmol.l⁻¹</i>	1.22 +/- 0.07	1.15 +/-0.03	NS
<i>FC</i> <i>min⁻¹</i>	410 +/-14	342 +/-9	NS
<i>PAM</i> <i>mmHg</i>	137 +/- 3	42 +/- 1	0.01
<i>Pmax</i> <i>mmHg</i>	171 +/- 6	76 +/- 2	0.01
<i>FE</i> %	66 +/- 6	37 +/- 3	0,01
<i>DC</i> <i>microl.min⁻¹</i>	110286 +/- 11588	43794 +/- 5271	0.01
<i>dp/dtmax</i> <i>mmHg.s⁻¹</i>	11398 +/- 1213	3849 +/- 349	0.0309
<i>Emax</i> <i>mmHg.microl⁻¹</i>	2.5 +/- 0.33	0.54 +/- 0.06	0.0186
<i>PRSW</i> <i>mmHg</i>	71 +/- 1 ²⁸⁻¹⁵	40 +/- 5	NS
<i>dp/dtmin</i> <i>mmHg.s⁻¹</i>	-8862,667 +/- 570	-2097 +/- 140	0.0419
<i>Tau</i> <i>ms</i>	7,51 +/- 0,24	8.89 +/- 0.28	NS
<i>VTDVG</i> <i>microl</i>	263 +/- 55	237 +/- 23	NS
<i>EDPRV</i> <i>mmHg.microl⁻¹</i>	0.05 +/- 0.01	0.04 +/- 0.009	NS
<i>Ea</i> <i>mmHg.microl⁻¹</i>	0,811 +/- 0,08	0.38 +/- 0.05	0.048
<i>PTSVG</i> <i>mmHg</i>	162 +/- 5	52 +/- 1	< 0.0001

	<i>SHAM</i> <i>n = 5</i>	<i>Choc en acidose</i> <i>lactique</i> <i>n = 20</i>	p
<i>Ea/Emax</i>	0.38 +/- 0.07	0.85 +/- 0.11	<0.0001
<i>SW microl.mmHg</i>	26666 +/- 4493	6844 +/- 1010	0.02
<i>PVA microl.mmHg</i>	43556 +/- 11676	19454 +/- 3941	NS

Tableau V, 58-1 et 2 : Comparaison des effets biologiques et cardiovasculaires de : réanimation standard (groupe « standard ») versus réanimation standard plus perfusion de bicarbonate de sodium et adaptation de la calcémie et de la capnie (groupe « adapté ») versus réanimation standard plus perfusion de bicarbonate de sodium sans adaptation (groupe « non adapté ») versus réanimation standard et adaptation de la calcémie (groupe « calcium ») , * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

	<i>Standard (n=5)</i>		<i>Adapté (n=5)</i>		<i>Non Adapté (n=5)</i>		<i>Calcium (n=5)</i>	
	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>
<i>pH</i>	7.14 ± 0.03	7.09 ± 0.06	7.14 ± 0.02	7.36 ± 0.01 *	7.17 ± 0.01	7.06 ± 0.04	7.11 ± 0.03	7.07 ± 0.04
<i>Lactate mmol.l⁻¹</i>	7.2 ± 0.6	4 ± 0.4	8.5 ± 0.5	8.1 ± 1	10.4 ± 0.6	8.8 ± 0.8	10.3 ± 1.9	6.6 ± 1.7
<i>PaCO₂ mmHg</i>	38 ± 1	35 ± 2	34 ± 1	33 ± 3	36 ± 2	61 ± 3**	32 ± 3	40 ± 2
<i>Excès de base mmol.l⁻¹</i>	-16 ± 1.3	-21 ± 3.2	-17 ± 1.6	-6 ± 1.7*	-16 ± 1.8	-17 ± 1.4	-17 ± 1.9	-16 ± 2.2
<i>Calcium mmol.l⁻¹</i>	1.17 ± 0.04	1.03 ± 0.08	1.22 ± 0.04	1.34 ± 0.04	1.3 ± 0.04	1.05 ± 0.05	1.01 ± 0.05	1.14 ± 0.1
<i>FC min⁻¹</i>	327 ± 26	366 ± 25	338 ± 18	361 ± 26	348 ± 17	427 ± 23	338 ± 14	394 ± 34
<i>PAM mmHg</i>	41 ± 3	94 ± 10	42 ± 2	91 ± 11	43 ± 1	101 ± 8	44 ± 2	115 ± 11
<i>Pmax mmHg</i>	75 ± 7	133 ± 9	78 ± 4	132 ± 3	75 ± 1	138 ± 1	76 ± 1	163 ± 9
<i>FE %</i>	43 ± 10	44 ± 9	41 ± 4	51 ± 5	36 ± 5	63 ± 10	31 ± 8	57 ± 10
<i>DC microl.min⁻¹</i>	55232 ± 18763	55758 ± 14306	68486 ± 16320	131463 ± 26718	57170 ± 13298	113894 ± 1912	44447 ± 13850	94503 ± 17509
<i>dp/dtmax mmHg.s⁻¹</i>	3180 ± 967	10207 ± 1993	4793 ± 994	11265 ± 1522	3877 ± 630	13391 ± 980	5103 ± 514	17131 ± 1156
<i>Δ Emax %</i>	100	145 ± 26	100	332 ± 43**	100	94 ± 18	100	234 ± 52
<i>Δ PRSW %</i>	100	122 ± 21	100	410 ± 107**	100	89 ± 22	100	109 ± 33

	<i>Standard (n=5)</i>		<i>Adapté (n=5)</i>		<i>Non adapté (n=5)</i>		<i>Calcium (n=5)</i>	
	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>	<i>Choc</i>	<i>Choc + 60 min</i>
<i>dp/dtmin mmHg.s⁻¹</i>	-2000 ± 348	-4995 ± 1044	-2349 ± 316	-5284 ± 607	-2165 ± 324	-6798 ± 363	-2133 ± 275	-7885 ± 635
<i>Tau ms</i>	9.2 ± 0.8	8.3 ± 0.6	9 ± 0.7	8.3 ± 0.5	8.4 ± 0.3	7.5 ± 0.2	8.6 ± 0.4	7.7 ± 0.5
<i>PTDVG mmHg</i>	11 ± 1	16 ± 2	11 ± 0.9	13 ± 1*	13 ± 1	17 ± 2	21 ± 3	23 ± 4
<i>EDPRV microl</i>	0.054 ± 0.029	0.034 ± 0.010	0.032 ± 0.004	0.036 ± 0.014	0.038 ± 0.014	0.024 ± 0.007	0.048 ± 0.015	0.024 ± 0.008
<i>Ea mmHg.microl^l</i>	0.46	0.58	0.32	0.55	0.39	0.38	0.51	0.70
<i>PTSVG mmHg</i>	53 ± 7	92 ± 13	61 ± 6	121 ± 5	49 ± 1	107 ± 5	53 ± 3	146 ± 9 *
<i>Ea/Emax</i>	0.98 ± 0.37	0.74 ± 0.18	0.46 ± 0.05	0.29 ± 0.06*	0.7 ± 0.18	0.66 ± 0.17	0.34 ± 0.12	0.69 ± 0.34
<i>SW microl.mmHg</i>	8951 ± 4060	13357 ± 4210	13133 ± 4350	31059 ± 5895	9484 ± 1890	26868 ± 1806	6605 ± 2458	26351 ± 6943
<i>APV mmHg.microl</i>	22845 ± 6091	18279 ± 5326	28152 ± 13688	54669 ± 13962	20653 ± 7034	36144 ± 1681	11981 ± 4193	48559 ± 21006

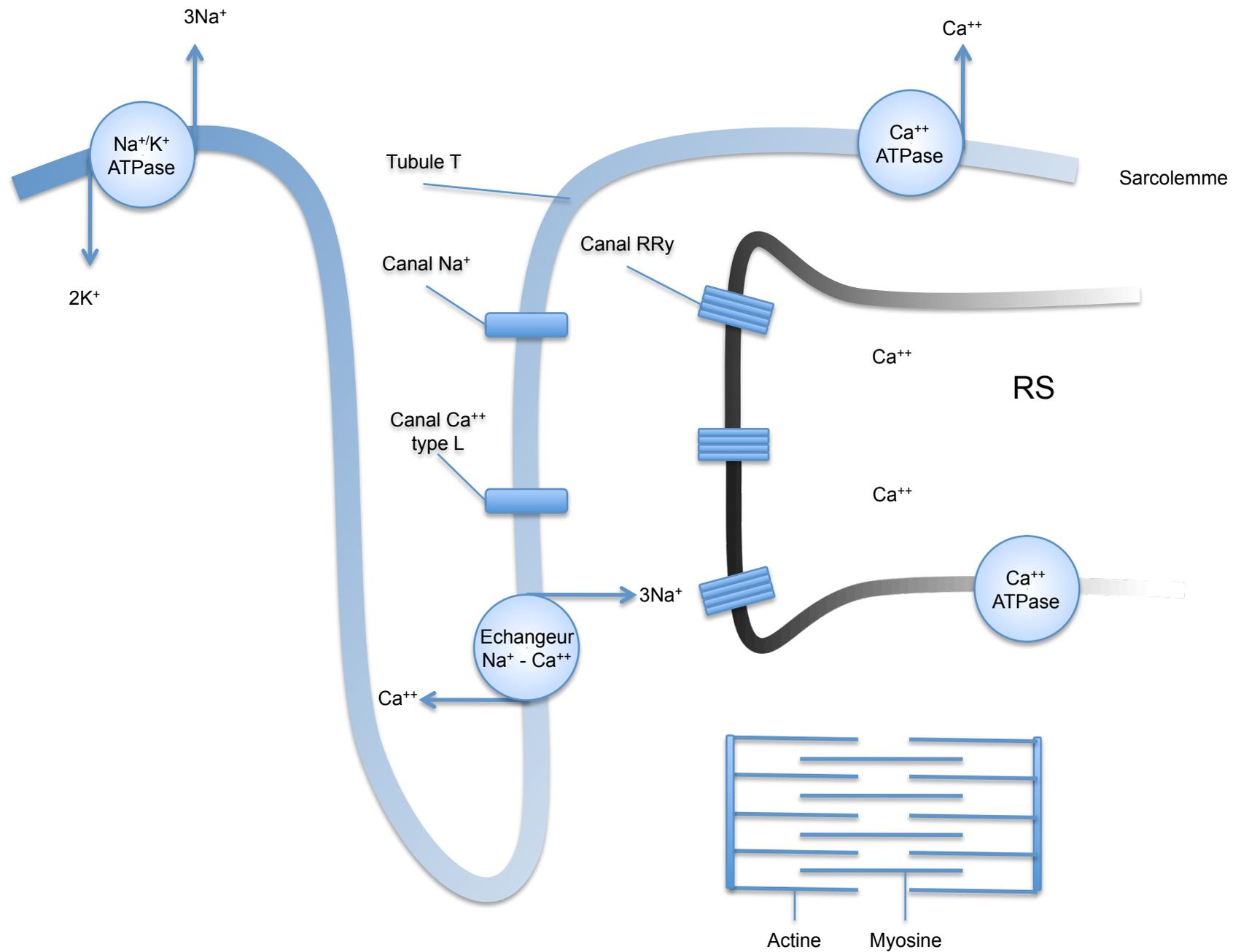


Figure 1, 10-1: Principales structures impliquées dans la contraction relaxation du myocyte.

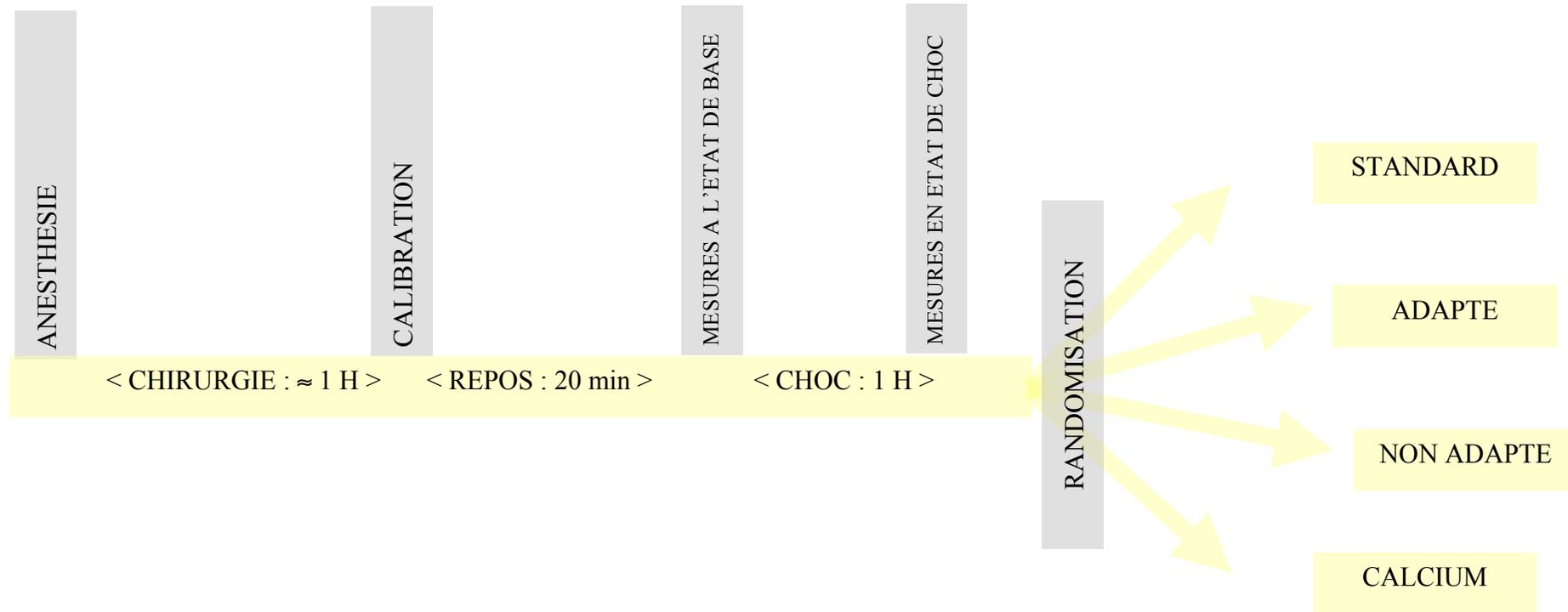


Figure 10 45-2 : protocole préchoc.

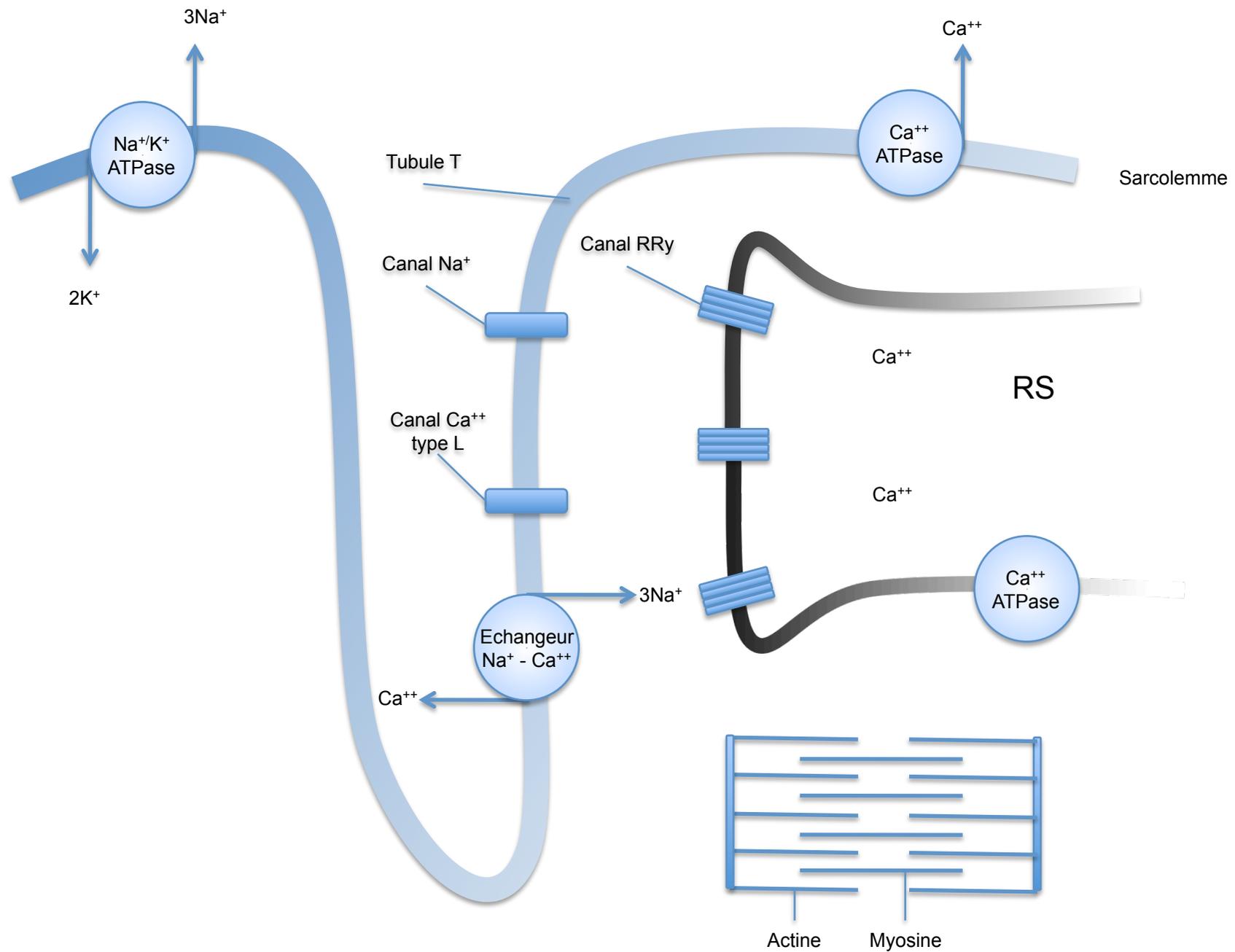


Figure 1, 10-1: Principales structures impliquées dans la contraction relaxation du myocyte.



Figure 11, 46-1 Sonde de Millar ; cathéter de conductance.

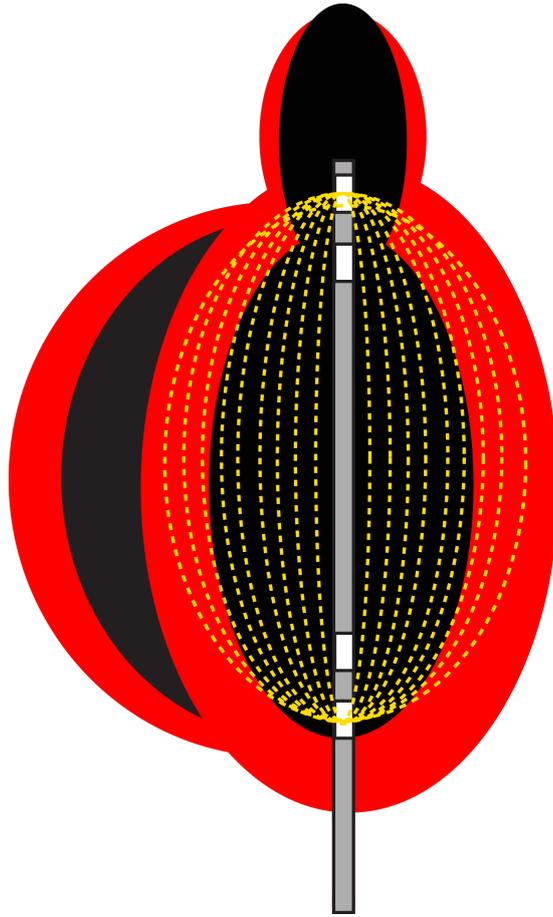


Figure 12, 46-2 : Principe Cathéter de conductance.

