HAL
open science

Effets de la dobutamine, de la milrinone, et du levosimendan sur la dysfonction myocardique du choc septique : étude par cathéter de conductance

Damien Barraud

To cite this version:

Damien Barraud. Effets de la dobutamine, de la milrinone, et du levosimendan sur la dysfonction myocardique du choc septique : étude par cathéter de conductance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01734401

HAL Id: hal-01734401

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734401

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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 POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2005 N°

SCD-UHP - NANCY 1 * BIBLIOTHEQUE * MÉDECINE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Damien BARRAUD

Le 14 Octobre 2005

EFFETS DE LA DOBUTAMINE, DE LA MILRINONE, ET DU LEVOSIMENDAN SUR LA DYSFONCTION MYOCARDIQUE DU CHOC SEPTIQUE. ETUDE PAR CATHETER DE CONDUCTANCE.

Examinateurs de la thèse :

Mr B. Levy	Professeur	Président
Mr P. E. Bollaert	Professeur	Juge
Mr P. Y. Marie	Professeur	Juge
Mr G. Audibert	Docteur	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 Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –
Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – – Michel VIDAILHET – Francis PENIN

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

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

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

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

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

Professeur Franck DALIGAULT

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

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

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur François ALLA
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Anne KENNEL
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Docteur Jean PAYSANT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

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

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

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

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND – Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – 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)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

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 (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur B. LEVY

Professeur de Réanimation Médicale

Vous nous faites le grand honneur de présider cette thèse,

Nous vous remercions pour les conseils et le soutien que vous nous avez prodigué pendant toute la durée de notre internat,

Nous avons pu bénéficier de la richesse de votre enseignement,

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et l'expression de notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur P.E. BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale

Vous nous faites le grand honneur de juger cette thèse,

Nous avons pu bénéficier depuis plusieurs années de la richesse de votre enseignement, de votre expérience, et de votre pédagogie,

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et l'expression de notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur P.Y. MARIE

Professeur de Biophysique et Traitement de l'Image

Vous nous faites le grand honneur de juger cette thèse,

Nous vous adressons l'expression de nos sentiments reconnaissants et nos remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à notre travail par votre présence dans ce jury.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur G. AUDIBERT

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier en Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Vous nous faites le grand honneur de juger cette thèse,

Nous avons pu apprécier tout au long de notre internat votre disponibilité et votre savoir médical,

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à nos travaux et projets et sommes très reconnaissants d'avoir accepter de juger notre travail.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, en particulier :

Au Professeur Alexandre Mebazaa,

Au Professeur Didier Payen de la Garanderie,

pour leur accueil au sein du Département d'Anesthésie – Réanimation de l'Hôpital Lariboisière, leur disponibilité, les connaissances enseignées, et les moyens mis à disposition

Aux Docteurs S. Welschbillig, T. Damy, O. Césari, C.Heymes, JL.Samuel, J.Nehme, V.Faivre, pour leur accueil et leurs conseil dans l'unité INSERM U572.

Au Professeur P.M. Mertes, Nous vous remercions pour la précision de vos conseils et votre enseignement prodigués tout au long de notre internat...ainsi que pour votre aide à certains moments clés de notre cursus. Nous avons pu apprécier votre compétence et votre disponibilité.

Aux Professeurs H. Bouaziz, D. Longrois, C. Meistelman, A. Gérard, Nous vous remercions pour la qualité de vos enseignements tout au long de notre internat.

Aux Docteurs A. Cravoisy, S.Gibot, et P. Maurer, Nous vous remercions pour votre participation à notre formation médicale et votre amitié. Nous avons pu apprécier votre présence et votre compétence.

Aux Docteurs L. Nace, J. Larché, S.Gréciano, Nous vous remercions pour votre participation à notre formation médicale.

Aux Docteurs C. Charpentier, S. Welfringer, et J. Garric, Nous vous remercions pour votre participation à notre formation médicale.

Aux Docteurs P.A. Fourrière, V. Vial, C. Peignier, J. Issenuth, A. Terrier, E. Hottier, S. Mattéi, J.M. Parlanti, M. Hirschi, S. Grosjean, T. Hubert, M. Clavey. A. Samet, F. Bayoumeu, F. Vial, S. Boileau, E. Savoye, N. Baka, H.A. Barthelet, D. Macalou, du Département d'Anesthésie – Réanimation du CHU de Nancy.

Aux Docteurs V. Kwan-Ning, M.L. Colombo, R. Brugerolle, E. Ahlschwede, M. Vedel, Nous vous remercions pour nous avoir guidé en ces débuts d'internat.

Aux Docteurs E. Pourel, O. Gardenal, J. Raft, S. Tosin, J.L Perrotez, M. Pernot, E. Straub, S. Silva, P. Lambert, D. Michel, P.P. Binachon, V. Kretz, M. Rollin, O. Rangeard, N. Boccheciampe, B. Popovic, C. Cazorla, C. Thivillier, M. Houot, et G. Steinmann, Nous avons eu le plaisir de partager ensemble les joies de l'internat.

A tout le personnel des services de Réanimation Médicale, TD6, Réanimation Chirurgicale et des Départements d'Anesthésie- Réanimation Chirurgicale du CHU de Nancy. Nous le remercions pour son soutien tout au long de notre internat.

A mes parents, pour leur soutien et leur amour inestimables, ici et là – haut. J'espère pouvoir être digne de votre fierté, dans mon travail et en dehors.

A ma Famille, Grand – Mère, Oncles et Tantes, Laurent, Tony, Piou, Morgan, Quentin, Mehdy, Baya, Larbi, Djéma, Samir, Yazid, Frédo, Fiona, Tanya...

A Guillaume, pour son amitié indéfectible depuis "que nous avons fait Verdun", et son soutien malgré l'éloignement actuel.

A Julien et Caro pour leur amitié et les joyeux moments passés depuis notre rencontre.

A Cédric, Yannick, Olivier, Jean – Pascal, Drum', Aymeric, Nicolas, Manu, Nadège, Marc, en souvenir de nos jeunes années sportives.

A Leïlah,

A Nicolas et Eva,

Pour leur amour, leur soutien, leur grande patience à mon égard.

SERMENT

"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 de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont 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 MATIERES

1 .INTRODUCTION 20

2 .RAPPELS PHYSIOLOGIQUES 22

2.1 Physiologie du Couplage Excitation – Contraction 22

2.1.1 Bases Moléculaires 22

2.1.2 Mécanismes Régulateurs 25

2.2 Physiologie de la Relaxation et de la Diastole 30

2.2.1 Bases Moléculaires 32

2.3 Régulation de la Relaxation et de la Diastole (tableau 1) 33

3 .RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES : DYSFONCTION MYOCARDIQUE DU CHOC SEPTIQUE 35

3.1 Modèles Expérimentaux 35

3.2 Anomalies de la Fonction Systolique 37

3.3 Anomalies de la Fonction Diastolique 43

3.3.1 Dilatation Ventriculaire et Compliance 43

3.3.2 Relaxation Ventriculaire 46

3.4 Ventricule Droit et Choc Septique.....47

3.5 Caractère Pronostic des Anomalies Cardiovasculaires.....49

3.6 Mécanismes de la Dysfonction Myocardique Septique.....51

3.6.1 Mécanismes Extrinsèques : les facteurs déclenchants 52

3.6.2 Mécanismes Intrinsèques..... 61

4 .PHARMACOLOGIE 72

4.1 Généralités 72

4.2 La Dobutamine 73

4.3 La Milrinone 76

4.4 Levosimendan 79

4.5 Autres Stratégies 85

5 .OBJECTIFS 87

6 .MATERIEL ET METHODES 88

6.1 Préparation animale 88

6.2 Cathéter de conductance 91

6.2.1 Principe de la mesure du volume ventriculaire par méthode de conductance 91

6.2.2 Calibration de la Mesure 93

6.3 Paramètres Mesurés 94

6.3.1 Données de base des courbes pression-volume ventriculaires gauches 94

6.3.2 Données des courbes pression-volume pendant l'occlusion de la veine cave inférieure 95

6.4 Protocole Expérimental 98

6.5 Analyse Statistique 100

7 .RESULTATS 101

7.1 Dysfonction Myocardique Septique 101

7.2 Comparaison des effets du levosimendan, de la dobutamine et de la milrinone sur la performance cardiaque des animaux endotoxémiques 104

8 .DISCUSSION 111

8.1 Critique et apports du modèle 111

8.2 Effets des médicaments inotropes 113

9 .CONCLUSION 119

10 . BIBLIOGRAPHIE 120

Abréviations

AA : acide arachidonique
AdC : adénylate cyclase
AMPc : AMP cyclique
ARNm : acide ribonucléique
ATP : adénosine triphosphate
AVP : arginine vasopressine
BGN : bacille gram négatif
β-ARK : beta-adrenergic receptor kinase
Ca.L : canal calcique lent
CECR : couplage excitation contraction relaxation
CICR : calcium induced calcium release
CAP : catheter artériel pulmonaire
DAG : diacylglycérol
DO_2 : transport artériel en oxygène
EDX : endotoxine
ETT/ETO : échocardiographie transthoracique/ transoesophagienne
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
IP3 : inositol triphosphate
LPS : lipopolysaccharide
MDF : myocardial depressant factor
NCX : échangeur sodium - calcium
NF-κB : nuclear factor κB
NO : monoxyde d'azote
NOS : NO synthase
$ONOO^-$: peroxynitrite
PARS : poly-ADP-ribose synthétase
PDEIII : phosphodiestérase III
PKA : protéine kinase 1
PLA2 : phospholipase A2
PVC : pression veineuse centrale
QTc : QT corrigé
RS : reticulum sarcoplasmique
RYR : récepteur à la ryanodine
STDVG : surface télédiastolique du VG
TGF-β : tumor growth factor
TLR : toll-like receptor
Tn : troponine
TNF-α : tumor necrosis factor
VO_2 : consommation d'oxygène
VTVVG : volume télédiastolique

1 .INTRODUCTION

Les états septiques sévères, traduction d'un syndrome inflammatoire systémique d'origine infectieuse, représentent environ **15%** des motifs d'entrée dans les services de réanimation français[1]. Leur **mortalité**, toujours élevée malgré l'apport de nouvelles modalités thérapeutiques ces dernières années, s'élève à plus de 40%, et est accentuée par la survenue d'une **défaillance cardiocirculatoire**[2].

Alors que la défaillance vasculaire au cours du choc septique est diagnostiquée depuis plus de 70 ans, la modification de la fonction cardiaque est de découverte plus récente, et son existence est désormais une entité largement reconnue dans la littérature. Si les premières descriptions réalisées étaient celles des formes les plus sévères s'intégrant dans des tableaux d'hypotension réfractaire et de défaillance multi-viscérale, l'amélioration des explorations diagnostiques, et en particulier la généralisation de l'échocardiographie, a permis de montrer l'existence d'une dysfonction ventriculaire plus précoce, quasi-constante, et réversible en quelques jours chez les patients qui survivent. Dans les descriptions princeps de l'équipe de Parrillo et Parker, tant chez l'animal que chez l'homme réanimés, cette dysfonction associait classiquement une **altération de la fonction systolique** touchant les deux ventricules, maximale après 24 à 36 heures d'évolution du sepsis, et une **dilatation** également bi-ventriculaire[3], mais controversée[4]. Les mécanismes physiopathologiques présidant à ces anomalies restent encore mal connus car complexes et souvent intriqués. On peut toutefois distinguer des mécanismes **extrinsèques** au cardiomyocyte (surtout plasmatiques et endothéliaux), à effet immédiat, et des mécanismes **intrinsèques**, plus retardés[5].

Les **consensus internationaux** les plus récents soulignent la nécessité d'une prise en charge hémodynamique rapide des patients en état de sepsis sévère ou de choc septique, afin de restaurer dans les plus brefs délais une perfusion tissulaire optimale[6, 7]. Les moyens thérapeutiques disponibles à cet effet incluent principalement l'expansion volémique, associée ou non à la prescription d'agents vasoactifs.

Parmi les médicaments inotropes positifs, la **Dobutamine** et la **Milrinone** sont les traitements de choix pour augmenter le débit cardiaque en Europe[8] et aux Etats-Unis. Le **Levosimendan** est un nouvel agent inotrope sensibilisateur des myofilaments au calcium, dont l'intérêt grandi dans le cadre du traitement de la décompensation d'insuffisance cardiaque. Si la capacité de ces médicaments à améliorer la contractilité myocardique lors du choc septique est avérée, peu de données existent concernant les effets de ces molécules sur les autres phases du cycle cardiaque, en l'occurrence la relaxation et le remplissage ventriculaires.

L'objectif de notre travail était par conséquent de préciser le rôle de ces trois inotropes positifs pour le traitement de la dysfonction myocardique induite par le sepsis, en comparant leurs actions sur l'ensemble des phases du cycle cardiaque et en particulier la phase diastolique, sur un modèle chronique d'animal endotoxémique déjà publié et mimant la dépression de la fonction contractile humaine[9, 10].

2 .RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Bien que le rôle du cœur ne se limite pas à l'éjection du sang dans la circulation – un rôle de glande endocrine important en physiologie a en effet été mis en évidence lors des 2 dernières décennies – il n'en demeure pas moins que la fonction essentielle du cœur est l'**apport de sang aux organes**. Nous rappellerons brièvement dans ce chapitre les mécanismes cellulaires impliqués dans la contraction et dans la régulation du **couplage excitation – contraction – relaxation (CECR)** importants dans la compréhension des déterminants principaux de la dysfonction myocardique septique et de l'action des inotropes étudiés[11].

2.1 Physiologie du Couplage Excitation – Contraction

2.1.1 Bases Moléculaires

Le **CECR** 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** ***(figure 1)***.

Le calcium joue un rôle central dans le couplage excitation – contraction. La contraction cardiaque résulte de la dépolarisation membranaire et de l'entrée de calcium par les canaux calciques lents (Ca.L, ou DHPR).

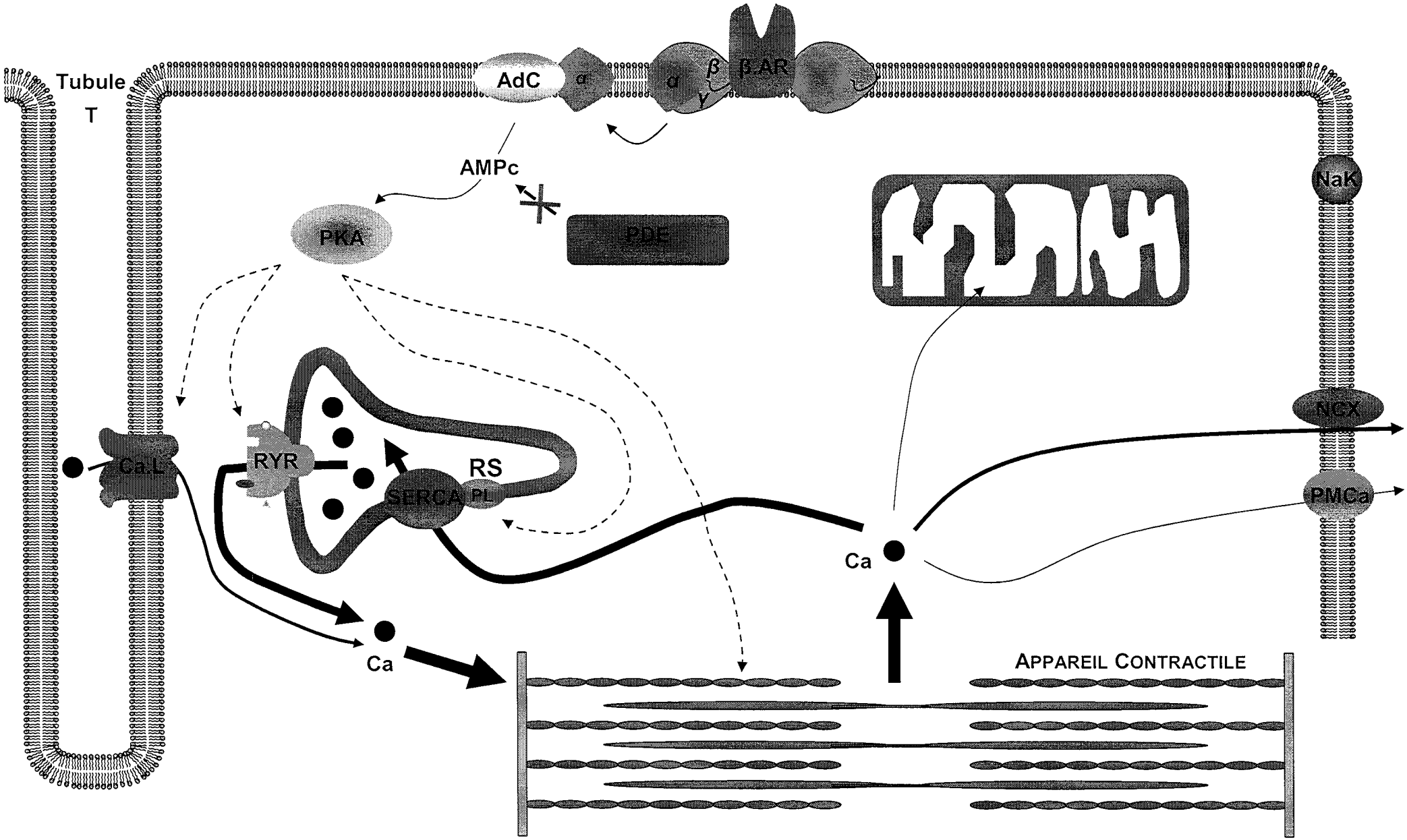


***Figure 1* : Couplage Excitation Contraction Relaxation.** *Lors de la dépolarisation membranaire, le calcium rentre dans la cellule par les canaux calciques lents (Ca.L) et active les récepteurs à la ryanodine (Ryr), libérant les stocks calciques du réticulum sarcoplasmique (RS). Le calcium se fixe sur les myofibrilles pour générer la contraction. La relaxation se produit lorsque le calcium est libéré des myofibrilles. Il est repompé dans le RS par la Ca ATPase (SERCA), régulée par le phospholamban (PL). Le calcium peut également être extrudé par l'échangeur Na/ Ca (NCX)ou la Ca ATPase membranaire (PMCa)*

La quantité de calcium qui entre dans la cellule par cette voie n'est pas suffisante pour déclencher directement la contraction, mais elle entraîne une libération des stocks intracellulaires ("***calcium induced calcium release***", **CICR**) par des canaux de relargage du RS. Le RS est le principal compartiment intracellulaire de **stockage du calcium**. Il est formé d'une partie longitudinale entourant les myofibrilles et de citernes terminales localisées au niveau de la membrane plasmique où elles forment des diades. Les citernes terminales entrent en contact avec les **tubules T**, invaginations de la membrane plasmique, pour former des triades (une citerne terminale de part et d'autre d'un tubule T). Les tubules T représentent 30 à 50% de la surface de la membrane plasmique des cardiomyocytes ventriculaires chez les mammifères. La membrane plasmique comporte également des **cavéoles**, petites invaginations très importantes dans la signalisation cellulaire. Le RS a pour fonction de relarguer le calcium en quantité importante lors de la contraction, principalement via l'ouverture de canaux **RYR** (récepteurs de la ryanodine, surtout RYR2 au niveau cardiaque). Ces canaux, situés dans les triades, en regard des canaux Ca.L, libèrent en permanence des "***sparks***" de calcium, véritables étincelles localisées de calcium. En réponse à l'entrée de calcium par les canaux Ca.L, lors de la propagation du potentiel d'action, il existe une sommation spatiale et temporelle des "*sparks*", équivalent à un relargage massif de calcium par les RYR. C'est le **transitoire calcique**. Les canaux RYR sont soumis à plusieurs molécules régulatrices, en particulier des **kinases**.

La séquestration du calcium à l'intérieur du RS est contrôlée par plusieurs molécules, en particulier la **calséquestrine**.

Le transitoire calcique, issu pour 50 à 95% du CICR selon les espèces, est le signal déclenchant de la contraction. Les protéines contractiles sont représentées sur

la ***figure 2***. Lorsque la concentration de calcium libre dans le cytosol est < à 10^{-7}M, le complexe troponine – tropomyosine masque le site d'interaction de la tête de myosine avec l'actine. Lorsque la concentration de calcium dépasse 10^{-7}M pendant le transitoire calcique, le calcium se fixe à la **troponine C** (TnC) et provoque ainsi un **changement conformationnel** du complexe troponines – tropomyosine tel que le site de fixation de la myosine sur l'actine est démasqué. Les **ponts d'actomyosine** ainsi formés sont les unités génératrice de force, à la base de la **théorie des filaments glissants** : le raccourcissement des sarcomères pendant la contraction est dû au glissement des filaments fins d'actine entre les filaments épais de myosine. Les ponts d'actomyosine oscillent entre 2 états (faiblement ou fortement attachés) en fonction de la fixation de l'**ATP** et de son hydrolyse avec libération de phosphore inorganique. L'hydrolyse de l'ATP par l'ATPase de la tête de myosine permet alors la conversion de l'énergie chimique en travail mécanique. Lorsqu'une nouvelle molécule d'ATP se lie à la tête de myosine, la myosine se dissocie de l'actine, et un nouveau cycle peut démarrer[12].

2.1.2 Mécanismes Régulateurs

Dans les conditions basales, seulement **25%** des unités contractiles sont engagées dans les interactions génératrices de force à chaque battement, impliquant l'existence d'une importante **réserve de ponts** pouvant être utilisée ou recrutée en fonction des besoins.

La force développée lors de la contraction est modulable par la **concentration de calcium libre** dans l'environnement des myofilaments, la **sensibilité des**

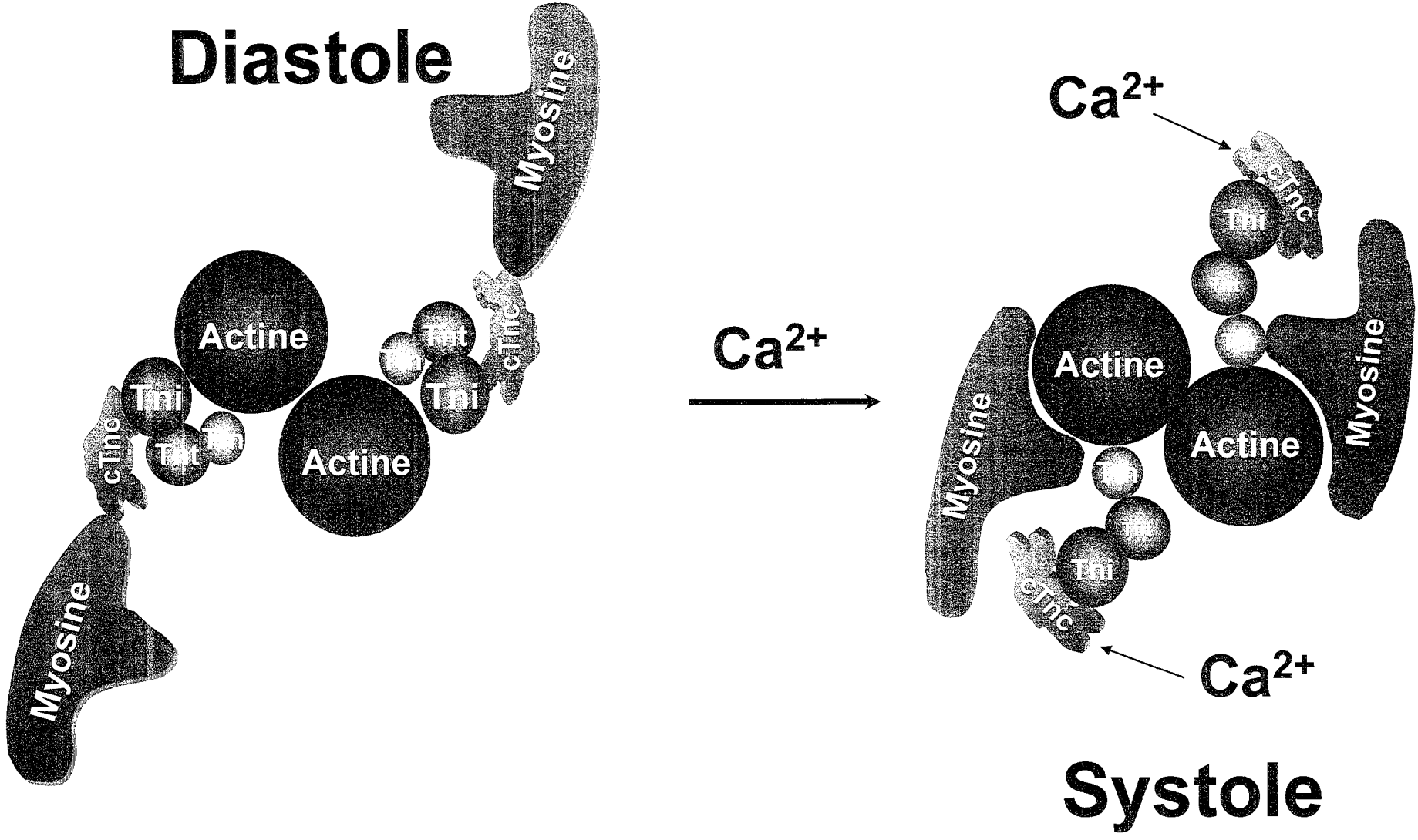


Figure 2 **: Mécanisme de l'appareil contractile.** *En diastole, la tropomyosine et les troponines (I = "inhibant", C = liaison avec le calcium, et T = liaison avec la Tropomyosine) bloquent l'interaction actine – myosine. Le calcium, en se liant à la TnC, entraîne un changement conformationnel du complexe troponines – tropomyosine, permettant les interactions entre actine et myosine*

myofilaments au calcium et la "**coopérativité**" (plus il y a de ponts formés, plus la TnC est affine pour le calcium, plus de ponts se forment)

La régulation de la contraction est :

- ***Intrinsèque***
  - Relation Force – Longueur ou Loi de **Frank – Starling**, et Effet **ANREP**,
  - Relation Force – Fréquence ou effet **Bowditch**,
- ***Extrinsèque***
  - **Neurohormonale**,
  - **Médicamenteuse**,

et principalement médiée par des mécanismes de phosphorylation.

2.1.2.1 Régulation Intrinséque

La loi de Frank – Starling énonce que "dans les limites physiologiques, plus le volume du cœur est grand, plus l'énergie de sa contraction [...] est importante à chaque contraction". Cette **relation tension – longueur** a pu être représentée de plusieurs façons au moyen de **courbes de fonction cardiaque** : relation liant pression ou volume télédiastolique aux valeurs télésystoliques, relation "volume télédiastolique – travail externe du ventricule gauche" (VG), ou encore relation "pressions de remplissage (des cavités droites ou gauches) – débit cardiaque" (Guyton). Un des fondements de la loi de Frank – Starling est ultrastructural et basé sur la théorie du **chevauchement** des myofilaments. Il a pu être montré qu'une longueur des sarcomères d'environ **2,2 µm** permet le meilleur chevauchement actine – myosine, et par conséquent la force de contraction maximale. Les mécanismes

intimes impliqués pour expliquer la courbe tension – longueur sont principalement une augmentation de la **sensibilité des myofilaments au calcium** par le stretch cardiomyocytaire, et une modification de l'espace interfilamentaire.

L'effet **ANREP**, correspond schématiquement à un équivalent tardif, progressif de la loi de Frank – Starling. Cette deuxième phase d'augmentation de la force en fonction de l'étirement serait médié par l'activation de la voie PI3K – Akt – **NO**.