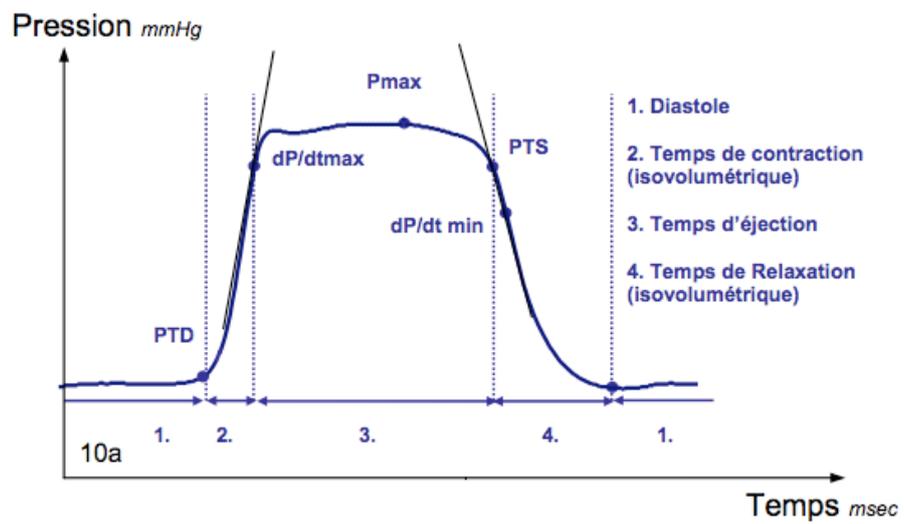


Figure 13, 48-2 Exemple de courbe de pression ventriculaire gauche avec les différents paramètres représentés.

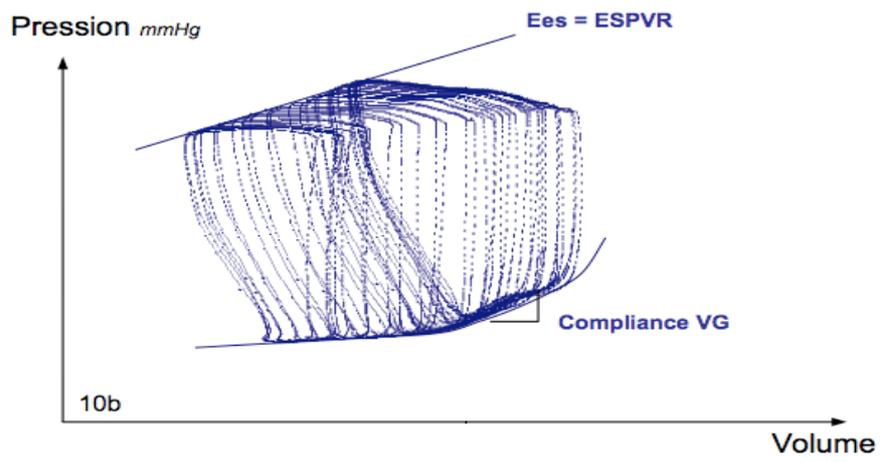


Figure 14, 48-3 : Exemple de courbes pression volume décrivant les droites d'élastance ventriculaire systolique (Ees) et diastolique (compliance)..

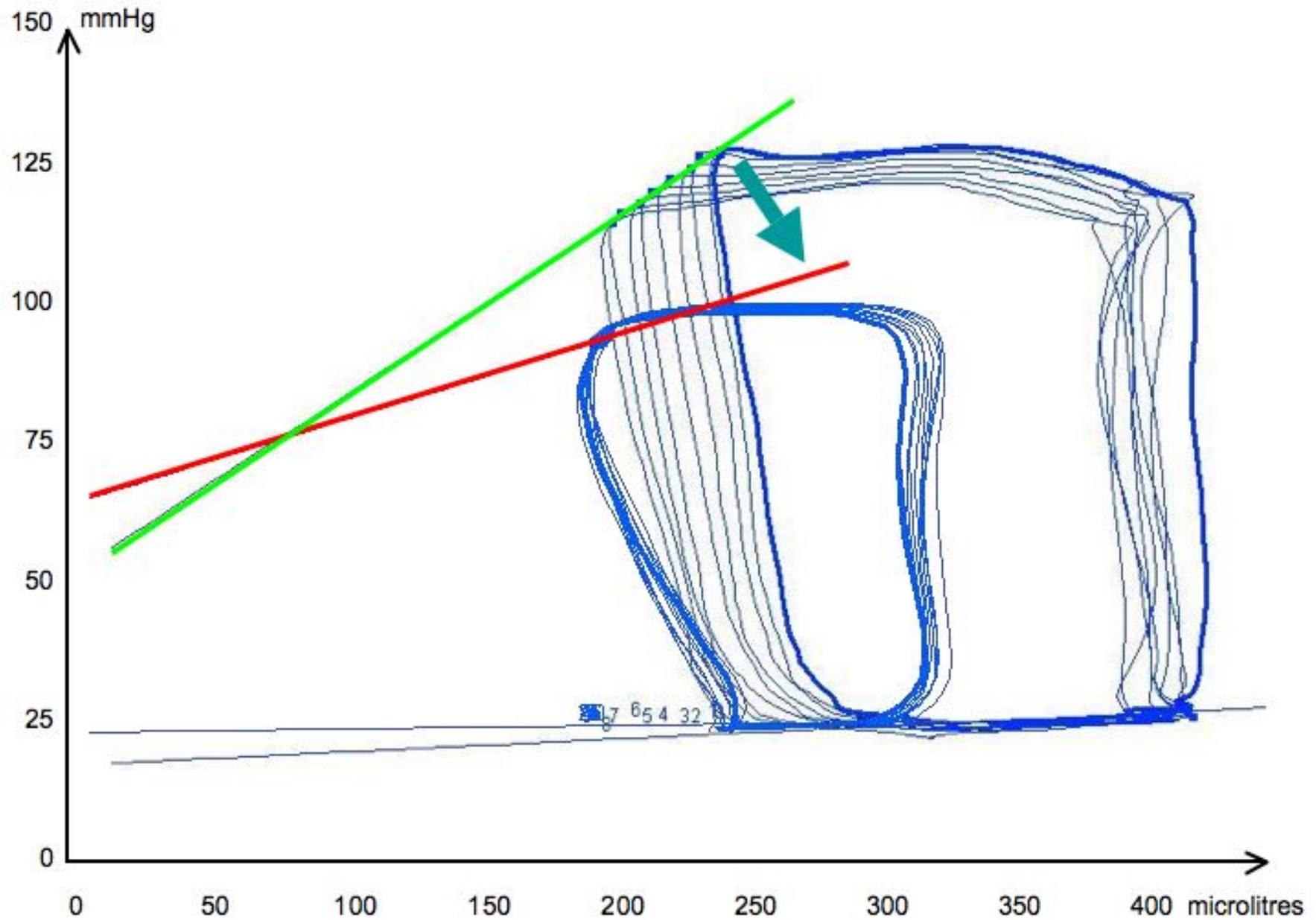


Figure 15, 49-1 : Courbe pression – volume lors d’une occlusion de la VCI pente de la droite d’élastance (inotropisme ventriculaire) en basale (verte) et en choc (rouge).

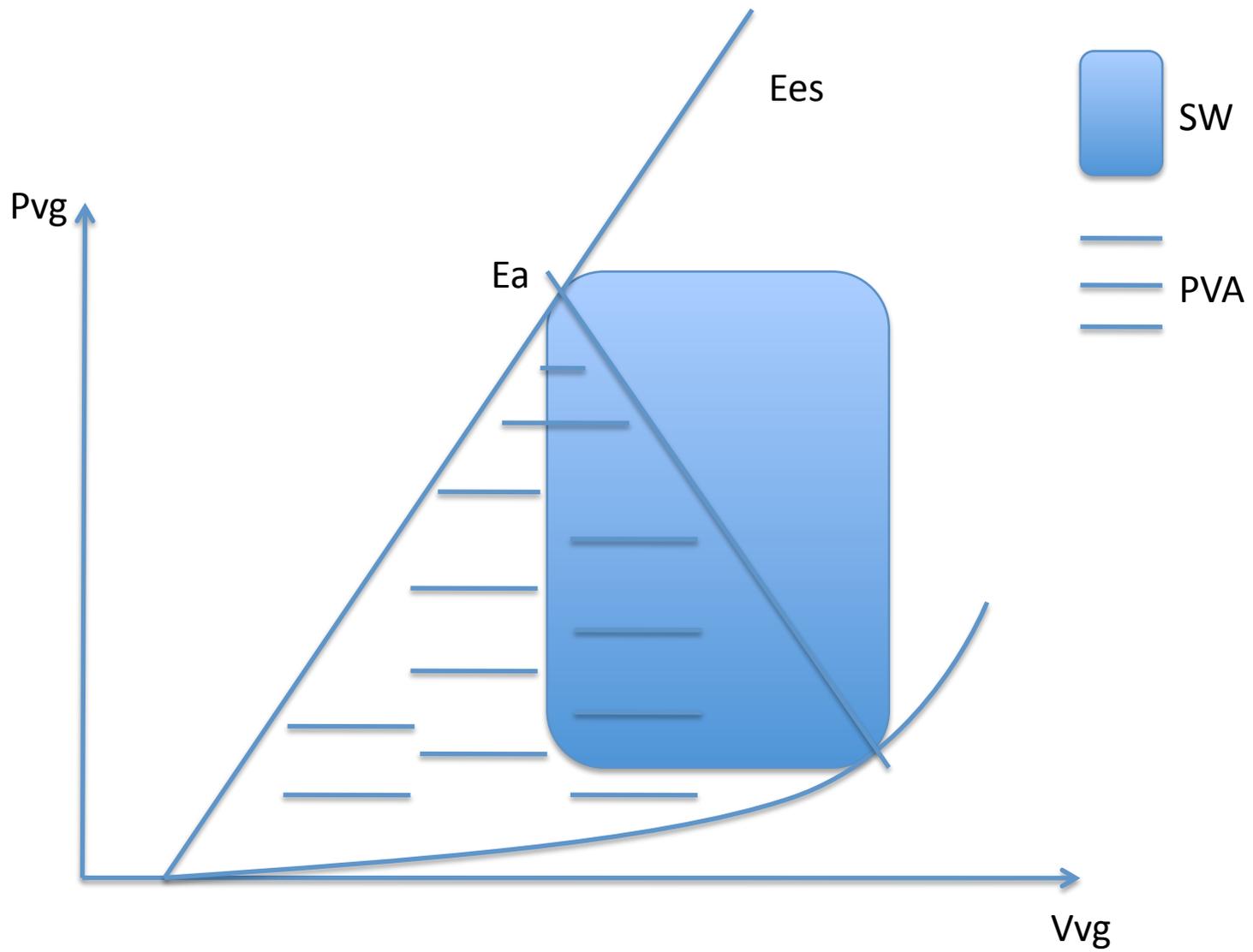


Figure 16, 51-1 : Couplage ventriculo-artériel, représentation E_a et E_{es} .

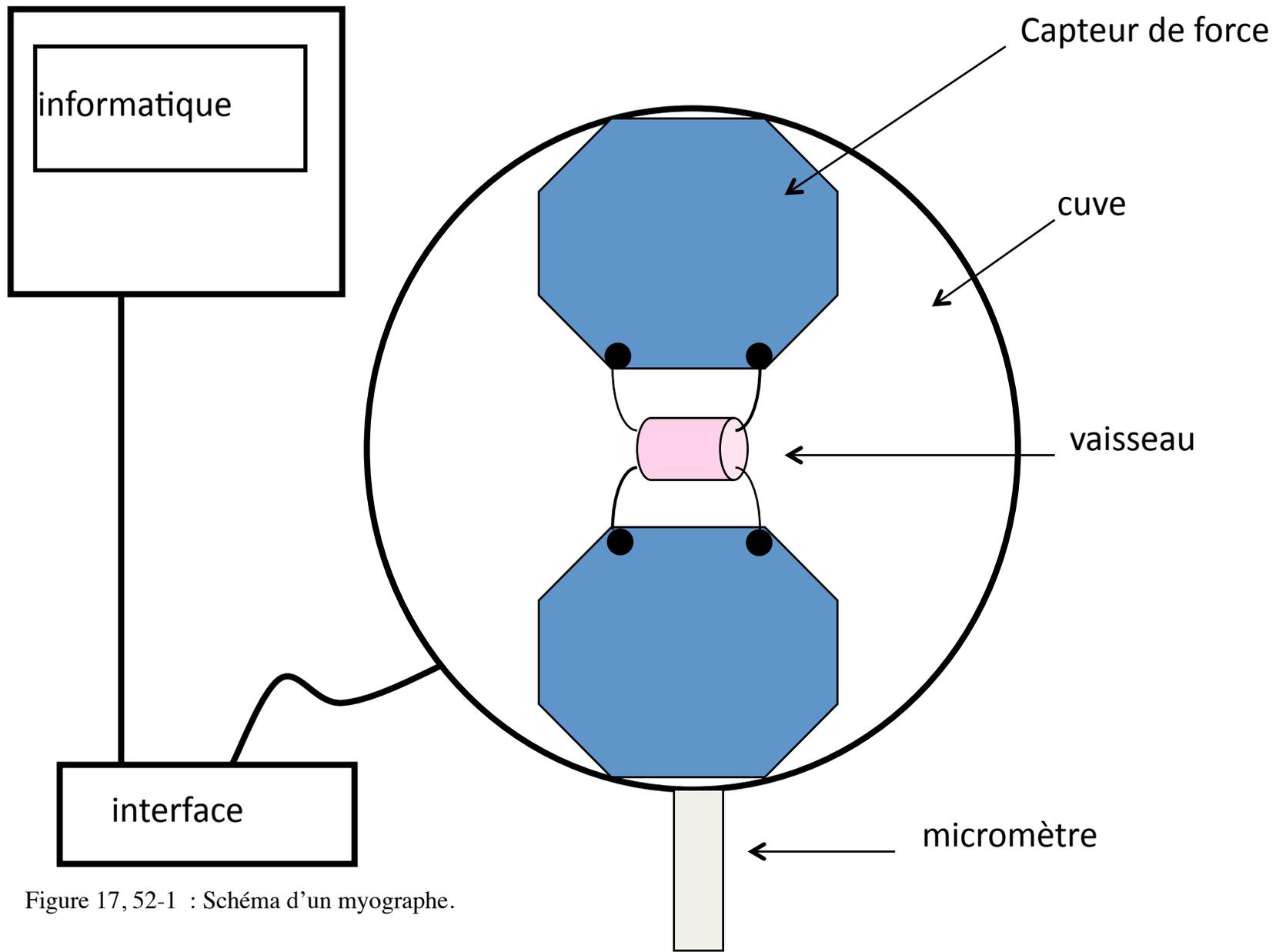
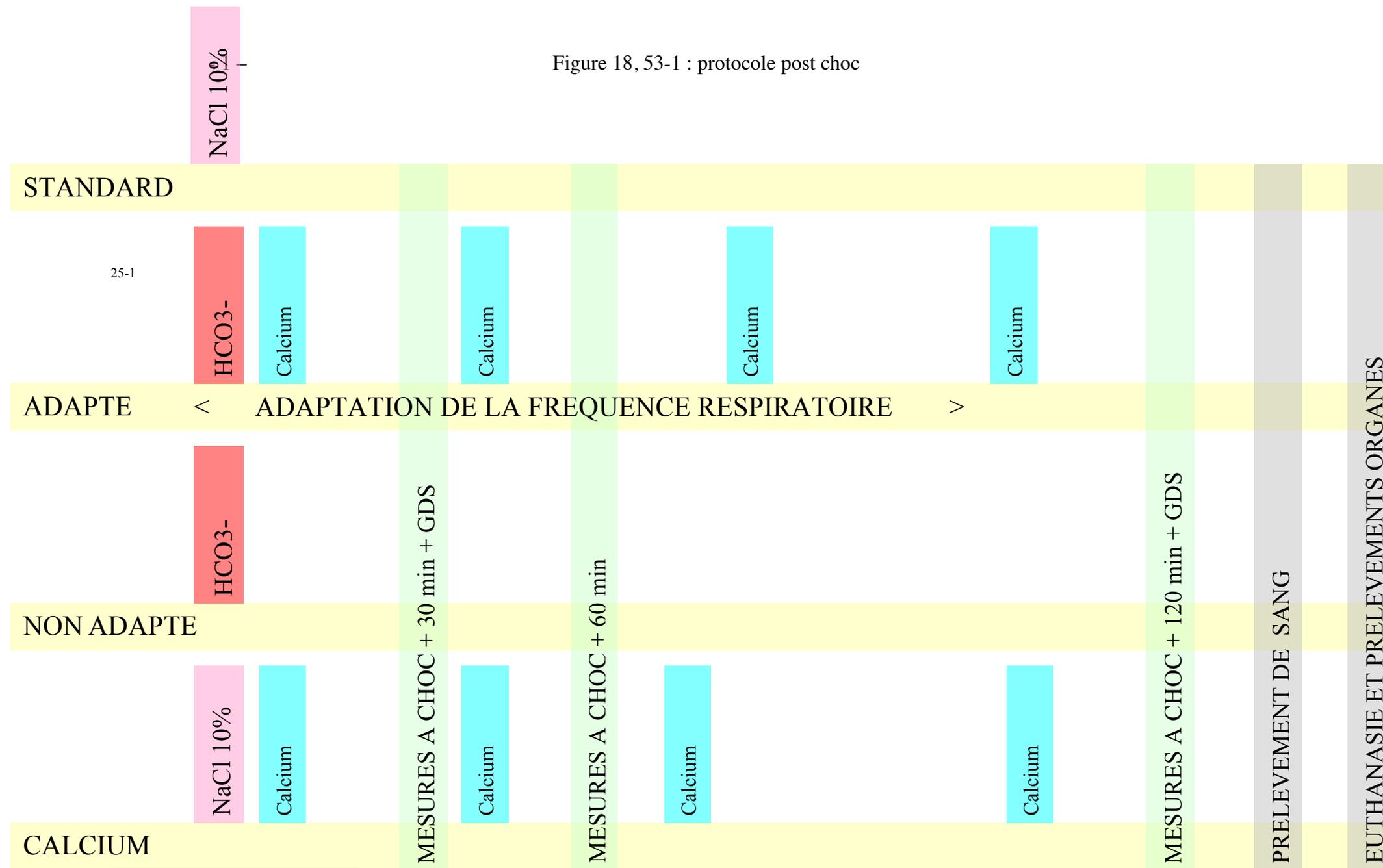


Figure 17, 52-1 : Schéma d'un myographe.