Le phénomène de potentialisation de la contraction par la fréquence est connu sous le nom d'effet **Bowditch**. Il serait médié par une augmentation de la transitoire calcique, dépendante d'une augmentation du flux calcique transsarcolemmal par les canaux Ca.L, proportionnelle à la fréquence de dépolarisation[11]. A l'opposé de la potentialisation de la force par la fréquence, lorsque l'intervalle entre deux contractions est trop court, la force de contraction suivante peut être diminuée. Ceci est dû à une **restitution** incomplète : le temps suffisant pour permettre une contraction complète n'a pas été atteint. La restitution est le mécanisme principal de l'augmentation de force observée par exemple lors de la potentialisation post-extrasystolique. Elle peut être attribuée à plusieurs mécanismes : récupération de l'inactivation des canaux L, temps nécessaire à la recirculation du calcium entre les sites de recaptage et de relargage du RS, et phase réfractaire du CICR[12].

2.1.2.2 Régulation Extrinsèque

La force et la fréquence des contractions cardiaques sont régulées par des neurotransmetteurs et des hormones, au premier rang desquelles figurent les **catécholamines**. La noradrénaline, libérée par les terminaisons nerveuses

cardiaques, et l'adrénaline, issue des surrénales, sont les principales molécules impliquées dans cette régulation extrinsèque.

Brièvement, leur action est médiée par la stimulation de plusieurs types de **récepteurs à 7 domaines transmembranaires** (α-1, α-2, β-1, β-2, et β-3). Ces récepteurs sont couplés à des **protéines G** permettant la transduction intracellulaire du signal. Les récepteurs α-1 sont couplés via une protéine Gq à la phospholipase C, conduisant à la formation d'inositol-tri-phosphate (IP3, favorisant la sortie du calcium du RS) et de diacylglycérol (DAG, activant une protéine kinase C). Les récepteurs α-2, faiblement exprimés dans le cœur, sont couplés à une protéine G inhibitrice (Gi), inhibant l'**adénylate cyclase** (AdC). Les récepteurs β-1, les plus exprimés dans le cœur, sont couplés à une protéine Gs, activant l'adénylate cyclase, catalysant la formation d'**AMPc**, stimulant une protéine kinase A (PKA, ***figure 1***). Les récepteurs β-2 sont associés aux voies de transmission du signal les plus complexes. Il peut en effet interagir soit avec une protéine Gs de la même façon que les récepteurs β-1, soit interagir avec une protéine Gi, inhibant l'AdC, mais capable d'activer une phospholipase A2, libérant de l'acide arachidonique. Ils peuvent également être couplés à des voies indépendantes des protéines G. (***figure 3***)

La régulation β-adrénergique de la contraction s'exerce à tous les niveaux du CECR, par des **mécanismes de phosphorylation** protéiques par les **PKA** et PKC :

- **Activation du courant calcique lent**
- **Activation des RYR**
- **Phosphorylation des Troponines**
- **Phosphorylation du phospholamban**, désinhibant SERCA

Il y a donc **accélération du transitoire calcique**, renforcement de la contraction (**inotropisme** +), et accélération de la relaxation (**lusitropie** +). Le rôle des récepteurs β-3, encore mal connu, serait inotrope négatif.

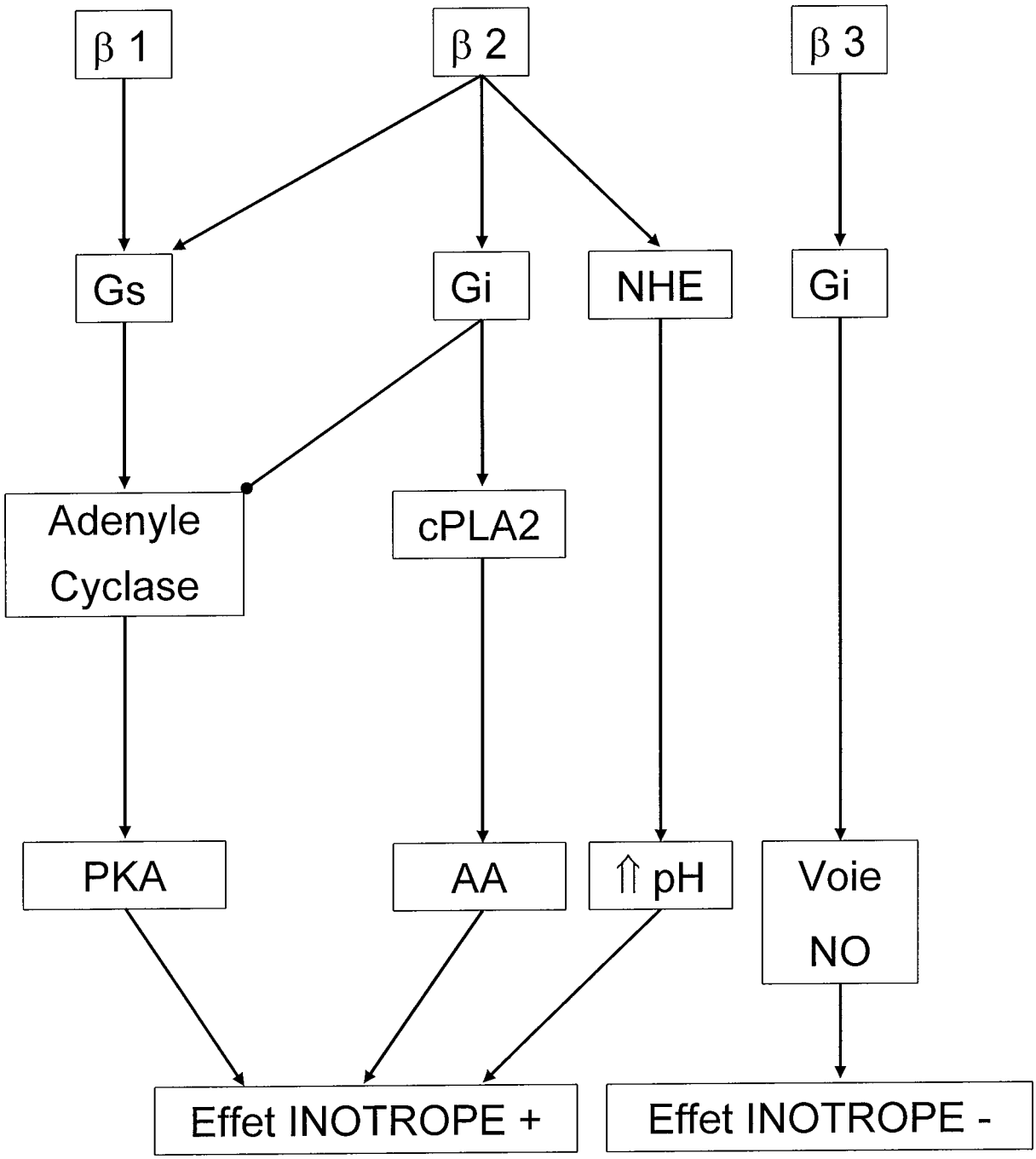
La limitation de la réponse β-adrénergique se fait selon plusieurs mécanismes[13] :

- **Désensibilisation** du récepteur ou découplage de l'AdC, médié par des phénomènes de phosphorylation du récepteur par la PKA, mais surtout par la **β-ARK** (β-adrenoreceptor kinase).
- **Séquestration ou internalisation** des récepteurs, après l'étape précédente. Le récepteur internalisé peut être détruit, ou recyclé après déphosphorylation.
- ***Downregulation***, plus lente, avec diminution du nombre total de récepteurs β-adrénergiques, liée à la destruction après internalisation, ou à une diminution de transcription des ARNm.
- Hydrolyse de l'AMPc par des phosphodiestérases.

Enfin, *in vivo*, des **réflexes** cardiovasculaires, des réflexes respiratoires, l'**interdépendance ventriculaire** et les **interactions cardiorespiratoires** complexifient encore la régulation de la performance cardiaque[11].

2.2 Physiologie de la Relaxation et de la Diastole

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 déterminant dans le remplissage ventriculaire protodiastolique en créant un phénomène d'aspiration du sang contenu dans les oreillettes, permettant


β 1
β 2
β 3
Gs
Gi
NHE
Gi
Adenyle Cyclase
cPLA2
PKA
AA
⇑ pH
Voie NO
Effet INOTROPE +
Effet INOTROPE -

chez le sujet sain environ ¾ du remplissage ventriculaire gauche. Une relaxation rapide et complète est donc un prérequis important pour l'adaptation du débit cardiaque aux changements de charge, de fréquence cardiaque, et aux stimulations inotropes.

2.2.1 Bases Moléculaires

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. Son activité 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 recaptage du calcium.

Pendant la diastole, d'autres pompes permettent l'extrusion du calcium cytosolique :

- Echangeur Sodium – Calcium (**NCX**) sarcolemmal, antiport électrogène transportant 3 ions sodium pour 1 ion calcium, pouvant fonctionner dans les 2 sens selon les conditions intracellulaires.
- Ca ATPase de la membrane plasmique (**PMCa**), au rôle mal connu.
- **Stockage Mitochondrial**

Lorsque la concentration de calcium libre cytosolique diminue, le retour des filaments fins et épais à leur position initiale, associée à une force de restitution exercée par la titine (reliant la myosine à la strie Z), permettent la relaxation.

2.3 Régulation de la Relaxation et de la Diastole (tableau 1)

Dans le muscle entier, deux mécanismes principaux gouvernent la relaxation : la charge et l'inactivation, auxquels on peut ajouter, principalement dans le cœur entier, l'inhomogénéité.

L'inactivation comprend les processus conduisant à la dissociation des ponts d'actomyosine. Elle est principalement déterminée par :

- la diminution du calcium libre cytosolique, et la sensibilité de la TnC au calcium, modulables par des facteurs mécaniques, neurohormonaux ou humoraux (hypoxie, acidose, ...)
- et la concentration en ATP.

La **dépendance à la charge** est quant à elle principalement déterminée par la baisse du calcium cytosolique. Son influence est faible sur un cœur sain, mais devient importante sur un cœur insuffisant.

Les propriétés passives du myocarde déterminent la qualité de la diastole. Celles – ci sont influencées par des facteurs[14] :

- **Pariétaux** = rigidité myocardique : viscosité du tissu myocardique, épaisseur pariétale, fibrose. Ces facteurs sont modulés par les facteurs physicochimiques environnants (acidose, ischémie, hypoxie, température,...)

- **Extrapariétaux** : interactions cœur – poumons, interdépendance ventriculaire dans le sac péricardique.

Dissociation Troponine C - Calcium	**Affinité Troponine C – Calcium**
	Recaptage Calcium par **SERCA**
	Extrusion Calcium par • Exchangeur Sodium –Calcium (**NCX**) • Ca ATPase Sarcolemmale (**PMCa**)
	Recaptage Calcium par **Mitochondrie**
	Tampons du Calcium
Propriétés des Ponts Actine - Myosine	**Nombre** de Ponts et Nombre de Ponts de **Forte Affinité** • Activation • Charge / Longueur
	Détachement des Ponts • Activation • Elasticité • Contenu ATP
	Propriétés Viscoélastiques Myocardique • modulée par température, pH,...
Resynthèse d'ATP	

Tableau 1 : Facteurs déterminant la Relaxation (d'après [15])

3 .RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES : DYSFONCTION MYOCARDIQUE DU CHOC SEPTIQUE

3.1 Modèles Expérimentaux

Dans le but d'identifier les mécanismes impliqués dans l'atteinte cardiaque au cours du sepsis, les investigateurs ont étudiés la fonction ventriculaire en clinique humaine, mais également en développant des **modèles expérimentaux** animaux. L'utilisation de tels modèles, se voulant les plus relevants cliniquement, a l'avantage de permettre l'analyse de larges échantillons, la maîtrise des variables confondantes, des designs expérimentaux variés, à des coûts acceptables[16]. Malheureusement, l'expérience montre une grande variabilité de réponses hémodynamiques en fonction du modèle utilisé. Les petits animaux présentent l'avantage de la facilité de manipulation, permettent des études de survie, et la mise au point de modèles transgéniques pour l'analyse de voies physiopathologiques complexes. Les animaux de plus grande taille (cochons, chiens, voire primates) ont l'intérêt de présenter des réponses inflammatoires et hémodynamiques proches du sepsis humain, mais leur coût est plus élevé[17]. La revue de la littérature expérimentale s'intéressant à la dysfonction myocardique est d'interprétation délicate, en raison de **l'hétérogénéité** des modèles et des protocoles appliqués. Les principales critiques exprimées concernent la capacité de ces modèles à refléter fidèlement les altérations de la fonction cardiaque du patient septique. Le choix du **modèle**, de la **chronologie** des

mesures, et des **méthodes d'évaluation** de la fonction myocardique sont par conséquent des facteurs indépendants de la pertinence des résultats de l'étude[17].

Les différentes techniques d'induction de sepsis à disposition sont

- l'inoculation systémique ou localisée de **bactéries**,
- l'injection de **lipopolysaccharide (LPS)** ou de **cytokines**,
- la réalisation de sepsis intra-abdominal par **ligature-ponction caecale**
- la **culture cellulaire** ou **tissulaire**,

L'inoculation systémique de bactéries peut être pratiquée en bolus ou mieux, par infusion continue. La nécessité d'injection d'inoculum important, le caractère non focalisé de l'infection, et le profil cytokinique associé, peu représentatif des réalités cliniques, en constituent les principales limitations[18]. L'injection localisée intra-péritonéale sous forme de caillots fibrineux, d'un inoculum bactérien de taille maîtrisée, est plus proche du sepsis humain, avec une morbi-mortalité retardée.

L'injection de LPS chez l'homme reproduit les modifications cardiovasculaires du sepsis[19]. Injecté chez l'animal par voie intraveineuse ou intra-péritonéale, le LPS produit des altérations hémodynamiques dose-dépendantes : de faibles doses provoquent une réponse hyperdynamique, alors que de fortes doses provoquent un tableau hypodynamique possiblement létal. Le LPS déclenche une dépression cardiaque rapide chez de nombreuses espèces animales. Il présente l'avantage d'une plus grande stabilité et d'un stockage facile. L'injection de cytokines, en particulier le *tumor necrosis factor-α (TNF-α)* est une alternative utilisée par de nombreux auteurs.

La ligature-ponction caecale (CLP) est un modèle développé depuis une vingtaine d'années, principalement chez le rongeur[20]. La péritonite stercorale

engendrée entraîne une contamination bactérienne dont la taille de l'inoculum est difficilement contrôlable. Toutefois, la standardisation des tailles de ligature et d'aiguille de ponction permet l'obtention d'une mortalité prédictible et proche du sepsis humain par rupture d'organe creux. Ainsi, les courbes de survie de souris de 6 à 16 semaines est corrélée à celle de patients de 10 à 17 ans[17]. La réponse cytokinique, également proche de celle des patients, et la simplicité de cette technique sont ses autres avantages principaux.

La culture cellulaire ou tissulaire, en l'occurrence de cardiomyocytes, permet l'évaluation des effets de l'exposition à des agents spécifiques. L'induction de réponses inflammatoires est réalisée par incubation avec des médiateurs inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6..., LPS) ou du plasma de sujets septiques. Il peut s'agir également de prélèvements cellulaires ou tissulaires provenant de sujets septiques.

3.2 Anomalies de la Fonction Systolique

La compréhension des altérations myocardiques survenant au cours du choc septique a évolué en plusieurs phases depuis une quarantaine d'années, au gré du développement de nouveaux outils d'investigation.

Initialement, dans **l'ère "pré - Cathéter Artériel Pulmonaire (CAP)"**, deux profils hémodynamiques principaux étaient décrits dans la littérature : le "choc chaud", précoce, vasoplégique et associé à un état hyperkinétique, et le "choc froid", tardif voire *pre-mortem*, supposé associé à un bas débit cardiaque, et accompagné de marbrures périphériques[21]. Cette réponse biphasique était bien décrite dès 1965 par Clowes et al. puis Weil et al.[22, 23], et l'idée d'une dépression cardiaque lors du

choc septique étaient ensuite supportée par de nombreuses descriptions cliniques[23-25] et précliniques, sans toutefois pouvoir réellement discerner précharge insuffisante et dépression contractile autonome. Bien que l'outil principal d'évaluation de la volémie utilisé était la mesure de la pression veineuse centrale (PVC), aujourd'hui reconnue comme étant un reflet très imparfait de la précharge ventriculaire gauche chez le patient de réanimation, plusieurs études laissaient entrevoir le fait que la volémie était un déterminant crucial du débit cardiaque et du pronostic des patients septiques[26], suggérant que l'expansion volémique serait le traitement approprié en cas de bas débit circulatoire et de PVC basse à la phase initiale du choc septique.

Le développement du **CAP** permit d'obtenir une évaluation un peu plus précise de la précharge ventriculaire gauche par la mesure de la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO). De nombreuses études expérimentales et cliniques montrèrent alors qu'un état hypodynamique initial pouvait être modifié par une expansion volémique agressive en un état hyperdynamique avec vasoplégie et débit cardiaque élevé[27]. Les manifestations de la dépression myocardique septique purent alors être examinées sous l'angle d'une **diminution de la réponse ventriculaire gauche à l'expansion volémique**. Ainsi, Weisel et al, puis Rackow et al montrèrent une diminution de l'amélioration du travail systolique ventriculaire gauche indexé (ITSVG) en réponse à une augmentation de PAPO obtenue par remplissage vasculaire. Toutefois, l'absence de groupes contrôles de patients non septiques dans ces études, et l'impossibilité de différencier la responsabilité d'une altération de contractilité et d'une altération de compliance dans cette déviation vers le bas et la droite des courbes de fonction cardiaque, entravaient les résultats de ces études[21].

La dernière phase d'identification de l'atteinte cardiaque au cours du choc septique vint de la mise au point de techniques d'imagerie plus précises avec d'abord

la **scintigraphie** des cavités cardiaques aux globules rouges marqués, puis dans un second temps **l'échocardiographie** – doppler transthoracique (ETT) mais surtout transoesophagienne (ETO), et également de modèles animaux plus fidèles des manifestations humaines. Ce n'est ainsi qu'à partir des années quatre-vingt que l'on pu identifier une atteinte myocardique propre et expliquer un bas débit cardiaque non seulement par une insuffisance de précharge mais aussi par une véritable dépression de la contractilité myocardique. L'étude clinique princeps objectivant l'hypocontractilité ventriculaire gauche est celle de **Parker** en 1984[28]. 20 patients en état de choc septique sous dopamine ± noradrénaline furent suivis pendant 10 jours par scintigraphie des cavités cardiaques et monitorage par CAP. En dépit du maintien des pressions de remplissage gauches entre 12 et 15 mmHg par remplissage vasculaire, et un index cardiaque élevé (> à 3,5l/min/m^2), 50% des patients présentaient une dysfonction systolique initiale sévère manifestée par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < à 40%. Les autres points marquants de cette étude étaient :

- Le caractère **pronostic** de cette baisse de FEVG, 10 des 13 survivants ayant une FEVG < 40%, alors que les 7 non survivants possédaient une FEVG initiale normale > 50%.
- Le maintien d'un index cardiaque élevé chez les survivants grâce à une augmentation du volume télédiastolique ventriculaire gauche indexé (VTDVGI), calculé à partir de la FEVG isotopique et du volume d'éjection systolique obtenu par thermodilution. Cette **dilatation ventriculaire**, également pronostique, sera rediscutée dans le chapitre suivant.

- Le caractère **temporel** : l'altération de FEVG et VTDVGI durait 3 à 4 jours, pour progressivement se normaliser chez les survivants entre le 7ème et le 10ème jour.

Utilisant la même association isotopes – CAP, l'équipe de Parker et Parrillo retrouvait des résultats similaires dans plusieurs travaux précliniques sur un modèle de chien rendu septique par inoculation bactérienne (bacilles gram négatif ou staphylocoques) ou injection de TNF-α[29-32]. De même, Ognibene et al purent également montrer une diminution de la réponse ventriculaire au remplissage sous la forme d'une déviation vers le bas et la droite de la courbe de performance cardiaque reliant VTDVGI et ITSVG dans un groupe de patients en choc septique, par rapport à des groupes contrôles sains ou de patients en sepsis sans choc[33]. L'augmentation de VTDVGI étant dans cette étude corrélée à l'augmentation de PAPO, la dépression de la performance cardiaque semblait plutôt liée à une dépression contractile qu'à une altération de la compliance ventriculaire[21].

Les techniques d'**échocardiographie** ont permis de caractériser avec plus de précision la dysfonction systolique du VG. L'équipe de Jardin et Vieillard-Baron a ainsi pu confirmer par ETT puis ETO l'existence d'une diminution significative de FEVG dans quatre études regroupant au total 183 patients[34-37]. Ils notaient un état hyperkinétique (IC > 3 $l.min^{-1}.m^2$) chez 65% des patients, et un état hypokinétique (IC < 3 $l.min^{-1}.m^2$) chez 35% des patients à l'admission. Ce profil hémodynamique hypokinétique était constamment associé avec une hypokinésie ventriculaire marquée, caractérisée par une FEVG de 38 ± 17%. Comme dans les travaux de Parker, la FEVG se normalise chez les patients qui vont survivre. Pour Jardin, la réduction de FEVG pourrait représenter un mécanisme d'adaptation, la baisse du

débit cardiaque associée permettant de limiter la fuite liquidienne dans un compartiment vasculaire perméabilisé lors du sepsis[36].

Outre une approche hémodynamique, invasives ou non, l'évaluation de la dysfonction myocardique du choc septique pourrait bénéficier du dosage de **marqueurs biologiques sériques**. Une élévation des taux sériques de **Tni/c**, marqueur très spécifique des lésions cardiomyocytaires, a pu être mise en évidence chez plus de la moitié des patients en choc septique [38, 39]. Bien que l'augmentation de ce marqueur soit corrélée à la dysfonction ventriculaire gauche et à la mortalité, celle-ci est en règle modérée et les constatations électrocardiographiques voire autopsiques révèlent rarement l'existence d'une ischémie myocardique globale. La place de l'ischémie myocardique sera rediscutée plus tard. Plus récemment, une élévation des taux plasmatiques de **NT-proBNP** a pu être montrée dans le choc septique. Cette pro-hormone, produite par les cardiomyocytes en réponse au stress pariétal, est utile dans l'évaluation diagnostique et pronostique de l'insuffisance cardiaque systolique et diastolique. Chez 39 patients en choc septique, l'équipe de Papazian a récemment montré que l'élévation de ce marqueur, maximale 24 à 36 heures après le début du choc, était corrélée négativement à l'ITSVG et était un facteur prédictif indépendant de mortalité[40].

Les principales études cliniques concernant la fonction ventriculaire lors du choc septique sont résumées dans le ***tableau 2.***

Etude	*Méthodes*	*Patients*	*PAPO (mmHg)*	*Index Cardiaque ($l.min^{-1}m^{-2}$)*	*FEVG (%)*	*VTDVG ($ml.m^{-2}$)*
Parker (1984)	I + TD	S = 13 NS = 7	13,7 ± 1,6 10,6 ± 1,5	4,1 ± 0,4 5,4 ± 0,7	32 ± 4 55 ± 5	156 ± 29 81 ± 9
Parker (1989)	I + R	S = 33 NS = 21	11,7 ± 0,8 12,8 ± 1,0	4,4 ± 0,3 5,4 ± 0,4	40 ± 3 47 ± 4	124 ± 8 99 ± 9
Ellrodt (1985)	I + R	35 patients dont 15 cardiopathes	16 ± 6	3,2 ± 1,2	44 ± 15	84 ± 50
Schneider (1988)	I + R	18	10,0 ± 0,9 13,6 ± 0,9 après R	5,4 ± 0,4 5,9 ± 0,5	53 ± 3 53 ± 3	95 ± 5,8 107 ± 6,8
Jardin (1994)	E + TD	32	13 ± 3	4,4, ± 1,6	50 ± 17	66 ± 18
Jardin (1999)	E	S = 34 NS = 56			42 ± 11 46 ± 16	80 ± 21 62 ± 15
Tavernier (1998)	E + TD + R	15	9 ± 4 15 ± 3 après R	3,7 ± 1,1 4,9 ± 1,6		74 ± 33 106 ± 36

Tableau 2 *: Fonction Ventriculaire Gauche dans le choc septique chez l'homme.*

3.3 Anomalies de la Fonction Diastolique

La dysfonction diastolique ventriculaire est considérée comme le signe le plus précoce dans l'insuffisance ventriculaire gauche qu'elle qu'en soit la cause. Toutefois, dans le cadre du sepsis, la teneur de celle-ci n'est pas clairement définie dans la littérature.

3.3.1 Dilatation Ventriculaire et Compliance

Historiquement, l'étude de Parker en 1984 citée plus haut montrait l'existence d'une **importante dilatation ventriculaire gauche**, matérialisée par une augmentation majeure du VTDVGI (calculé à partir des données de scintigraphie et de thermodilution) chez les survivants par rapport aux non survivants (jusqu'à 100%, 159 ± 29 ml/m^2 vs 81 ± 12 ml/m^2). Cette dilatation permettait, alors que la FEVG était altérée, le maintien constant d'un volume d'éjection systolique (VES) et par conséquent le maintien voire l'augmentation du débit cardiaque (DC). A pressions de remplissage ventriculaires gauches égales, elle signait une **augmentation de la compliance** du VG, et était considérée comme une **réserve de précharge**, mécanisme compensateur de la dépression contractile selon la loi de Frank-Starling. La capacité du patient à majorer son VTDVGI était signe de pronostic favorable, et l'absence de dilatation et de majoration de la compliance chez les non survivants était pressentie comme étant en relation avec une vasoplégie intense et péjorative[28]. Cette observation fut confirmée expérimentalement par le même groupe[30-32], ainsi que par d'autres équipes[41]. Cette dilatation ventriculaire a donné lieu à de **nombreuses controverses**. C'est d'abord Schneider et al., dans une étude clinique

chez 18 patients septiques, à l'aide des mêmes outils diagnostiques, qui a pu montrer que l'expansion volémique n'entraînait une majoration de VTDVGI que de seulement 17%, bien loin des 100% retrouvés par Parker[42]. C'est ensuite principalement le groupe de Jardin, au travers des **études échocardiographiques** citées précédemment qui remis vigoureusement en cause l'existence de cette dilatation ventriculaire. Les mesures échocardiographiques, et par conséquent directes, réalisées par eux ne retrouvent pas cette dilatation ventriculaire, que cela soit par voie transthoracique (pouvant sous-estimer les mesures de volume) ou par voie transoesophagienne plus précise. Ainsi, 3 études ETT successives portant sur 21, 90, et 32 patients en choc septique, la valeur moyenne du VTDVGI était respectivement de 73 ± 20 cm^3/m^2, 69 ± 24 cm^3/m^2, et 66 ± 18 cm^3/m^2, non différentes des mesures de référence sur un large éventail de patients sains. Par contre, les patients non survivants présentaient un VTDVG significativement plus faible que les patients survivants, traduisant un défaut persistant de précharge ventriculaire malgré le remplissage[34-36]. De même par voie transoesophagienne chez 40 patients septiques réanimés selon des objectifs de PVC et de variations respiratoires de la PA, VTDVG et Surface Télédiastolique Ventriculaire Gauche (STDVG) n'étaient pas non plus significativement différents de mesures chez le sujet sain[37]. Pour Jardin, les résultats de Parker concernant cette dilatation ventriculaire sont critiquables tant d'un point de vue **physiologique** que **méthodologique**. Sur le plan physiologique en effet, l'action restrictive du **péricarde** est incompatible avec une dilatation aigue majeure ventriculaire gauche voire biventriculaire. Sur le plan méthodologique, ces résultats reposent sur une **mesure indirecte** combinant la mesure du DC et du VES par thermodilution et de la FEVG par méthodes scintigraphique. Le VTDVG est alors calculé et non mesuré (VTDVG = VES/ FE).

Des erreurs multifactorielles portant sur la mesure du débit cardiaque et inhérentes à la méthode de thermodilution chez des patients choqués et ventilés mécaniquement pourraient conduire à une surestimation du débit cardiaque et par là à une surestimation franche du VTDVG[37]. De même, Poelaert[43] et Tavernier[44] ne retrouvent pas non plus de dilatation significative du VG. Si, dans l'étude de Tavernier portant sur 15 patients en choc septique, l'expansion volémique a permis d'augmenter la STDVG mesurée par ETO d'environ 30%, de 9,6 ± 3.6 à 12,8 ± 3.7 cm^2/m^2, la STDVG finale après remplissage ne diffère pas des valeurs admises comme normales dans la littérature. L'augmentation concomitante de PAPO après remplissage de 9 ± 4 à 15 ± 3 mmHg permet difficilement de conclure à une modification de compliance ventriculaire gauche[44].

Les études expérimentales chez l'animal montrent également des résultats contradictoires sur l'évolution de la compliance ventriculaire gauche au cours du choc septique. En effet, si l'équipe de Parrillo confirme expérimentalement chez le chien l'amélioration de compliance découverte chez l'homme[30-32], d'autres groupes ne retrouvent pas cette amélioration de fonction diastolique, sur différents modèles. En effet, **Stahl** et al, dans une étude *in vivo* sur un modèle de chien endotoxémique chroniquement implanté, avec évaluation des volumes ventriculaires par sonomicrométrie (et par conséquent une péricardotomie), montre certes une dilatation ventriculaire gauche, mais celle-ci est associée à une altération de la compliance ventriculaire matérialisée par une déviation en haut et à gauche de la courbe de compliance diastolique. L'analyse histologique myocardique montre un œdème cellulaire et des ruptures des myofibrilles dans les deux groupes d'animaux, mais plus prononcé chez les animaux septiques[45]. Dans un modèle de cœur isolé de rat rendu septique par injection intra-péritonéale de bactéries, **Farias** retrouve

également une déviation vers le haut et la gauche de la courbe de compliance diastolique ventriculaire gauche, s'aggravant avec la durée d'évolution du sepsis[46].

3.3.2 Relaxation Ventriculaire

A notre connaissance, aucune étude expérimentale ne s'est spécifiquement intéressée à l'évolution de la relaxation au cours de la dysfonction myocardique liée au sepsis. Les données les plus couramment disponibles sont par conséquent fragmentaires, et constituées principalement par des relevés hémodynamiques de pression intraventriculaire *in vivo*, ou le plus souvent ***ex vivo*** sur des cœurs isolés-perfusés. La majorité des études *ex vivo* montre une altération des paramètres de relaxation lors du sepsis, le plus souvent représenté par la mesure de **dP/dtmin** (ou –dP/dtmax)[47-51]. Peu d'études mentionnent l'évolution de ***tau***, reconnu comme paramètre de relaxation plus fidèle que dP/dtMIN, même si cet indice dépend également des conditions de charge. *In vivo*, sur un modèle de lapin endotoxémique aigu, à thorax et péricarde ouvert, Hung et al montrent que l'altération de la relaxation mesurée par dP/dt MIN et tau, survient temporellement à la phase préterminale du sepsis, après la survenue de la dysfonction systolique[52]. Il semble toutefois qu'il existe là encore des variations interespèces en ce qui concerne la détérioration de la relaxation. Ainsi, Aghajani, sur un modèle de sepsis aigu chez le cochon, ne retrouve pas de modification des intervalles de temps diastolique[53, 54]

Chez l'homme, en utilisant l'analyse du flux transmitral et du flux veineux pulmonaire obtenus grâce à **l'échocardiographie – doppler**, Jafri et al ont pu démontrer une diminution de la vélocité du remplissage ventriculaire et une plus grande dépendance du remplissage ventriculaire à la systole auriculaire, tant chez

les patients en choc septique que chez les patients en sepsis sans choc par rapport à un groupe contrôle[55]. En ETO, Poelaert et al. ont pu retrouver l'existence d'un **continuum d'altération de la fonction ventriculaire gauche**, allant de l'atteinte diastolique isolée à une atteinte systolo-diastolique globale[43]. Ceci fut confirmé par Munt qui montra lui aussi des anomalies des paramètres échographiques de relaxation sur un groupe de patients en sepsis sévère, ces anomalies revêtant par ailleurs un caractère **pronostic**[56].

En résumé, le débat reste ouvert. L'interprétation des résultats concernant l'altération de la relaxation doit tenir compte du fait que les paramètres utilisés sont dépendants des conditions de charge et de la fréquence cardiaque, pouvant varier rapidement lors du choc septique. En ce qui concerne la diastole, il semble bien que contrairement à la notion ayant prévalu pendant de nombreuses années, il n'existe pas d'adaptation ou de réserve de précharge ventriculaire gauche lors du choc septique. La difficulté réside en la standardisation de la réanimation volémique et catécholaminergique différente d'une équipe à l'autre et qui ne peut qu'influencer les résultats des études cliniques, mais surtout dans l'utilisation de méthodes de mesure fiables des pressions et plus encore des volumes ventriculaires, seules garantes de raisonnements sûrs concernant les propriétés diastoliques ventriculaires.

3.4 Ventricule Droit et Choc Septique

Contrairement au ventricule gauche, le ventricule droit au cours du choc septique est fréquemment confronté à une **élévation de postcharge**, liée à une majoration des **résistances** vasculaires pulmonaires (souvent en rapport avec une

atteinte pulmonaire aigue hypoxémiante), ou à une augmentation **d'impédance** de sortie du VD liée aux effets de la ventilation mécanique. Par conséquent, bien que le débit du VD soit forcément identique à celui du VG (sauf shunt anatomique cardio-pulmonaire), il ne peut être inféré que ses modifications seront parallèles à celles touchant le ventricule gauche[21]. L'augmentation de Pression Artérielle Pulmonaire (PAP), peut de plus, dans le contexte d'hypotension artérielle systémique, entraîner une hypoperfusion coronaire du VD, majorant encore les éventuels effets propres du sepsis sur sa contractilité[57]. Quelques études cliniques se sont donc spécifiquement intéressées à l'examen de la fonction ventriculaire droite dans le sepsis. Plusieurs d'entre elles ont pu mettre en évidence une **dysfonction systolique du VD** illustrée par une baisse de la FEVD et une dilatation ventriculaire droite[42, 58-60]. Ainsi, Kimchi et al étudièrent par méthode isotopique et CAP la FEVD chez 25 patients en choc septique. 52% présentaient une FEVD < 38%, et il n'était pas noté de corrélation entre FEVD et PAP, suggérant que l'effet augmentation de postcharge n'était pas nécessaire à la survenue de la dysfonction systolique droite[58]. De même, Dhainaut et al, étudièrent par CAP à thermistance rapide la FEVD chez 23 patients. La FEVD des patients septiques était significativement plus basse que celle d'un groupe contrôle, et significativement plus basse à quarante huit heures chez les patients septiques non survivants par rapport aux survivants. Il existait par ailleurs une augmentation de VTDVD de 38%, semblable chez les survivants et les non survivants. La FEVD à 48 heures n'était pas non plus corrélée à la PAP. Il existe peu de données échocardiographiques concernant la dysfonction ventriculaire droite, principalement en raison de la complexité de configuration du VD dans l'espace. Dans une étude précédemment citée, Vieillard-Baron retrouve par ETO une élévation modérée de STDVD chez environ 1/3 des patients en choc septique, le plus souvent

parallèle à une augmentation de la PAP. Cette dilatation du VD ne semblait pas retentir sur les performances du VG[37].

La fonction diastolique ventriculaire droite semble également altérée lors du choc septique. Ainsi, Kimchi et al, notaient dans leur étude précédemment citée l'absence de corrélation entre PVC et VTDVD[58]. De manière similaire, Schneider et al chez 18 patients étudiés là encore par association isotopes – CAP, ont pu identifier un sous-groupe de patients qui n'augmentaient pas leur VTDVD malgré une augmentation de PVC en réponse au remplissage. Ceci suggère donc une diminution de compliance ventriculaire droite[42].

En résumé, malgré des différences importantes entre les 2 ventricules en terme de structure, fonction et conditions de charge, il semble bien qu'une dysfonction ventriculaire droite autonome soit étroitement parallèle à la dysfonction ventriculaire gauche. Si l'existence d'une dilatation ventriculaire gauche ne semble pas se confirmer, la dilatation ventriculaire droite serait un mécanisme adaptatif, expliqué aisément au moins par une élévation de postcharge, mais dépendant toutefois de l'importance de l'expansion volémique initiale. Le choc septique est par conséquent fréquemment associé à une dysfonction biventriculaire, régressant en 7 à 10 jours chez les patients qui survivent.

3.5 Caractère Pronostic des Anomalies Cardiovasculaires

Les études initiales (dans lesquelles le débit cardiaque n'était pas optimisé par le remplissage vasculaire) s'intéressant à la dysfonction hémodynamique lors du

choc septique montraient qu'un débit cardiaque bas ou diminuant était un signe invariable de mauvais pronostic[22, 25].

Dans la description de Parker et al, un déterminant hémodynamique majeur du pronostic des patients en état de choc septique était la capacité ou non à présenter un **dilatation du ventricule** en réponse au remplissage. Cette dilatation, constituant une réserve de précharge, permettait un maintien du débit cardiaque malgré l'hypocontractilité du VG. Ainsi, les patients capables de dilater leur VG présentaient un meilleur pronostic vital, malgré une FEVG parfois sévèrement altérée[28]. Malgré des divergences de vue concernant la dilatation (bi)ventriculaire lors du sepsis, Jardin confirme **l'absence de caractère péjoratif d'une FEVG** basse à la phase initiale du choc septique. Au contraire, il semble même que l'existence d'une **FEVG** altérée soit plutôt de bon pronostic[36]. Ceci serait le reflet d'une moindre vasoplégie et par conséquent d'une moindre gravité de la défaillance vasculaire. En accord avec cela, des auteurs retrouvaient dès les années 80 un caractère péjoratif aux **tableaux hyperdynamiques extrêmes** et à l'intense vasoplégie[61]. Ces données étaient plus récemment confirmées par les études échocardiographiques de Jardin et Vieillard-Baron. Ainsi, à partir de mesures ETO, Vieillard-Baron montrait que dans un sous-groupe de patients présentant un état hyperkinétique associé à une **FEVG supranormal**e (67± 7%), la mortalité était de 100%. La persistance d'un déficit de précharge ventriculaire gauche malgré remplissage, matérialisée par une baisse persistante de **VTDVG**, et expliquée par l'intensité de la vasoplégie et de la fuite capillaire, était également retrouvée comme facteur de mauvais pronostic[37].

En résumé, des états hyperdynamiques intenses, ou à l'inverse des formes "cardiogéniques" intenses de choc septique, semblent refléter un mauvais pronostic.

Les **anomalies de la fonction diastolique** semblent de même revêtir un caractère pronostic. Ainsi, dans une étude échocardiographique sur 24 patients en sepsis sévère, Munt et al montrent que l'altération des paramètres de remplissage du VG est plus marquée chez les non survivants, et que le temps de **relaxation** est un paramètre indépendant de mortalité[56].

La valeur des paramètres de performance du **VD** dans la prédiction de la mortalité est moins claire. Si la persistance d'une altération de la fonction systolique du VD semble corrélée à un mauvais pronostic, le caractère pronostic d'une anomalie de la FEVD à la phase initiale est débattue[62].

Enfin, Vallet et al et Rhodes et al ont pu mettre en évidence le caractère péjoratif de la non réponse à une **perfusion test de dobutamine**[63, 64].

3.6 Mécanismes de la Dysfonction Myocardique Septique

Les mécanismes physiopathologiques intimes impliqués dans la dysfonction myocardique septique sont encore incomplètement élucidés. On peut toutefois distinguer des processus :

- **EXTRINSEQUES** aux cardiomyocytes, classiquement plasmatiques et endothéliaux, aux effets précoces.
- **INTRINSEQUES** aux cardiomyocytes, aux effets plus tardifs mais durables.

3.6.1 Mécanismes Extrinsèques : les facteurs déclenchants

De nombreux arguments expérimentaux plaident pour la participation de **facteurs circulants** et de **cytokines** dans la constitution de la dysfonction myocardique induite par le sepsis[65]. Ainsi, dès 1970, il est montré que le plasma d'animaux endotoxémiques entraîne une diminution des performances contractiles d'un tissu cardiaque normal *in vitro*[66]. De même, en 1985, l'équipe de Parrillo montre un effet semblable du plasma de patients septiques sur des cardiomyocytes de rat, avec une diminution des vélocités de raccourcissement corrélée à la sévérité de la dysfonction systolique du patient[67]. Dans les deux cas, cet effet inotrope négatif était supposé médié par un peptide thermolabile, hydrosoluble, et de faible poids moléculaire baptisé le *"myocardial depressant factor"* (**MDF**). Il est désormais admis que cette activité MDF est probablement liée à l'action conjuguée de plusieurs substances circulantes.

3.6.1.1 Rôle de l'Endotoxine

L'endotoxine (EDX), constituant de la membrane des bactéries à Gram négatif (BGN), peut à elle seule mimer l'ensemble des manifestations cardiovasculaires du choc septique, sans toutefois être indispensable à la genèse de la dysfonction myocardique septique. Si l'endotoxinémie peut être dosée chez 43% des patients d'une série observationnelle de choc septique[68], sa présence n'est **pas nécessaire** à la survenue d'un état de choc septique. Son injection à des volontaires sains permet de reproduire un profil hémodynamique typique de choc septique dans un délai de 3 à 5h[19]. Il était par conséquent classiquement admis, au vu de leur délai d'apparition,

que ces anomalies ne résultent pas de l'effet instantané direct de l'endotoxine elle-même (à moins qu'elle ne soit en quantité extrêmement importante)[69], mais plutôt d'un effet indirect via l'apparition secondaire de **cytokines inflammatoires**. Néanmoins, la possibilité d'une action directe du LPS sur le myocarde est relancée par une série d'études récentes montrant la présence à la surface des cardiomyocytes, de récepteurs Toll (en particulier **TLR-4** et **TLR-2** , considérés comme les récepteurs permettant la reconnaissance du LPS et du Staphylocoque Aureus, respectivement)[70]. Sur un modèle de souris transgénique déficiente en TLR-4, il a ainsi pu être montré que l'injection d'endotoxine entraînait une expression moindre et retardée des ARNm et des protéines de TNF, d'IL-1β et de NOS2 dans le cœur par rapport à des souris contrôles[71], et que ceci se traduisait par une dysfonction contractile moindre[72]. Des résultats similaires sont retrouvés avec des animaux déficients en TLR-2[73].

3.6.1.2 Rôle des Cytokines Circulantes

Malgré ces observations, il reste toutefois bien admis que la grande majorité des effets de l'endotoxine sur le myocarde passe par l'action des cytokines, sécrétées par les cellules de l'inflammation en réponse à l'agression infectieuse et à la libération d'endotoxine. Granton et al ont ainsi pu montrer que la perfusion de sang de lapins septiques à des cœurs isolés-perfusés sur appareil de Langendorff entraînait une altération de la fonction contractile, et que cette altération était prévenue par la filtration des leucocytes du sang septique lors de la perfusion[74].

De nombreux modèles expérimentaux *in vivo* ou *ex vivo*, mais également des études cliniques ont pu montrer l'implication de diverses cytokines circulantes dans la

génération de la dysfonction myocardique septique. En pratique, l'activité "*MDF*" serait liée aux **effets conjugués** de plusieurs d'entre elles, dont les deux principales sont le TNF-α, et l'interleukine-1β (IL-1β). *In vitro*, les cytokines peuvent, de manière directe et rapide (quelques secondes) provoquer une baisse de la contractilité de cardiomyocytes isolés en modifiant **l'homéostasie calcique** par activation de la voie de la **sphingosine**. Il a en effet été montré que le TNF-α peut, *via* l'activation d'une sphingomyélinase, générer la synthèse de sphingosine, à l'origine d'une altération du fonctionnement du réticulum sarcoplasmique[75] et/ou d'une inhibition du courant calcique transsarcolemmique[76]. Toutefois, comme pour l'endotoxine, l'histoire naturelle de la dysfonction myocardique suggère que le rôle de ces cytokines n'est pas uniquement direct et instantané. La **demi-vie courte** de ces facteurs circulants, dont les concentrations plasmatiques diminuent rapidement après le début du sepsis alors que la myocardiopathie continue d'évoluer *in vivo*, mais surtout la persistance *ex vivo* d'anomalies de la contractilité de tissu myocardique isolé d'animaux septiques, rendent compte de l'existence d'anomalies intramyocytaires durables initiées par les cytokines, après fixation sur des récepteurs membranaires et activation de voies de signalisation cellulaires, à l'origine de modifications de synthèse protéique d'origine génomique[5, 77].

Ainsi, les cytokines inflammatoires sont capables d'activer des facteurs transcriptionnels, comme le **NF-κB**, ou des voies complexes impliquant des MAPKinases. Dans le cardiomyocyte, l'activation de NF-κB induit notamment l'expression de **NO-Synthase Inductible (NOS-2)**, à l'origine d'une surproduction de **monoxyde d'azote (NO)** ayant pu être impliquée dans la baisse de contractilité induite par le TNF-α dans plusieurs modèles expérimentaux[78, 79].

Les cytokines impliquées dans la genèse des manifestations hémodynamiques du choc septique semblent agir de manière **synergique**. Kumar et al ont ainsi pu montrer que la concentration de cytokines requise pour déprimer la contractilité de cardiomyocytes de rat était 50 à 100 fois moindre quand le TNF- et l'IL-1β étaient associés que quand ils étaient appliqués de manière indépendante[78].

Enfin, des arguments indirects apportés par les résultats d'études sur l'application des **molécules anti-cytokines**, ou encore sur certains résultats expérimentaux obtenus avec **l'hémofiltration** confirment le rôle de ces facteurs circulants[77].

3.6.1.3 Rôle des Facteurs Paracrines et de l'Endothélium

Si les cytokines exercent indéniablement une partie de leurs effets par voie systémique, leur action est avant tout locale, selon des modes **para- voire autocrines** et les cardiomyocytes peuvent être sensibles à des facteurs sécrétés par les cellules environnantes, comme les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, mais aussi les autres cardiomyocytes.

Il a ainsi pu être démontré que l'injection d'endotoxine pouvait être à l'origine de l'expression de TNF-α dans les cardiomyocytes, les cellules endothéliales et musculaires lisses cardiaques[80], et que la surexpression d'iKB permettait la réduction d'expression de TNF-α, et prévenait la dysfonction contractile, suggérant le rôle de l'activation de NFKB dans la signalisation intracellulaire de ces phénomènes[81].

A l'image du rôle des cellules endothéliales vasculaires modulant le tonus des vaisseaux périphériques, le rôle important de **l'endothélium coronaire et endocardique** dans la régulation de la fonction cardiaque, bien connu en

physiologie, est également pressenti dans le cadre de la dysfonction myocardique liée au sepsis. L'endothélium est en effet capable de synthétiser de nombreuses molécules comme le NO, les prostaglandines, l'endothéline,..., capables d'agir sur le cardiomyocyte[82, 83]. Au cours du choc septique, Mebazaa et al ont pu montrer que l'endothélium des artères coronaires et de l'endocarde était précocement activé et qu'il participait à la dégradation des performances myocardiques, notamment par la voie des prostaglandines et celle de l'endothéline-1[10]. De même, et parallèlement aux événements touchant les parois vasculaires lors du choc septique, les travaux de Balligand et Longrois ont permis de mettre en évidence l'existence d'une activation précoce de l'endothélium de la microcirculation coronaire et l'expression dans celui-ci de NOS2[84, 85]. A l'inverse, les cardiomyocytes sont capables de réguler l'expression endothéliale de la NOS2 en libérant du TGF-β, en réponse à l'activation de la NOS2, ce qui limiterait son activation[85].

En plus de l'action des cytokines et de la voie du NO, d'autres molécules peuvent jouer un rôle dans la dysfonction myocardique septique, comme la **cyclooxygénase-2**, à l'origine de dérivés de l'acide arachidonique. Toutefois, l'utilisation d'inhibiteurs, incluant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, donne des résultats divergents chez l'animal, et inconsistants chez l'homme[86].

En résumé, si les facteurs circulants peuvent entraîner de façon transitoire une hypocontractilité, l'action conjuguée des produits bactériens ou des cytokines, par une action systémique et locale, constitue le point de départ de phénomènes intracellulaires menant à une véritable myocardite inflammatoire apparaissant en quelques heures et évoluant à son propre compte pendant une dizaine de jours.

3.6.1.4 Rôle du Monoxyde d'Azote (NO)

Le monoxyde d'azote est un médiateur inter et intracellulaire diffusant librement dans l'organisme, important en physiologie, et modulant la fonction cardiaque selon des voies autocrines et paracrines[87].

Le rôle du NO en physiologie cardiaque est discuté. Synthétisé par les **NOS constitutives** (NOS-1 neuronale et NOS-3 endothéliale) présentes au niveau des différentes cellules cardiaques, le NO semble présenter des effets à la fois sur les fonctions systolique et diastolique du muscle cardiaque[88]. Le NO paraît avoir un effet physiologique plus marqué sur la fonction diastolique que sur la contractilité du myocarde. Chez l'animal mais également chez l'homme, le NO accélère la **relaxation** et améliore la **compliance** du VG, suggérant un rôle prépondérant dans le mécanisme de Frank-Starling. Cet effet serait médié par des mécanismes de phosphorylation des protéines contractiles, et dépendrait de modifications de la sensibilité des myofilaments au calcium. L'effet sur la contractilité à l'état basal est bimodal et **concentration – dépendant**. A faible concentration, < 1µM, le NO a un effet inotrope positif sur des cardiomyocytes de rat et humains, par augmentation de la concentration d'AMPc intracardiomyocytaire (activation de l'adénylate cyclase et inhibition GMPc-dépendante de la PDEIII). A plus forte concentration par contre, > 1µM, le NO présenterait plutôt un effet inotrope négatif, par réduction de la réponse des myofilaments au calcium et par modification de l'activité des canaux calciques lents (mécanisme NO – GMPc – PKGdépendant). Enfin, le NO est capable de moduler la réponse des cardiomyocytes à la **stimulation β-adrénergique**, de manière également bimodale et selon des mécanismes semblables à ce qui se passe à l'état basal.

Si le rôle du NO dans la physiopathologie de la dysfonction vasculaire du choc septique n'est plus à démontrer, plusieurs arguments plaident également pour son implication dans la dysfonction myocardique liée au sepsis :

- La **dysfonction vasculaire** observée au cours du sepsis est en grande partie liée à une hyperproduction de NO par la NOS-2.
- Au cours du sepsis, sous l'influence des cytokines, la **NOS-2** est exprimée dans les cellules endothéliales microvasculaires, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cardiomyocytes (rat), à un niveau équivalent dans les 4 cavités cardiaques (homme)[89].
- L'hyperproduction de NO est contemporaine de la dysfonction myocardique.
- Les donneurs de NO administrés sur cœur sain entraînent des altérations semblables à celles observées au cours du sepsis.

L'hyperproduction de NO, liée à l'induction de NOS-2, mais également possiblement à l'activation de NOS-3 par les cytokines, pourrait être à l'origine de la dysfonction myocardique septique selon plusieurs mécanismes. Le NO pourrait dans un premier temps **exacerber les mécanismes physiologiques** explicités plus haut : diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium, diminution de l'ouverture des canaux DHPR, et diminution de la réponse inotrope aux catécholamines. Ainsi, Kelly et al ont pu montrer que des cardiomyocytes de rat incubés en présence d'un surnageant de culture de macrophages stimulés par du LPS présentaient une réponse diminuée à l'isoprotérénol, restaurée par le L-NMMA[88]. Le NO, comme explicité plus loin, peut de plus altérer la **respiration mitochondriale** *(cf. 3.6.2.4)*

Toutefois, un certains nombre d'études subséquentes ont remis en cause ces hypothèses. Si certains auteurs ont montré, principalement sur des modèles expérimentaux *ex vivo* de culture de cardiomyocytes, un effet bénéfique des inhibiteurs des voies du NO (inhibiteurs des NOS, ou bleu de méthylène) sur la dépression contractile[90], d'autres n'ont pu mettre en évidence de réversibilité de la dysfonction contractile par les **inhibiteurs des NOS** sur des modèles variés de cardiomyocytes, de muscle papillaire, ou de cœur isolé exposés à de l'endotoxine ou des cytokines[5]. De même, *in vivo* chez l'homme, dans une étude portant sur 32 patients en état de choc septique, Grover et al ont pu mettre en évidence que les inhibiteurs des NOS augmentent la pression artérielle, mais diminuent le débit cardiaque[91]. Ainsi, NOS2 et NO seraient plutôt impliqués dans la dysfonction myocardique septique de manière **indirecte** et **irréversible**[5].

L'hypothèse reconnue actuellement met en avant le rôle du **peroxynitrite ($ONOO^-$)** dans l'atteinte cardiaque liée au sepsis. Le NO, surtout quand il est produit en grande quantité, peut réagir avec l'anion superoxyde ($O_2^{\circ -}$) pour donner du $ONOO^-$. L' $ONOO^-$ est un puissant agent oxydant qui peut provenir de la chaîne respiratoire mitochondriale, surtout si son fonctionnement est altéré comme dans le sepsis, ou provenir du système xanthine-oxydase. Khadour et al ont pu montrer que la dysfonction de cœurs isolés de rats endotoxémiques était corrélée à des augmentations de l'activité de NOS2, du stress oxydant, et de la présence de $ONOO^-$ ventriculaires[92]. De même, Ferdinandy et al ont pu confirmer sur des cœurs isolés de rat perfusés avec des cytokines que la dysfonction myocardique septique était contemporaine de la production d'$ONOO^-$, et que l'inhibition de la synthèse d' $ONOO^-$ restaurait les performances contractiles du myocarde[93]. Chez l'homme, Lanone et al ont ainsi pu montrer sur des fibres musculaires squelettiques de patients septiques

que l'hypocontractilité était corrélée à la présence de NOS2 colocalisée avec le $ONOO^-$, et que cette hypocontractilité était reversée par des inhibiteurs d' $ONOO^-$ et non par des inhibiteurs des NOS. Ceci pourrait expliquer le paradoxe observé dans la cardiomyopathie septique : l'altération de la performance myocardique est liée à l'augmentation de l'expression de la NOS2 mais non au NO lui-même. Enfin, il a été montré qu'il existait une relation inverse entre les taux myocardiques de **nitrotyrosine**, témoin de l'activité du $ONOO^-$, et la FEVG de chiens septiques[94]. L' $ONOO^-$ produit en grande quantité peut entraîner des altérations myocardiques selon plusieurs mécanismes :

- Oxydation des membranes lipidiques.
- Altération de l'ADN, avec pour conséquence la mise en jeu des PARS.
- Altérations protéiques, par oxydation ou **nitrosylation** (tyrosine), en particulier des **protéines contractiles**. Progressivement, la fonction myocardique récupérerait quand les protéines contractiles oxydées par le $ONOO^-$ et donc altérées seraient dégradées (en particulier par la voie de **l'ubiquitine-protéasome**) et remplacées par de nouvelles protéines fonctionnelles synthétisées *de novo*[5].
- Altération de **l'énergétique myocardique** et de la **respiration mitochondriale**. *(cf. 3.6.2.4)*
- Activation de **métalloprotéinases** (en particulier MMP-2), à l'origine de dégradation de diverses protéines, comme les protéines contractiles, ou les protéines matricielles[5].