Figure 18, 53-1 : protocole post choc



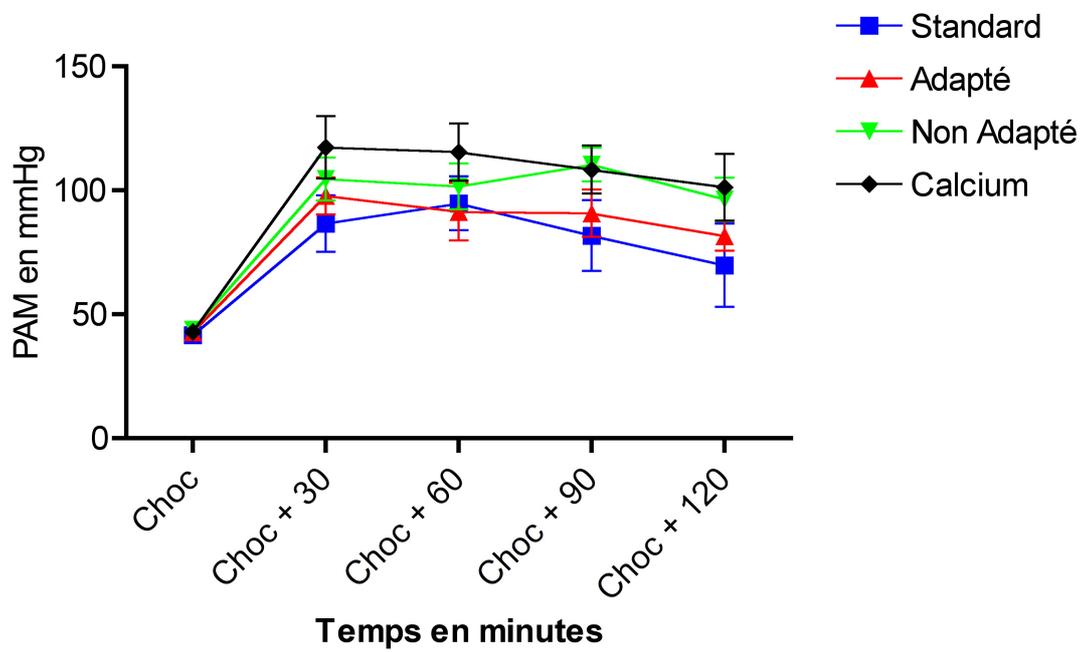


Figure 19, 58-3 : Evolution comparable de la PAM post choc dans le temps (en minutes).

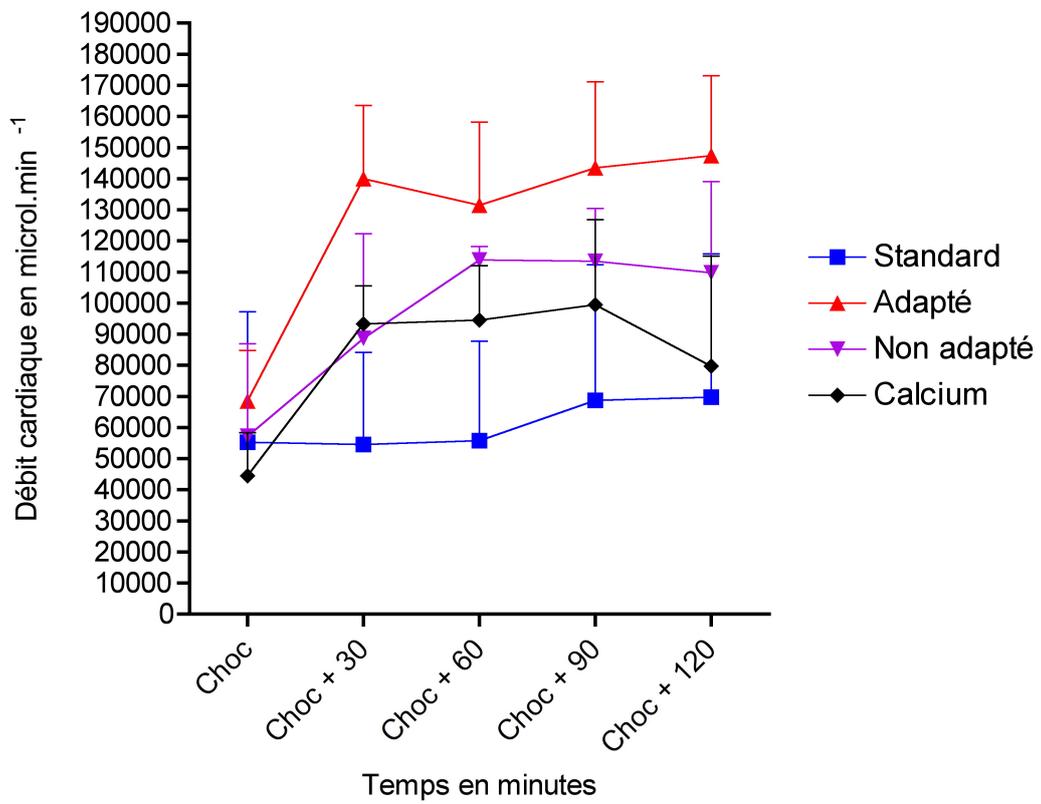
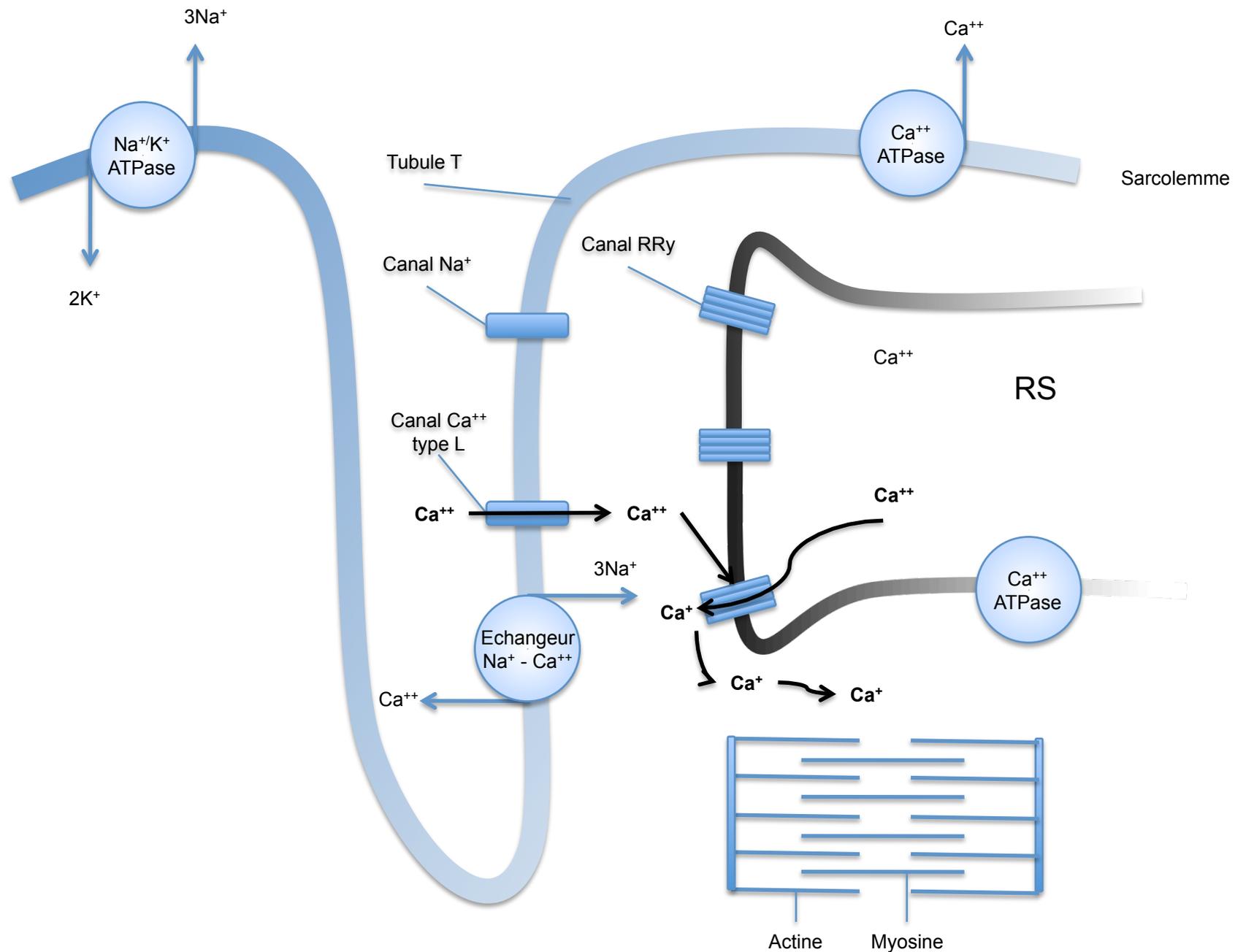


Figure 20, 58-4 : Evolution du débit cardiaque dans le temps post choc.



Figure, 2-12-1: La contraction résulte de l'activation des protéines contractiles par la fixation du calcium sur la troponine C.

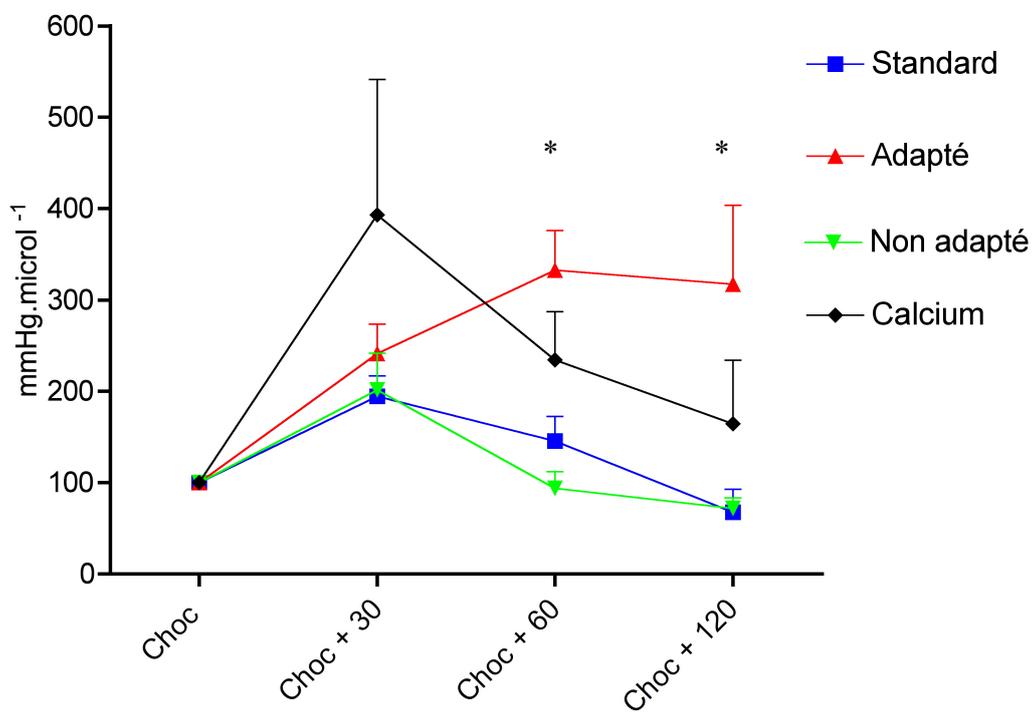


Figure 21, 58-5 : Evolution d'Emax dans le temps post choc (en minutes), * p<0.05

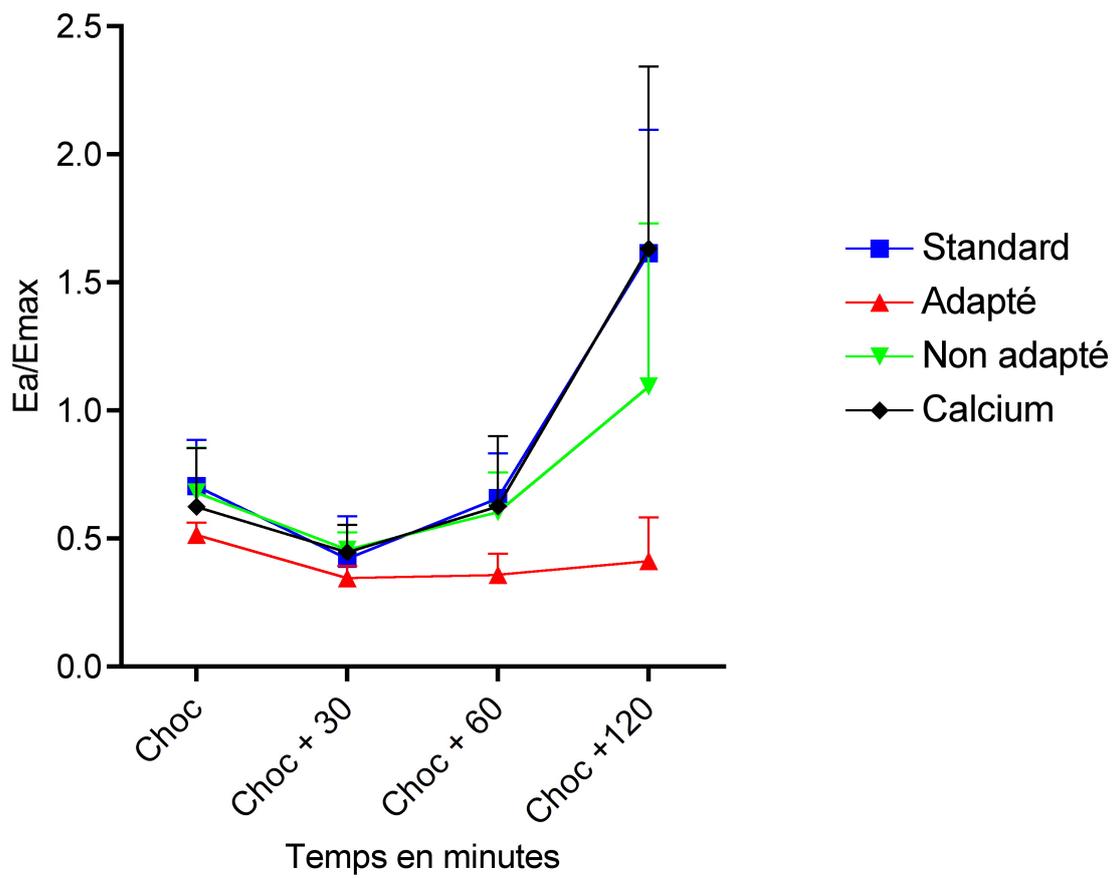


Figure 22, 58-6 : Evolution du couplage ventriculo - artériel post choc, * $p < 0.05$

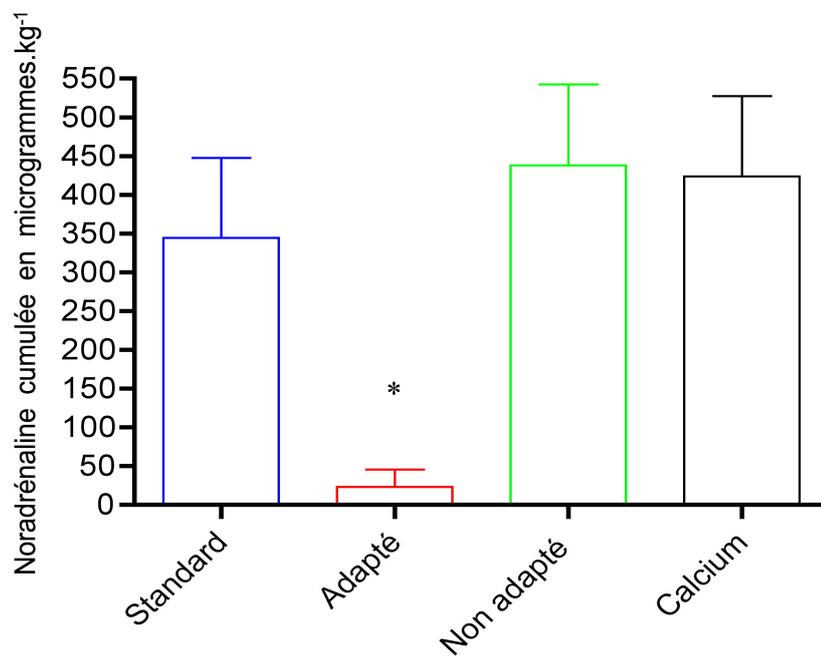


Figure 23, 59-1 : Doses cumulées de noradrénaline utilisée pour maintenir un objectif de PAM à 90 % de la PAM de base, * p<0.05

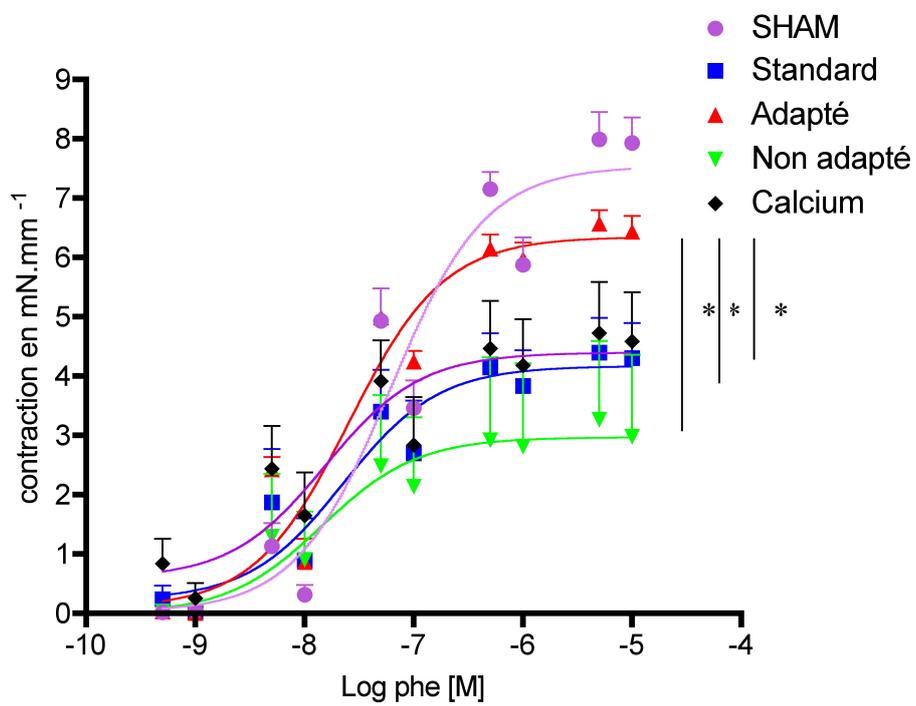


Figure 24, 59-2 : Vaso-reactivité de l'aorte à des concentrations croissantes de phényléphrine,
 * p<0.05

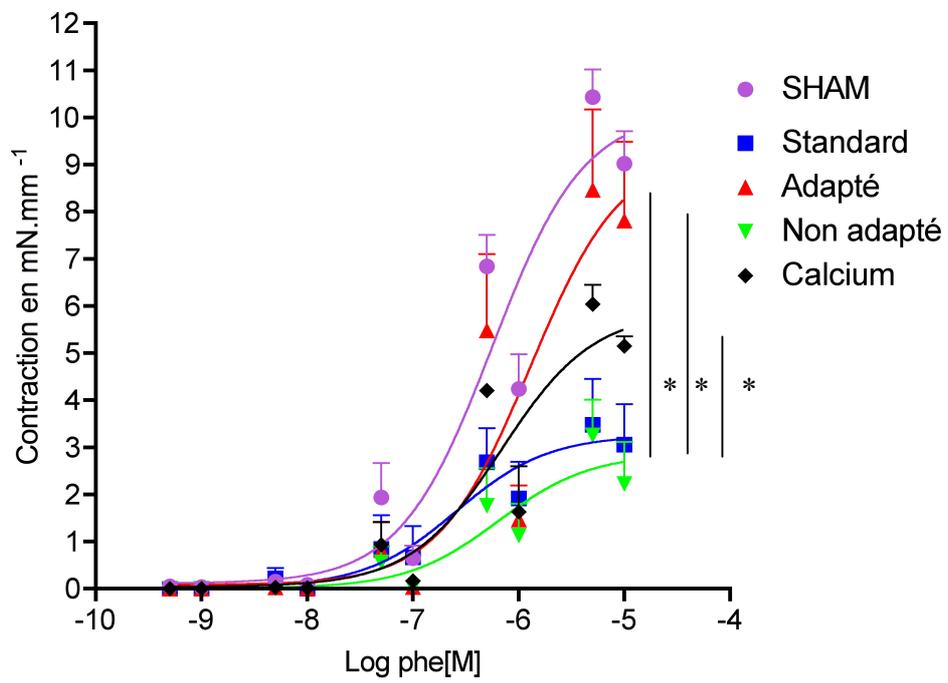


Figure 25, 59-3 : Vasoréactivité des artères méésentériques à des concentrations croissantes de phényléphrine, * p<0.05.