Au total, l'hyperproduction de NO pourrait se révéler être une arme à double tranchant. Le caractère ubiquitaire de la réponse NOS-2 au cours des états

infectieux sévères suggère des effets bénéfiques à la production de NO. Le NO présente en effet des propriétés anti-microbiennes et est utilisé par les acteurs de l'immunité innée dans la lutte anti-infectieuse. Il agit également comme chélateur des radicaux libres, et peut donc limiter les dommages cellulaires engendrés par le stress oxydant. Sur le plan cardiaque, le NO est un médiateur important de la loi de Frank-Starling. La limitation des effets d'une activation sympathique intense et l'augmentation du flux coronaire sont d'autres mécanismes protecteurs pour la fonction cardiaque. D'un autre coté, l'hyperproduction de NO par NOS-2 peut avoir les effets néfastes développés plus haut. Si son inhibition pure et simple et non sélective peut donc se révéler plus délétère que bénéfique, l'inhibition sélective de NOS-2 et de l'hyperproduction de NO, mais surtout l'inhibition de $ONOO^-$ pourraient être bénéfiques sur la dysfonction myocardique liée au sepsis.

3.6.2 Mécanismes Intrinsèques

Quels que soient les médiateurs et/ou les voies de signalisation impliquées comme mécanismes d'amont, les dénominateurs communs au niveau cellulaire expliquant la dépression myocardique sont :

- ***FONCTIONNELS***
  - Anomalies de **L'HOMEOSTASIE CALCIQUE** et **ALTERATION DU COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION-RELAXATION**
  - Anomalies du **SYSTEME ADRENERGIQUE**
- ***STRUCTURAUX***, en particulier **APOPTOTIQUES**.

3.6.2.1 Anomalies de l'homéostasie calcique et altération du couplage excitation-contraction-relaxation

Comme énoncé dans les rappels physiologiques, l'amplitude, la force de contraction et la relaxation sont déterminées par la **variation de la concentration intracardiomyocytaire de calcium**.

Au cours du sepsis, des anomalies portant sur chaque étape du couplage excitation-contraction-relaxation ont pu être mises en évidence.

De nombreuses données suggèrent ainsi que l'afflux de calcium est diminué au cours du sepsis. La **densité des canaux calciques de type L** semble diminuée dans les cardiomyocytes d'animaux soumis à une injection d'endotoxine[95], et, dans un modèle d'endotoxémie chez le rat, Mebazaa et al ont pu montrer que l'évolution dans le temps de cette diminution est parallèle à celle de la sévérité *in vivo* de la dysfonction cardiaque[96].

Le phénomène de "*calcium induced calcium release*" est également affecté : il existe une diminution quantitative du nombre de **récepteurs à la ryanodine** du réticulum sarcoplasmique[97] (cette diminution serait liée à des modifications de la composition en phospholipides membranaires secondaires à l'activation de la phospholipase A2 (PLA2)), mais il existe également une altération NO-dépendante de la réponse du RYR à la **stimulation β-adrénergique**[98]. Sur un modèle de cardiomyocytes de rat (48 heures après ligature-ponction caecale), Zhu et al ont récemment pu montrer l'existence d'une "fuite" anormale du calcium du RS, en rapport avec une augmentation du nombre de sparks à l'état basal. Cette fuite serait à l'origine d'une **déplétion** progressive du RS, et est corrélée à une diminution du

raccourcissement cardiomyocytaire[99]. Tous ces événements interviendraient plutôt en phase tardive de l'infection[77].

Dans une série de travaux réalisés sur un modèle de rats septiques, Wu et al ont également pu observer des anomalies de la recapture du calcium à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique par **SERCA**[100]. Cette diminution d'activité semble aussi intervenir en phase tardive du sepsis. Elle serait liée à une diminution de phosphorylation du **phospholamban**, régulateur du fonctionnement de SERCA[101]. Si ces anomalies sont théoriquement en mesure d'affecter la qualité de la relaxation, elles sont également à l'origine d'un déficit en calcium à l'intérieur du RS, et par conséquent peuvent affecter la contraction suivante et la fonction systolique.

Enfin, l'extrusion du calcium à l'extérieur du cardiomyocyte pourrait être diminuée par atteinte de la pompe calcique ATP-dépendante du sarcolemme ou encore de l'échangeur **NCX**[102].

Outre les anomalies de la transitoire calcique, des études ont mis en évidence l'importance des **modifications de la sensibilité des myofilaments au calcium** dans les changements de propriétés contractiles du muscle cardiaque induites par le sepsis. Tavernier et al ont ainsi pu montrer dans plusieurs travaux sur des modèles de fibres pelées de lapins et de rats endotoxémiques, qu'il existait une baisse dose – dépendante et réversible dans le temps de la sensibilité des myofilaments au calcium[9, 103], et que ce désordre pourrait être lié à une augmentation de la **phosphorylation** de la **troponine I**[104], en rapport avec un possible déséquilibre de la balance phosphatases – kinases au cours du sepsis[9]. Ces altérations des propriétés des myofilaments pourraient théoriquement modifier la compliance ventriculaire, par une augmentation de la longueur des cardiomyocytes et une augmentation de la distensibilité ventriculaire[82].

Finalement, la part relative de la réponse diminuée des myofilaments au calcium par rapport à la perturbation du courant calcique dans la genèse de la dysfonction contractile n'est pas déterminée. A la phase précoce du sepsis, l'anomalie prédominante pourrait être la diminution de sensibilité des myofilaments. Dans les formes plus sévères et tardives, les anomalies du transitoire calcique pourraient être impliquées, et ses conséquences aggravées par la diminution de sensibilité des myofilaments au calcium[5].

3.6.2.2 Anomalies de transduction du signal béta-adrénergique

Le choc septique est marqué par une **stimulation sympathique** globalement élevée et soutenue. Plusieurs études animales et humaines ont montré que la concentration des catécholamines était augmentée au cours du sepsis, et que le turnover de noradrénaline dans le cœur était également majoré après injection d'endotoxine[105]. Cependant, une diminution de la réponse du coeur aux catécholamines a pu être retrouvée sur plusieurs modèles animaux. Dans la plupart des études précliniques publiées sur des préparations de cardiomyocytes isolés exposés à l'endotoxine ou à des cytokines, il est observé une **dépression marquée de la réponse contractile à l'isoprotérénol**, probablement par induction d'une voie **NO-GMPc dépendante**[84, 106]. Cependant, ces données n'ont pas toujours été confirmées sur modèles *ex vivo* issus d'animaux septiques.

Le groupe de Tang a pu montré sur un modèle de péritonite expérimentale une modification biphasique du **nombre total de récepteurs adrénergiques** (alpha et béta) : à la phase initiale marquée par une augmentation du nombre de ces

récepteurs fait suite une phase de diminution de ceux-ci par internalisation[51, 107]. Le caractère biphasique des modifications des propriétés des récepteurs β-adrénergiques lors du sepsis est également confirmé par Abi-Gerges et al, qui montrent que la stimulation β-adrénergique du courant calcique est augmentée 12 heures après l'injection d'EDX chez des rats, alors qu'elle diminue secondairement après 36 heures, avec une réduction de la sensibilité des cardiomyocytes à l'isoprotérénol[96].

Ceci est confirmé en clinique par Silverman, qui montre que la dobutamine élève le débit cardiaque chez les patients en sepsis sévère, alors que son efficacité diminue plus tard à la phase de choc septique[108].

Sur une préparation de cardiomyocytes de rat cultivés sur du plasma de patients en choc septique sous noradrénaline, Reithman et al ont pu mettre en évidence une diminution de 35% du nombre de récepteurs β membranaires, mais également augmentation de 60% du taux de sous unité **Giα inhibitrice,** et une diminution de 50% de l'activité de **l'adénylate cyclase** stimulée par isoprotérénol.[109, 110]. Utilisant une préparation de muscle papillaire de lapins en sepsis précoce, Matsuda et al montrent une diminution de la réponse contractile à l'isoprotérénol, indépendante du NO, et concomitante d'une diminution d'expression de la sous unité Gs excitatrice[111]. Par contre, une expérience similaire avec du plasma de patients en choc septique sous dopamine ne montre pas de modification de l'activité de l'adénylate cyclase[112]. Chez des patients décédés de choc septique réfractaire, l'expression de protéine Giα est très élevée, possiblement en réponse à la perfusion de catécholamines à fortes doses[113].

Toutefois, les résultats concernant la voie β-adrénergique / AMPc sont contradictoires. Une étude a en effet retrouvé que la culture de cardiomyocytes de

rat en présence de cytokines pro-inflammatoires ou d'endotoxine pouvait stimuler l'activité adénylate cyclase[114].

L'implication des récepteurs β3-adrénergiques n'est actuellement pas connue dans le sepsis.

En résumé, les études tant humaines qu'animales montrent une altération de la voie de la signalisation β-adrénergique dans le cœur septique, probablement par changement des propriétés du récepteur β-adrénergique, et par modifications des protéines G, ce qui conduit à une majoration de l'altération du CECR, elle-même associée à la diminution de la réponse des myofilaments au calcium. L'effet final des altérations du CECR et de la signalisation adrénergique sur la fonction systolique, mais surtout sur la relaxation et le remplissage ventriculaire est mal connu.

3.6.2.3 Anomalies Structurales et Ischémie

Des anomalies structurales ont souvent été retrouvées à l'examen anatomopathologique de tissu cardiaque prélevé sur différents modèles d'animaux septiques avec ou sans choc, mais également sur des prélèvements autopsiques de patients décédés de choc septique. Les lésions les plus fréquemment mises en évidence sont une **nécrose** myocytaire, un **œdème** capillaire, interstitiel, ou cellulaire, des **altérations myofibrillaires** ou **mitochondriales**, des dépôts de fibrine intravasculaires, ou encore des **agrégats leucocytaires** intracapillaires[115-117].

Ces lésions, par diminution du nombre de cardiomyocytes fonctionnels, pourraient conduire à une altération de la contractilité, mais également à des modifications de fonction diastolique. Il semble toutefois que la présence de ces

dommages histologiques ne soit **pas nécessaire** à l'expression d'une dysfonction contractile. Ainsi, Piper, dans un modèle de péritonite chez le rat, retrouve une dysfonction myocardique *ex vivo*, sans substratum associé[47]. Dans une étude autopsique portant sur 71 patients, Fernandes montre que si les lésions précitées sont présentes chez les patients décédés de choc septique, elles peuvent être également retrouvées chez des patients non septiques après perfusion de catécholamines à fortes doses, suggérant le caractère **aspécifique** de ces lésions[118]. Enfin, aucun travail ne rapporte de corrélation entre l'atteinte structurale et l'intensité de l'atteinte fonctionnelle[77].

Chez l'homme, la grande fréquence évoquée plus haut d'augmentation des taux plasmatiques de **troponine** au cours du choc septique a pu faire évoquer l'existence de lésions structurelles du sarcolemme d'origine ischémique. L'hypothèse d'une ischémie globale est toutefois mise en défaut par plusieurs travaux en particulier cliniques qui ne retrouvent pas de réduction du débit coronaire, ni de désordres métaboliques myocardiques (consommation d'oxygène du myocarde et turnover du lactate normaux)[119]. De plus, expérimentalement, les réserves d'ATP et la concentration myocardique en molécules à liaison phosphates riches en énergie sont normales[117]. Cependant, les anomalies de perfusion tissulaire (en rapport avec la dysfonction endothéliale, l'œdème interstitiel, l'agrégation leuco-plaquettaire[74]), impliquées dans la genèse des défaillances d'organe, pourraient être également à l'origine de phénomènes ischémiques localisés et d'atteintes de la microcirculation myocardique[120], notamment chez les sujets à risque[121]. Toutefois, l'augmentation de troponine pourrait être aspécifique, liée à la sévérité du choc, à l'existence de taux élevés de catécholamines endo- ou exogènes, ou même ne pas être nécessairement le témoin de lésions cellulaires irréversibles[122]. Le stress oxydant lié à l'activation des

cellules immunitaires et endothéliales, mais également l'utilisation de thérapeutiques augmentant la consommation d'oxygène du myocarde pourraient être à l'origine de phénomènes d'ischémie-reperfusion. De plus, des cytokines comme le TNF-α, connu pour augmenter la perméabilité membranaire des cellules endothéliales, pourrait augmenter aussi celles des cardiomyocytes, permettant ainsi la libération de macromolécules comme la Tni/c, ou de fragments de Tni/c dégradés *in situ* en cas d'hypoxie[5]. Ainsi, la libération de Tni/c au cours du sepsis, semble plus secondaire à des mécanismes inflammatoires voire toxiques qu'ischémiques.

3.6.2.4 Voies de Recherche : Apoptose et Anomalies Mitochondriales

Si les anomalies de structure sont fréquemment présentes au cours du choc septique, elles ne sont ni nécessaires, ni spécifiques, et il semble par conséquent que la dysfonction myocardique septique soit plus la conséquence d'une diminution du nombre cardiomyocytes fonctionnels que d'une mort cellulaire étendue.

Des anomalies portant sur la **respiration mitochondriale** pourraient intervenir dans la dysfonction myocardique septique. Brealey a pu montrer sur des biopsies de muscle squelettique de patients en choc septique une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire, corrélée à la production de nitrates/ nitrites, suggérant l'implication du NO et de la NOS2 dans ces phénomènes[123]. Sur un modèle de lapin endotoxémique, Trumbeckaite a pu confirmer l'inhibition du complexe I mais également du complexe III, en montrant que cette inhibition était plus marquée dans le tissu cardiaque que dans le tissu musculaire squelettique[124]. Comme évoqué par Brealey, le NO, directement ou via la production de péroxynitrite pourrait jouer un rôle. En effet, le NO est capable d'inhiber de manière **réversible** la cytochrome

oxydase (compétition avec l'oxygène) mitochondriale, et à plus forte dose, d'autres complexes de la **chaîne respiratoire** ; le péroxynitrite peut lui bloquer de manière **irréversible** les complexes I, II et III. A ces défauts touchant la chaîne respiratoire, peuvent se surajouter des atteintes NO-dépendantes de différentes isoformes de **créatines-kinases myocardiques**, enzymes impliquées dans les transferts d'énergie entre mitochondrie et myofilaments[9]. Ainsi, ces atteintes des différents acteurs du métabolisme énergétique du cardiomyocyte pourraient rendre compte des altérations du rendement et de l'**efficience myocardique** rencontrés au cours du sepsis[53, 54].

A coté des phénomènes de nécrose myocytaire patents mais probablement secondaires, les phénomènes de **mort cellulaire programmée** ou **apoptose** semblent jouer un rôle au cours de la dysfonction myocardique septique. Mécanisme physiologique ubiquitaire, son implication a pu être mise en évidence dans l'insuffisance cardiaque, dans les phénomènes d'ischémie-reperfusion, mais également au niveau du système immunitaire et de l'endothélium vasculaire au cours du choc septique. Les voies de signalisation de l'apoptose, mécanisme physiologique conservé, font intervenir des protéases appelées caspases. L'initiation de la cascade des caspases se fait à partir des mitochondries, ou à partir de récepteurs membranaires, notamment le récepteur au TNF-α. Plusieurs études, en particulier du groupe de Nevière sur un modèle de rat septique, ont permis de mettre en évidence l'existence d'une majoration des phénomènes apoptotiques dans le myocarde, et le rôle bénéfique de l'inhibition de certaines **caspases** pouvait prévenir la dysfonction contractile[48, 50, 125, 126]. L'utilisation d'inhibiteurs de l'apoptose, comme la ciclosporine A, pourrait ainsi constituer une voie thérapeutique dans le traitement

de la dysfonction myocardique septique[48, 50, 127]. Il faut néanmoins noter que si l'effet bénéfique des **anti-caspases** sur la contractilité peut certes provenir de la diminution du nombre de cellules apoptotiques, il pourrait également relever de mécanismes indépendants de la mort cellulaire, les caspases étant également impliquées dans la production de certaines cytokines.

La *figure 4* résume les principaux "sites" cardiomyocytaires atteints lors du sepsis.

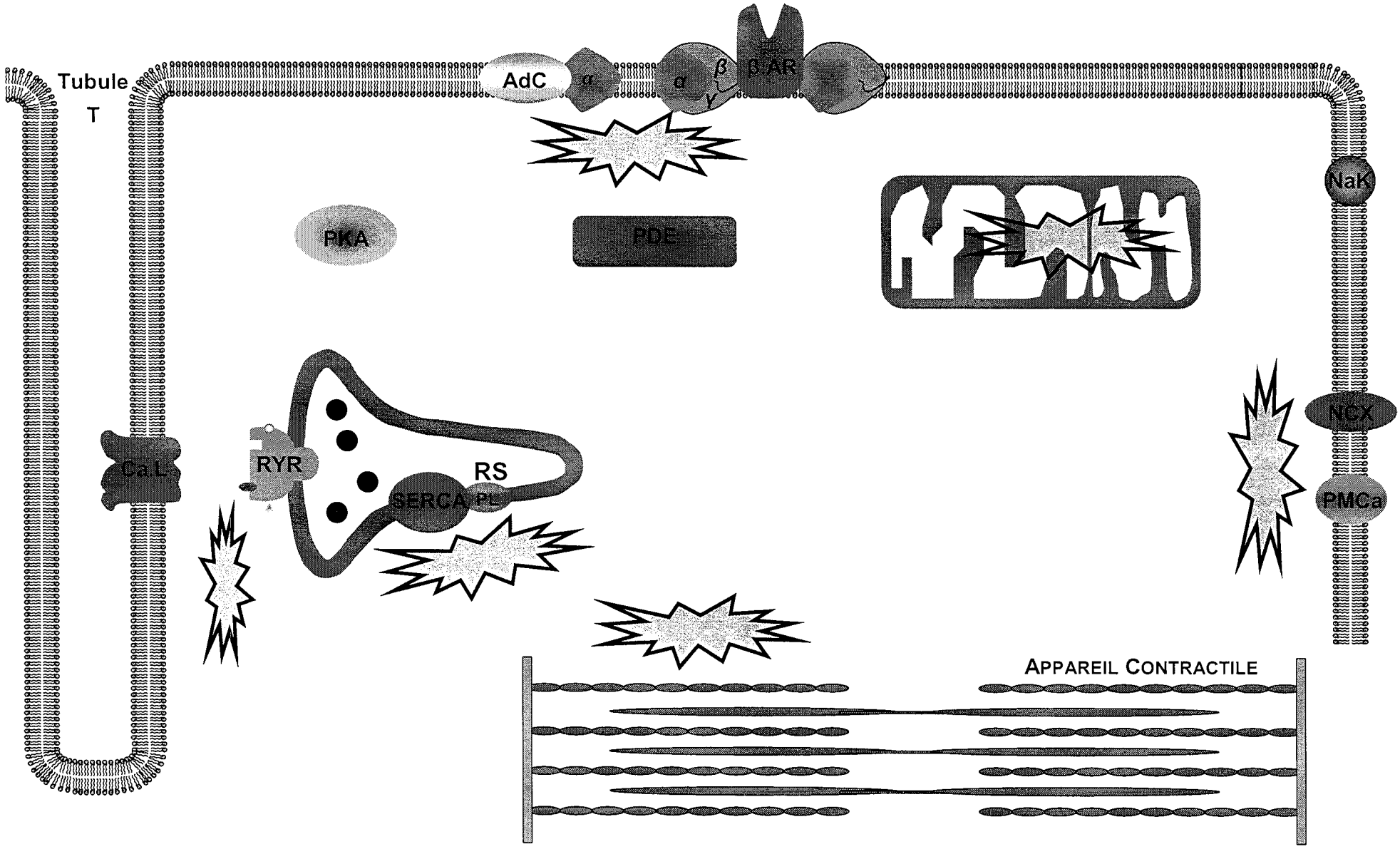


Figure 4 : Sites d'altération du couplage Excitation Contraction Relaxation lors de la dysfonction myocardique septique.

4 .PHARMACOLOGIE

4.1 Généralités

Les modalités de prise en charge hémodynamique de l'état de choc septique ont été rappelées dans des recommandations internationales récemment publiées, et seront l'objet d'une prochaine conférence de consensus des sociétés savantes françaises[6, 7].

Il apparaît clairement que le premier objectif thérapeutique en présence d'un état de choc septique est constitué par la restauration d'une **précharge** cardiaque adéquate par expansion volémique, suivie rapidement de la restauration d'une pression de perfusion suffisante par infusion de vasoconstricteurs.

Les recommandations s'intéressent ensuite à l'utilisation des **médicaments inotropes positifs**. Si l'utilisation de ces molécules a pu faire l'objet d'une abondante littérature pour l'évaluation de leurs effets sur les **circulations régionales** ou sur la (supra)**maximalisation** du transport artériel en oxygène (diagnostique ou thérapeutique), force est de constater que peu d'études ont étudié les effets propres de ces médicaments sur les différentes composantes de la dysfonction myocardique septique. Ainsi, les quelques données à disposition aujourd'hui sont principalement issues d'études observationnelles, et utilisent le plus souvent les variations à court terme de la fréquence cardiaque, de l'index cardiaque ou du volume d'éjection systolique comme paramètres de fonction cardiaque globale, le patient étant son propre contrôle[7].

La **dobutamine** est actuellement la molécule prescrite de première intention[7]. Si la présence d'une dysfonction myocardique est fréquente au cours du sepsis, l'utilisation de dobutamine n'est réservée qu'aux patients présentant un index cardiaque bas et / ou une diminution de la saturation en oxygène du sang veineux[128], malgré optimisation de la précharge et du contenu artériel en oxygène, soit 15 à 20% des patients[128], et pour la durée la plus courte possible (***figure 5***).

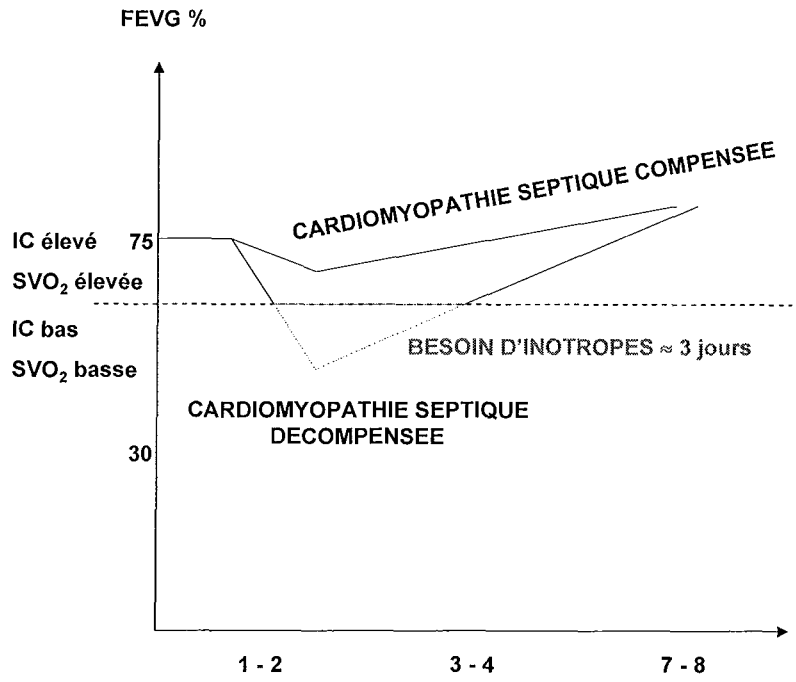


Figure 5 **: *Evolution de la dysfonction myocardique au cours du temps lors du choc septique***

4.2 La Dobutamine

La dobutamine est une catécholamine de synthèse obtenue par la substitution d'une chaîne complexe sur la fonction amine du noyau catéchol. Il s'agit d'un mélange racémique de deux isomères (***figure 6a.***). L'isomère D est essentiellement

agoniste β-1 et β2-adrénergique (et un faible effet α-1 antagoniste), et l'isomère L est essentiellement agoniste β1 et α1-adrénergique[7]. Sa demi-vie est courte, de 1 à 3 minutes et son volume de distribution est de 0,2 l.kg-1.

Ses effets cellulaires en physiologie ont été rappelés précédemment. Aux posologies usuelles allant de 5 à 15-20 mcg.kg-1.min-1, la dobutamine augmente la contractilité cardiaque par ses propriétés β1-agonistes, en privilégiant classiquement l'augmentation de la force par rapport à l'augmentation de la fréquence. Elle entraîne également une diminution modeste des résistances vasculaires périphériques par ses propriétés β2-agonistes (ainsi que par une diminution du tonus sympathique liée à l'augmentation du DC), partiellement compensée par sa faible activité α-agoniste. Elle abaisse la PVC et la PAPO, et a peu d'effets sur les résistances vasculaires pulmonaires. La dobutamine ne semble pas exercer d'effet spécifique sur les circulations régionales, l'augmentation du débit sanguin rénal ou splanchnique étant la conséquence de l'augmentation du débit cardiaque. Au total, la dobutamine augmente donc le débit cardiaque, avec un effet faible sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle moyenne, sauf en cas de précharge inadéquate.

Au cours du choc septique humain, la dobutamine a été utilisée à des doses allant de 2 à 28 mcg.kg-1.min-1[129-132]. A ces posologies, la dobutamine induit une augmentation de l'index cardiaque de 12 à 61%, associée à une augmentation du volume d'éjection systolique de 15%, et une augmentation souvent significative de la fréquence cardiaque de 9 à 23%[7]. L'effet presseur étant considéré peu significatif (même si le groupe de Jardin a pu retrouver une augmentation de la pression artérielle moyenne d'environ 20%[131]), la dobutamine ne peut être recommandée seule à la phase initiale du choc septique.

Les indications d'utilisation de la dobutamine ont été élargies depuis les années 80-90 et ont alimenté une grande partie de la littérature concernant son utilisation en contexte septique. La dobutamine a ainsi été proposée dans le but d'améliorer la **perfusion splanchnique**. Le mécanisme invoqué comprendrait une **redistribution microcirculatoire** du débit cardiaque vers les territoires hépatodigestifs liée aux effets sur les récepteurs **β-2**. Plusieurs études précliniques[133, 134] et cliniques[135-137] ont en effet pu montrer que l'adjonction de dobutamine à un vasopresseur pouvait améliorer la perfusion digestive, évaluée selon diverses méthodes (tonométrie gastrique, débitmétrie laser-doppler,...), et ce même à des posologies faibles n'entraînant pas d'effet hémodynamique systémique, suggérant par conséquent un effet vasodilatateur local spécifique. Toutefois, ces effets favorables n'ont pas toujours été retrouvés avec consistance dans la littérature tant chez l'animal[138] que chez l'homme[139, 140], soulignant **l'hétérogénéité** des situations rencontrées. De plus, si l'altération des circulations régionales a un intérêt pronostic, aucune stratégie basée sur l'optimisation de celles-ci n'a pu montré un bénéfice pour l'amélioration du pronostic des patients en choc septique. L'infusion de dobutamine dans cette indication doit donc être évaluée au cas par cas, être idéalement précoce, et guidée au mieux par un monitorage systémique et régional. La dobutamine a par ailleurs pu faire partie de protocoles proposés dans le but d'augmenter le **transport artériel en oxygène** (DO_2). Cette attitude reposait sur l'hypothèse de l'existence d'une relation pathologique entre le transport et la consommation d'oxygène (VO_2) dans le choc septique, et sur les résultats d'études rétrospectives réalisées dans les années 80-90, ayant retrouvé une amélioration du pronostic chez les patients (chirurgicaux) dont l'index cardiaque, le DO_2, et la VO_2 étaient maintenus à des niveaux prédéfinis et souvent supraphysiologiques. Ces

données initiales ont pourtant fait l'objet de nombreuses controverses dans la littérature, et n'ont pu être clairement confirmées par la suite par des études prospectives. Il est ainsi admis qu'une stratégie d'augmentation délibérée du DC et du DO2 à des niveaux prédéterminés ne pouvait être recommandée. La situation a pu être clarifiée par l'étude de **Rivers** et al, qui soulignent l'importance majeure d'une prise en charge hémodynamique incluant la manipulation du DO2, basée sur l'optimisation (mais pas la maximalisation) de la saturation veineuse centrale en oxygène, celle-ci devant surtout être précoce, dans les 6 premières heures du sepsis[141]. L'intérêt de la perfusion de dobutamine comme "oxygen flux test " a été évoquée plus haut.

Enfin, la dobutamine est dotée d'effets **immunomodulateurs**. Sur un modèle de monocytes exposés à du LPS, Li a ainsi pu montré que la dobutamine entraînait une diminution de la synthèse de MIP-1α et d'IL-8, impliquée dans le chimiotactisme de macrophages[142]. Egalement sur des PBMC, stimulées cette fois par PMA, Loop a pu montrer que, contrairement à d'autres catécholamines, la dobutamine entraînait une inhibition de NF-κB, probablement médiée par les récepteurs β-2[143].

4.3 La Milrinone

La milrinone est une molécule synthétique dérivée de la bipyridine, plus puissante que l'amrinone. C'est un **inhibiteur des phosphodiestérases (IPDE)**, principalement de type **III**, présentes en grande quantité dans le système cardiovasculaire (***figure 6b.***). De son action résulte donc une augmentation de la quantité d'AMPc intracellulaire, conduisant à l'activation d'une protéine kinase (PKA), accroissant la quantité de calcium intracellulaire. Elle est administrable sous forme

intraveineuse ou orale. Après bolus intraveineux, ses effets apparaissent en environ une minute, et sont maximum après deux à cinq minutes[144]. Sa demi-vie est longue, d'environ une heure chez le sujet sain, et deux heures chez le patient insuffisant cardiaque, rendant son utilisation délicate en réanimation. Son volume de distribution est de $0,4 l.kg^{-1}$, son élimination est urinaire, avec par conséquent un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Il ne semble pas exister de tachyphylaxie.

Chez le sujet sain, la milrinone permet une amélioration de la performance cardiaque, avec une augmentation de la contractilité myocardique, peu d'effets chronotropes, une baisse des résistances vasculaires systémiques avec une PA restant en règle stable, une baisse de la PAPO et des résistances vasculaires pulmonaires.

Chez l'homme insuffisant cardiaque, les effets hémodynamiques sont semblables, mais il semble exister un risque plus important d'**hypotension** en cas d'insuffisance cardiaque terminale. Une association avec un vasopresseur est par conséquent nécessaire, et une synergie avec la dobutamine a pu être décrite chez ces patients. Son utilisation en cure intraveineuse courte (48h) en cas de poussée d'insuffisance cardiaque sans choc n'a toutefois pas montré de bénéfice dans l'étude **OPTIME-CHF**[145]. Plus grave, son utilisation à long terme pendant six mois dans l'insuffisance cardiaque sévère a pu montrer une surmortalité de 28% par rapport au placebo dans l'étude **PROMISE**[146].

Les études précliniques dans le **sepsis** ont principalement évalué l'utilisation de l'amrinone, IPDE moins puissant que la milrinone. Sur un modèle de cardiomyocytes exposés au TNF-α, Kumar montre une supériorité de l'amrinone par rapport à l'adrénaline pour les effets sur la contractilité, ce gain en inotropisme étant

étrangement indépendant du taux d'AMPc intracellulaire[147]. *In vivo*, sur un modèle de sepsis aigu par infusion d'E.coli chez le cochon anesthésié et à péricarde ouvert, Werner montre une amélioration de l'élastance télésystolique du ventricule gauche, ainsi qu'une amélioration de la compliance ventriculaire après perfusion d'amrinone, mais note une baisse importante de la pression artérielle moyenne[148].

Quelques études cliniques ont apprécié les effets de la milrinone dans le **choc septique humain**, principalement chez l'enfant. Les données semblent confirmer les travaux précliniques, avec, aux doses habituelles, une augmentation de l'index cardiaque et du VES d'environ 30%, une diminution des RVS, des RVP et de la PAPO, des variations absentes ou faibles (≤ 10%) de la FC et de la PAM[149, 150]. Irazuzta retrouve des résultats similaires avec l'utilisation de l'amrinone chez l'enfant en choc septique réfractaire, et ne met pas en évidence d'augmentation de consommation en oxygène du myocarde[151]. Chez l'adulte, Heinz, dans une étude prospective sur quinze patients, ne retrouve pas de différence d'efficacité hémodynamique de la milrinone entre les patients en " SIRS/ sepsis non hyperdynamique " et les patients en insuffisance cardiaque congestive[152]. Néanmoins, les études cliniques chez l'adulte sont encore peu nombreuses et le faible recul ne permet par conséquent pas de conclure à l'utilisation des IPDE dans le choc septique. La milrinone n'est d'ailleurs pas citée comme alternative à la dobutamine dans les consensus internationaux les plus récents[6, 7].

A part, et à l'image de la dobutamine, des **propriétés immunomodulatrices** ont également été prêtées à la milrinone et aux inhibiteurs des phosphodiestérases. La plupart des études ont ainsi pu montrer sur différents modèles (cardiomyocytes, lapins endotoxémiques, patients post-CEC,...) que les IPDE étaient globalement anti-inflammatoires au niveau systémique ou myocardique, avec une diminution de la

synthèse de cytokines inflammatoires, de l'expression de NF-κB, de NOS-2 et de COX-2.[153-155]. Toutefois, des effets pro-inflammatoires cardiaques de la milrinone ont été mis en évidence sur un modèle de cardiomyocytes de rat soumis à du LPS[153]. Quoiqu'il en soit, les conséquences cliniques de ces effets sont inconnues.

4.4 Levosimendan

Le levosimendan est un nouvel agent inotrope qui appartient à une nouvelle classe pharmacologique, les sensibilisateurs calciques ou ***calcium sensitizers***. C'est l'énantiomère actif du *simendan*, dérivé pyridazinone-dinitrile. ***(figure 6c.)***

Alors que le mode d'action des agents inotropes classiques passe par une augmentation AMPc dépendante ou non de l'influx calcique dans le cardiomyocyte, celui du levosimendan est médié par une **augmentation de la sensibilité des protéines contractiles au calcium** déjà présent dans le cytoplasme. Le levosimendan se lie au domaine N-terminal saturé en calcium de la troponine C (Tnc), stabilisant ainsi le complexe Tnc-calcium qui déclenche et prolonge la contraction. Ceci est réalisé sans modification de la concentration de calcium intracellulaire, aux posologies habituelles. Cette liaison à la Tnc se fait de manière calcium-dépendante, propriété importante pour expliquer les effets diastoliques de la molécule. Le levosimendan est également un inhibiteur très spécifique de la phosphodiestérase III, mais la conséquence fonctionnelle de cette propriété est controversée, et probablement mineure aux doses utilisées en clinique. Enfin, la molécule, via l'ouverture de canaux potassiques ATP-dépendants, a également des propriétés vasodilatatrices veineuses et artérielles. Outre la régulation du tonus vasculaire, la modulation de ces canaux $\mathbf{K_{ATP}}$, voie de recherche importante en

physiologie cardiovasculaire, est en particulier impliquée dans les phénomènes d'ischémie – reperfusion, d'apoptose, de préconditionnement, et pourrait expliquer les résultats d'une étude animale montrant une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde après perfusion de levosimendan (effet **inoprotecteur**)[156]. Les propriétés pharmacocinétiques sont linéaires et dose – dépendantes. L'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 10 à 30 minutes après dose de charge ou 4 heures après infusion continue simple, et sa demi-vie d'élimination est de 35 à 90 minutes, majorée dans l'insuffisance rénale. Le métabolisme large du levosimendan donne naissance à l'**OR-1896**, métabolite actif à la demi-vie d'élimination très longue de plus de trois jours, permettant une prolongation des effets plusieurs jours après l'arrêt de la perfusion de la molécule mère.

Les études précliniques ont permis de mettre en évidence les propriétés **inotropes positives** dose – dépendantes de la molécule sur de nombreux modèles *ex vivo* ou *in vivo*. L'amélioration de la fonction systolique se fait sans altération de la relaxation, et une amélioration de la fonction diastolique a pu être montrée dans quelques modèles. L'amélioration de la fonction ventriculaire semble être plus prononcée chez l'animal insuffisant cardiaque que chez l'animal sain. Il existe généralement une accélération de la fréquence cardiaque, sans toutefois majoration du risque d'arythmies, et un allongement du QTc ne se rencontre qu'aux plus fortes doses ou pour des perfusions de longue durée. Les effets périphériques sont marqués par une vasodilatation veineuse et artérielle, permettant une réduction des conditions de charge et de la MVO_2, mais également une baisse des résistances vasculaires pulmonaires.

Il existe à l'heure actuelle **trois études cliniques principales** ayant évalué l'utilisation thérapeutique du levosimendan contre placebo ou dobutamine,

regroupant au total 604 patients insuffisants cardiaques[157-159]. Deux essais multicentriques randomisés sont en actuellement cours. Chez l'insuffisant cardiaque, les effets hémodynamiques, sont marqués par une augmentation de l'index cardiaque de 29 à 39%, une augmentation du VES de 21 à 28%, une baisse de la PAPO de 22 à 28% et des résistances vasculaires systémiques de 24 à 29%. La pression artérielle systolique est en règle stable, mais une baisse de pression artérielle diastolique de 6 à 11 mmHg est décrite. Il existe une augmentation très modérée de 7 à 8% de la fréquence cardiaque. Dans l'étude **LIDO**, les objectifs hémodynamiques sont atteints de manière plus fréquente avec le levosimendan qu'avec la dobutamine[158]. Par ailleurs, le levosimendan permet une amélioration de la dyspnée par rapport au placebo[157], mais pas par rapport à la dobutamine[158]. Des objectifs secondaires de **mortalité** semblent favorables au levosimendan, mais réclament confirmation dans des études plus larges[158, 159]. Le traitement est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées (14%). Les **troubles du rythme cardiaque**, rapportés à une fréquence de 10%, ou des signes d'ischémie myocardique, se voient surtout aux posologies les plus élevées, et sont moins fréquents qu'avec la dobutamine dans l'étude LIDO[158]. De même, **l'hypotension**, présente dans 5 à 8% des cas, n'est pas significativement différente par rapport à la dobutamine ou au placebo, aux posologies habituellement recommandées[159]. Le levosimendan ne présente pas d'interaction pharmacocinétique notable avec d'autres médicaments, et de façon intéressante, il ne présente pas d'interaction pharmacodynamique avec les médicaments usuels de l'insuffisance cardiaque. En particulier, ses effets hémodynamiques ne sont pas altérés, mais sont même améliorés chez les patients recevant des bétabloquants, contrairement à la dobutamine[158].

Deux études, regroupant au total 20 patients, ont testé le levosimendan dans l'état de **choc cardiogénique**. Le levosimendan a permis dans les 2 études une amélioration de l'état hémodynamique. Seuls les patients de l'étude de Lehmann, ayant reçu un bolus initial et une perfusion continue à plus forte dose que dans l'étude de Delle-Karth, ont nécessité un support vasoconstricteur en raison de l'apparition d'une hypotension artérielle[160, 161].

Ce médicament, dont l'utilisation s'élargit dans le cadre de l'insuffisance cardiaque en particulier dans les pays scandinaves, est à l'heure actuelle très peu évalué dans le contexte de la **dysfonction myocardique liée au sepsis**. Pourtant, en induisant une augmentation de la réponse des myofilaments au calcium, il pourrait contrecarrer un des principaux déterminants intrinsèques de la dysfonction myocardique septique, et pourrait par conséquent constituer une alternative intéressante aux inotropes classiques dans ce cadre. Seules trois études animales publiées ont analysé les effets du levosimendan sur la dépression contractile liée au choc septique. Sur un modèle *in vivo* de sepsis aigu par perfusion d'endotoxine chez le cochon anesthésié, Oldner et al ont pu montrer que le levosimendan infusé avant l'agression septique permettait un maintien du débit cardiaque par rapport au groupe contrôle, une atténuation de l'augmentation de pression artérielle pulmonaire, mais également une amélioration de la circulation splanchnique[162]. Behrends et al ont étudié les effets du levosimendan sur la dépression myocardique septique sur un modèle *ex vivo* de cœur isolé-perfusé de cobaye septique[163]. Dans ce travail, le levosimendan améliore les paramètres de fonction systolique, et ce de façon semblable chez l'animal contrôle ou chez l'animal septique, que le sepsis soit aigu ou tardif. Enfin, dans une étude à paraître, le laboratoire du département d'anesthésie de Lariboisière a pu montrer sur un modèle de lapin en sepsis chronique, que le

levosimendan était capable d'améliorer la dépression systolique ventriculaire gauche liée au sepsis[164]. Chez l'homme, une seule étude clinique disponible a évalué les effets hémodynamiques du levosimendan chez 15 patients en choc septique depuis 48h. Les patients devaient présenter une dépression contractile matérialisée par une FEVG < 45%. Le levosimendan était comparé à la dobutamine perfusée à 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$. Après 24 heures de perfusion, le levosimendan avait permis une augmentation significative de l'index cardiaque, du VES et du travail systolique indexé du VG d'environ 10%, une baisse de la PAPO de 25%, une baisse de la PAP, alors que la dobutamine n'avait pas apporté les mêmes effets bénéfiques. Fréquence cardiaque et PAM n'étaient pas modifiées par le levosimendan. De même, les paramètres de circulations régionales étaient améliorés par le levosimendan[165].

Le levosimendan présente également des propriétés **immunomodulatrices**. Son utilisation chez des patients en insuffisance cardiaque a permis une réduction des taux sanguins d'IL-6, mais également de Fas et Fas-Ligand (suggérant des effets anti-apoptotiques), et de MDA (marqueur de peroxydation lipidique, témoin de stress oxydant)[166, 167].

En résumé, l'utilisation d'inotropes dans la stratégie thérapeutique du sepsis sévère et du choc septique reste un sujet de controverses, tant sur le bien fondé de leur administration que sur le choix de la molécule, des modalités d'administration, des objectifs à atteindre ...le choix de telle ou telle molécule inotrope repose par conséquent sur l'analyse de ses effets hémodynamiques systémiques, de ses effets sur les circulations régionales (en particulier hépatosplanchnique), et enfin de ses effets métaboliques.

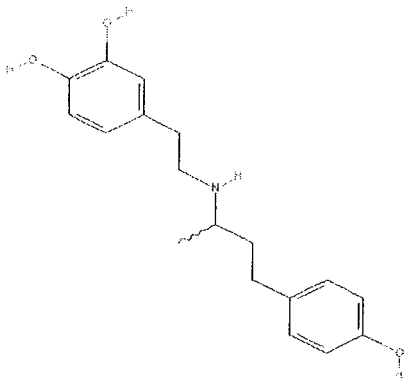


Figure 5a ***: structure de la dobutamine***

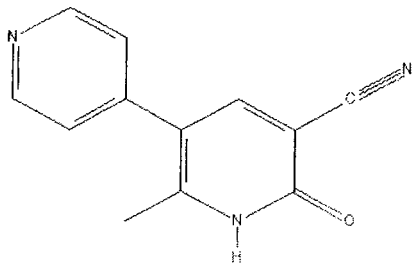


Figure 5b ***: structure de la milrinone***

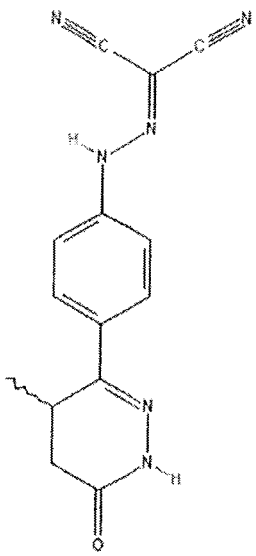


Figure 5c ***: structure du levosimendan***

4.5 Autres Stratégies

D'autres stratégies thérapeutiques, à l'utilité reconnue ou en cours d'évaluation dans le choc septique, pourraient contribuer à une amélioration des paramètres de performance cardiaque lors de la dysfonction myocardique septique.

L'**arginine-vasopressine** (AVP), hormone post-hypophysaire, est proposée au cours du choc septique pour ses propriétés vasoconstrictrices. Les effets myocardiques de l'AVP en dehors du contexte septique sont mal connus, et les résultats des études expérimentales sont contradictoires. Les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* intègrent l'utilisation de l'AVP comme thérapeutique de deuxième ligne des chocs réfractaires aux catécholamines, mais précisent que l'AVP peut diminuer le volume d'éjection systolique. Les études humaines évaluant les effets de l'AVP au cours du choc septique montrent en règle un maintien de l'index cardiaque[168, 169], une baisse de celui-ci n'étant notée que dans les études ayant utilisé des doses d'AVP supérieures aux doses classiquement recommandées[170, 171]. Ce maintien de l'index cardiaque, alors que la pression artérielle moyenne est constamment augmentée dans ces études, laisse penser que l'AVP pourrait présenter des propriétés inotropes positives. Celle-ci pourraient être médiées par les récepteurs V2[172].

De la même façon, les **inhibiteurs du NO** ont montré leur efficacité symptomatique, à inhiber la vasodilatation systémique du choc septique, mais leurs effets myocardiques sont mal étudiés.

La **protéine C activée** a prouvé sont efficacité dans le traitement du choc septique[173], avec des effets souvent spectaculaires sur les défaillances d'organes[173,

[174]. Théoriquement bénéfique à l'échelon de la dysfonction myocardique, ses effets propres à ce niveau restent toutefois inconnus.

La **corticothérapie à faibles doses** a également montré son efficacité dans la prise en charge du choc septique. Les glucocorticoïdes sont capables, entre autres effets, d'améliorer l'hémodynamique des patients et de permettre un sevrage des catécholamines, en restaurant une sensibilité vasculaire aux catécholamines. L'existence d'une altération de la voie adrénergique / AMPc au niveau du myocarde septique, et le maintien de l'index cardiaque alors que PAM et RVS augmentent modérément sous hydrocortisone, peuvent suggérer la possibilité d'un effet bénéfique des corticoïdes à faible dose sur la dysfonction myocardique septique, bien que cet aspect n'ait pas non plus été spécifiquement évalué.

Enfin, **l'hémofiltration à hauts volumes convectifs** a pu montrer des effets bénéfiques sur la performance cardiaque dans des modèles expérimentaux canins et porcins[175]. Aucune étude humaine d'envergure suffisante n'a toutefois pu étudier les effets spécifiques de la CVVH sur la dysfonction myocardique septique, et n'a pu montrer d'une manière plus générale une supériorité d'une méthode de suppléance rénale par rapport à une autre.

5 .OBJECTIFS

Bien que les effets bénéfiques de la dobutamine, de la milrinone et du levosimendan sur la fonction contractile aient été mis en évidence à plusieurs reprises tant chez l'animal que chez l'homme septique, les effets de ces drogues sur les phases diastoliques de la dysfonction myocardique septique demeurent inconnus. Le but de notre étude était donc d'établir le rôle de ces 3 inotropes dans le traitement de la dysfonction myocardique liée au sepsis, en comparant leurs effets sur les fonctions systolique mais surtout diastolique sur un modèle animal de sepsis chronique, connu pour mimer la dépression contractile du sepsis humain[9, 10].

6 .MATERIEL ET METHODES

6.1 Préparation animale

Toutes les expériences réalisées sont conformes aux règles institutionnelles françaises concernant les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire. Les expériences sont réalisées sur des lapins mâles de race KBL (Charles River) d'environ 8 semaines et pesant en moyenne 2200g. Chaque animal est hébergé en cage individuelle dans un environnement contrôlé, pendant au moins 4 jours après réception à l'animalerie.

Le modèle de choc endotoxinique est utilisé depuis de nombreuses années au Laboratoire d'Anesthésiologie[9, 10] du D.A.R de Lariboisière. Il est induit par l'injection de 600 µg/kg d'un mélange de **lipopolysaccharide** (200 µg/kg chacun d'extraits d' Escherichia Coli, de Salmonella Enteritidis et de Salmonella Minnesota, Sigma Chemical, St Louis, MO., solution stock de 1,5 ml à 1 mg/ml, conservée à – 20°c jusqu'à emploi) *via* un cathéter 22 gauge (Ethicon®) inséré dans la veine marginale de l'oreille droite (cathéter laissé en place).

Après une période de 12 heures de jeûne avec accès libre à l'eau, une **anesthésie générale** est induite par injection intraveineuse prudente de Pentobarbital Sodique® (environ 20 ± 3 mg/ kg, Ceva Santé Animale), complétée par une anesthésie locale au niveau du cou par de la Xylocaïne 1 % (1 mg en sous-cutané, AstraZeneca). Les animaux sont **trachéotomisés** et ventilés mécaniquement, avec un volume courant de 7 ml/kg, une fréquence respiratoire de

30/ min environ, et une FiO_2 de 100% (Rodent Ventilator, Harvard Apparatus, Boston, Mass.). Après trachéotomie, une curarisation est réalisée par Bromure de Pancuronium (0,2 mg/ kg); l'entretien de l'anesthésie est assuré en continu par Pentobarbital Sodique, et une expansion volémique est instaurée pour toute la durée de l'expérience par du sérum salé isotonique à 10 ml/ kg/ h au pousse – seringue électrique (Vial Medical® SE 200B). La température est mesurée, et maintenue stable par un matelas chauffant. Une **laparotomie** sous-costale droite est réalisée, pour permettre l'accès à la veine cave inférieure dans sa portion supra-hépatique, sous-diaphragmatique; une incision de la région crurale permet le cathétérisme de la veine fémorale droite (cathlon 18 gauge Ethicon®). Une hémostase soigneuse des berges est assurée au bistouri électrique. Les sites opératoires sont refermés par pince-clamp entre chaque série de mesures. Après dissection de la carotide droite sur environ 3 cm de longueur, un **cathéter de conductance Millar 3 – Fr.** (Mikro-Tip ® Catheter Transducer, modèle SPR-851, longueur 32 cm, Millar Instruments, Houston, Tx.) est introduit et monté par voie rétrograde dans le ventricule gauche. (***figure 6***)

Le jour de l'expérience, le levosimendan sous forme de poudre est solubilisé dans du bicarbonate de sodium 0,05M, puis dilué dans du sérum physiologique pour obtenir une solution finale à $200 \mu g.ml^{-1}$.

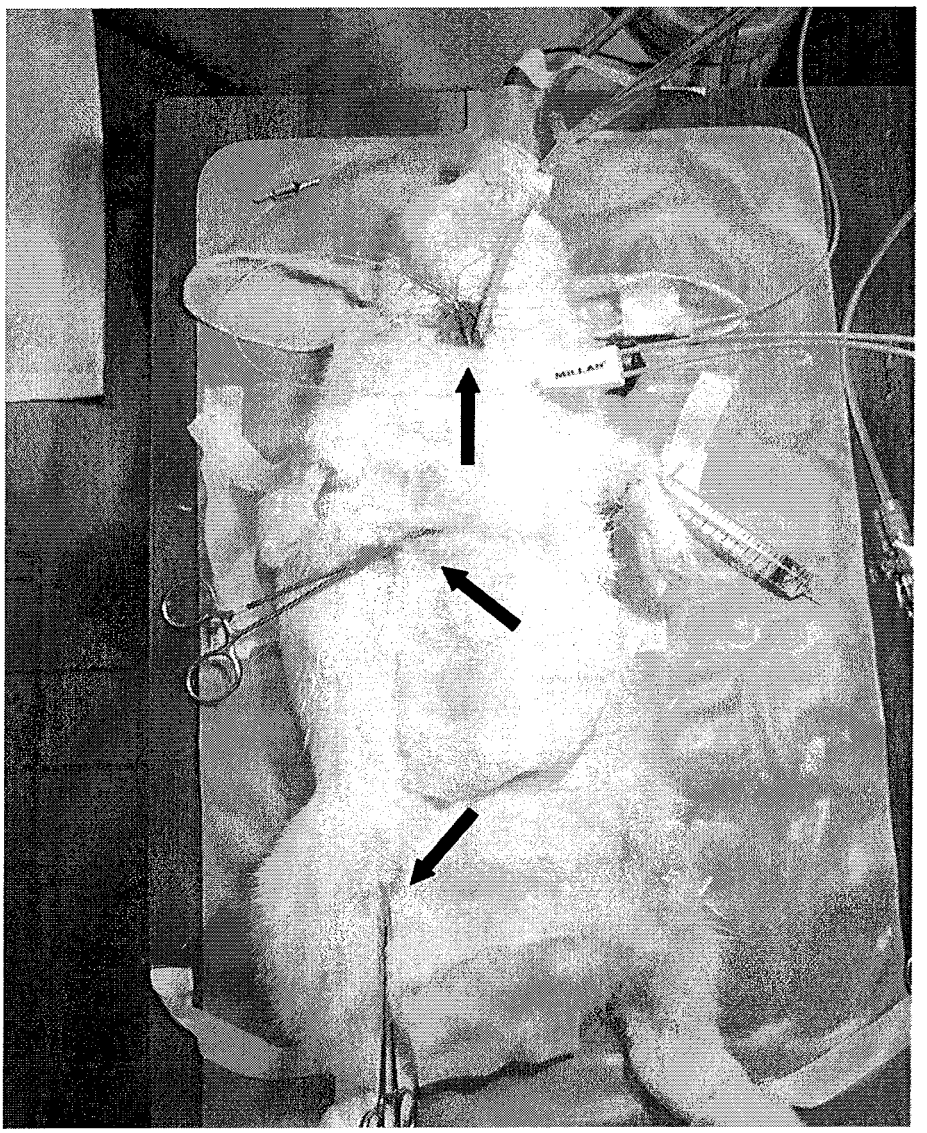


Figure 7 ***: Préparation Animale****. Les animaux sont trachéotomisés et ventilés mécaniquement. Un cathéter de conductance est introduit dans le VG par la carotide droite. Une laparotomie sous costale droite est pratiquée pour permettre une compression de la VCI. Une voie centrale fémorale est utilisée pour la perfusion des inotropes. Une voie veineuse périphérique est utilisée pour l'anesthésie et l'expansion volémique.*

6.2 Cathéter de conductance

6.2.1 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 **Baan**[176], puis a été validée, tant chez l'homme que chez l'animal, dont le lapin[177]. 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 pressions-volumes 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 8***).