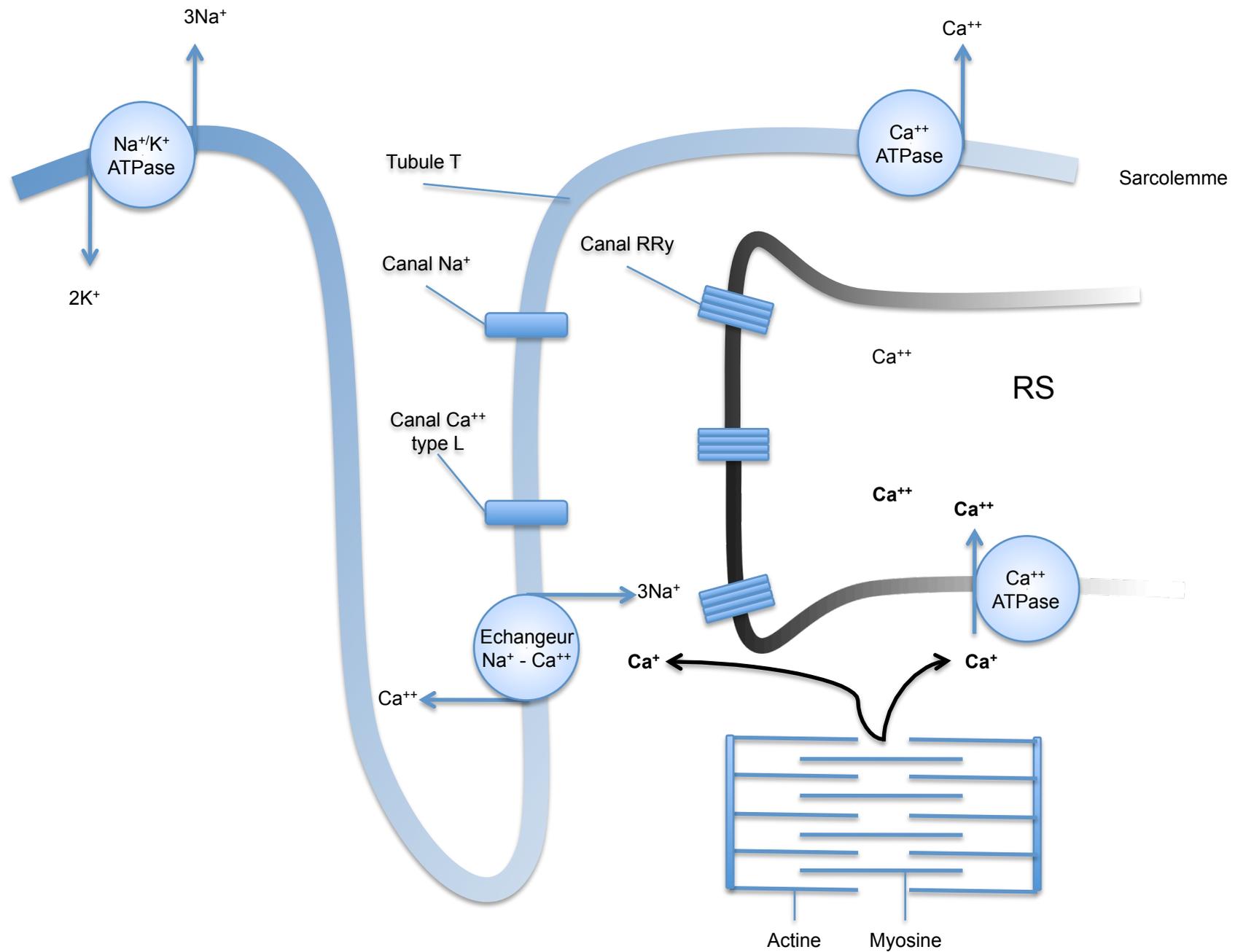
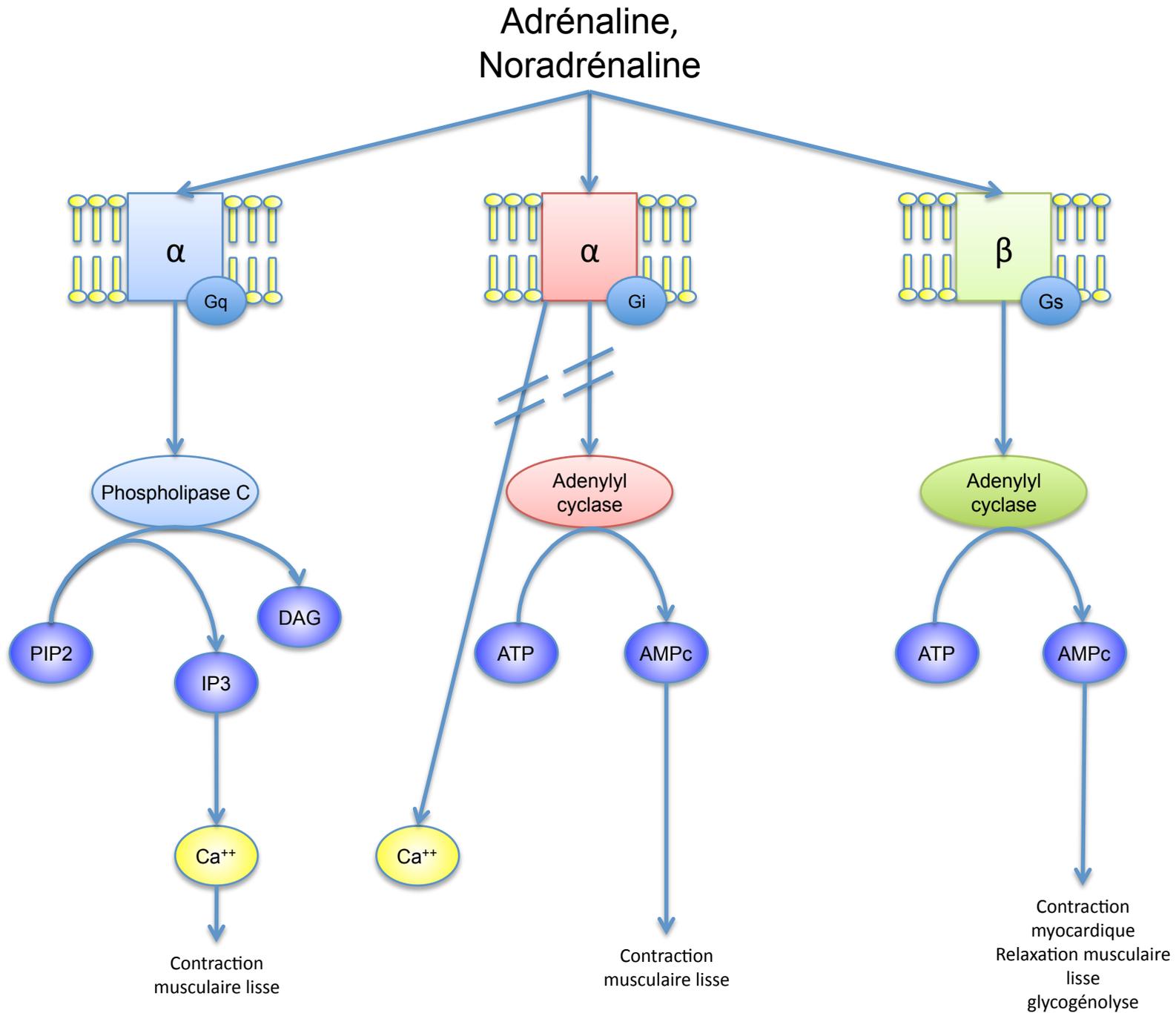


Figure 3, 14-1 : La relaxation résulte de la dissociation du calcium de la troponine C.

Figure 4, 16-1: schéma simplifié des voies adrénérgiques.



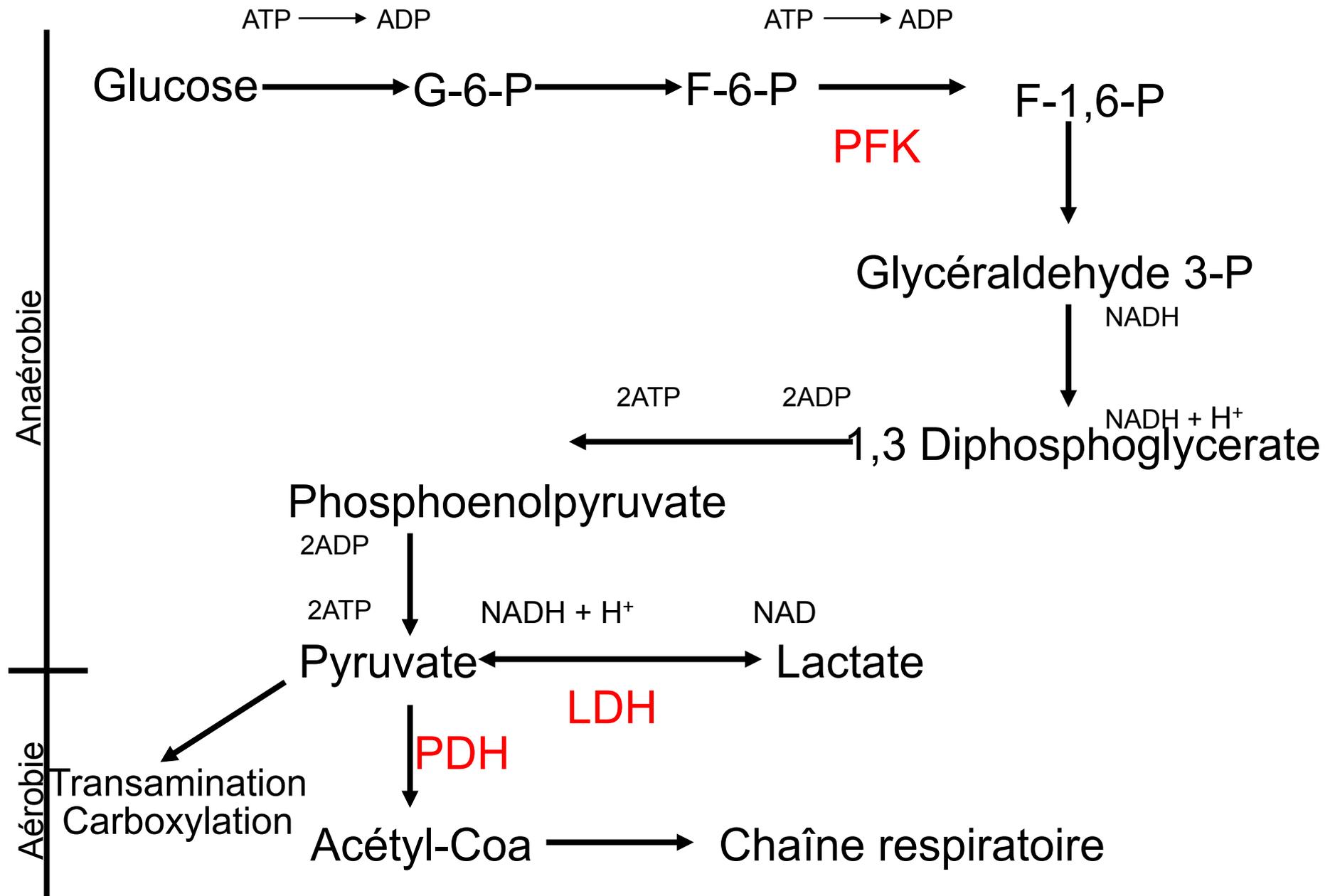


Figure 5, 26 : Schéma simplifié de la glycolyse.

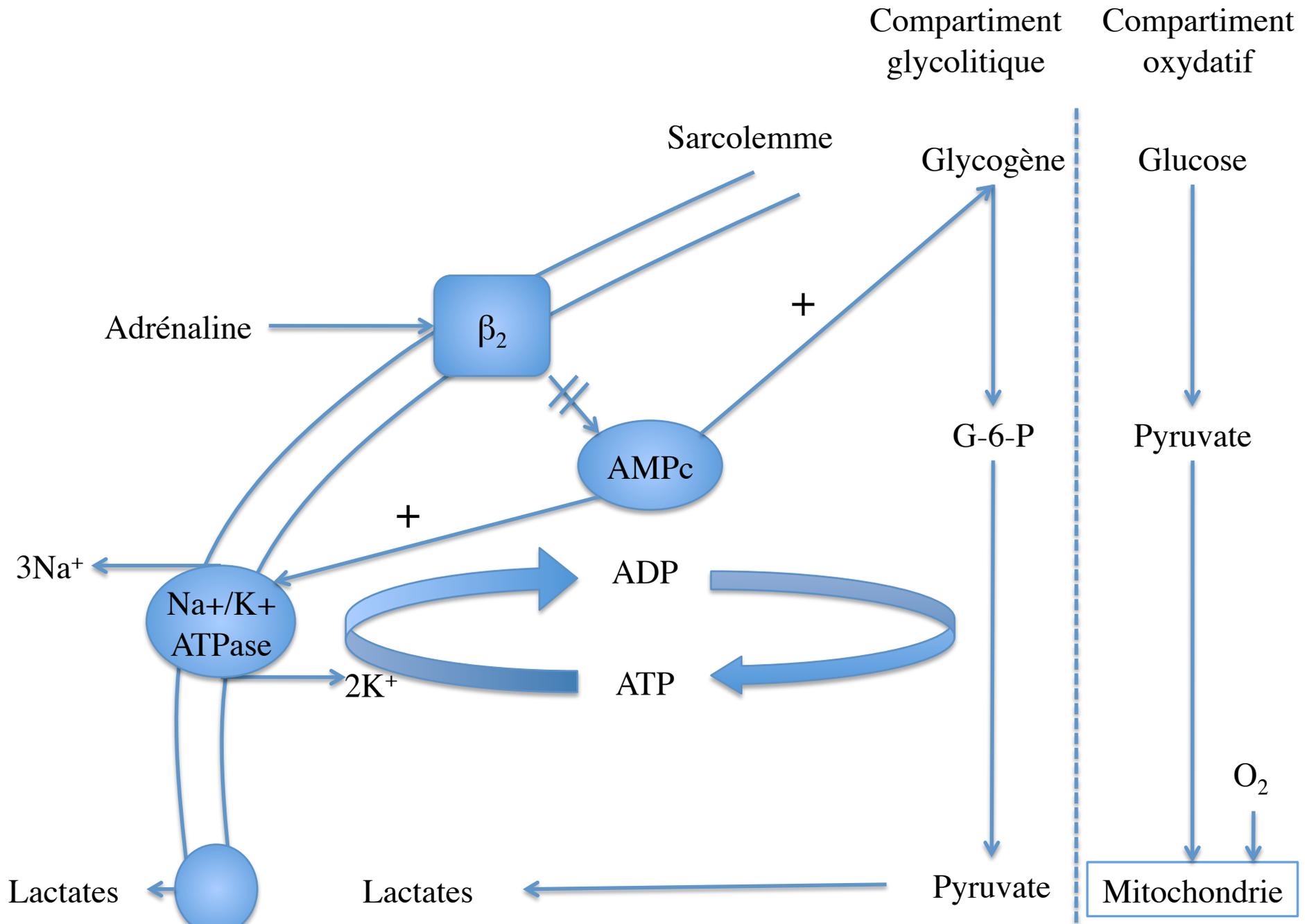


Figure 6, 28-1 : Compartimentalisation de la glycolyse.

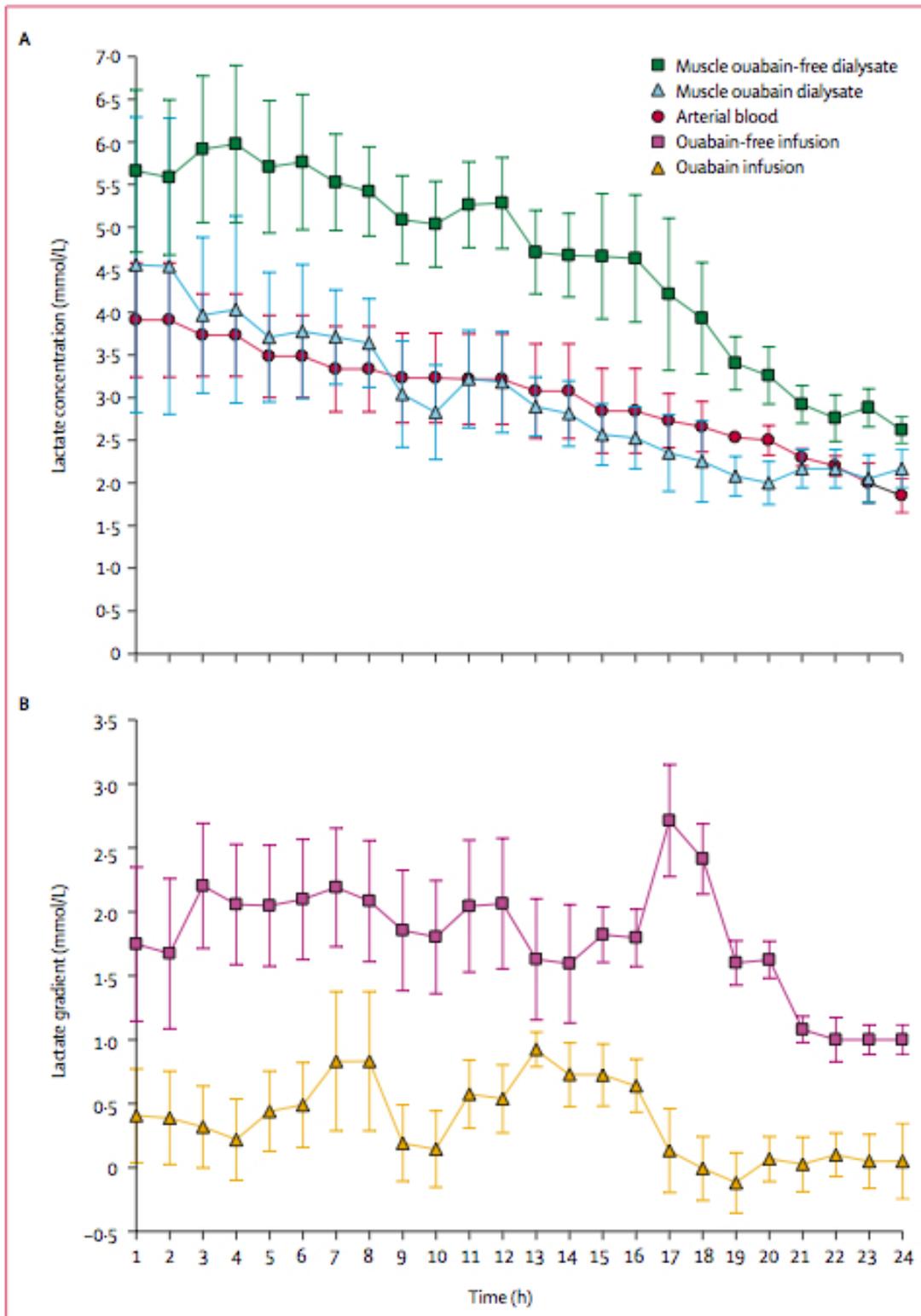


Figure 7, 29-1 : A : Évolution des concentrations de lactate dans le sang et dans le muscle avec et sans ouabaine.

Figure 8, 29-2 : B : Évolution du gradient de concentration de lactate dans le muscle et le sang avec et sans ouabaine dans le muscle.

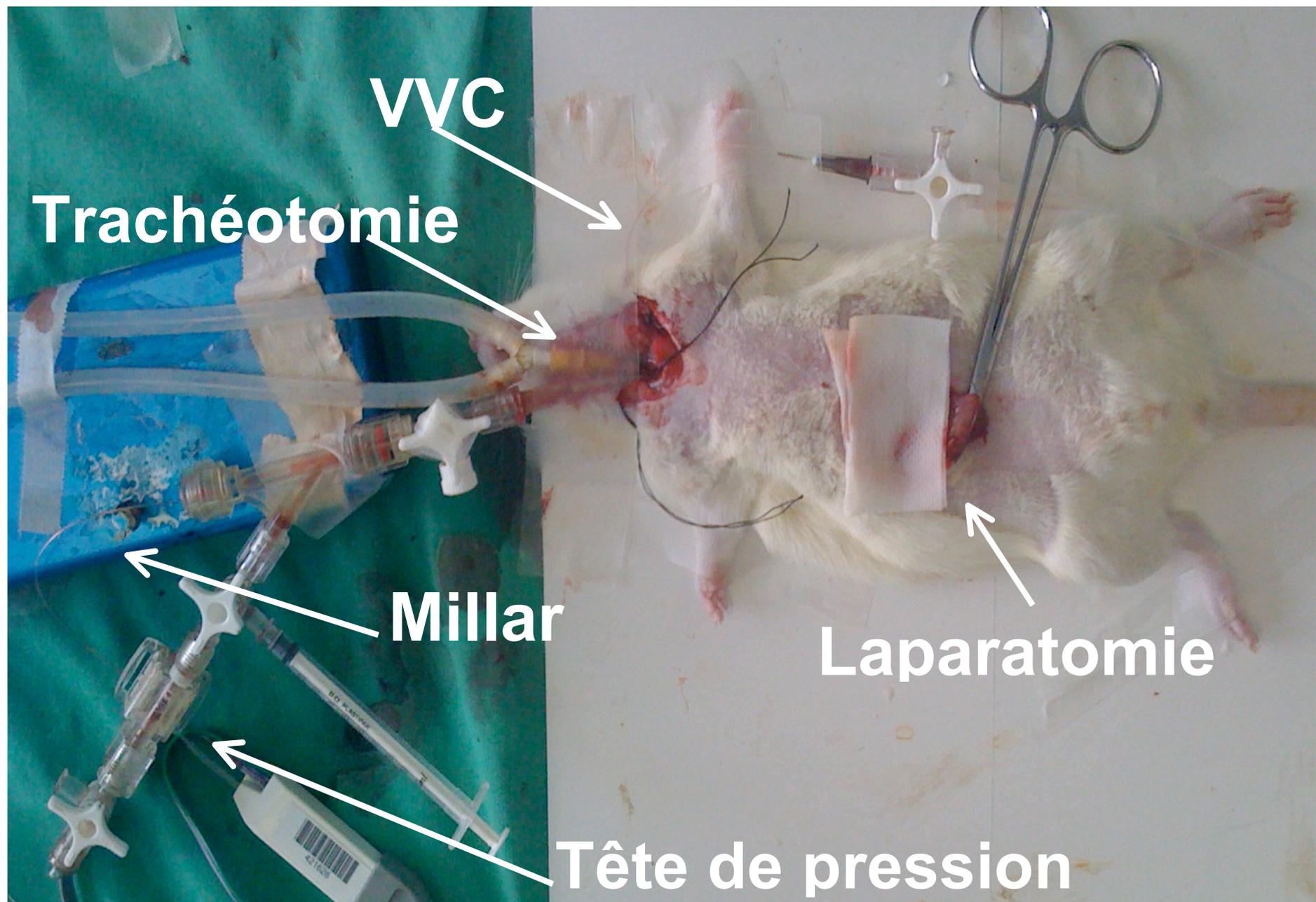


Figure 9, 45-1 : Chirurgie du rat.

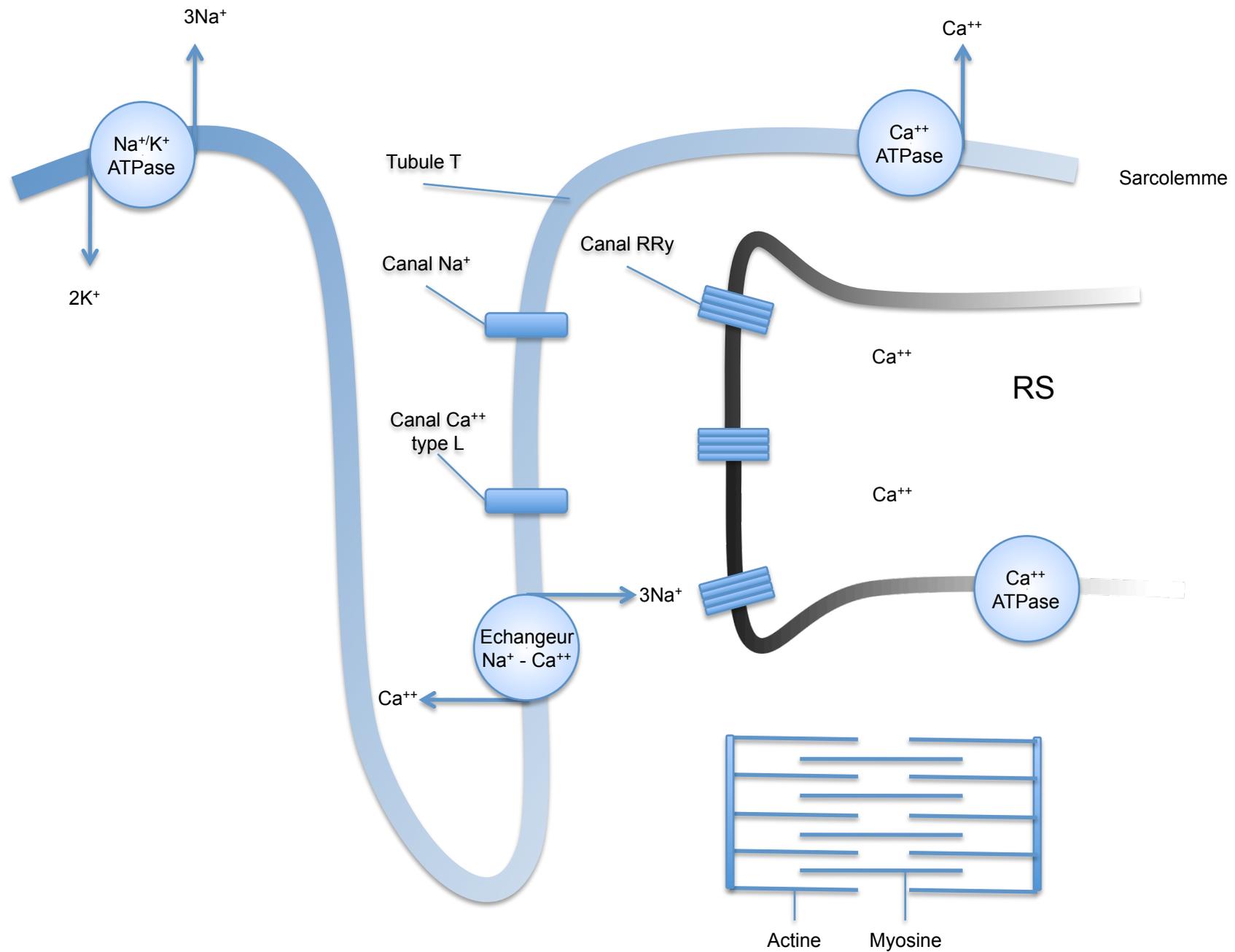
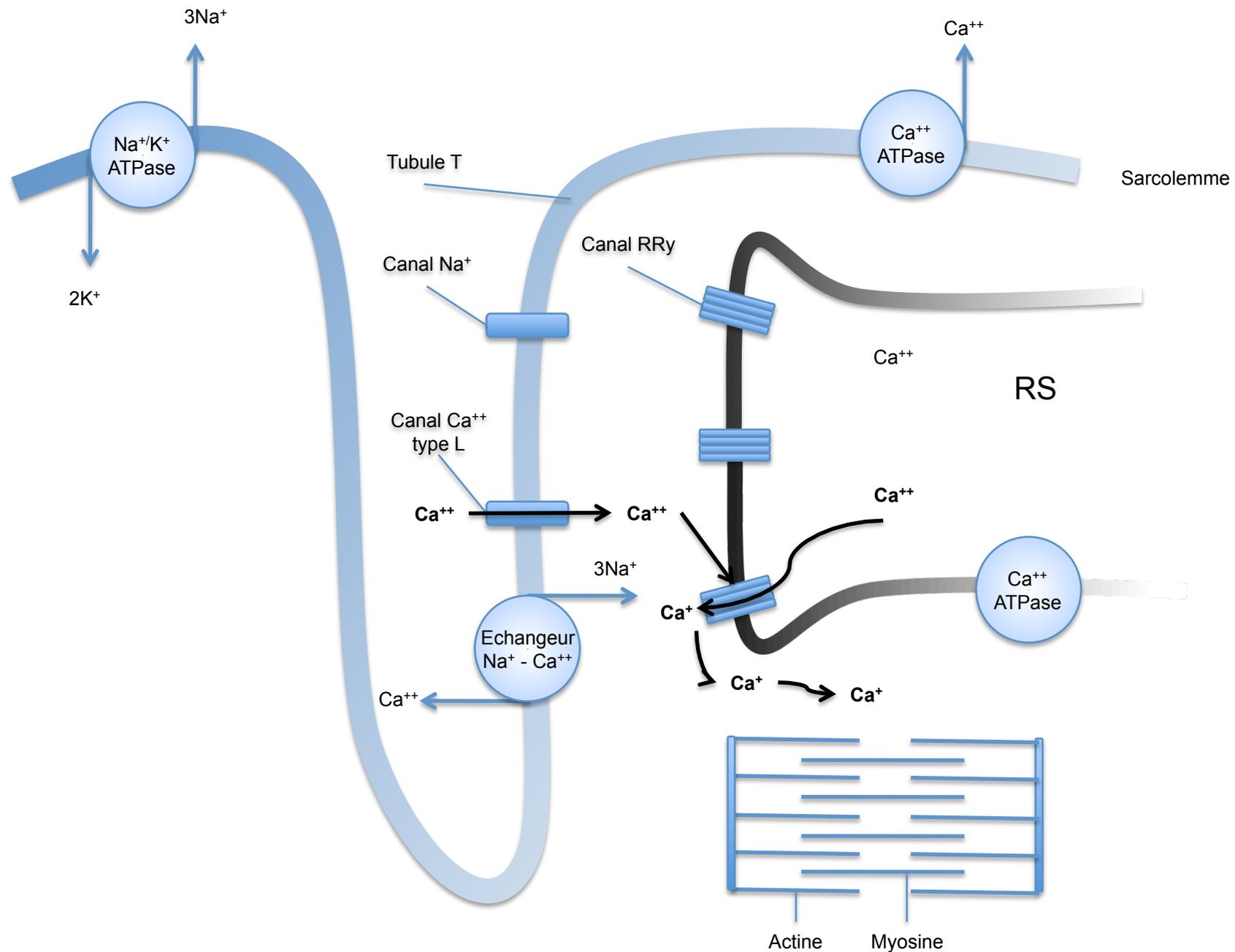


Figure 1, 10-1: Principales structures impliquées dans la contraction relaxation du myocyte.



Figure, 2-12-1: La contraction résulte de l'activation des protéines contractiles par la fixation du calcium sur la troponine C.

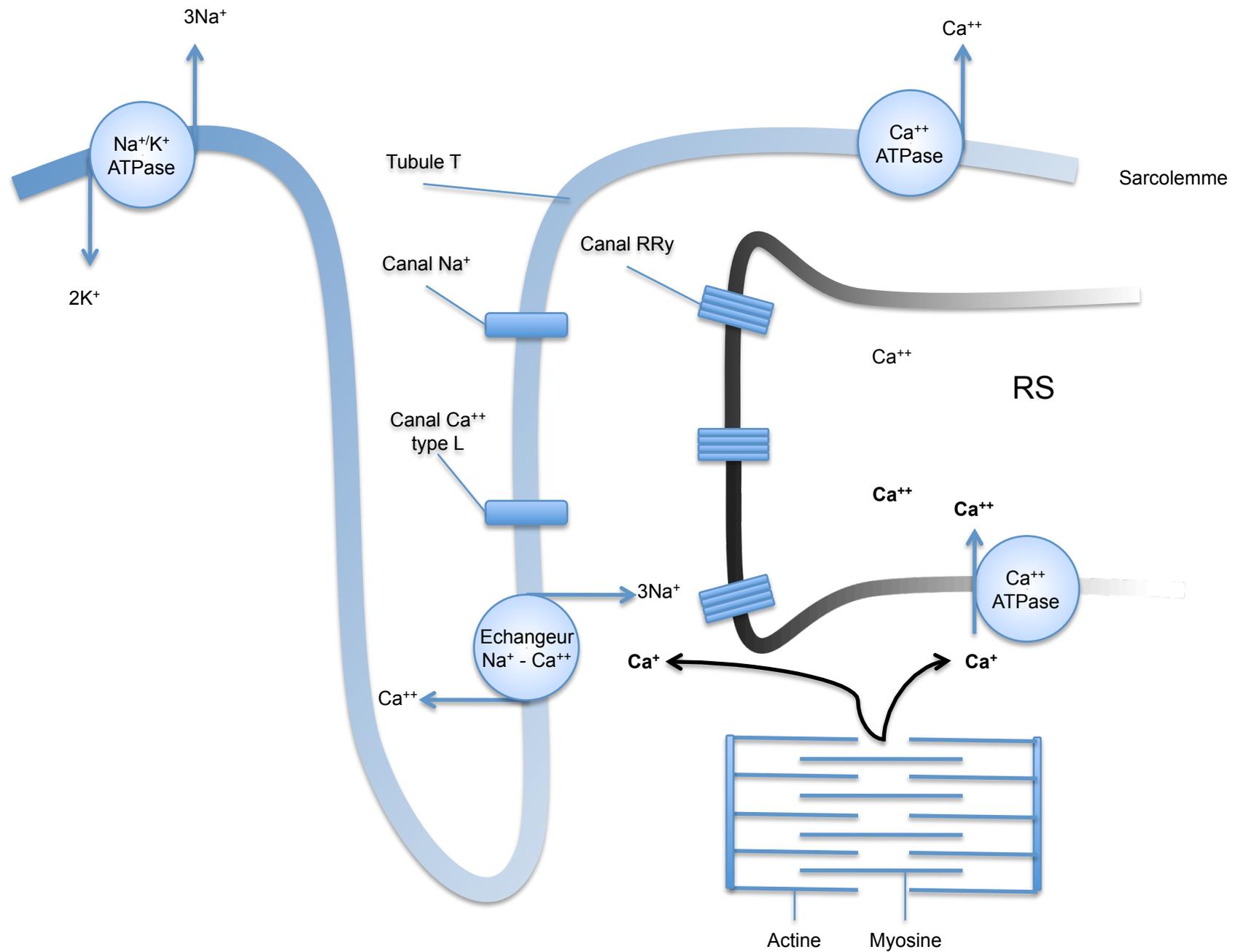
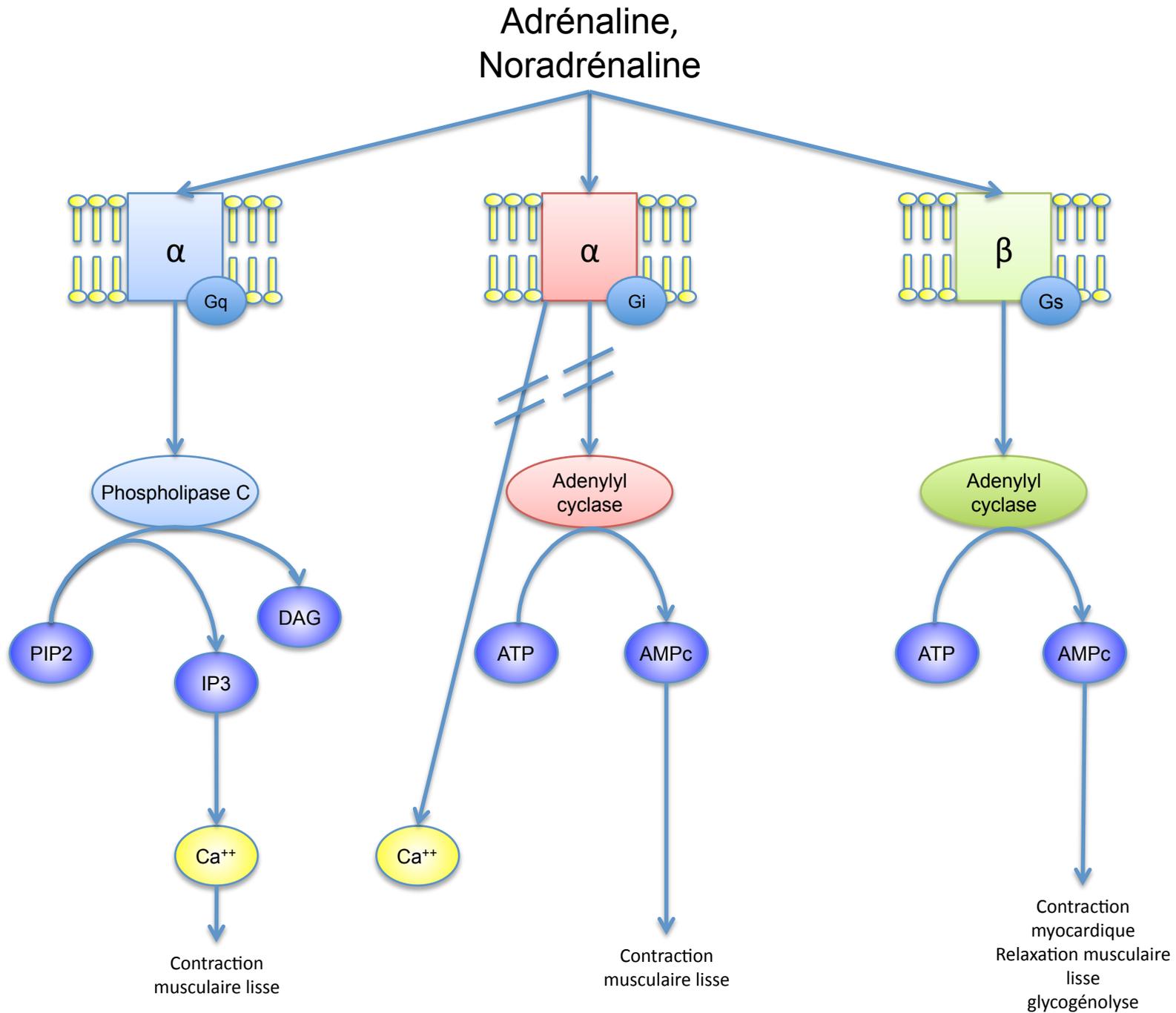


Figure 3, 14-1 : La relaxation résulte de la dissociation du calcium de la troponine C.

Figure 4, 16-1: schéma simplifié des voies adrénérgiques.



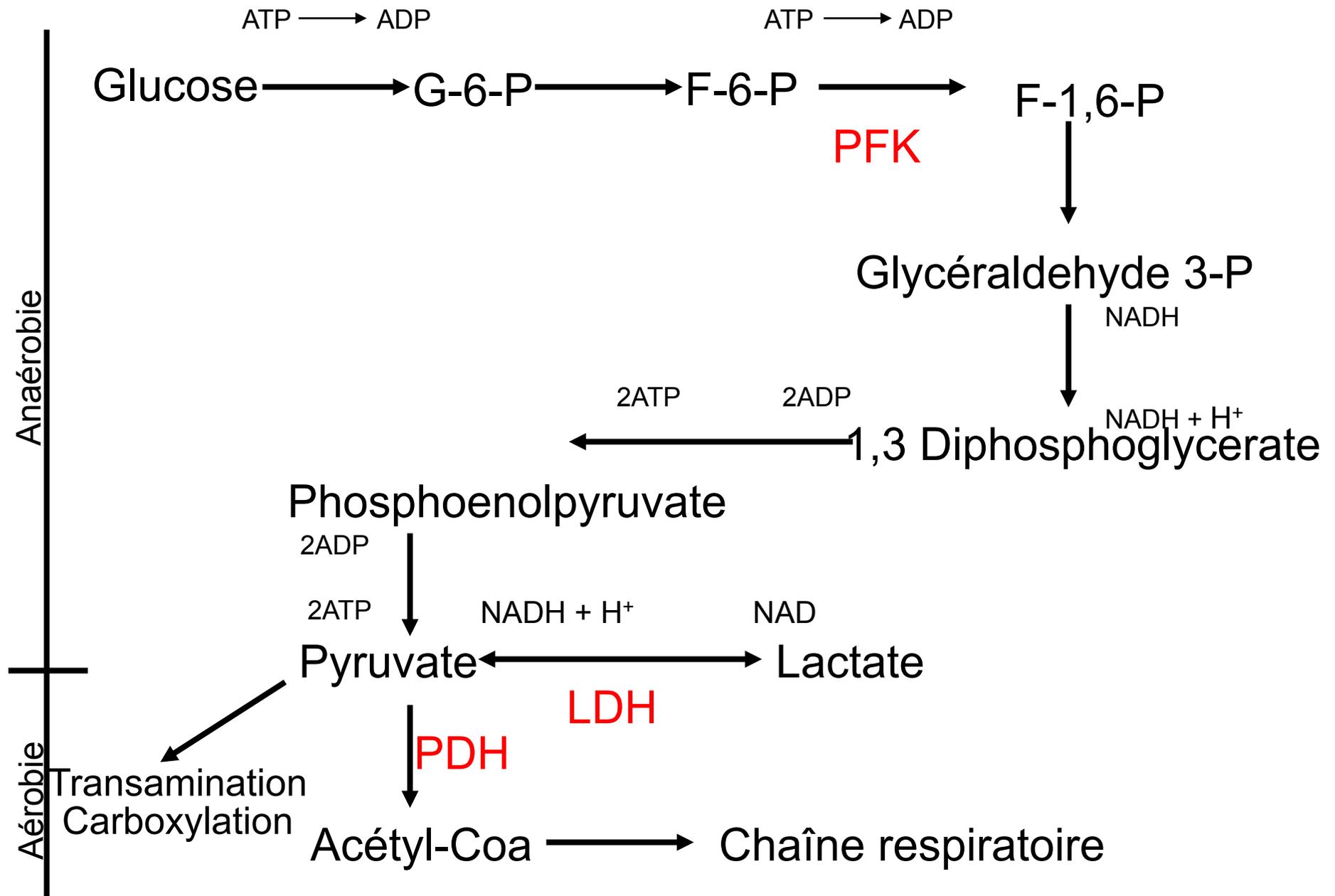


Figure 5, 26 : Schéma simplifié de la glycolyse.

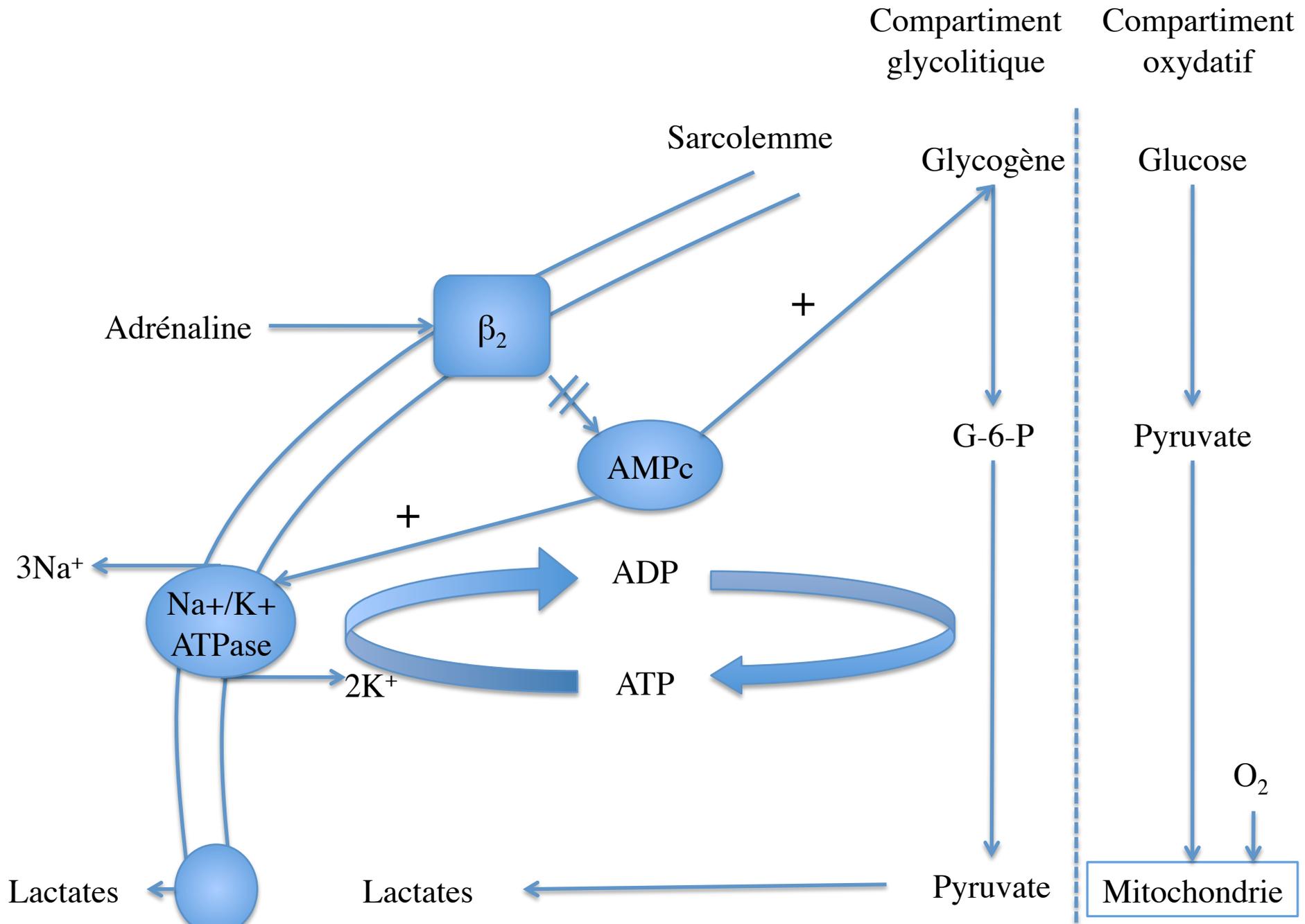


Figure 6, 28-1 : Compartimentalisation de la glycolyse.

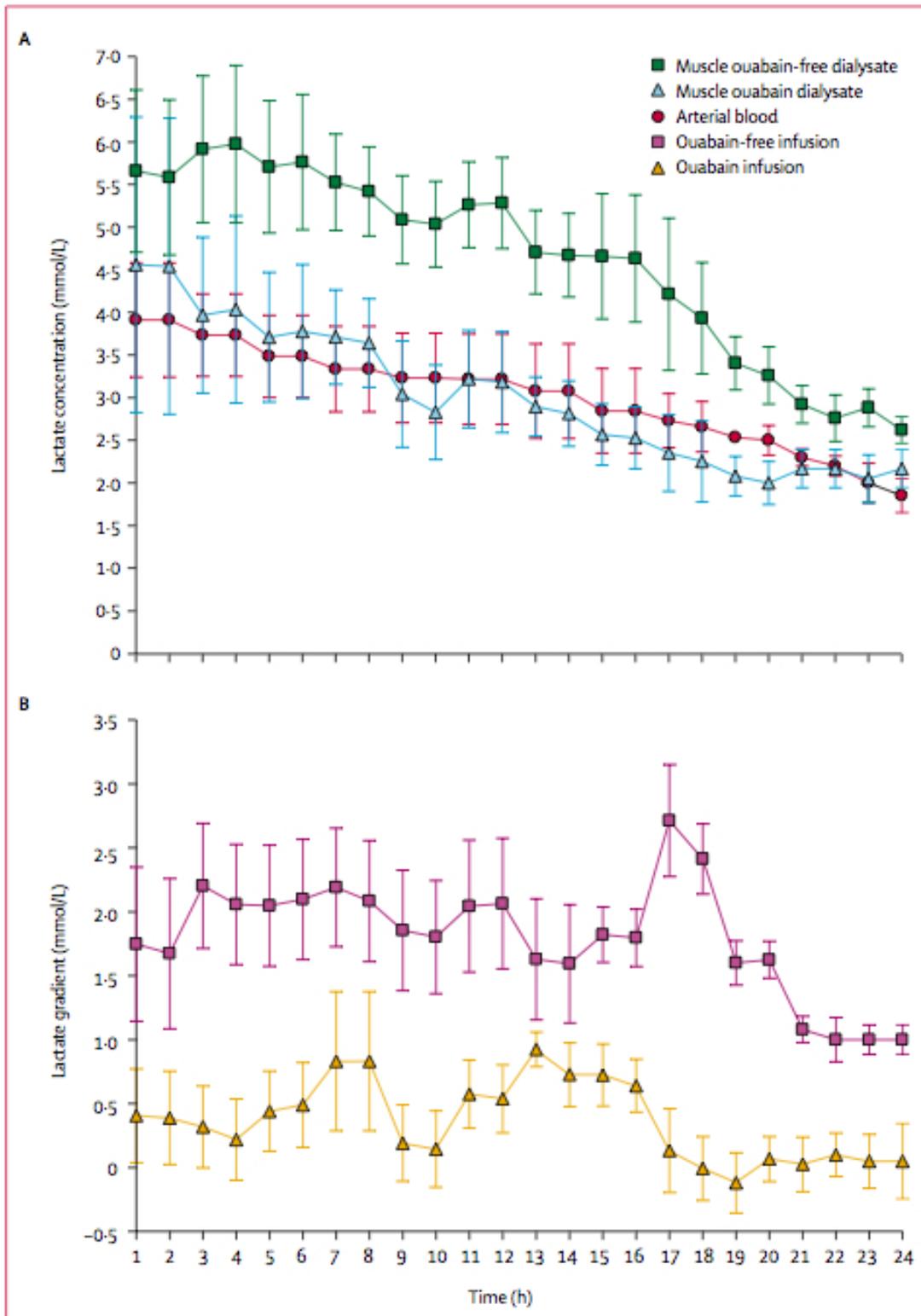


Figure 7, 29-1 : A : Évolution des concentrations de lactate dans le sang et dans le muscle avec et sans ouabaine.

Figure 8, 29-2 : B : Évolution du gradient de concentration de lactate dans le muscle et le sang avec et sans ouabaine dans le muscle.

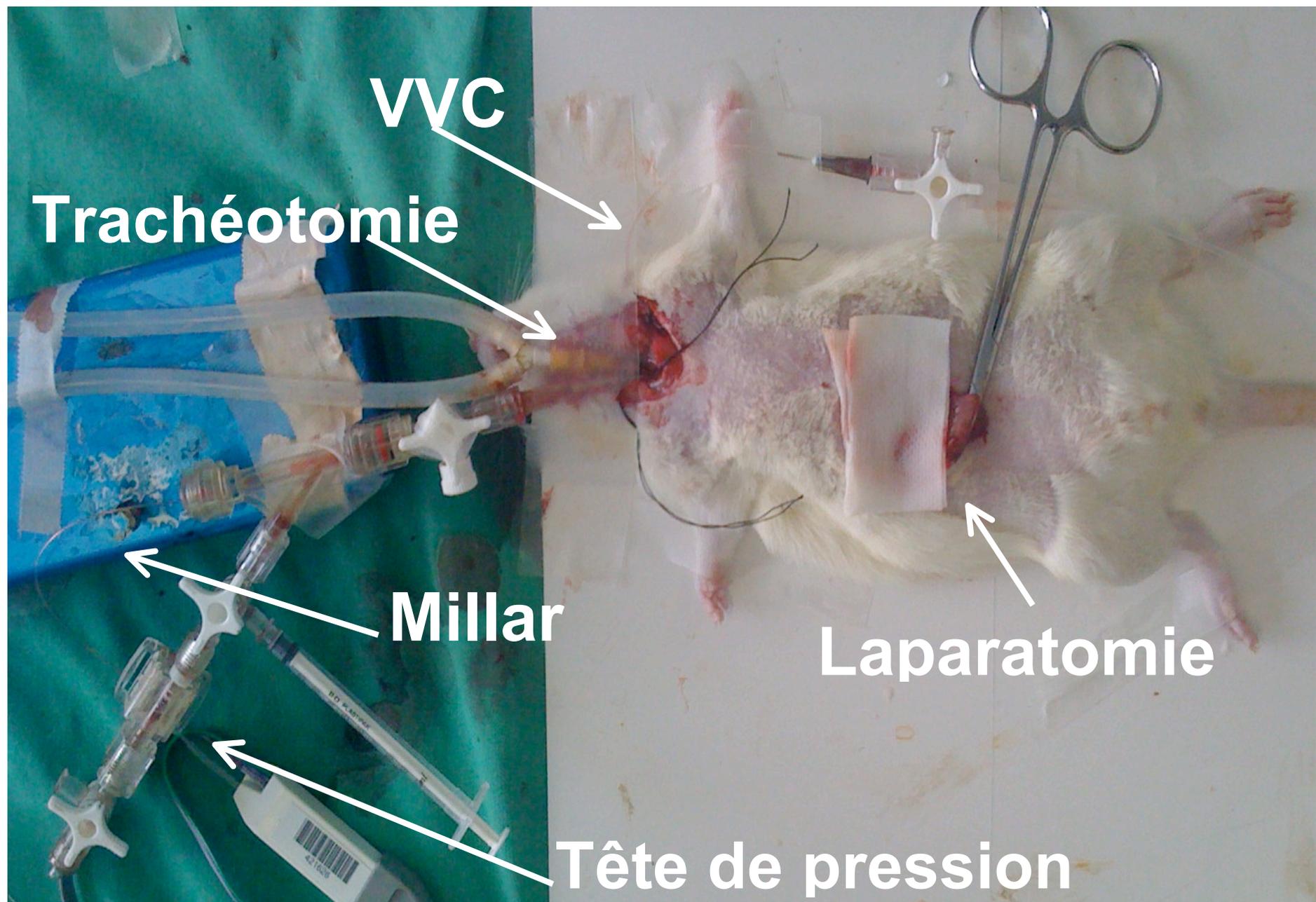


Figure 9, 45-1 : Chirurgie du rat.

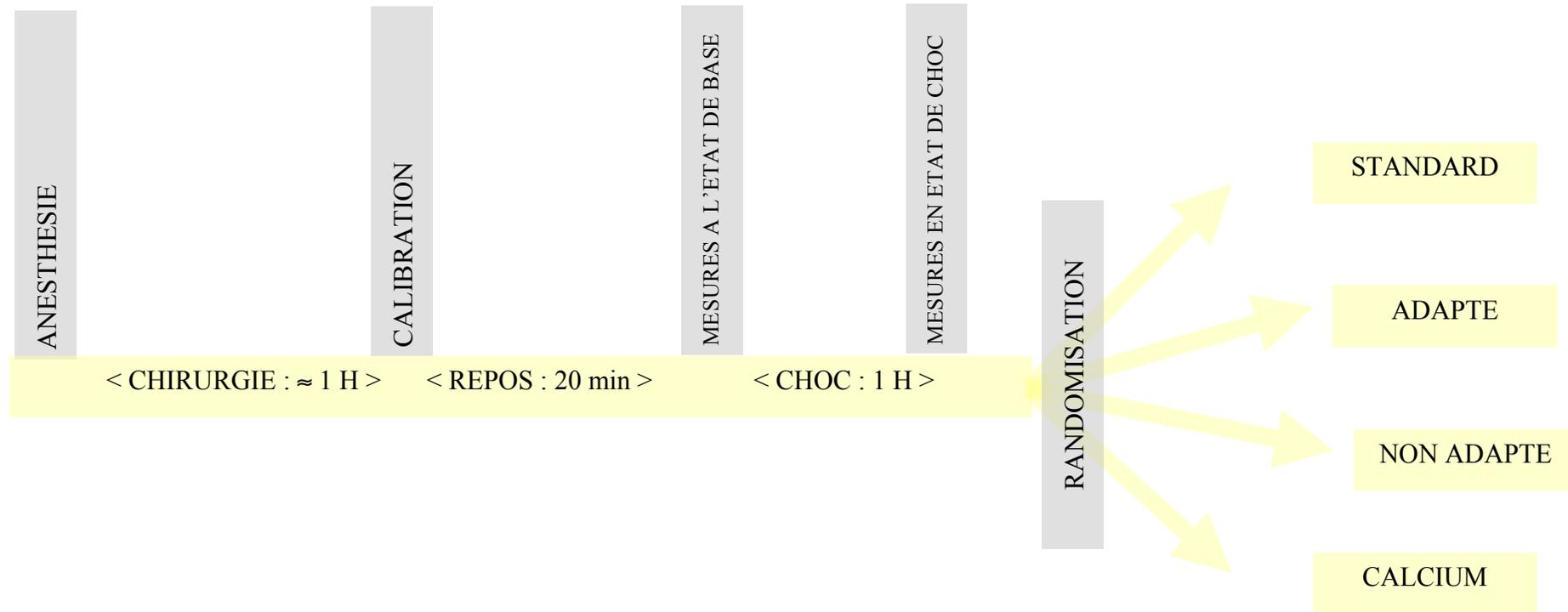


Figure 10 45-2 : protocole préchoc.



Figure 11, 46-1 Sonde de Millar ; cathéter de conductance.

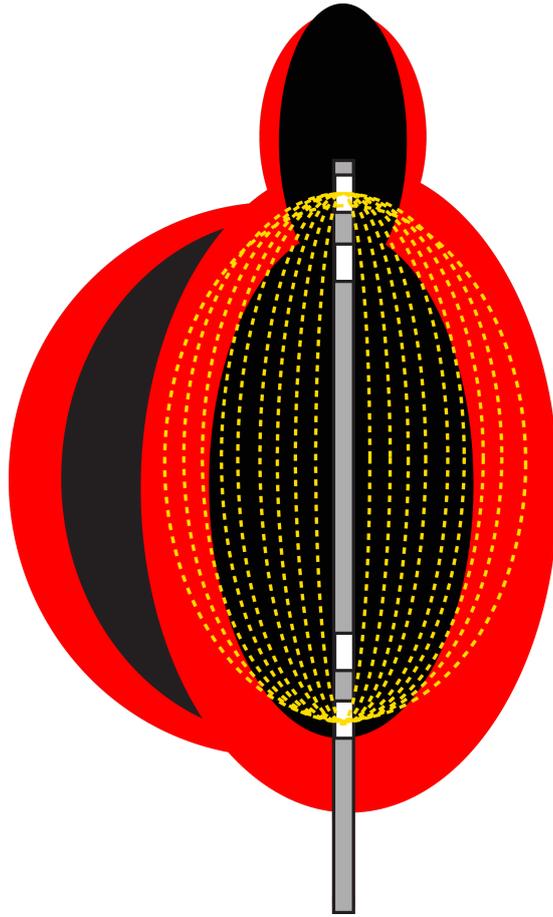


Figure 12, 46-2 : Principe Cathéter de conductance.

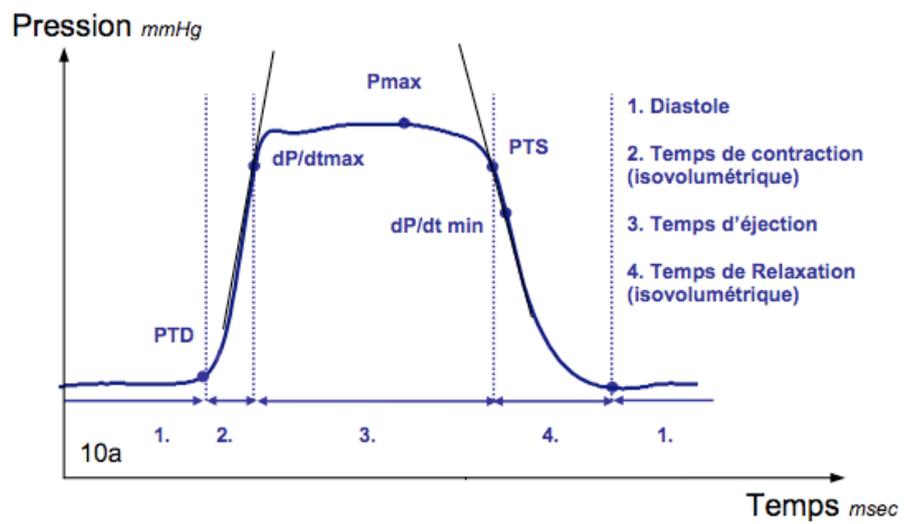


Figure 13, 48-2 Exemple de courbe de pression ventriculaire gauche avec les différents paramètres représentés.

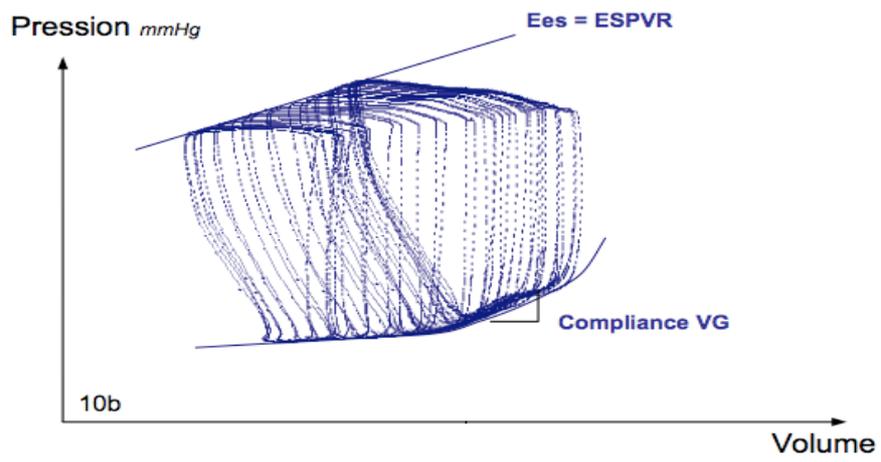


Figure 14, 48-3 : Exemple de courbes pression volume décrivant les droites d'élastance ventriculaire systolique (Ees) et diastolique (compliance)..

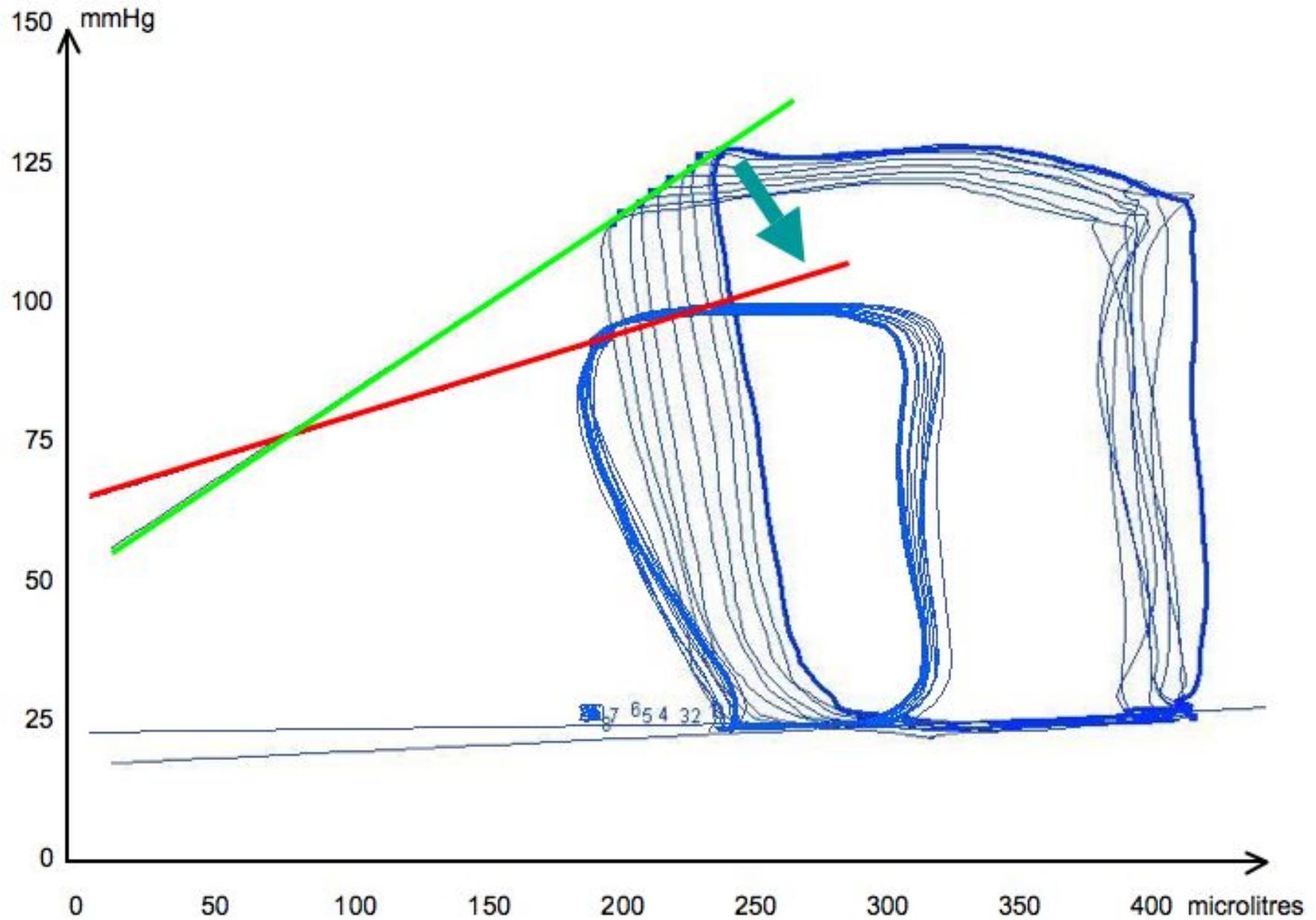


Figure 15, 49-1 : Courbe pression – volume lors d’une occlusion de la VCI pente de la droite d’élastance (inotropisme ventriculaire) en basale (verte) et en choc (rouge).

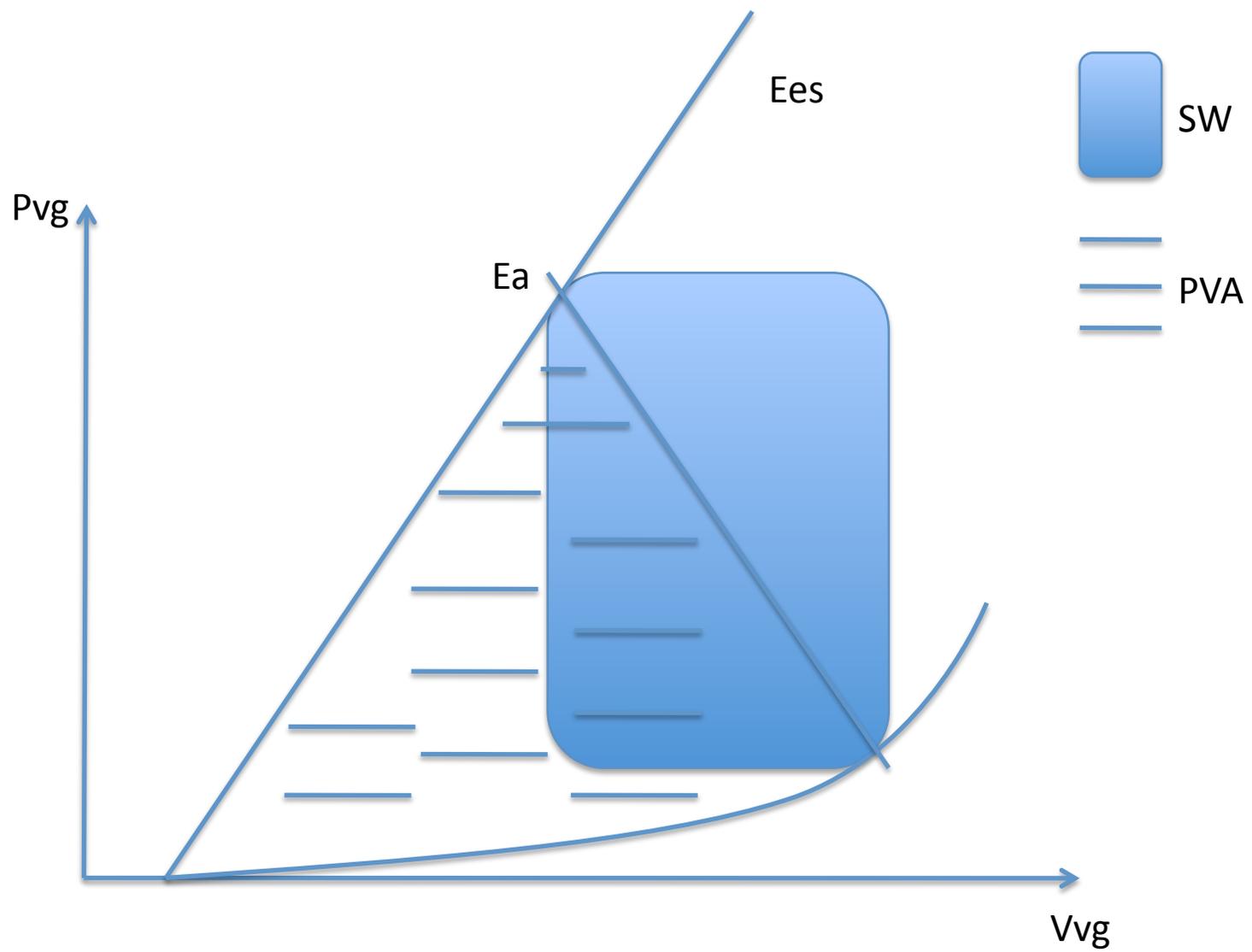


Figure 16, 51-1 : Couplage ventriculo-artériel, représentation E_a et E_{es} .

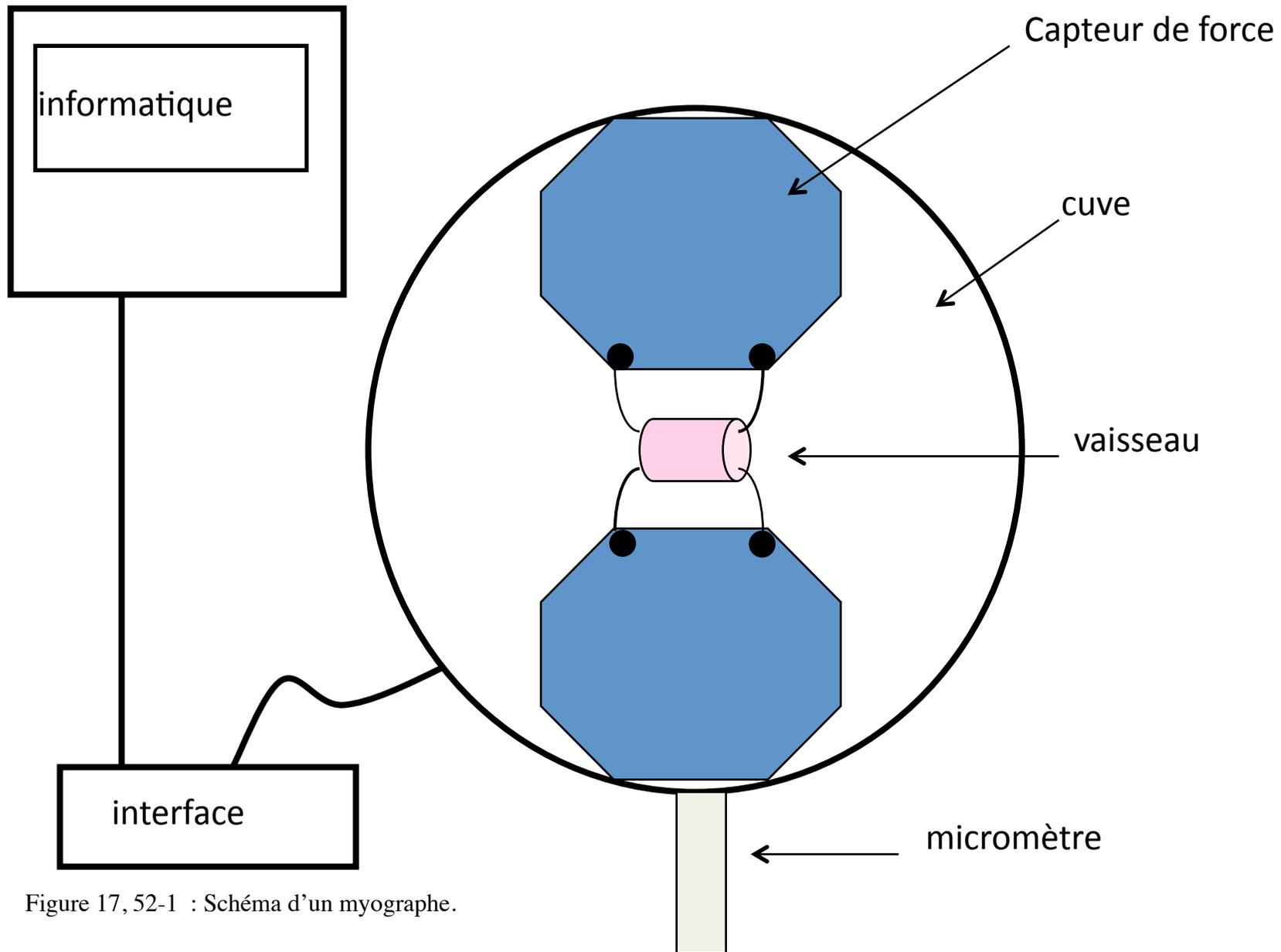


Figure 17, 52-1 : Schéma d'un myographe.

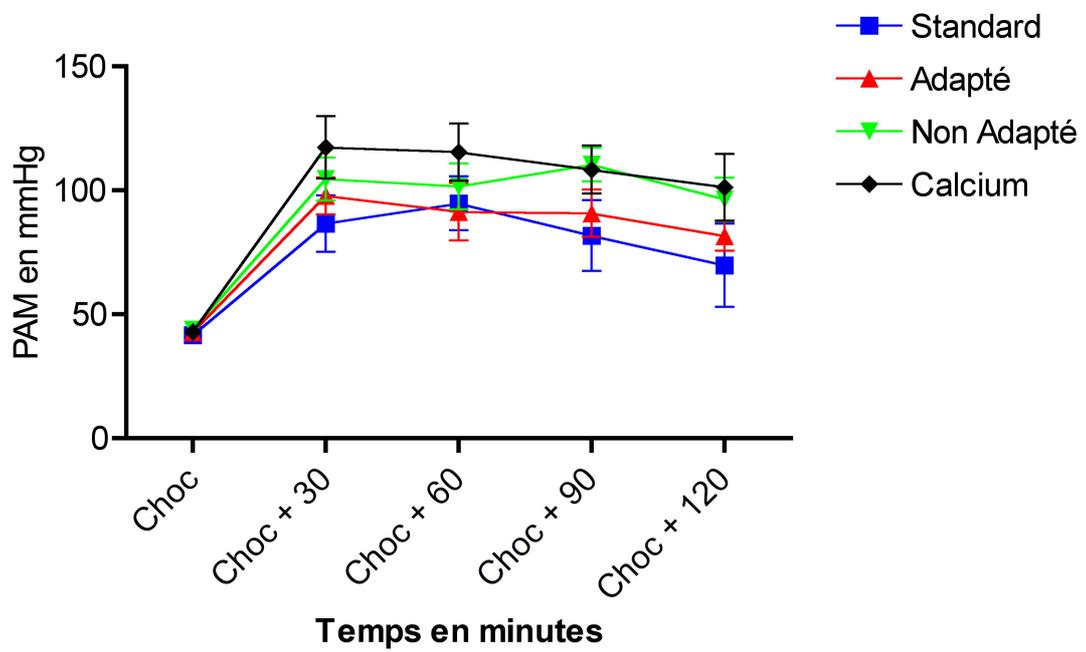


Figure 19, 58-3 : Evolution comparable de la PAM post choc dans le temps (en minutes).

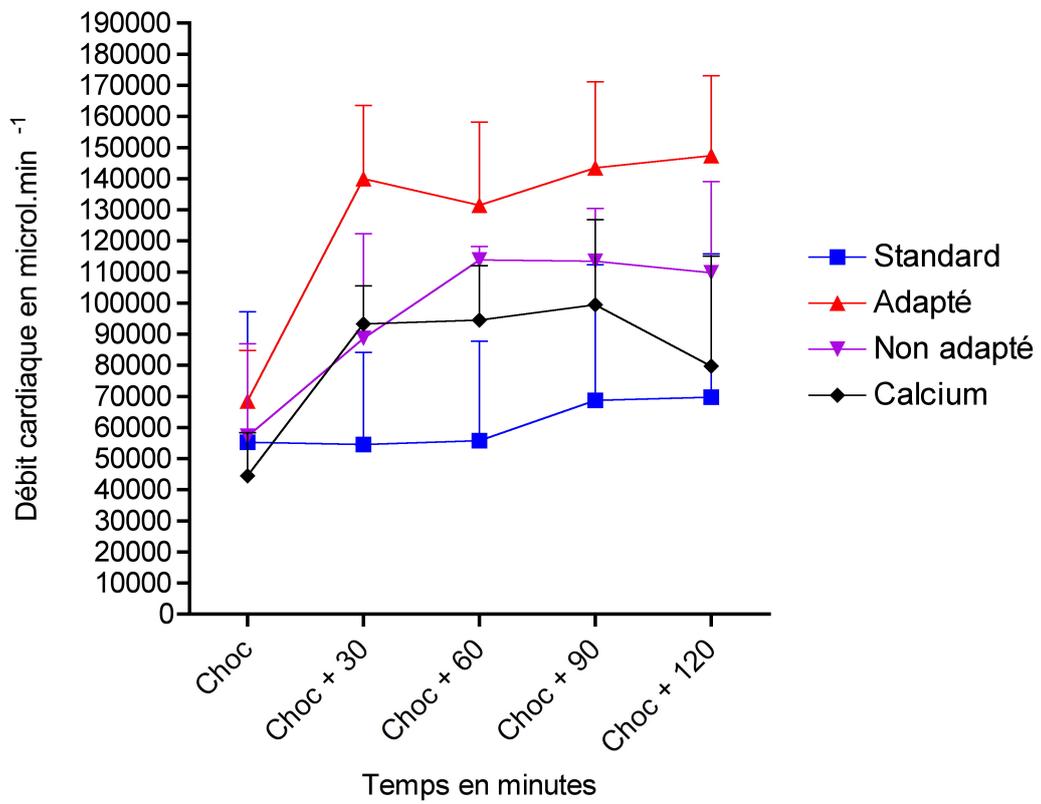


Figure 20, 58-4 : Evolution du débit cardiaque dans le temps post choc.

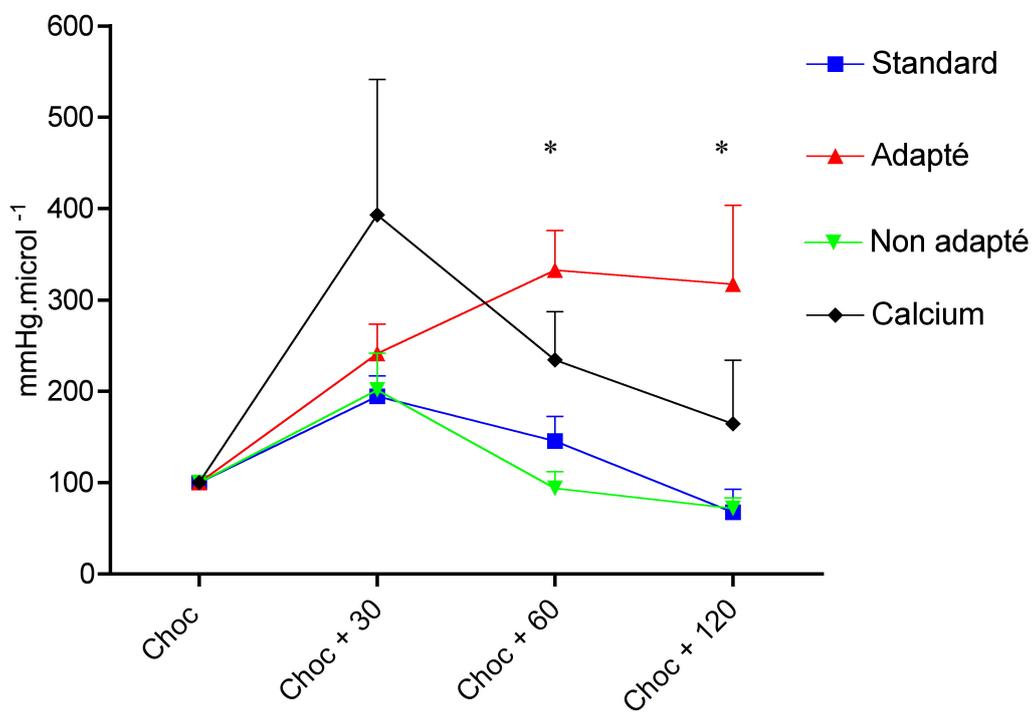


Figure 21, 58-5 : Evolution d'Emax dans le temps post choc (en minutes), * p<0.05

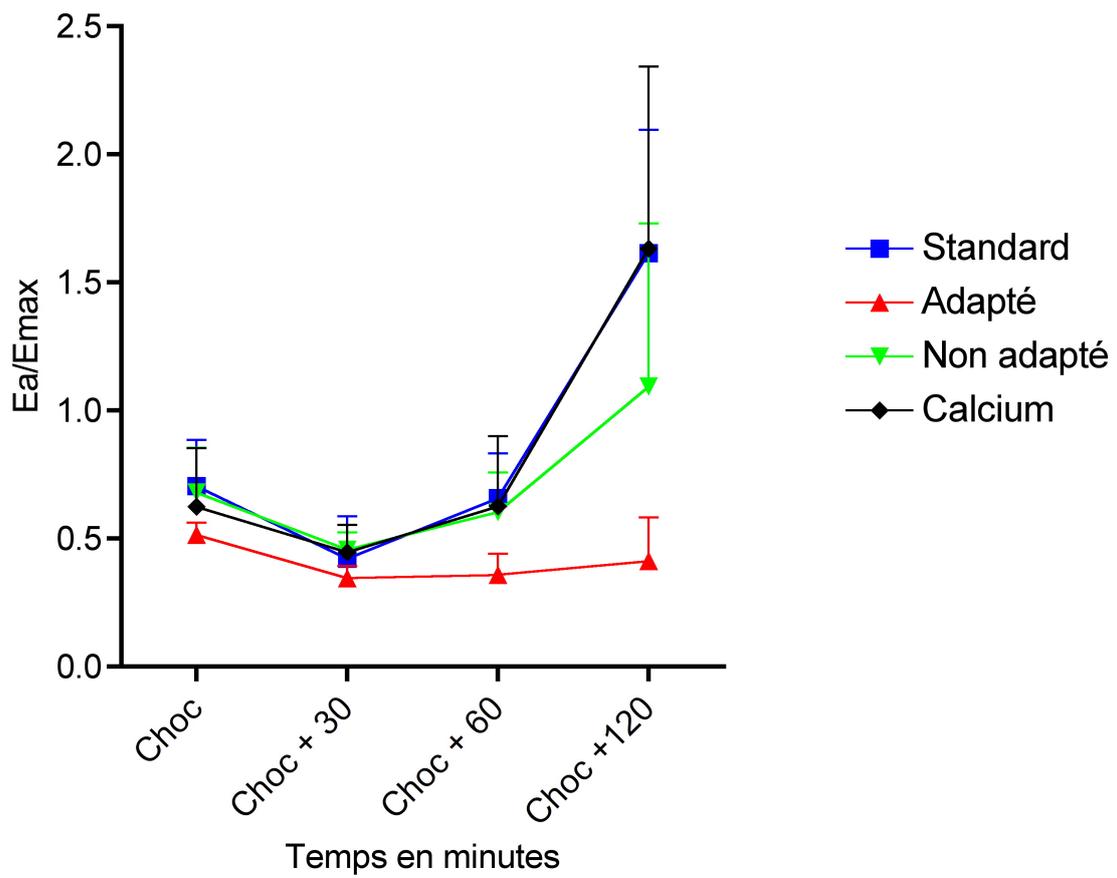


Figure 22, 58-6 : Evolution du couplage ventriculo - artériel post choc, * $p < 0.05$

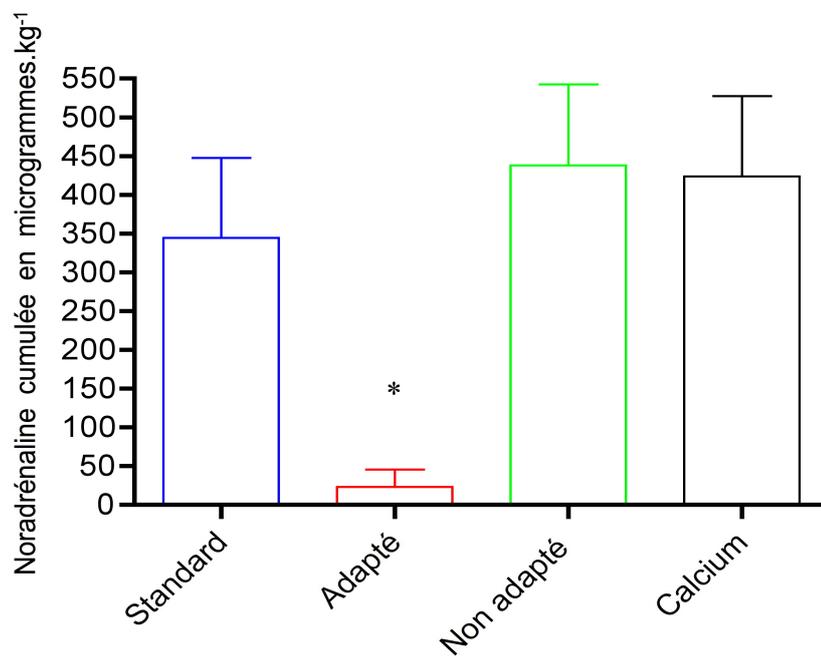


Figure 23, 59-1 : Doses cumulées de noradrénaline utilisée pour maintenir un objectif de PAM à 90 % de la PAM de base, * p<0.05

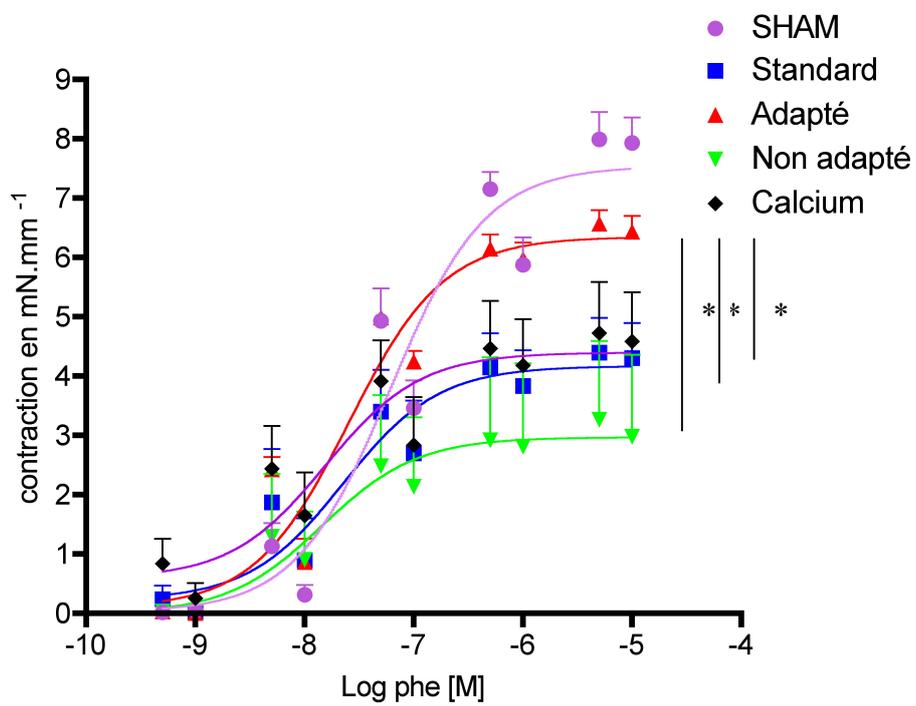


Figure 24, 59-2 : Vasoréactivité de l'aorte à des concentrations croissantes de phényléphrine,
 * p<0.05

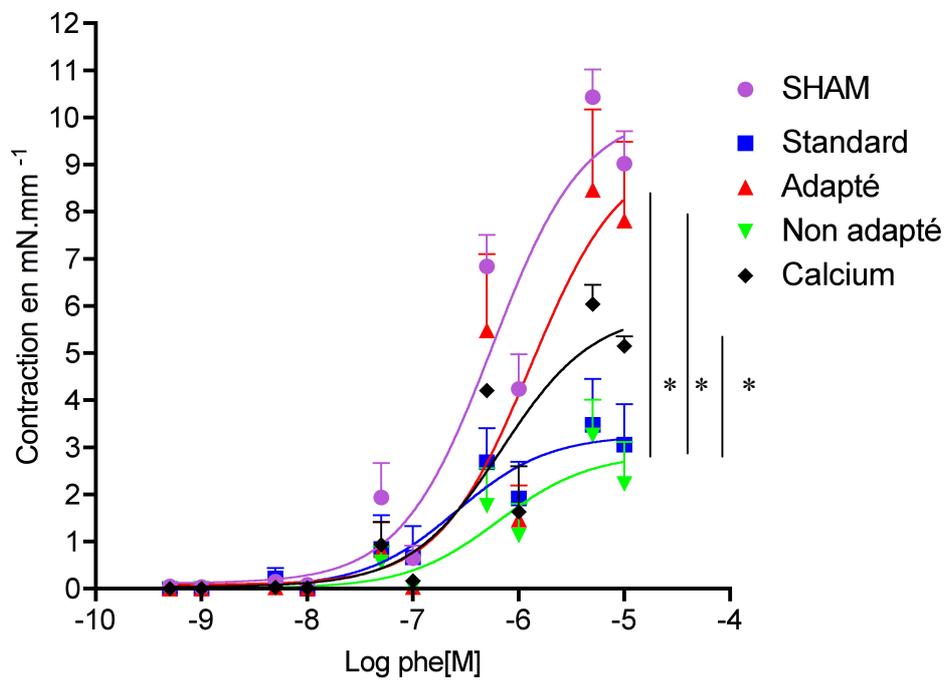


Figure 25, 59-3 : Vasoréactivité des artères méésentériques à des concentrations croissantes de phényléphrine, * p<0.05.

VU

NANCY, le 25 août 2008
Le Président de Thèse

Professeur B. LEVY

NANCY, le 1^{er} mars 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 5 mars 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

Abstract

Lactic acidosis during shock is responsible for myocardial failure, vascular hyporesponsiveness and a decrease in sensitivity to vasopressor agents. Sodium bicarbonate is a proposed treatment to correct acidosis, although with deleterious cardiovascular effects. Indeed, hypocalcemia and hypercapnia, both powerful myocardial depressants, are the main side effects of the administration of this therapy. Already studied in experimental models of isolated lactic acidosis, the cardiovascular effects of sodium bicarbonate administration have never been explored after correction for hypocalcemia and hypercapnia.

Methodology. We therefore compared, in a rat model of severe lactic acidosis induced by a state of controlled hemorrhagic shock, the cardiovascular effects of : i) standard resuscitation plus administration of sodium bicarbonate with correction for calcemia and PaCO₂ ; ii) standard resuscitation plus administration of sodium bicarbonate without correction for PaCO₂ and calcium ; iii) standard resuscitation ; iv) standard resuscitation plus calcium administration. Hemodynamic evaluation was focused both *in vivo* on myocardial contractility by conductance catheter and *ex vivo* on vasoreactivity by myography.

Results. Our model displayed a profound alteration of cardiac and vascular function in the presence of lactic acidosis. Infusion of sodium bicarbonate, after adjustment of serum calcium and PaCO₂, normalized pH and enhanced both myocardial contractility *in vivo* and *ex vivo* vasoreactivity. The cumulative dose of infused norepinephrine was significantly lower in the group with calcium and PaCO₂ adaptation compared to other groups.

In severe lactic acidosis, infusion of sodium bicarbonate after correction of its side effects improves myocardial function and vasoreactivity.

Key words

acidosis, lactate, alkalinisation, vasoreactivity, myocardial function

Impact cardiovasculaire de la correction de l'acidose lactique par bicarbonate de sodium après adaptation de la calcémie et de la PaCO₂
Etude expérimentale sur un modèle de rat

L'acidose lactique durant l'état de choc est responsable d'une défaillance myocardique, d'une hyporéactivité vasculaire et d'une diminution de l'efficacité des catécholamines. Le bicarbonate de sodium est un des traitements proposés pour corriger l'acidose avec des effets cardiovasculaires cependant délétères. En effet, l'hypocalcémie et l'hypercapnie, dépresseurs myocardiques puissants, sont les principaux effets indésirables de l'administration de cette thérapeutique. Déjà étudiés dans des modèles expérimentaux d'acidose lactique isolée, les effets cardiovasculaires de l'administration de bicarbonate de sodium n'ont jamais été explorés après correction de la calcémie et de la PaCO₂.

Méthodologie. Nous avons donc comparé, sur un modèle de rat en acidose lactique sévère, induit par un état de choc hémorragique contrôlé, les effets cardiovasculaires de : i) la réanimation standard et l'administration de bicarbonate de sodium avec correction de la PaCO₂ et de la calcémie ; ii) la réanimation standard et l'administration de bicarbonate de sodium sans correction de la PaCO₂ et de la calcémie ; iii) la réanimation standard ; iiiii) la réanimation standard et l'administration de calcium. L'évaluation hémodynamique a porté *in vivo* sur la contractilité myocardique par cathéter de conductance et *ex vivo* sur la vasoréactivité par myographie.

Résultats. Notre modèle retrouve une altération profonde de la fonction cardiaque et vasculaire en présence d'une acidose lactique. La perfusion de bicarbonate de sodium après adaptation de la calcémie et de la PaCO₂ normalise le pH et améliore la contractilité myocardique *in vivo* ainsi que la vasoréactivité *ex vivo*. La dose cumulée de noradrénaline perfusée est significativement plus faible dans le groupe avec adaptation de la calcémie et de la PaCO₂ par rapport aux autres groupes.

En présence d'une acidose lactique sévère, la perfusion de bicarbonate de sodium après correction de ses effets secondaires améliore la fonction contractile myocardique et la vasoréactivité.

Bicarbonate with PaCO₂ and calcemia normalization does restore cardiovascular performance in severe lactic acidotic rats

"THESE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE"

" Date de soutenance : 26 mars 2010"

Mots clefs : Acidose, lactate, alcalinisation, vasoréactivité, fonction myocardique

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CÉDEX"