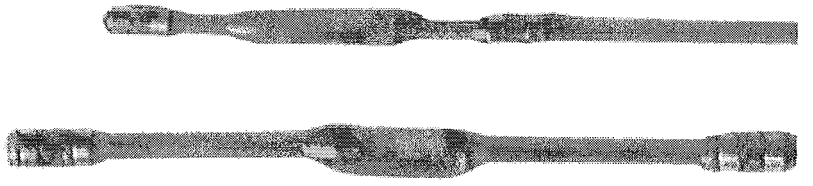
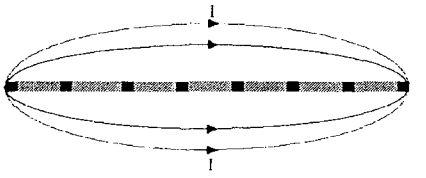


***Figure 8** : MikroTip Cathéter Millar*

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 20kHz, émis par les deux électrodes extrêmes excitatrices, crée un champ électrique à l'intérieur du ventricule gauche (***figure 9***). 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 9 : Principe du Cathéter de Conductance
Modèle initial de Baan[176] à 8 électrodes. Le potentiel mesuré correspond à la sommation des potentiels mesurés entre chaque paire d'électrodes



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

$$V(t) = \rho * L^2 * (G(t) - Gp) / \alpha \text{ où}$$

- V (t) = Volume Ventriculaire Instantané
- ρ = résistivité du sang
- L = distance entre les électrodes internes
- G (t) = Conductance Instantanée mesurée
- Gp = Conductance "Parallèle" (des tissus avoisinants)
- α = facteur de calibration

6.2.2 Calibration de la Mesure

La calibration est bien entendu 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 ml. Celle-ci doit être réalisée dans des cuvettes, de volumes définis connus croissants, remplies de sang de l'animal, à température corporelle, idéalement sans caillotage, 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 la conductance mesurée doit en effet idéalement 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,...)[178], définissant un "*volume parallèle*" (Vp). Bien qu'un certain nombre de techniques aient été proposées pour la détermination de Vp (succion ventriculaire, injection de glucosé froid,...), l'injection par voie intraveineuse de sérum salé en bolus (« **saline** ») est la méthode la plus fréquemment retenue[179]. 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.

6.3 Paramètres Mesurés

Le signal perçu est amplifié et digitalisé au moyen d'un convertisseur A/D MCPU-200 Aria® (Millar Pressure Conductance Unit model 200, MillarInstruments inc, Houston, TX), et enregistré et analysé en continu par un logiciel d'acquisition de données IOX 1.7.0® (EMKA Technologies, France), permettant une analyse post-hoc.

Une trentaine de paramètres mesurés ou calculés à partir des courbes de pression et de volume ventriculaires, ainsi que les courbes pressions-volumes (P–V), sont traités et disponibles en continus. La position optimale du cathéter, critique pour l'obtention de courbes P-V de qualité, est jugée sur l'aspect de ces mêmes courbes et vérifiée à l'autopsie.

6.3.1 Données de base des courbes pression-volume ventriculaires gauches

Le cathéter de conductance mesure toutes les 1 milliseconde 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 (***tableau 3 et figure 10a***): Pmax (Pression maximale intraventriculaire gauche), PTSVG, PTDVG et VTDVG (Pressions TéléSystolique et TéléDiastolique, et Volume TéléDiastolique ventriculaires gauches), 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 monoexponentielle de la courbe de pression entre la pression systolique maximale et la pression protodiastolique suivante), FC (Fréquence Cardiaque), DC (Débit Cardiaque).

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[180].

6.3.2 Données des courbes pression-volume pendant l'occlusion de la veine cave inférieure

L'occlusion de la veine cave inférieure (VCI) permet de modifier instantanément les conditions de précharge et de produire une série d'une vingtaine de courbes pressions-volumes ventriculaires gauches ayant un niveau de précharge différent (***figure 10b***) 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[181].

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**, end systolic pressure-volume relationship) ou la « pente d'élastance de fin de systole » (= **Ees**, end systolic elastance). De nombreuses études montrent une linéarité satisfaisante de l'ESPVR pour un intervalle assez large de volumes[182], procurant une description simple, et réputée largement insensible aux conditions de charge, du niveau d'inotropisme. Elle est caractérisée par une pente d'élastance et un "volume intercept"[183].

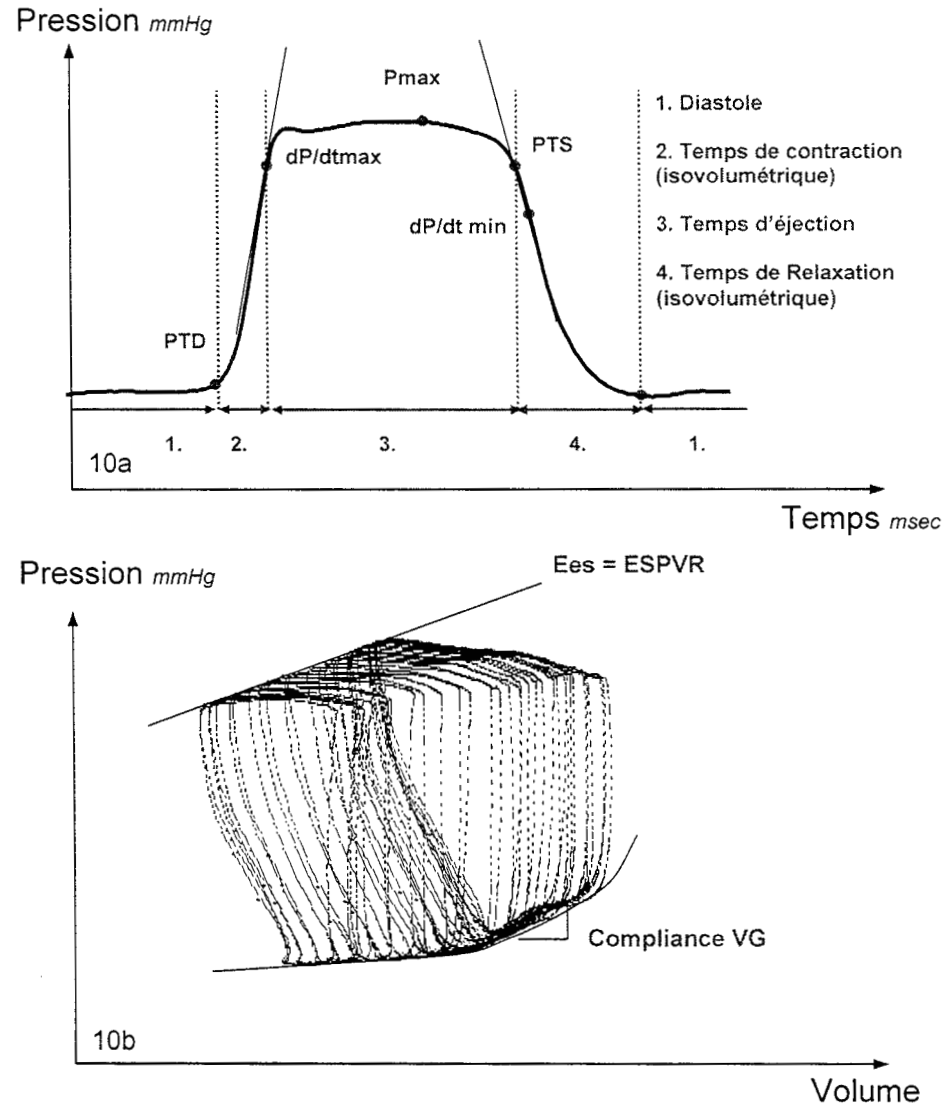
Ees = PTS / (VTS – V_0), où

- PTS = Pression TéléSystolique
- VTS = Volume TéléSystolique
- V_0 = "Volume Intercept", intersection (extrapolée) de la droite avec l'axe des volumes en abscisse

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[184]. De la même façon, le PRSW (= preload recrutable stroke work), établi selon les mêmes méthodes, présente des avantages

Paramètres Mesurés	
FC	*battements / min*
Paramètres Systoliques	
Pmax	Pression maximale mesurée dans le VG
dp/dt max	Augmentation maximale de pression durant la contraction isovolumétrique, *mmHg.s*$^{-1}$
DC	Paramètres dépendants des conditions de charge
FEVG	
Ees.	Paramètres indépendants des conditions de charge
PRSW	Rapport Travail cardiaque / VTDVG
dP/dt max / VTDVG	
Postcharge	
PTSVG	Pression TéléSystolique du VG *mmHg*
Ea	Elastance Artérielle, PTSVG divisé par VES
Ees / Ea	Couplage Ventriculo-artériel
Paramètres Diastoliques	
PTDVG	Pression TéléDiastolique du VG *mmHg*
VTDVG	Volume TéléDiastolique du VG
dp/dt min	Diminution minimale de pression durant la relaxation isovolumétrique, *mmHg.s*$^{-1}$
Tau	Constante de relaxation, *msec*

Tableau 3 **: Paramètres mesurés.**



Figures 10 a et b **:Figure 10a, paramètres issus des courbes de pression intraventriculaires. Figure 10b, paramètres issus des courbes P – V.**

superposables à l'ESPVR[185]. Par ailleurs, l'analyse de la portion diastolique des courbes P – V permet une étude de la compliance et de la capacitance ventriculaire.

6.4 Protocole Expérimental

Les animaux sont anesthésiés et opérés 36h après l'injection d'endotoxine ou de sérum physiologique (groupe sain « contrôle). A la fin de la procédure chirurgicale, une phase de repos est observée jusqu'à stabilisation des paramètres : Pmax et Fréquence Cardiaque. Une calibration "saline" est effectuée. Puis les mesures de base sont débutées après une nouvelle période de stabilisation. Les paramètres d'élastance sont mesurés par compression de la veine cave inférieure supra-hépatique au cours d'une phase d'apnée. Les animaux sont alors répartis en trois groupes de traitement (***figure 11***):

- groupe 1 : **Levosimendan 200 µg / kg / h** pendant une heure
- groupe 2 : **Dobutamine 6 µg / kg / min** pendant une heure
- groupe 3 : **Milrinone 10 µg / kg / min** pendant une heure

Les posologies ont été déterminées à partir d'études préliminaires réalisées au Laboratoire du Département d'Anesthésie – Réanimation. Les drogues sont diluées de telle façon que le débit de perfusion soit de 1 ml / kg / h au pousse – seringue électrique (Harvard Apparatus Syringe Infusion Pump 22®). Le débit de perfusion de **cristalloïdes** est adapté de sorte que le volume télédiastolique ventriculaire gauche reste constant au cours de l'expérience. Des enregistrements des données continues et des occlusions de la veine cave inférieure sont réalisés toutes les 15 minutes.

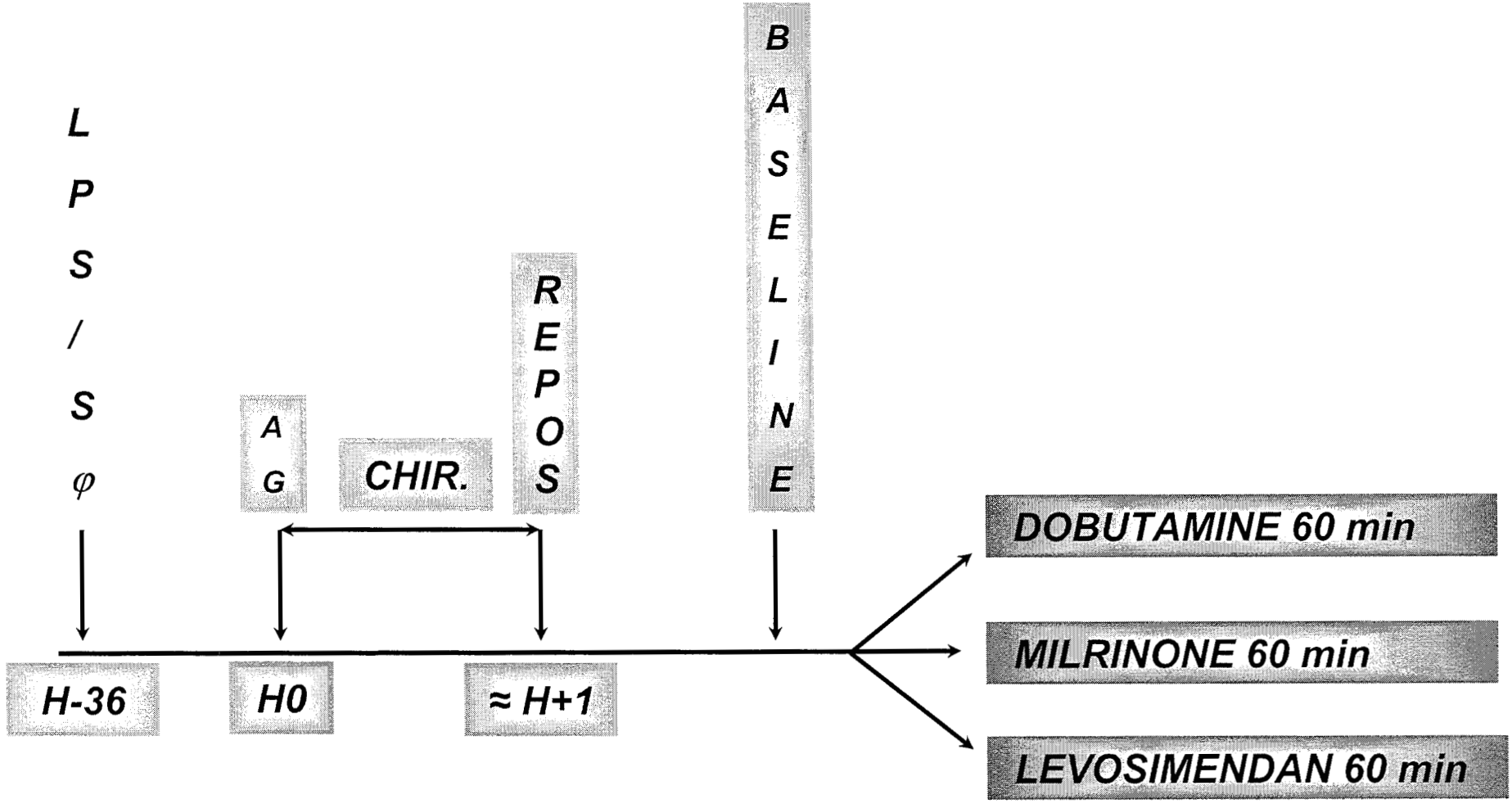


Figure 11 : *Protocole Expérimental*

En fin de manipulation, l'animal est euthanasié par injection de Pentothal® et son cœur prélevé pour constitution d'une **tissuthèque**.

6.5 Analyse Statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- SEM. Les différences intergroupes pour l'état de base sont évaluées par test t non-apparié, et les différences intragroupes sous traitement sont évaluées par ANOVA pour mesures répétées, à l'aide du logiciel Statview® (Abacus Concept, SAS Institut Inc.). Une différence avec un p inférieur à 0,05 est considérée comme significative.

7 .RESULTATS

7.1 Dysfonction Myocardique Septique

Notre étude a inclus **30** animaux endotoxémiques et **15** animaux sains non septiques servant de groupe contrôle. Sur les 30 animaux endotoxémiques étudiés, 10 (33%) sont morts à l'animalerie, principalement dans les douze premières heures qui suivent injection de LPS et avant toute chirurgie. L'analyse a donc porté sur 35 animaux répartis en 2 groupes, Septique (n = 20) et Contrôle (n = 15).

Trente-six heures après l'administration d'endotoxine, tous les lapins du groupe LPS présentaient des stigmates cliniques de sepsis, à type d'asthénie, de troubles digestifs, de fièvre, et surtout une perte de poids moyenne de 278 ± 15 grammes (-12 ± 1%, $p < 0,0001$), alors qu'aucune anomalie clinique n'était détectable dans le groupe sain.

Il n'existe pas de différence de volume parallèle entre les 2 groupes septique versus sain (24,9 ± 2,6 et 25,6 ± 1,2 *vol* respectivement, p= 0,81).

Les mesures hémodynamiques à l'état basal (***tableau 4***) confirment l'existence d'une dysfonction myocardique systolique 36 heures après l'injection d'endotoxine, comme précédemment décrit dans le même modèle mais avec d'autres méthodes de mesure[10, 186], et chez l'homme. Ainsi, dP/dtMAX diminue de 25%, mais, plus important, Ees diminue de 72% dans le groupe d'animaux septiques (***figure 12***). Deux autres paramètres indépendants de la précharge, en l'occurrence dP/dtMAX / VTDVG et PRSW sont aussi altérés de 80 et 54% respectivement.

	LPS	*Contrôle*	*p*
FC	260 +/- 6	291 +/- 5	**0,0003**
Pmax	92 +/- 3	101 +/- 1	**0,02**
dP/dt MAX	3828 +/- 218	5127 +/- 108	**< 0,0001**
Ees	2,5 +/- 0,2	9,0 +/- 1,0	**< 0,0001**
PRSW	28 +/- 5	62 +/- 10	**0,004**
dP / dtMAX / VTDVG	64 +/- 36	317 +/- 51	**0,0002**
PTSVG	85 +/- 3	92 +/- 2	0,07
Ea	9,4 +/- 0,9	12,7 +/- 1,2	**0,03**
Ees / Ea	0,31 +/- 0,04	0,78 +/- 0,10	**< 0,001**
dP / dtMIN	- 3034 +/-134	- 3791 +/- 125	**0,0003**
Tau	26 +/- 2	7 +/- 1	**< 0,0001**
PTDVG	12 +/- 1	2 +/- 1	**< 0,0001**
VTDVG	28 +/- 3	24 +/- 2	0,23
DC	2591 ± 188	2373 ± 202	0,44

***Tableau 4** : Effets de l'injection de LPS chez les animaux septiques.*

Les paramètres éjectionnels (débit cardiaque) sont, en revanche, peu modifiés chez les lapins endotoxémiques.

De manière intéressante, le cathéter de conductance a permis de caractériser la dysfonction diastolique dans ce modèle de lapin endotoxémique. Celle-ci inclus une atteinte de la **relaxation**, avec un allongement de la constante de relaxation *tau*

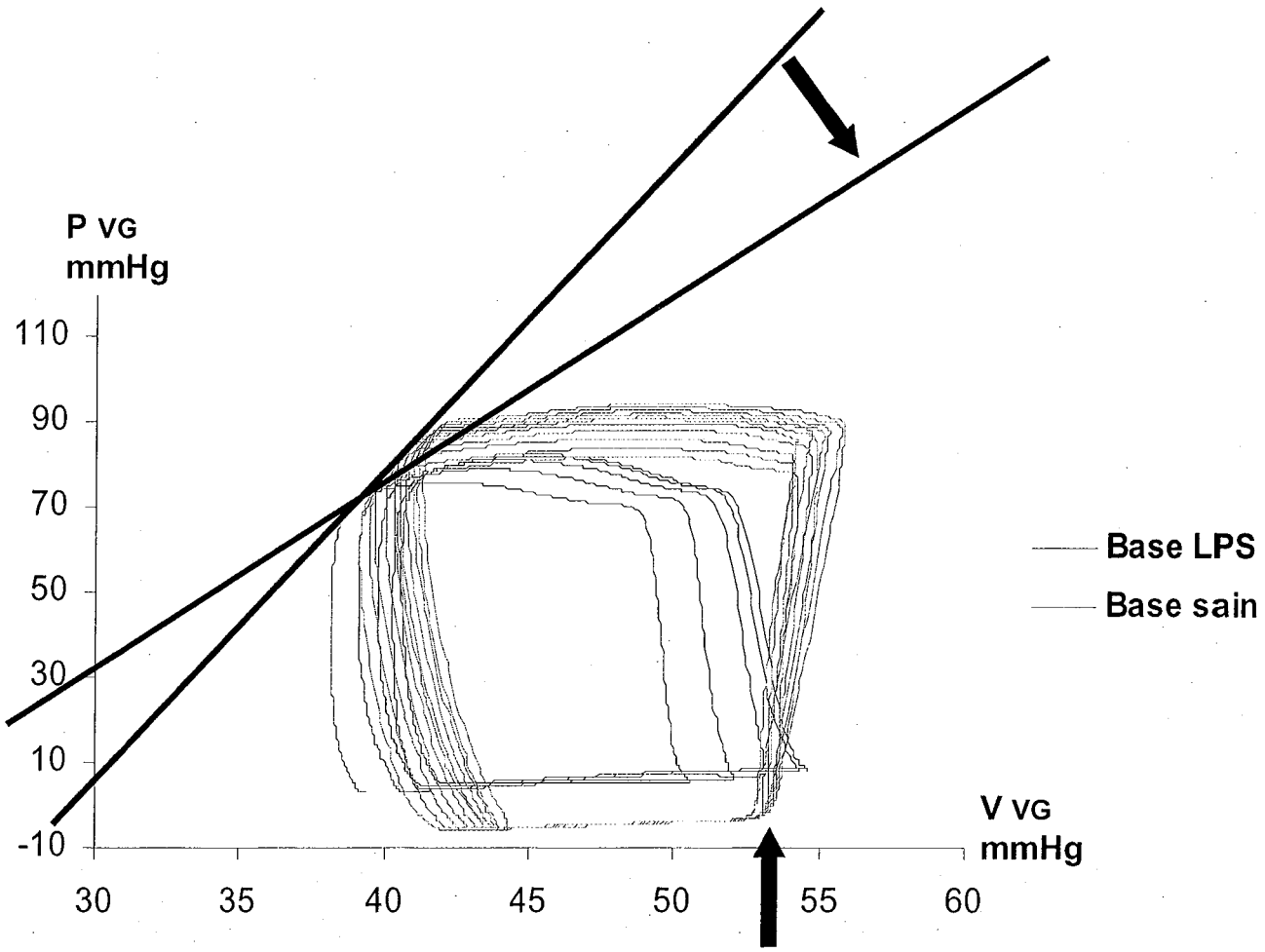


Figure 12 ***: Effets myocardiques de l'injection de LPS :*** *diminution de la pente d'élastance télésystolique et augmentation des pressions de remplissage (pour un VTDVG identique).*

de plus de 3 fois la normale ($p<0,0001$), et une diminution significative de dP/dtMIN de 20%. Elle inclus également une altération de la **compliance** ventriculaire gauche, avec une augmentation de PTDVG dans un rapport de 1 à 6 (2 ± 1 mmHg chez l'animal sain, 12 ± 1 mmHg chez l'animal endotoxémique, $p < 0,0001$), alors que le VTDVG n'est pas modifié de manière significative (24 ± 2 et 28 ± 3 chez les animaux sains et LPS respectivement, $p = 0,25$).

Par ailleurs, l'**élastance** artérielle est diminuée de 25% chez les animaux LPS, et le **couplage ventriculoartériel** est altéré comme en témoigne la diminution de 62% du rapport Ees / Ea.

La fréquence cardiaque est, dans ce modèle, significativement plus élevée chez les animaux sains.

7.2 Comparaison des effets du levosimendan, de la dobutamine et de la milrinone sur la performance cardiaque des animaux endotoxémiques

- *Effets des 3 agents sur la fonction systolique*

Les 3 agents inotropes positifs permettent une amélioration des paramètres de fonction systolique, chez les animaux sains et chez les animaux septiques.

- *Effets des 3 agents sur la fonction diastolique*

Malgré une amélioration de la fonction contractile chez les animaux sains et LPS, la dobutamine, la milrinone et le levosimendan présentent des différences notables dans leurs effets sur la fonction diastolique. En effet, le levosimendan et la milrinone améliorent la constante de relaxation *tau*, alors que la dobutamine reste

	Contrôle Baseline (n = 5)	***Contrôle + Dobutamine***	***LPS Baseline (n = 6)***	***LPS + Dobutamine***
FC	289 ± 12	290 ± 12	266 ± 5	269 ± 5
Pmax	100 ± 2	108 ± 5	85 ± 3	90 ± 5
dP/dt MAX	4879 ± 108	5823 ± 216§§	3396 ± 377	3914 ± 435§
Ees	8,8 ± 0,9	12,3 ± 1,3§	1,6 ± 0,2	4,9 ± 0,8§§
PRSW	91 ± 73	61 ± 5	31 ± 9	32 ± 8
dP / dtMAX / VTDVG	257 ± 22	551 ± 122§	4 ± 62	141 ± 38§
PTSVG	92 ± 2	100 ± 6	76 ± 3	82 ± 6
Ea	12,4 ± 2,3	12,0 ± 2,6	10,8 ± 2,4	12,8 ± 2,7§
Ees / Ea	1,00 ± 0,21	1,40 ± 0,30$^{¤}$	0,19 ± 0,05	0,53 ± 0,13§§
dP / dtMIN	- 3768 ± 130	- 4427 ± 361§	- 2624 ± 217	- 2775 ± 260
Tau	6 ± 1	5 ± 1	23 ± 2	22 ± 1
PTDVG	1 ± 0,5	2 ± 1	11 ± 1	12 ± 1
VTDVG	20 ± 2	23 ± 2§	27 ± 2	28 ± 2

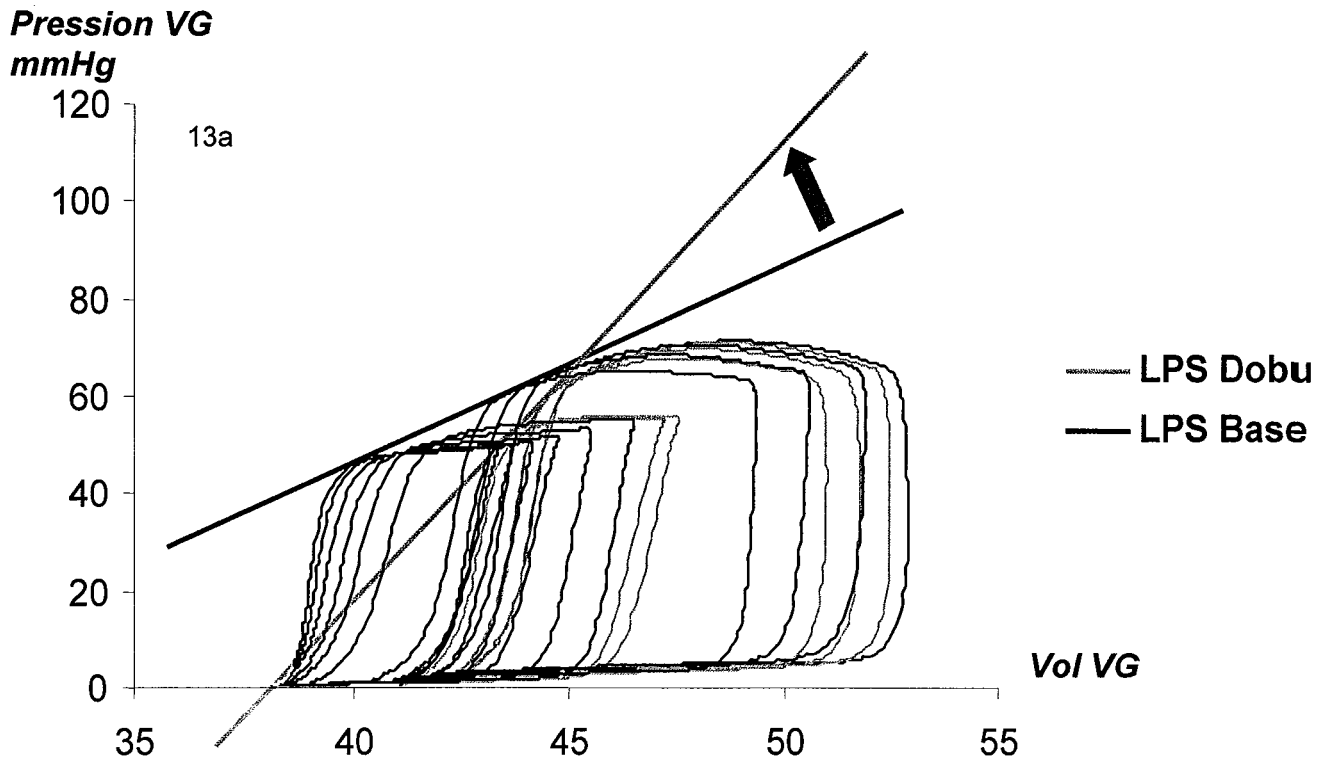
Tableau 5 : Effets de la perfusion de Dobutamine chez les animaux sains et septiques. *Résultats donnés après 15 minutes de traitement, stables dans le reste de l'expérience. ¤ p =0,05. § : p < 0,05. §§ : p < 0,01 (anova 1 voie)*

	Contrôle Baseline (n = 6)	*Contrôle + Milrinone*	*LPS Baseline (n = 6)*	*LPS + Milrinone*
FC	289+/-6	299+/-4	251+/-13	253+/-13
Pmax	100+/-2	99+/-2	89+/- 5	89+/-3
dP/dt MAX	5041+/-166	5360+/-164	3959+/-448	4140+/-364§
Ees	9,4+/-2,4	13,2+/-2,8§	3,1+/-0,2	6,6+/-0,7§§
PRSW	40,3+/-12,1	44,4+/-5,9	31,2+/-9,6	37,6+/-6,6
dP / dtMAX / VTDVG	268+/-103	563+/-159	85+/-49	165+/-46§§
PTSVG	92+/-4	90+/-4§§	80,5+/-5	81+/-3
Ea	14+/-2	14+/-2	8+/-1	8,5+/-1§§
Ees / Ea	0,67+/-0,16	0,90+/-0,11§§	0,39+/-0,03	0,80+/-0,09§§
dP / dtMIN	-3608+/-253	-3794+/-275	-2873+/-250	-2908+/-160
Tau	10+/-2	6+/-1§§	21,5+/-3	21+/-3
PTDVG	3+/-1	1+/-1§§	10+/-2	10+/-2
VTDVG	24 +/- 3	24 +/- 3	20 +/- 2	20 +/- 3

***Tableau 6* : Effets de la perfusion de Milrinone chez les animaux sains et septiques.** *Résultats donnés après 15 minutes de traitement, stables dans le reste de l'expérience. Résultats donnés après 15 minutes de traitement, stables dans le reste de l'expérience. ¤ p =0,05. § : p < 0,05. §§ : p < 0,01 (anova 1 voie)*

	Contrôle Baseline (n = 4)	*Contrôle + Levosimendan*	*LPS Baseline (n = 8)*	*LPS + Levosimendan*
FC	298+/-9	310+/-8§§	261+/-11	271+/-10
Pmax	104+/-3	98+/-4	96+/-6	108+/-9
dP/dt MAX	5564+/-148	6097+/-227§	3872+/-311	4896+/-297§§
Ees	8,6+/-0,5	13+/-3	2,8+/-0,3	7,3+/-2,9§
PRSW	60+/-17	69+/-5	29,9+/-7	40,6+/-10,3§§
dP / dtMAX / VTDVG	111+/-7	127+/-7	73+/-9	95+/-9§§
PTSVG	94+/-4	85+/-4§§	92+/-6	102+/-10
Ea	11+/-2	9+/-2§§	8,7+/-1,2	9,7+/-1,3
Ees / Ea	0,87+/-0,20	1,56+/-0,41	0,37+/-0,08	0,78+/-0,32
dP / dtMIN	-4093+/-200	-3911+/-280	-3443+/-146	-4071+/-377§
Tau	4,5+/-0,5	3,2+/-0,2§§	29+/-5	26+/-5§§
PTDVG	1+/-0,5	1+/-0,5	14+/-3	12+/-2§§
VTDVG	28 +/- 3	26 +/- 2	30 +/- 2	28 +/- 2

Tableau 7 : Effets de la perfusion de Levosimendan chez les animaux sains et septiques. *Résultats donnés après 15 minutes de traitement, stables dans le reste de l'expérience. Résultats donnés après 15 minutes de traitement, stables dans le reste de l'expérience. ¤ p =0,05. § : p < 0,05. §§ : p < 0,01 (anova 1 voie).*



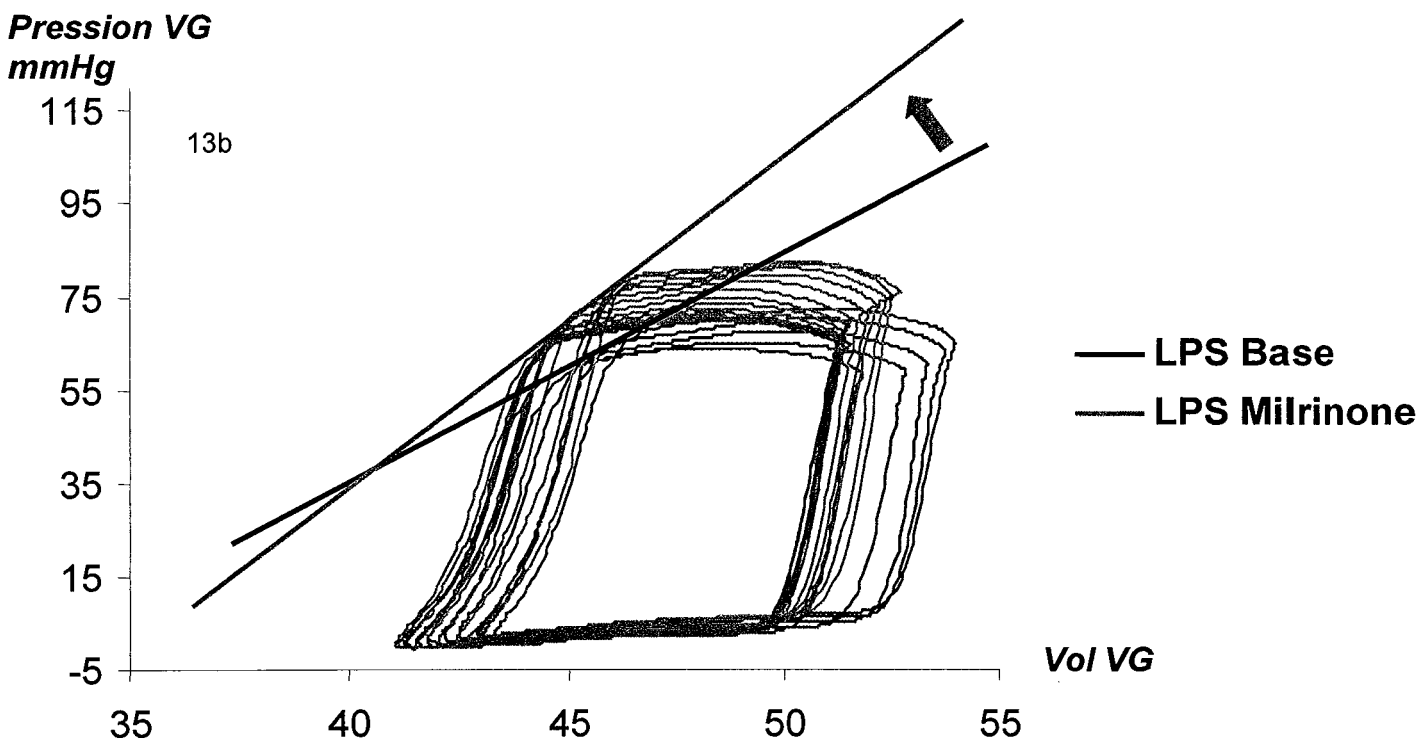


***Figure 13*: 13a Exemple des effets de la dobutamine chez un animal endotoxémique :** *amélioration de la pente d'élastance télésystolique, pas d'effet sur le remplissage ventriculaire.13* **b Exemple des effets de la milrinone chez un animal endotoxémique :** *amélioration de l'Ees, pas d'effet sur le remplissage diastolique*

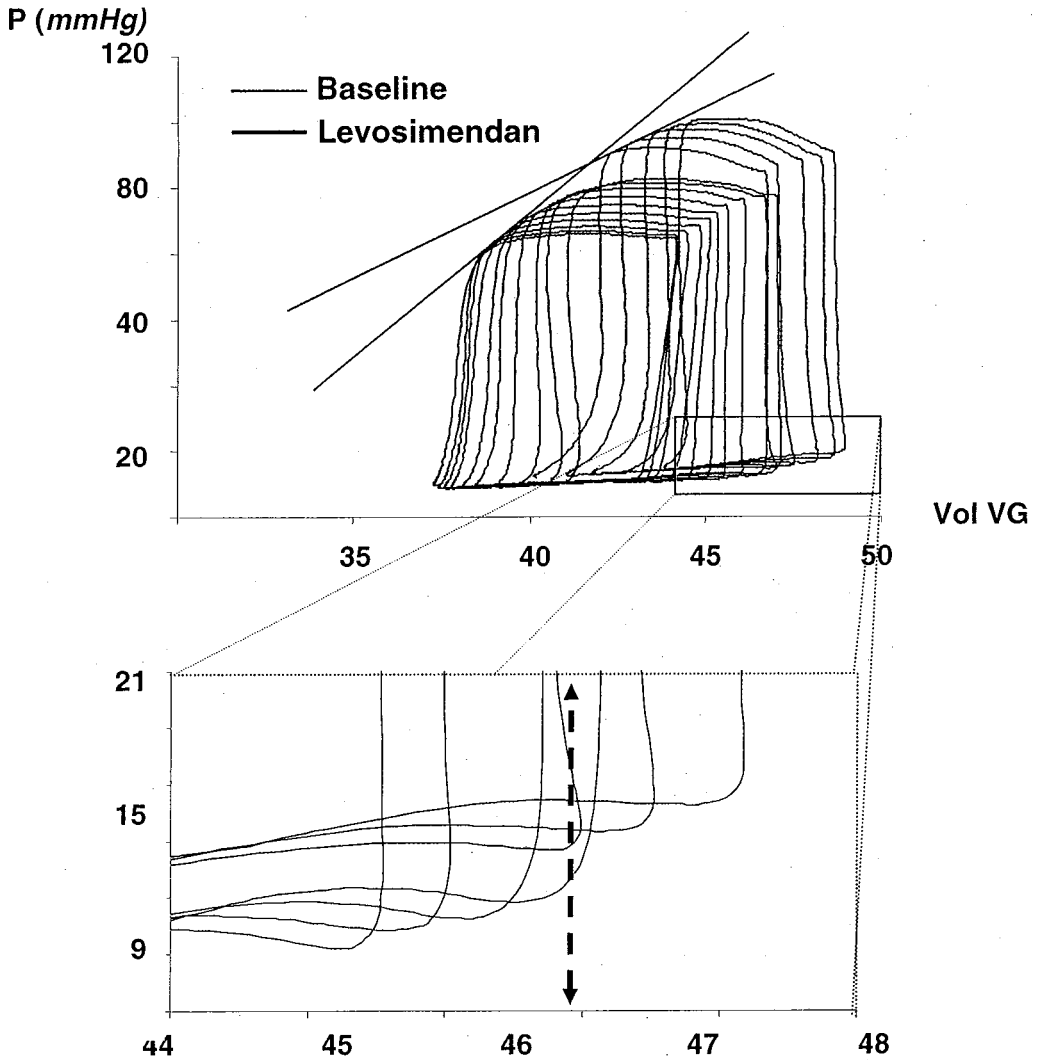


Figure 14 *: Exemple des effets de la perfusion de Levosimendan chez un animal endotoxémique. En haut, augmentation de la pente d'elastance télésystolique ventriculaire gauche après 15 min de Levosimendan. En bas, baisse de la PTDVG pour un niveau de VTDVG égal, témoignant d'une amélioration de la compliance ventriculaire gauche.*

sans effet sur tau chez les animaux sains. Plus important, le levosimendan est le seul agent exerçant un effet bénéfique sur la relaxation chez les animaux LPS, et également le seul agent permettant une amélioration de la compliance ventriculaire gauche chez les animaux LPS (déviation vers le bas de la courbe de remplissage diastolique, figure). Ceci est confirmé dans le tableau 7, montrant que le levosimendan permet une baisse de PTDVG de 14 ± 3 mmHg à 12 ± 2 mmHg ($p<0,01$), alors que le VTDVG n'est pas modifié de manière significative.

8 .DISCUSSION

8.1 Critique et apports du modèle

Le modèle de lapin endotoxémique mis en place par le laboratoire d'Anesthésie-Réanimation de Lariboisière mime de manière intéressante la défaillance cardiaque que l'on peut observer chez les patients atteints de choc septique, tant dans son expression que dans sa chronologie. Physiologiquement tout d'abord, l'on peut noter que le CECR du lapin est assez proche de celui de l'homme[187], justifiant l'intérêt de cet animal pour ce type d'études. En pathologie, comme nous l'avons précédemment montré[9], l'histoire naturelle de la dépression myocardique septique, maximale vers la 36ème heure après administration de LPS chez les lapins, est assez proche de celle du sepsis humain.

Les courbes pression-volume cardiaques sont considérées comme la méthode de référence pour mesurer précisément toute modification des différentes phases du cycle cardiaque, en l'occurrence la contraction, l'éjection, la relaxation, et le remplissage ventriculaire. En utilisant cette technologie, par le biais d'un cathéter de conductance, notre étude montre clairement pour une des premières fois à notre connaissance ***in vivo*** une altération de **toutes** les phases du cycle cardiaque 36 heures après l'injection de LPS. En effet, notre étude confirme l'existence d'une altération de la fonction systolique induite par l'injection de LPS, comme décrit de manière extensive auparavant, y compris dans ce modèle, avec d'autres méthodes d'évaluation. Plus important, notre étude met en évidence l'existence d'une dysfonction diastolique ventriculaire gauche associée. Cette dernière touche d'abord

la **relaxation**, comme en témoigne l'allongement de la constante de relaxation Tau. Cet allongement de plus de 200% ne peut évidemment être expliqué par le ralentissement modeste de la fréquence cardiaque : 291 ± 5 battements par minute chez les lapins sains, et 260 ± 6 battements par minute chez les lapins endotoxémiques. Mais la dysfonction diastolique touche également la **phase de remplissage** ventriculaire gauche. L'augmentation nette et significative des pressions de remplissage du ventricule gauche, comparée à une augmentation discrète et non significative des volumes télédiastoliques chez les animaux endotoxémiques est en effet fortement en faveur d'une diminution de la compliance ventriculaire gauche. Des études échocardiographiques réalisées sur le même modèle confirment l'altération de la fonction systolique mais ne mettent pas en évidence d'insuffisance ventriculaire droite patente qui pourrait expliquer la baisse de compliance ventriculaire gauche dans le cadre d'une **interdépendance ventriculaire** chez nos animaux étudiés à thorax et péricarde fermés. Toutefois, ces études étaient réalisées sur des lapins légèrement sédatés et maintenus en ventilation spontanée. Une analyse échocardiographique sur nos animaux ventilés mécaniquement serait donc nécessaire pour éliminer toute **interaction cardiorespiratoire** à l'origine de l'atteinte de la fonction de remplissage du VG.

Notre modèle est différent de celui fréquemment observé dans la littérature où les thérapeutiques sont étudiées dans les minutes qui suivent l'injection d'endotoxine. La dépression myocardique, si elle existe, est alors plutôt due à l'effet direct du LPS qu'à celui des cytokines, et est assez éloignée de la très grande majorité des situations cliniques. Un certain nombre de limitations doivent cependant être signalées. Ainsi, l'injection intraveineuse de lipopolysaccharide ne représente pas totalement un modèle de sepsis avec une source bactérienne localisée. De

même, les effets de l'anesthésie générale au thiopental, sur l'hémodynamique globale et le CECR, doivent être pris en compte dans l'interprétation des données[188, 189]. L'existence d'une **acidémie métabolique** significative, mise en évidence précédemment au laboratoire dans ce modèle[164], n'est probablement pas sans conséquence, en particulier sur la phase diastolique. Enfin, on notera que les volumes utilisés dans l'étude sont exprimés en unité de calibration électronique et non en unité internationale. Ceci est lié à un défaut de linéarité des mesures, rencontré lors de la calibration externe, pour la détermination de ρ du sang de l'animal. Si cela ne permet pas l'utilisation de volumes absolus en millilitres, l'expression des résultats en unité de calibration électronique n'altère pas la validité des mesures, et surtout leur évolution sous traitement.

8.2 Effets des médicaments inotropes

Dans ce modèle, nous avons pu confirmer que les 3 inotropes, aux mécanismes d'action différents, étaient, comme attendu, capables d'améliorer la dysfonction systolique des animaux endotoxémiques.

De manière intéressante, en ce qui concerne la dysfonction diastolique, cette étude montre :

- que les **effets bénéfiques des inotropes classiques disparaissent chez le lapin endotoxémique**.
- que le **levosimendan est le seul inotrope possédant des effets bénéfiques pour améliorer les 2 phases diastoliques** de relaxation et de remplissage ventriculaire gauche.

Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer la dysfonction de la contractilité myocardique au cours du sepsis. Le groupe du département d'Anesthésie-Réanimation de Lariboisière a ainsi pu observer que cette dépression cardiaque était principalement en rapport avec des anomalies cardiomyocytaires intrinsèques, plutôt qu'à des effets cardiaques directs d'agents circulants[9, 10, 104]. Ces anomalies intrinsèques touchent le couplage excitation-contraction, et sont déterminées pour une grande part par une **désensibilisation des myofilaments au calcium**, montrée dans différents modèles animaux de sepsis chronique, et liée à une **hyperphosphorylation de la troponine I**[9, 104]. Cette hyperphosphorylation de la troponine I pourrait expliquer la disparition des effets lusitropes de la dobutamine et de la milrinone chez les animaux endotoxémiques. En effet, en physiologie sur des cardiomyocytes sains, ces 2 agents augmentent, par 2 voies distinctes, la concentration cytosolique d'AMPc. L'AMPc est connu pour stimuler la protéine kinase A, capable d'induire 3 principaux effets :

- augmentation de la concentration de calcium intracellulaire (augmentation du courant calcique entrant et CICR, principalement dans la région diadique)
- phosphorylation du phospholamban et augmentation du recaptage calcique par SERCA
- phosphorylation de la troponine I et induction d'un effet lusitrope positif par désensibilisation des myofilaments au calcium.

Des **altérations de la signalisation β-adrénergique** ont été mises en évidence à différents niveaux. La seule perte des effets lusitropes de la dobutamine, avec conservation des propriétés inotropes, suggère une atteinte en aval des récepteurs adrénergiques et de l'adénylate cyclase. L'hyperphosphorylation déjà

présente des myofilaments en réponse au sepsis pourrait expliquer l'absence de "gain supplémentaire" secondaire à une stimulation de la voie de la PKA par la dobutamine (ou la milrinone).

Le levosimendan est un nouvel inotrope sensibilisateur des myofilaments au calcium, avec des propriétés également de **vasodilatation coronaire et périphérique**. Ce mécanisme d'action principal en fait donc intuitivement une molécule de choix pour reverser la perte de la réponse des myofilaments au calcium décrite plus haut. Nous confirmons dans cette étude, comme montré précédemment par 3 études animales (cochon en sepsis aigu *in vivo*, lapin en sepsis chronique *in vivo*, et cobaye *ex vivo*) et une étude clinique, que le levosimendan est capable d'améliorer la fonction systolique au cours du sepsis[162-165]. Notre étude décrit par ailleurs les effets bénéfiques que seul le levosimendan possède sur la phase diastolique. En tant que sensibilisateur des myofilaments au calcium, le levosimendan pourrait, comme c'est le cas avec d'autres molécules de cette classe (pimobendan,...), entraîner une altération de la relaxation en ralentissant la séparation des ponts d'actine - myosine. En pratique toutefois, l'absence d'effet néfaste du levosimendan sur la relaxation a déjà été décrite, et celle-ci serait liée au fait que la sensibilisation des myofilaments au calcium procurée par la molécule est elle-même **dépendante de la concentration de calcium intracellulaire** au cours du cycle : élevée en systole, et faible en diastole. Chez l'animal sain, notre étude est en accord avec des données récentes chez le chien montrant même une amélioration de la relaxation[190]. En pathologie, l'amélioration des paramètres de fonction diastolique retrouvée chez nos lapins est en accord avec des données expérimentales chez des chiens rendus insuffisants cardiaques par *pacing*[190-193], mais également avec une étude clinique chez des patients présentant un syndrome

coronarien aigu[194]. Toutefois, les effets diastoliques du levosimendan n'ont jamais été comparés directement à ceux de la dobutamine et de la milrinone. L'existence de propriétés d'inhibition des phosphodiestérases, évoquée très tôt par certains auteurs, et pouvant expliquer les effets diastoliques de la molécule, est controversée. Les études de biologie moléculaires ont pu montrer que le levosimendan est un inhibiteur extrêmement spécifique de la PDEIII. Toutefois, cette inhibition semble trop sélective pour aboutir à un véritable effet physiologique sur le myocarde, tel qu'attendu avec les IPDE classiques[195]. De plus, l'absence d'effet lusitrope de la milrinone chez nos animaux endotoxémiques, alors que le levosimendan améliore la diastole, ne plaide pas non plus en faveur de cette explication. MacGowan, dans une correspondance récente, suggère la possibilité d'une **inhibition de phosphodiestérase compartimentée** dans la région du phospholamban et de SERCA, évitant les effets néfastes classiques d'une action cytosolique globale. La mise en évidence d'un tel phénomène est probablement complexe[196].

Le levosimendan possède par ailleurs des propriétés importantes de vasodilatation par ouverture de **canaux potassiques ATP-dépendants**, au niveau coronaire et vasculaire périphérique. De telles propriétés pourraient faire redouter des effets vasculaires importants, avec des risques d'hypotension artérielle, comme illustré par nos animaux contrôles. Toutefois, dans notre étude, l'on constate que l'infusion de levosimendan n'entraîne pas de diminution de l'élastance artérielle ou de la pression télésystolique ventriculaire gauche, témoignant d'une stabilité de la postcharge ventriculaire gauche. Un des éléments physiopathologiques importants de la défaillance vasculaire des chocs vasoplégiques est l'existence d'une ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants, à l'origine d'une hyperpolarisation membranaire (fuite de potassium) et d'une vasodilatation[197]. Ceci est un des

éléments pouvant justifier par exemple l'utilisation de vasopressine dans ce type de chocs, et cela pourrait expliquer l'absence d'effet hypotenseur majeur dans ce contexte, comme retrouvé d'ailleurs dans l'étude clinique de Morelli (patients toutefois sous Noradrénaline)[165]. En cas de survenue d'une hypotension après instauration de Levosimendan, et comme avec la Dobutamine, la conduite à tenir consisterait donc en une optimisation de la précharge par expansion volémique, et une adaptation de la posologie de vasoconstricteurs.

Les agonistes β-adrénergiques et les inhibiteurs des phosphodiestérases améliorent la contractilité en **augmentant la concentration de calcium intracellulaire**. Cette surcharge calcique intracellulaire sur des cardiomyocytes agressés peut être à l'origine d'effets latéraux, particulièrement mis en évidence dans l'insuffisance cardiaque :

- **augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde**, par activation de tous les systèmes enzymatiques dépendants du calcium, et particulièrement problématique en cas de coronaropathie préexistante,
- **troubles du rythme cardiaque**, pour lesquels l'échangeur Sodium – Calcium jouerait un rôle important,
- **apoptose**,
- **fibrose**.

A l'inverse, le levosimendan exerce ses effets inotropes positifs sans augmentation de la concentration de calcium intracellulaire. Outre les effets hémodynamiques bénéfiques observés dans notre étude, cette absence de surcharge calcique cardiomyocytaire, associée à d'autres caractéristiques propres au levosimendan, pourrait par conséquent se révéler intéressante dans le cadre du

traitement de la dysfonction cardiovasculaire du sepsis, en s'opposant point par point aux effets indésirables des inotropes standard cités plus haut.

L'existence d'anomalies de l'**efficience** et de l'**énergétique** cardiaques a été mise en évidence par Aghajani et al. *In vivo*, sur un modèle de cochon en sepsis aigu, cette équipe a ainsi pu montrer par l'étude de courbes pression-volume ventriculaires gauches que, si la consommation en oxygène basale du myocarde septique n'était pas modifiée, il existait une augmentation de cette consommation d'oxygène (MVO_2) pour satisfaire le couplage excitation contraction[53, 54]. Michaels, dans une étude clinique, a pu montrer que la perfusion de levosimendan a des patients cardiopathes permettait une diminution de la MVO_2 de 9%, ce qui, rapporté aux effets d'augmentation de la contractilité, témoigne d'une amélioration de l'efficience cardiaque[198]. Ceci demande à être évalué dans le cadre du sepsis.

L'importance des **phénomènes apoptotiques** a été soulignée à plusieurs reprises dans la physiopathologie de la dysfonction myocardique septique, en particulier par l'équipe de Nevière[48-50, 126, 127]. Dans ce cadre, les propriétés d'ouverture des canaux potassiques ATP – dépendants pourraient donc se révéler protectrices et anti-apoptotiques. Maytin et al ont ainsi pu montrer récemment *in vitro* sur des préparations de cardiomyocytes, que le levosimendan était capable de diminuer l'apoptose cardiomyocytaire en réponse à un stress oxydant, en ouvrant les canaux $K\text{-}_{ATP}$ mitochondriaux, et ce à des doses inférieures aux doses thérapeutiques cliniques[199]. Cette hypothèse demande encore à être vérifiée dans le cadre du sepsis.

9 .CONCLUSION

En conclusion, la dysfonction myocardique compliquant le choc septique touche la totalité du cycle cardiaque. Notre étude montre qu'à la dysfonction contractile largement documentée s'associe en effet une altération des autres phases du cycle cardiaque, en l'occurrence la relaxation et le remplissage ventriculaire passif.

L'instauration d'un traitement inotrope est indiquée devant des signes d'hypoperfusion et un débit cardiaque inadapté documenté, lorsque le remplissage vasculaire est jugé satisfaisant et les vasoconstricteurs correctement titrés. Elle n'est donc pas systématique, mais ne concerne probablement que moins de 20% des patients en état de choc septique, et doit dans ce cas être précoce. Notre étude montre que le Levosimendan, contrairement aux autres agents dépendants de l'AMPc, est le seul inotrope capable de restaurer la fonction myocardique pendant la totalité du cycle cardiaque, sans altération des propriétés vasculaires chez les animaux endotoxémiques. Si l'amélioration des paramètres de fonction diastolique n'est pas à l'heure actuelle un objectif thérapeutique démontré dans ce contexte, ces propriétés positionnent tout de même le Levosimendan comme une molécule potentiellement intéressante comme alternative à la Dobutamine. Outre ses **propriétés hémodynamiques** intéressantes, le Levosimendan pourrait par ailleurs s'inscrire dans une véritable stratégie de **cardioprotection**, dont l'intérêt dans la prise en charge thérapeutique de la dysfonction myocardique demande à être confirmée dans d'autres études expérimentales et cliniques.

10 . BIBLIOGRAPHIE

1. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 15 2003;168(2):165-172.

2. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* Apr 2004;30(4):580-588.

3. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* May 20 1993;328(20):1471-1477.

4. Jardin F, Bourdarias JP. Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med.* Sep 1998;24(9):990-992.

5. Rabuel C, Tavernier B, Mebazaa A. Physiopathologie de la défaillance cardiaque. In: Vincent JL, Martin C, eds. *Sepsis Sévère et Choc Septique*: Springer; 2005:51-71.

6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* Apr 2004;30(4):536-555.

7. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med.* Sep 2004;32(9):1928-1948.

8. Leone M, Vallet B, Teboul JL, et al. Survey of the use of catecholamines by French physicians. *Intensive Care Med.* May 2004;30(5):984-988.

9. Tavernier B, Mebazaa A, Mateo P, et al. Phosphorylation-dependent alteration in myofilament ca2+ sensitivity but normal mitochondrial function in septic heart. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 2001;163(2):362-367.

10. Mebazaa A, De Keulenaer GW, Paqueron X, et al. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. *Circulation.* Dec 18 2001;104(25):3137-3144.

11. B.Crozatier. Physiologie de la contraction cardiaque. In: Elsevier P, ed. *Encycl Méd Chir, Cardiologie-Angéiologie*: Elsevier, Paris; 1999:11-001-D-010.

12. Lompré AM, Crozatier B. Couplage Excitation - Contraction. In: GRRC, ed. *Biologie et Pathologie du Coeur et des Vaisseaux*: Medecine Sciences - Flammarion; 2002:123-135.

13. Toumaniantz G, Gauthier C. Régulation Adrénergique. In: GRRC, ed. *Biologie et Pathologie du Coeur et des Vaisseaux*: Medecine Sciences - Flammarion; 2002:179-193.

14. Antony I. Contrôle Circulatoire Normal et Pathologique. In: Vincent CR-JL, ed. *Insuffisance Circulatoire Aigue*: Arnette; 1994:3-31.

15. Chemla D, Coirault C, Hebert JL, et al. Mechanics of Relaxation of the Human Heart. *News Physiol Sci.* Apr 2000;15:78-83.

16. Fink MP, Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res.* Aug 1990;49(2):186-196.

17. Levy RJ, Deutschman CS. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock.* Jul 2004;22(1):1-10.

18. Schultz MJ, van der Poll T. Animal and human models for sepsis. *Ann Med.* 2002;34(7-8):573-581.

19. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* Aug 3 1989;321(5):280-287.

20. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res.* Aug 1980;29(2):189-201.

21. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care.* Oct 2002;8(5):376-388.

22. Clowes GH, Jr., Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann Surg.* Jun 1966;163(6):866-885.

23. Udhoji VN, Weil MH. Hemodynamic and Metabolic Studies on Shock Associated with Bacteremia. Observations on 16 Patients. *Ann Intern Med.* May 1965;62:966-978.

24. Kwaan HM, Weil MH. Differences in the mechanism of shock caused by bacterial infections. *Surg Gynecol Obstet.* Jan 1969;128(1):37-45.

25. Nishijima H, Weil MH, Shubin H, et al. Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteremia. *Medicine (Baltimore).* Jul 1973;52(4):287-294.

26. Weil MH, Nishjima H. Cardiac output in bacterial shock. *Am J Med.* Jun 1978;64(6):920-922.

27. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med.* Oct 1987;15(10):923-929.

28. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* Apr 1984;100(4):483-490.

29. Natanson C, Danner RL, Elin RJ, et al. Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. Escherichia coli and Staphylococcus aureus challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest.* Jan 1989;83(1):243-251.

30. Natanson C, Danner RL, Fink MP, et al. Cardiovascular performance with E. coli challenges in a canine model of human sepsis. *Am J Physiol.* Mar 1988;254(3 Pt 2):H558-569.

31. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med.* Mar 1 1989;169(3):823-832.

32. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest.* Jul 1986;78(1):259-270.

33. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, et al. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest.* May 1988;93(5):903-910.

34. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med.* Oct 1990;18(10):1055-1060.

35. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, et al. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med.* Nov 1994;20(8):550-554.

36. Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest.* Nov 1999;116(5):1354-1359.

37. Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology.* Mar 2001;94(3):400-406.

38. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med.* Sep 1999;27(9):1775-1780.

39. Fernandes CJ, Jr., Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med.* Oct 1999;25(10):1165-1168.

40. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med.* May 2005;33(5):1001-1007.

41. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J.* Aug 1985;110(2):402-409.

42. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, et al. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J.* Jul 1988;116(1 Pt 1):103-112.

43. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* May 1997;23(5):553-560.

44. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology.* Dec 1998;89(6):1313-1321.

45. Stahl TJ, Alden PB, Ring WS, et al. Sepsis-induced diastolic dysfunction in chronic canine peritonitis. *Am J Physiol.* Mar 1990;258(3 Pt 2):H625-633.

46. Farias S, Powers FM, Law WR. End-diastolic pressure-volume relationship in sepsis: relative contributions of compliance and equilibrium chamber volume differ. *J Surg Res.* Apr 1999;82(2):172-179.

47. Piper RD, Li FY, Myers ML, et al. Structure-function relationships in the septic rat heart. *Am J Respir Crit Care Med.* Nov 1997;156(5):1473-1482.

48. Fauvel H, Marchetti P, Chopin C, et al. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Apr 2001;280(4):H1608-1614.

49. Fauvel H, Marchetti P, Obert G, et al. Protective effects of cyclosporin A from endotoxin-induced myocardial dysfunction and apoptosis in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 15 2002;165(4):449-455.

50. Neviere R, Fauvel H, Chopin C, et al. Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 2001;163(1):218-225.

51. Tang C, Liu MS. Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol.* Jan 1996;270(1 Pt 2):R254-263.

52. Hung J, Lew WY. Temporal sequence of endotoxin-induced systolic and diastolic myocardial depression in rabbits. *Am J Physiol.* Sep 1993;265(3 Pt 2):H810-819.

53. Aghajani E, Korvald C, Nordhaug D, et al. E. Coli sepsis induces profound mechanoenergetic inefficiency in the porcine left ventricle. *Shock.* Feb 2004;21(2):103-109.

54. Aghajani E, Nordhaug D, Korvald C, et al. Mechanoenergetic inefficiency in the septic left ventricle is due to enhanced oxygen requirements for excitation-contraction coupling. *Cardiovasc Res.* Aug 1 2004;63(2):256-263.

55. Jafri SM, Lavine S, Field BE, et al. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med.* Jul 1990;18(7):709-714.

56. Munt B, Jue J, Gin K, et al. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med.* Nov 1998;26(11):1829-1833.

57. Sibbald WJ, Paterson NA, Holliday RL, et al. Pulmonary hypertension in sepsis: measurement by the pulmonary arterial diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest.* May 1978;73(5):583-591.

58. Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, et al. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* Nov 1984;4(5):945-951.

59. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest.* Jan 1990;97(1):126-131.

60. Dhainaut JF, Lanore JJ, de Gournay JM, et al. Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 1988;14 Suppl 2:488-491.

61. Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med.* 1988;14(2):141-147.

62. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* Dec 2002;6(6):500-508.

63. Vallet B, Chopin C, Curtis SE, et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* Dec 1993;21(12):1868-1875.

64. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, et al. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med.* Nov 1999;27(11):2361-2366.

65. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Jun 2001;15(3):364-376.

66. Lefer AM. Role of a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock. *Fed Proc.* Nov-Dec 1970;29(6):1836-1847.

67. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* Oct 1985;76(4):1539-1553.

68. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Endotoxemia in human septic shock. *Chest.* Jan 1991;99(1):169-175.

69. Starr RG, Lader AS, Phillips GC, et al. Direct action of endotoxin on cardiac muscle. *Shock.* May 1995;3(5):380-384.

70. Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G, et al. Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? *Chest.* Apr 2002;121(4):1329-1336.

71. Baumgarten G, Knuefermann P, Nozaki N, et al. In vivo expression of proinflammatory mediators in the adult heart after endotoxin administration: the role of toll-like receptor-4. *J Infect Dis.* Jun 1 2001;183(11):1617-1624.

72. Nemoto S, Vallejo JG, Knuefermann P, et al. Escherichia coli LPS-induced LV dysfunction: role of toll-like receptor-4 in the adult heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Jun 2002;282(6):H2316-2323.

73. Knuefermann P, Sakata Y, Baker JS, et al. Toll-like receptor 2 mediates Staphylococcus aureus-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart. *Circulation.* Dec 14 2004;110(24):3693-3698.

74. Granton JT, Goddard CM, Allard MF, et al. Leukocytes and decreased left-ventricular contractility during endotoxemia in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med.* Jun 1997;155(6):1977-1983.

75. Oral H, Dorn GW, 2nd, Mann DL. Sphingosine mediates the immediate negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian cardiac myocyte. *J Biol Chem.* Feb 21 1997;272(8):4836-4842.

76. Schreur KD, Liu S. Involvement of ceramide in inhibitory effect of IL-1 beta on L-type Ca2+ current in adult rat ventricular myocytes. *Am J Physiol.* Jun 1997;272(6 Pt 2):H2591-2598.

77. Tavernier B, Mebazaa A. Physiopathologie de la dépression myocardique du sepsis. In: SRLF, ed. *Actualités en Réanimation et Urgences 2002*: Elsevier; 2002:189-202.

78. Kumar A, Thota V, Dee L, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med.* Mar 1 1996;183(3):949-958.

79. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science.* Jul 17 1992;257(5068):387-389.

80. Kapadia S, Lee J, Torre-Amione G, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest.* Aug 1995;96(2):1042-1052.

81. Haudek SB, Spencer E, Bryant DD, et al. Overexpression of cardiac I-kappaBalpha prevents endotoxin-induced myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Mar 2001;280(3):H962-968.

82. Shah AM. Paracrine modulation of heart cell function by endothelial cells. *Cardiovasc Res.* Jun 1996;31(6):847-867.

83. Brutsaert DL, Andries LJ. The endocardial endothelium. *Am J Physiol.* Oct 1992;263(4 Pt 2):H985-1002.

84. Balligand JL, Ungureanu-Longrois D, Simmons WW, et al. Induction of NO synthase in rat cardiac microvascular endothelial cells by IL-1 beta and IFN-gamma. *Am J Physiol.* Mar 1995;268(3 Pt 2):H1293-1303.

85. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Simmons WW, et al. Induction of nitric oxide synthase activity by cytokines in ventricular myocytes is necessary but not sufficient to decrease contractile responsiveness to beta-adrenergic agonists. *Circ Res.* Sep 1995;77(3):494-502.

86. Grocott-Mason RM, Shah AM. Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med.* Apr 1998;24(4):286-295.

87. Shah AM, MacCarthy PA. Paracrine and autocrine effects of nitric oxide on myocardial function. *Pharmacol Ther.* Apr 2000;86(1):49-86.

88. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res.* Sep 1996;79(3):363-380.

89. Corda S, Mebazaa A, Tavernier B, et al. Paracrine regulation of cardiac myocytes in normal and septic heart. *J Crit Care.* Mar 1998;13(1):39-47.

90. Kumar A, Krieger A, Symeoneides S, et al. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Aug 2001;15(4):485-511.

91. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, et al. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med.* May 1999;27(5):913-922.

92. Khadour FH, Panas D, Ferdinandy P, et al. Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional hearts from endotoxemic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Sep 2002;283(3):H1108-1115.

93. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I, et al. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. *Circ Res.* Aug 4 2000;87(3):241-247.

94. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, et al. Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Clin Invest.* May 15 1998;101(10):2207-2214.

95. Lew WY, Yasuda S, Yuan T, et al. Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits. *J Mol Cell Cardiol.* Jun 1996;28(6):1367-1371.

96. Abi-Gerges N, Tavernier B, Mebazaa A, et al. Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo endotoxin injection in rat. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 1999;160(4):1196-1204.

97. Dong LW, Wu LL, Ji Y, et al. Impairment of the ryanodine-sensitive calcium release channels in the cardiac sarcoplasmic reticulum and its underlying mechanism during the hypodynamic phase of sepsis. *Shock.* Jul 2001;16(1):33-39.

98. Ziolo MT, Katoh H, Bers DM. Expression of inducible nitric oxide synthase depresses beta-adrenergic-stimulated calcium release from the sarcoplasmic reticulum in intact ventricular myocytes. *Circulation.* Dec 11 2001;104(24):2961-2966.

99. Zhu X, Bernecker OY, Manohar NS, et al. Increased leakage of sarcoplasmic reticulum Ca2+ contributes to abnormal myocyte Ca2+ handling and shortening in sepsis. *Crit Care Med.* Mar 2005;33(3):598-604.

100. Wu LL, Ji Y, Dong LW, et al. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum is impaired during the hypodynamic phase of sepsis in the rat heart. *Shock.* Jan 2001;15(1):49-55.

101. Wu LL, Tang C, Dong LW, et al. Altered phospholamban-calcium ATPase interaction in cardiac sarcoplasmic reticulum during the progression of sepsis. *Shock.* May 2002;17(5):389-393.

102. Wu LL, Liu MS. Heart sarcolemmal Ca2+ transport in endotoxin shock: I. Impairment of ATP-dependent Ca2+ transport. *Mol Cell Biochem.* Jun 26 1992;112(2):125-133.

103. Tavernier B, Garrigue D, Boulle C, et al. Myofilament calcium sensitivity is decreased in skinned cardiac fibres of endotoxin-treated rabbits. *Cardiovasc Res.* May 1998;38(2):472-479.

104. Tavernier B, Li JM, El-Omar MM, et al. Cardiac contractile impairment associated with increased phosphorylation of troponin I in endotoxemic rats. *Faseb J.* Feb 2001;15(2):294-296.

105. Jones SB, Kovarik MF, Romano FD. Cardiac and splenic norepinephrine turnover during septic peritonitis. *Am J Physiol.* May 1986;250(5 Pt 2):R892-897.

106. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Okada I, et al. Contractile responsiveness of ventricular myocytes to isoproterenol is regulated by induction of nitric oxide synthase activity in cardiac microvascular endothelial cells in heterotypic primary culture. *Circ Res.* Sep 1995;77(3):486-493.

107. Wu LL, Tang C, Liu MS. Hyper- and hypocardiodynamic states are associated with externalization and internalization, respectively, of alpha-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Shock.* May 1997;7(5):318-323.

108. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, et al. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med.* Jan 1993;21(1):31-39.

109. Reithmann C, Gierschik P, Jakobs KH, et al. Regulation of adenylyl cyclase by noradrenaline and tumour necrosis factor alpha in rat cardiomyocytes. *Eur Heart J.* Dec 1991;12 Suppl F:139-142.

110. Reithmann C, Hallstrom S, Pilz G, et al. Desensitization of rat cardiomyocyte adenylyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline-treated patients with septic shock. *Circ Shock.* Sep 1993;41(1):48-59.

111. Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y, et al. Impairment of cardiac beta-adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of G(s alpha) in septic rabbits. *Anesthesiology.* Dec 2000;93(6):1465-1473.

112. Reithmann C, Gierschik P, Sidiropoulos D, et al. Mechanism of noradrenaline-induced heterologous desensitization of adenylate cyclase stimulation in rat heart muscle cells: increase in the level of inhibitory G-protein alpha-subunits. *Eur J Pharmacol.* Aug 15 1989;172(3):211-221.

113. Bohm M. Catecholamine refractoriness and their mechanisms in cardiocirculatory shock and chronic heart failure. *Thorac Cardiovasc Surg.* Sep 1998;46 Suppl 2:270-275; discussion 276.

114. Reithmann C, Gierschik P, Werdan K, et al. Tumor necrosis factor alpha up-regulates Gi alpha and G beta proteins and adenylyl cyclase responsiveness in rat cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* Jan 25 1991;206(1):53-60.

115. Gotloib L, Shostak A, Galdi P, et al. Loss of microvascular negative charges accompanied by interstitial edema in septic rats' heart. *Circ Shock.* Jan 1992;36(1):45-56.

116. Hersch M, Gnidec AA, Bersten AD, et al. Histologic and ultrastructural changes in nonpulmonary organs during early hyperdynamic sepsis. *Surgery.* Apr 1990;107(4):397-410.

117. Solomon MA, Correa R, Alexander HR, et al. Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. *Am J Physiol.* Feb 1994;266(2 Pt 2):H757-768.

118. Fernandes Junior CJ, Iervolino M, Neves RA, et al. Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol.* Nov 1 1994;74(9):958.

119. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation.* Mar 1987;75(3):533-541.

120. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med.* Jun 1996;24(6):1072-1078.

121. Kern H, Wittich R, Rohr U, et al. Increased endothelial injury in septic patients with coronary artery disease. *Chest.* Mar 2001;119(3):874-883.

122. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.* Jun 2001;27(6):959-961.

123. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* Jul 20 2002;360(9328):219-223.

124. Trumbeckaite S, Opalka JR, Neuhof C, et al. Different sensitivity of rabbit heart and skeletal muscle to endotoxin-induced impairment of mitochondrial function. *Eur J Biochem.* Mar 2001;268(5):1422-1429.

125. Lancel S, Joulin O, Favory R, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation.* May 24 2005;111(20):2596-2604.

126. Lancel S, Petillot P, Favory R, et al. Expression of apoptosis regulatory factors during myocardial dysfunction in endotoxemic rats. *Crit Care Med.* Mar 2005;33(3):492-496.

127. Tissier S, Lancel S, Marechal X, et al. Calpain inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. *Shock.* Apr 2004;21(4):352-357.

128. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* Nov 8 2001;345(19):1368-1377.

129. Martin C, Saux P, Eon B, et al. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand.* Jul 1990;34(5):413-417.

130. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *Jama.* Oct 13 1993;270(14):1724-1730.

131. Jardin F, Sportiche M, Bazin M, et al. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med.* Apr 1981;9(4):329-332.

132. Vincent JL, Roman A, Kahn RJ. Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit Care Med.* Jul 1990;18(7):689-693.

133. De Backer D, Zhang H, Manikis P, et al. Regional effects of dobutamine in endotoxic shock. *J Surg Res.* Oct 1996;65(2):93-100.

134. Neviere R, Chagnon JL, Vallet B, et al. Dobutamine improves gastrointestinal mucosal blood flow in a porcine model of endotoxic shock. *Crit Care Med.* Aug 1997;25(8):1371-1377.

135. Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, et al. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med.* Oct 1997;25(10):1649-1654.

136. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec 1996;154(6 Pt 1):1684-1688.

137. Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med.* May 1999;27(5):893-900.

138. Hiltebrand LB, Krejci V, Sigurdsson GH. Effects of dopamine, dobutamine, and dopexamine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. *Anesthesiology.* May 2004;100(5):1188-1197.

139. Lebuffe G, Levy B, Neviere R, et al. Dobutamine and gastric-to-arterial carbon dioxide gap in severe sepsis without shock. *Intensive Care Med.* Mar 2002;28(3):265-271.

140. Levy B, Nace L, Bollaert PE, et al. Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med.* Sep 1999;25(9):942-948.

141. Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy. *Crit Care Med.* Jan 2004;32(1):314-315; author reply 315.

142. Li CY, Tsai CS, Hsu PC, et al. Dobutamine modulates lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-1alpha and interleukin-8 production in human monocytes. *Anesth Analg.* Jul 2003;97(1):210-215, table of contents.

143. Loop T, Bross T, Humar M, et al. Dobutamine inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activation of nuclear factor-kappaB in human T lymphocytes in vitro. *Anesth Analg.* Nov 2004;99(5):1508-1515; table of contents.

144. Shipley JB, Tolman D, Hastillo A, et al. Milrinone: basic and clinical pharmacology and acute and chronic management. *Am J Med Sci.* Jun 1996;311(6):286-291.

145. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Jama.* Mar 27 2002;287(12):1541-1547.

146. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* Nov 21 1991;325(21):1468-1475.

147. Kumar A, Kosuri R, Kandula P, et al. Effects of epinephrine and amrinone on contractility and cyclic adenosine monophosphate generation of tumor necrosis factor alpha-exposed cardiac myocytes. *Crit Care Med.* Feb 1999;27(2):286-292.

148. Werner HA, Herbertson MJ, Walley KR. Amrinone increases ventricular contractility and diastolic compliance in endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 1995;152(2):496-503.

149. Prielipp RC, MacGregor DA, Butterworth JFt, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of milrinone administration to increase oxygen delivery in critically ill patients. *Chest.* May 1996;109(5):1291-1301.

150. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest.* May 1996;109(5):1302-1312.

151. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME. Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med.* Jan 2001;2(1):24-28.

152. Heinz G, Geppert A, Delle Karth G, et al. IV milrinone for cardiac output increase and maintenance: comparison in nonhyperdynamic SIRS/sepsis and congestive heart failure. *Intensive Care Med.* Jun 1999;25(6):620-624.

153. Chanani NK, Cowan DB, Takeuchi K, et al. Differential effects of amrinone and milrinone upon myocardial inflammatory signaling. *Circulation.* Sep 24 2002;106(12 Suppl 1):I284-289.

154. Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE, et al. Vesnarinone and amrinone reduce the systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Feb 1999;117(2):375-382.

155. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* Nov 1999;68(5):1661-1667.

156. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, et al. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg.* Jan 2000;90(1):5-11.

157. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* Oct 31 2000;102(18):2222-2227.

158. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* Jul 20 2002;360(9328):196-202.

159. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* Sep 2002;23(18):1422-1432.

160. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand.* Nov 2003;47(10):1251-1256.

161. Lehmann A, Lang J, Boldt J, et al. Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit.* Aug 2004;10(8):MT89-93.

162. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, et al. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med.* Nov 2001;29(11):2185-2193.

163. Behrends M, Peters J. The calcium sensitizer levosimendan attenuates endotoxin-evoked myocardial dysfunction in isolated guinea pig hearts. *Intensive Care Med.* Oct 2003;29(10):1802-1807.

164. Faivre V, Kaskos H, Callebert J, et al. Cardiac and Renal Effects of Levosimendan, Arginine Vasopressin, and Norepinephrine in Lipopolysaccharide-treated Rabbits. *Anesthesiology.* Sep 2005;103(3):514-521.

165. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* May 2005;31(5):638-644.

166. Parissis JT, Farmakis D, Kremastinos DT. Anti-inflammatory effects of levosimendan in decompensated heart failure: impact on weight loss and anemia. *Am J Cardiol.* Apr 1 2005;95(7):923-924.

167. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca(2+)-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail.* May 24 2005.

168. Malay MB, Ashton RC, Jr., Landry DW, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma.* Oct 1999;47(4):699-703; discussion 703-695.

169. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology.* Mar 2002;96(3):576-582.

170. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med.* Nov 2003;31(11):2646-2650.

171. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med.* Aug 2001;27(8):1416-1421.

172. Weig HJ, Laugwitz KL, Moretti A, et al. Enhanced cardiac contractility after gene transfer of V2 vasopressin receptors In vivo by ultrasound-guided injection or transcoronary delivery. *Circulation.* Apr 4 2000;101(13):1578-1585.

173. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* Mar 8 2001;344(10):699-709.

174. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med.* Mar 2003;31(3):834-840.

175. Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, et al. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med.* 1992;18(4):235-240.

176. Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, et al. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation.* Nov 1984;70(5):812-823.

177. Solda PL, Perlini S, Piepoli M, et al. Measuring left ventricular dimensions by conductance catheter in the rabbit. *Eur Heart J.* Oct 1990;11(10):925-935.

178. Amirhamzeh MM, Jia CX, Spotnitz HM. Extrinsic factors influencing left ventricular conductance in situ. *Circulation.* Nov 1994;90(5 Pt 2):II347-352.

179. Steendijk P, Staal E, Jukema JW, et al. Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Aug 2001;281(2):H755-763.

180. 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(5):314-322.

181. Kass DA, Yamazaki T, Burkhoff D, et al. Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique. *Circulation.* Mar 1986;73(3):586-595.

182. Kass DA, Maughan WL. From 'Emax' to pressure-volume relations: a broader view. *Circulation.* Jun 1988;77(6):1203-1212.

183. Kass DA, Beyar R, Lankford E, et al. Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation.* Jan 1989;79(1):167-178.

184. Sagawa K, Maughan, L., Suga, H., Sunagawa, K. *Cardiac Contraction and the Pressure-Volume relationship*: Oxford University Press Inc, USA; 1988.

185. Glower DD, Spratt JA, Snow ND, et al. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation.* May 1985;71(5):994-1009.

186. Faivre V, Kaskos H, Callebert J, et al. Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin and norepinephrine in endotoxin-treated rabbits. *Anesthesiology in press.* 2005.

187. Maier LS, Bers DM. Calcium, calmodulin, and calcium-calmodulin kinase II: heartbeat to heartbeat and beyond. *J Mol Cell Cardiol.* Aug 2002;34(8):919-939.

188. Komai H, Rusy BF. Differences in the myocardial depressant action of thiopental and halothane. *Anesth Analg.* Mar 1984;63(3):313-318.

189. Komai H, Rusy BF. Effect of thiopental on Ca2+ release from sarcoplasmic reticulum in intact myocardium. *Anesthesiology.* Oct 1994;81(4):946-952.

190. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, et al. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Feb 2005;288(2):H914-922.

191. Pagel PS, Harkin CP, Hettrick DA, et al. Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology.* Oct 1994;81(4):974-987.

192. Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA, et al. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* May 1997;29(5):563-573.

193. McGough MF, Pagel PS, Lowe D, et al. Levosimendan potentiates the inotropic actions of dopamine in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* Jul 1996;28(1):36-47.

194. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* Jun 16 2004;43(12):2177-2182.

195. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol.* Feb 13 2004;486(1):67-74.

196. MacGowan GA. What is the in vivo mechanism of action of levosimendan? *J Card Fail.* Aug 2005;11(6):482; author reply 482-483.

197. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* Aug 23 2001;345(8):588-595.

198. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation.* Mar 29 2005;111(12):1504-1509.

199. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* Sep 19 2005;96(6A):26-31.

SCD-UHP - NANCY 1 * BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE *

VU

NANCY, le **29 septembre 2005**
Le Président de Thèse

Professeur B. LEVY

NANCY, le **30 septembre 2005**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **4 octobre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2005

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 113

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Damien BARRAUD

Le 14 Octobre 2005

SCD-UHP - NANCY 1 * MEDECINE * BIBLIOTHEQUE

EFFETS DE LA DOBUTAMINE, DE LA MILRINONE, ET DU LEVOSIMENDAN SUR LA DYSFONCTION MYOCARDIQUE DU CHOC SEPTIQUE. ETUDE PAR CATHETER DE CONDUCTANCE.

Examinateurs de la thèse :

Mr B. Levy	Professeur	Président
Mr P. E. Bollaert	Professeur	Juge
Mr P. Y. Marie	Professeur	Juge
Mr G. Audibert	Docteur	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 251302 7

RESUME DE LA THESE

Introduction : La dysfonction myocardique du choc septique est une entité largement reconnue dans la littérature. Elle associe une altération de la fonction contractile à une atteinte de la fonction diastolique, d'étude toutefois difficile dans ce contexte. Les recommandations actuelles de traitement édictées par les sociétés savantes internationales préconisent l'emploi de la dobutamine dans le traitement de cette dysfonction. L'utilisation de tels agents n'est toutefois pas dénuée d'effets indésirables en particulier cardiaques. Notre hypothèse est qu'il pourrait exister des alternatives non catécholaminergiques au traitement de cette défaillance, notamment le Levosimendan, nouveau sensibilisateur des myofilaments au calcium.
Matériel et Méthodes : Sur un modèle de lapin endotoxémique chronique anesthésié, nous avons évalué à l'aide d'un cathéter de conductance intraventriculaire gauche, les effets du sepsis sur la fonction myocardique ventriculaire gauche, et les effets de 3 agents inotropes positifs, la Dobutamine, la Milrinone et le Levosimendan.
Résultats : Notre modèle mime la dysfonction myocardique du sepsis humain, avec confirmation d'une altération de la fonction systolique, de la relaxation, et de la compliance ventriculaires gauches. L'utilisation des inotropes dans notre modèle montre 1) que l'effet bénéfique de la Dobutamine et de la Milrinone sur la fonction diastolique disparaît lors du sepsis, et 2) que le Levosimendan est le seul inotrope capable d'améliorer la fonction diastolique des animaux endotoxémiques.
Conclusion : L'atteinte myocardique du choc septique touche les 3 phases du cycle cardiaque, contraction, relaxation, et remplissage ventriculaire. Le levosimendan est le seul inotrope capable d'améliorer l'ensemble des paramètres du cycle cardiaque.

TITRE EN ANGLAIS

Effects of Dobutamine, Milrinone, and Levosimendan on septic myocardial dysfunction. A conductance catheter based study.

THESE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2005

MOTS CLEFS :

Sepsis, Choc Septique, Dysfonction Myocardique, Inotropes, Levosimendan, Conductance

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex