

Université Bordeaux Segalen

Année 2013

Thèse n°2095

THÈSE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 décembre 2013

Par Matthieu BIAIS

Né le 29 décembre 1976 à Talence

**STRATÉGIE D'OPTIMISATION HÉMODYNAMIQUE DES
PATIENTS À RISQUE :**

**Impacts de l'acidose respiratoire et métabolique, du clampage de
l'aorte abdominale sous-rénale et du positionnement peropératoire**

Membres du Jury

Pr Roger MARTHAN, BordeauxPrésident
Pr Benoît TAVERNIER, Lille.....Rapporteur
Pr Jean-Yves LEFRANT, Nîmes.....Rapporteur
Pr Bruno RIOU, Paris..... Membre Invité
Pr Pierre DOS-SANTOS, BordeauxMembre Invité
Pr François SZTARK, Bordeaux..... Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je remercie,

Le Professeur Roger MARTHAN, Président : Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'ai pu apprécier et bénéficier de vos conseils et de votre bienveillance durant ces quatre années de thèse. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance

Le Professeur Benoît TAVERNIER, Rapporteur : Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de cette thèse. Vos importants travaux expérimentaux et cliniques dans le domaine rendent votre avis sur ce travail essentiel. Travailler à vos côtés durant la RFE fut un honneur. Soyez assuré de notre profonde estime et de notre profonde reconnaissance.

Le Professeur Jean-Yves LEFRANT, Rapporteur : Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de cette thèse. Vos grandes connaissances et vos travaux sur le sujet rendent votre avis sur ce travail essentiel. Travailler à vos côtés dans le domaine de la recherche clinique et expérimentale est toujours aussi enrichissant. Soyez assuré de notre profonde estime et de notre profonde reconnaissance.

Le Professeur Pierre DOS SANTOS, Membre invité : Vous me faites l'honneur d'être examinateur de cette thèse. Vous nous avez aidé et fait confiance dès le début de ce projet en nous ouvrant les portes de la PTIB. Vos conseils tout au long de ce travail ont été très précieux. Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Le Professeur Bruno RIOU, Membre invité : Vous avez eu la gentillesse de nous accueillir dans votre unité durant notre année de mobilité. Travailler à vos côtés fut un véritable honneur. Votre grande rigueur scientifique ainsi que votre disponibilité ont eu un rôle majeur dans l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression de notre profonde estime et de notre profonde reconnaissance.

Le Professeur François SZTARK, Directeur : Vous avez eu la gentillesse de nous encadrer dans ce travail de thèse. Vous nous avez fait confiance dès le départ de ce projet malgré de très nombreuses inconnues quant à la faisabilité de ce travail. Nous vous remercions très sincèrement pour votre disponibilité et votre confiance. Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Je remercie,

Le Professeur Gérard JANVIER : Travailler à vos côtés fut une véritable chance et un honneur. Vos précieux conseils nous guident encore tous les jours. Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN : Vous avez cru en nous depuis le début. Nous vous remercions infiniment pour votre aide et votre bienveillance. Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre amitié.

Le Docteur Philippe REVEL : Vous nous avez aidé depuis le début. Vos conseils et vos encouragements ont été très précieux. Travailler à vos côtés est toujours très enrichissant. Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression de notre profonde estime et de notre amitié.

Le Professeur Alexandre OUATTARA : Nous avons beaucoup apprécié vos encouragements, votre aide et votre bienveillance envers nous. Merci de nous avoir fait partager vos grandes connaissances dans le domaine de l'hémodynamique. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et de mon amitié.

Le Docteur Joachim CALDERON : Sans votre aide, vos grandes compétences et votre énergie, ce travail n'aurait jamais vu le jour. Votre présence a été essentielle. Un grand MERCI pour tout ! Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et de notre amitié.

Le Professeur Laurent BARANDON : Vous nous avez accueillis dans votre programme de recherche avec une grande gentillesse. Votre aide dans la mise au point de notre modèle a été cruciale. Un grand MERCI pour tout ! Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et de notre amitié.

Le Professeur Thierry COUFFINHAL : Vous nous avez accueillis dans votre unité INSERM avec gentillesse et bienveillance. Nous vous remercions très sincèrement pour votre aide et vos conseils. Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression de notre reconnaissance.

Le Docteur Frédéric MICHARD : Vous nous avez accompagnés et faits confiance depuis le début de cette aventure. Votre vision avant-gardiste dans le domaine médical est un exemple pour nous. En espérant poursuivre ces collaborations toujours fructueuses. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et de notre amitié.

Le Professeur Julien AMOUR : Vous nous avez accompagné, conseillé et encadré durant notre année de mobilité. Nous avons pu apprécier votre rigueur scientifique et votre disponibilité. Nous vous remercions très sincèrement pour votre aide. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de notre amitié.

Nos collègues anesthésistes et chirurgiens d'uro-vasculaire, et du service de réanimation des urgences.

Nos collègues du Laboratoire INSERM U956 : le Dr Aude Carillon, Sarah Feldman et Aude Jobart-Malfait, pour leur aide précieuse et leurs encouragements

Mme Vieillot et Mr Girard, pour leur aide, leur bonne humeur et leur patience

À Antoine, Amaury et Aurélien, mes trésors

À Carole, pour ces trois magnifiques enfants et son aide si précieuse

À ma mère, malgré le temps

À mon père, malgré l'éloignement

À Marion, pour être là

À Mathieu, pour hier, aujourd'hui et pour demain

Table des matières

Partie I : Préambule	9
1. Rationnel scientifique	10
2. Déroulement du travail de thèse	12
3. Mobilité au sein de l'unité INSERM U 956	14
4. Recherche clinique.....	14
Partie II : Introduction	17
1. Rappels de physiologie	18
1.1. Contraction cardiaque	18
1.1.1. Physiologie de la contraction	18
1.1.1.1. Excitation de la cellule cardiaque	18
1.1.1.2. Couplage Excitation-Contraction.....	23
1.1.1.3. Contraction-Relaxation	27
1.1.1.4. Contraction du muscle cardiaque isolé	29
1.1.1.5. Relaxation du muscle cardiaque isolé.....	32
1.1.1.6. Contraction du cœur entier.....	33
1.1.2. Régulation de la contraction.....	36
1.1.2.1. Adaptation intrinsèque : Loi de Starling du cœur	36
1.1.2.2. Régulation extrinsèque.....	38
1.2. La Macrocirculation.....	43
1.2.1. Histophysiologie	43
1.2.2. Différenciation fonctionnelle des vaisseaux.....	45
1.2.3. Secteurs Vasculaires.....	46
1.2.4. Disposition du système circulatoire	47
1.2.5. Propriétés physiques.....	48
1.2.6. Les veines systémiques	55
1.3. Microcirculation et oxygénation tissulaire.....	63
1.3.1. L'unité microcirculatoire.....	63
1.3.2. Paramètres hémodynamiques de la circulation	64
1.3.3. Rhéologie sanguine et microcirculation	65
1.3.4. Mécanismes impliqués dans la régulation de la microcirculation.....	67
1.3.5. Réponse microvasculaire aux besoins tissulaires en oxygène.....	68
1.3.6. Microcirculation et état de choc	71
2. Physiologie appliquée	73
2.1. Interactions cardiorespiratoires en ventilation mécanique	73
2.1.1. Rappels physiologiques.....	73
2.1.1.1. Généralités	73
2.1.1.2. Effets de la ventilation mécanique à pression positive sur le cœur droit	74
2.1.1.3. Effets de la ventilation mécanique à pression positive sur le cœur gauche	76
2.1.2. Implications cliniques	77
2.1.2.1. Défaillance cardiaque gauche	77
2.1.2.2. Décompensation cardiaque droite.....	78
2.1.2.3. Prédiction de la réponse à l'expansion volémique.....	78
2.1.2.4. L'article 1	82
2.1.2.5. L'article 2.....	91
2.2. Equilibre acido-basique.....	94
2.2.1. Généralités.....	94
2.2.2. Rappels physico-chimiques.....	96
2.2.3. Systèmes de régulation de l'équilibre acide-base.....	98
2.2.4. Modèle de Stewart.....	106
2.2.5. Impact de l'acidose sur la fonction myocardique.....	109
2.2.6. Acidose : amie ou ennemie ?.....	110

3.	Optimisation hémodynamique	112
3.1.	Généralités	112
3.2.	L'émergence du concept	113
3.3.	Les objectifs thérapeutiques	114
3.3.1.	Valeurs supra-normales de TaO ₂	114
3.3.2.	Oxygénation tissulaire.....	115
3.3.3.	Maximalisation du volume d'éjection systolique.....	117
3.4.	Type de protocoles thérapeutiques.....	120
3.5.	Type de patients	122
3.6.	Quand optimiser ?	123
3.7.	Type de monitoring	123
3.8.	Article 3	124
Partie III : Travail Expérimental.....		128
1.	Préambule	129
1.1.	Généralités	129
1.2.	Justifications et hypothèses de travail	129
1.3.	Justifications des modèles expérimentaux utilisés	131
2.	Matériels et Méthodes.....	133
2.1.	Modèle de muscle papillaire, de cardiomyocyte isolé et de mesure de pHi	133
2.1.1.	Muscle papillaire de ventricule gauche de rat	133
2.1.2.	Cardiomyocyte isolé.....	136
2.1.3.	Mesure du pH intracellulaire des cardiomyocytes	137
2.2.	Modèle porcin	140
2.2.1.	Anesthésie	140
2.2.2.	Monitoring hémodynamique.....	140
2.2.3.	Acquisition des données.....	141
2.2.4.	Mesures	142
2.2.5.	Procédure chirurgicale.....	145
2.2.6.	Protocole expérimental.....	145
2.3.	Modèle clinique.....	147
2.3.1.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	147
2.3.2.	Anesthésie	147
2.3.3.	Monitoring hémodynamique.....	148
2.3.4.	Positionnement en décubitus ventral.....	149
2.3.5.	Protocole d'étude	149
3.	Résultats.....	150
3.1.	Article 4: Interaction of Metabolic and Respiratory Acidosis with α and β -adrenoreceptor Stimulation in Rat Myocardium.....	151
3.1.1.	Introduction	151
3.1.2.	L'article	152
3.1.3.	Discussion	163
3.1.4.	Conclusion.....	166
3.2.	Article 5: Predicting Fluid Responsiveness During Infrarenal Aortic Cross-Clamping in Pigs	166
3.2.1.	Introduction	166
3.2.2.	L'article	167
3.2.3.	Discussion	175
3.2.4.	Conclusion.....	177
3.3.	Article 6: Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery.....	178
3.3.1.	Introduction	178
3.3.2.	L'article	179
3.3.3.	Discussion	186
3.3.4.	Conclusion.....	188

Partie IV : Synthèse des travaux et perspectives.....	189
1. Synthèse et perspectives	190
1.1. Synthèse	190
1.2. Perspectives.....	191
2. Conclusion générale.....	196
2.1. Travail personnel.....	196
2.2. Résultats scientifiques.....	196
2.3. Perspectives.....	196
Références	201
Liste des publications en rapport avec le travail de thèse.....	218
Résumé	219

PARTIE I : Préambule

1. Rationnel scientifique

La prise en charge hémodynamique des patients à risque au bloc opératoire est un vrai challenge quotidien pour les anesthésiste-réanimateurs. Il a été démontré dans une très large cohorte européenne que la mortalité péri-opératoire n'était pas négligeable et très variable selon les pays (1). La prise en charge hémodynamique impacte directement la mortalité à court et moyen terme. Par notre prise en charge périopératoire, nous sommes donc responsables de l'avenir de nos patients à court et à long terme. Par exemple, un apport de fluides inadéquat (excès ou défaut) au bloc opératoire peut entraîner une augmentation de la morbidité des patients.

Le concept d'optimisation hémodynamique est né des réflexions et des travaux de WC Shoemaker et de son équipe, commencés dans les années quatre-vingt, sur les facteurs cardiorespiratoires susceptibles d'influencer la morbidité et la mortalité postopératoires des patients à risque (2). Après avoir observé des valeurs « supra-normales » d'index cardiaque, de transport en oxygène (TaO_2), et de consommation en oxygène (VO_2) chez des patients survivants à une chirurgie à risque, la même équipe a démontré dans un essai randomisé que la maximalisation de ces indices durant la période périopératoire était associée à une diminution de la mortalité (3). Le monitoring hémodynamique était réalisé par un cathéter artériel pulmonaire et les principales thérapeutiques utilisées étaient le remplissage vasculaire, les inotropes, les vasopresseurs et la transfusion. Ce concept d'optimisation hémodynamique a évolué vers une simplification des outils de monitoring et des protocoles. Ainsi, Mythen a proposé en 1995 une optimisation du volume d'éjection systolique basée sur le remplissage vasculaire. Le monitoring hémodynamique utilisé était beaucoup moins invasif (doppler oesophagien) et les algorithmes thérapeutiques beaucoup moins complexes. Cette attitude permettait de diminuer la morbidité postopératoire de chirurgie cardiaque (4). Plus récemment, il a été proposé d'optimiser le volume d'éjection systolique par l'utilisation des interactions cardiorespiratoires. Ainsi, une simple minimalisation des indices dynamiques (variations respiratoires de la pression pulsée ou du volume d'éjection systolique) permettrait également une amélioration du devenir des patients (5-8). Malgré des efforts importants de simplification du monitoring et des protocoles thérapeutiques, on observe aujourd'hui une faible compliance des praticiens à l'optimisation hémodynamique peropératoire (9).

Cependant, il est important de noter que les patients devant bénéficier de ce type de thérapeutique ne sont pas uniformes. En effet, leur statut physiologique ainsi que les contraintes chirurgicales peropératoires peuvent être différentes et avoir un impact sur la mise en place et l'efficacité des traitements à visée hémodynamique. Nous avons choisi d'étudier dans ce travail de thèse trois situations particulières au cours desquelles ces thérapeutiques ou leur modalité d'administration peuvent être modifiées :

1- Durant la période peropératoire, certains patients peuvent présenter une acidose métabolique (suite à une dette tissulaire en oxygène) ou respiratoire (secondaire à la résorption de gaz carbonique par le péritoine lors d'une coelioscopie par exemple). Quel est l'impact respectif sur le myocarde de ces deux types d'acidose et sur l'effet de l'administration d'inotropes et/ou de vasopresseurs ?

2- La chirurgie ouverte de l'aorte abdominale sous-rénale nécessite un clampage aortique qui entraîne des modifications hémodynamiques significatives. Est-il possible d'optimiser le volume d'éjection systolique en utilisant les indices dynamiques (variations respiratoires de la pression pulsée) durant le clampage vasculaire ?

3- La chirurgie du rachis nécessite de positionner les patients en décubitus ventral. Ce positionnement des patients impacte grandement leurs paramètres hémodynamiques et respiratoires. Les indices dynamiques (variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique) sont-ils utilisables et valides dans cette position ?

Afin de répondre à ces trois questions, nous avons mis en place ou participé à mettre en place différents modèles expérimentaux durant nos quatre années de thèse :

- L'impact de l'acidose métabolique ou respiratoire sur la réponse à la stimulation α et β -adrénergique a été étudié sur un modèle de muscle papillaire de rat et de cardiomyocytes de rat.
- L'impact du clampage de l'aorte abdominale sous rénale sur l'efficacité des indices dynamiques à prédire la réponse au remplissage vasculaire a été étudié sur un modèle porcin
- Enfin, les effets du décubitus ventral sur les indices dynamiques ont été explorés lors d'une étude clinique.

2. Déroulement du travail de thèse

2.1 Unités labellisées de rattachement

Ce travail de thèse a débuté en novembre 2009. Nous faisons alors partie de l'unité INSERM U688 « Physiologie Mitochondriale », dirigée par Thierry Letellier. Au cours de l'année 2010 et à la suite de l'évaluation quadriennale par l'AERS, nous avons intégré l'unité INSERM 1034 « Adaptation Cardiovasculaire à l'Ischémie », dirigée par le Pr Thierry Couffinhal. Nous faisons partie de l'équipe 6 de cette unité : « Adaptation Hémodynamique et Bio-énergétique à la Défaillance Cardio-Circulatoire et Pulmonaire ». Cette équipe est composée d'anesthésistes-réanimateurs, de chirurgiens cardiaques et de cardiologues.

2.2 Développement d'une thématique de recherche « Hémodynamique » en Anesthésie-Réanimation sur Bordeaux

Le début de ce travail de thèse a coïncidé avec une restructuration des équipes de recherche dans le domaine de l'anesthésie-réanimation sur le CHU de Bordeaux. Ce travail a été l'occasion de fédérer des équipes venant de services différents autour d'une même thématique et d'un objectif commun : développer un champ de recherche expérimental propre à l'anesthésie-réanimation. Ainsi, les équipes du Pr François Sztark et du Pr Alexandre Ouattara ont uni leurs forces dans cette direction. L'expérience et l'aide de chirurgiens cardiaques (Pr Laurent Barandon), de cardiologues (Pr Pierre Dos Santos) et d'anesthésiste-réanimateurs (Dr Joachim Calderon) ont permis de débiter ce projet.

2.3 Mise en place pratique

Quelle que soit l'unité INSERM de rattachement, nous avons toujours travaillé en collaboration et en partenariat avec la Plateforme Technique d'Innovation Biomédicale de Xavier Arnozan. Cette plateforme dispose de deux salles de bloc opératoire pour les gros animaux utilisées à notre arrivée en 2009 principalement par des chirurgiens cardiaques et des cardiologues. Ces programmes de recherche auxquels les anesthésistes-réanimateurs participaient étaient très actifs et très fréquemment valorisés. Cependant, il n'existait pas projet spécifique de la discipline anesthésie-réanimation et les salles de bloc opératoire n'étaient pas équipées pour ce type de recherche. Dans un premier temps, nous avons participé aux expérimentations réalisées par l'équipe du Pr Barandon avec le Dr Calderon afin de nous former aux techniques anesthésiques et réanimatoires chez le gros animal, essentiellement des porcs. Parallèlement à cet apprentissage, nous avons fait l'inventaire des dispositifs médicaux nécessaires à la mise en place du programme de recherche dédié à l'anesthésie-réanimation. Nous avons fait plusieurs demandes de financement (SFAR, SRLF, INSERM ...) pour réaliser ces investissements. Nous avons

ainsi équipé ces blocs d'un nouveau respirateur d'anesthésie (permettant le contrôle de la volumétrie, les pressions respiratoires et travailler avec des gaz halogénés en circuit fermé), de scopes, de pousse seringues électriques ... Le travail le plus long a été d'appivoiser et de remettre à jour les techniques de monitoring hémodynamique présentes afin de les rendre opérationnelles pour nos expérimentations. Après avoir vérifié la fonctionnalité des dispositifs et remplacer les éléments défectueux, le travail a consisté en un programme d'essai de l'ensemble des composants de la chaîne de mesure. Ces essais ont été réalisés grâce au Pr Barandon, qui nous a permis de tester la chaîne de mesure sur des animaux à la fin de ses expérimentations, avant l'euthanasie. Nous avons ainsi progressivement mis au point l'acquisition et l'enregistrement des signaux d'électrocardiogramme, de pression artérielle sanglante, de pression veineuse centrale, de pression artérielle pulmonaire et de pression respiratoire. Parallèlement, nous avons fait l'acquisition d'un moniteur Vigilance I, permettant une mesure du débit cardiaque par thermodilution pulmonaire et une mesure continue de la saturation veineuse en oxygène. Une fois le recueil en temps réel et l'enregistrement de ces paramètres rendus possibles, nous avons commencé l'apprentissage de la mise en place des sondes ventriculaires gauche sous échocardiographie et l'analyse des courbes pression/volume du ventriculaire gauche : critères de qualité et interprétation des courbes, mesure du volume parallèle, de la variable alpha ... L'obtention de courbes pression/volume de bonne qualité et interprétables a été relativement long. La deuxième partie du travail a consisté en l'analyse off-line des données obtenues. Pour ce faire nous avons utilisé le logiciel IOX[®] software version 2.4.7.3 (EMKA Technologies, Paris, France). L'ensemble de ce travail a été réalisé grâce à la collaboration et l'aide précieuse du Dr Calderon et du Pr Barandon.

Parallèlement à ce travail de mise au point du modèle animal, nous avons réuni les différents acteurs de ce qui sera plus tard l'équipe 6 de l'unité INSERM 1034 afin d'élaborer différents projets de recherche expérimentale dans la sphère hémodynamique. Le premier élément significatif a été d'apporter une plus-value à un travail en cours, grâce aux mesures des données hémodynamiques intracardiaques. Ce travail dirigé par le Pr Barandon a été valorisé en octobre 2012 (10). Par la suite deux axes de recherche se sont dégagés. L'un, portant sur l'optimisation hémodynamique et l'autre sur l'assistance d'organe. Ces projets ont été discutés et portés ensemble afin de mutualiser les idées, les ressources humaines et les financements.

Ainsi, le début de ce travail de thèse a permis de fédérer plusieurs équipes provenant de l'anesthésie-réanimation et créer ainsi une véritable équipe avec un objectif commun, le tout en collaboration très étroite avec les chirurgiens cardiaques. Il a permis également la mise en place d'un modèle porcin, avec un monitoring hémodynamique performant et reproductible.

3 Mobilité au sein de l'unité INSERM U 956

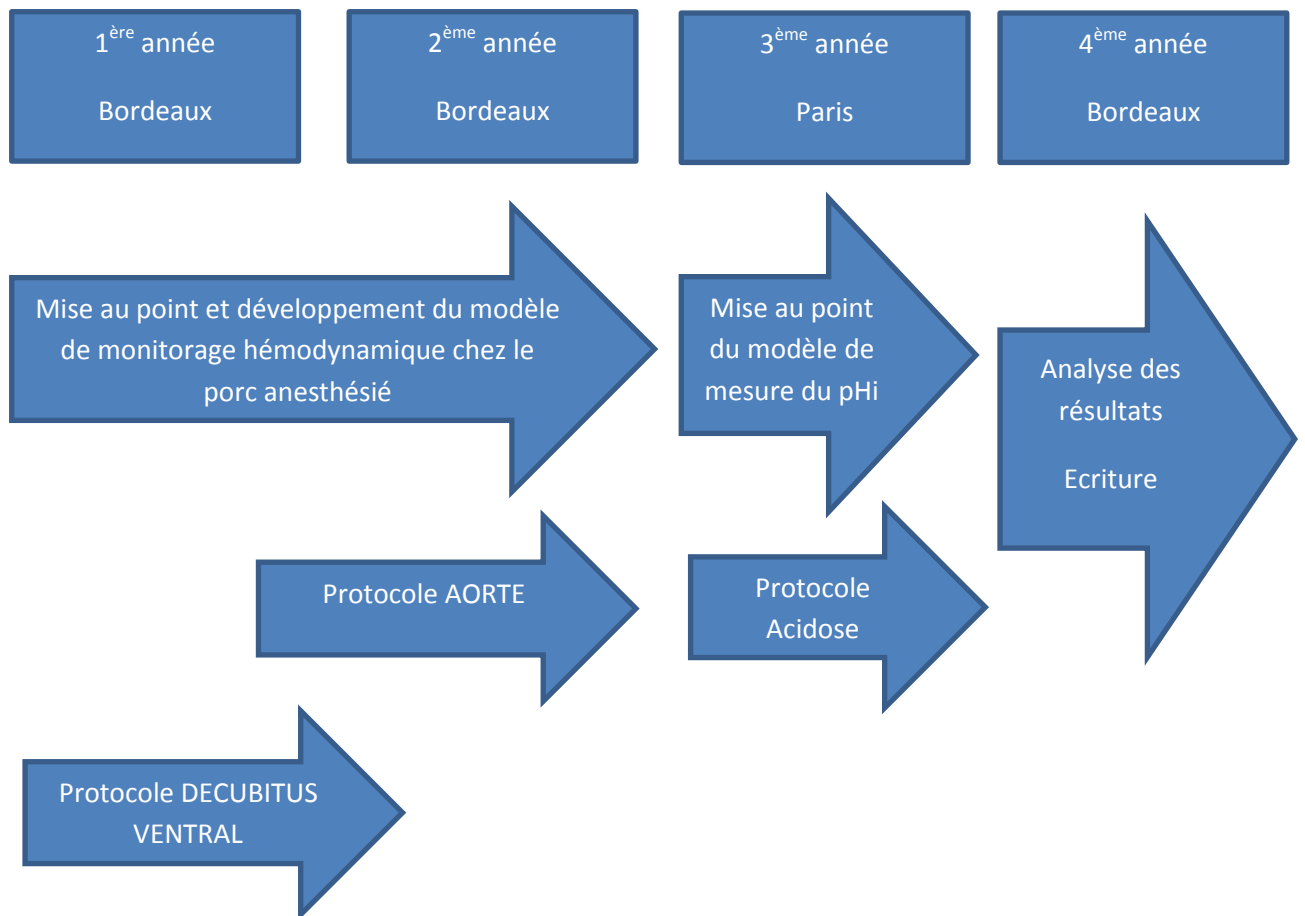
Durant nos quatre années de thèse d'université, nous avons réalisé une mobilité de un an (juin 2011 à juin 2012) dans l'unité INSERM U956, dirigée par le Pr Stéphane Hatem. Nous avons travaillé sous la direction du Pr Bruno Riou. Intégrer cette équipe de recherche était une opportunité très intéressante car il s'agit d'une équipe très active, structurée, de renommée internationale et travaillant, entre autre, dans le domaine cardiovasculaire. Nous avons travaillé durant cette année sur différents projets (effets de l'acidose sur le myocarde de rat, signalisation intracellulaire de la cardiopathie diabétique et sénile) et sur différents modèles expérimentaux (modèle de cardiopathie septique liée à l'injection de LPS ou par ligature-perforation caecale, cardiopathie diabétique par injection de streptozotocine, cardiopathie sénescence chez le rat). En plus de bénéficier de l'encadrement et de la rigueur scientifique du Pr Riou et de son équipe, nous avons également appris de nombreuses techniques (ligature-perforation caecale, western blot, ELISA, digestion et mise en culture de cardiomyocytes, muscle papillaire ...). J'ai également eu la chance de participer à la mise au point de la mesure intracellulaire du pH de cardiomyocyte par microscopie confocale avec la sonde SNARF-1.

Cette mobilité nous a permis de travailler avec une équipe de pointe très structurée, d'apprendre de nombreuses techniques qui permettront d'élargir nos champs d'investigation dans l'équipe 6 et d'envisager des collaborations dans le futur.

4 Recherche clinique

En recherche clinique, nous travaillons dans le domaine de l'hémodynamique appliquée à l'anesthésie et la réanimation depuis sept ans avec une première publication en 2008 (11). Nos principaux axes de recherche en hémodynamique sont les techniques de monitoring du débit cardiaque et leur limites, et l'utilisation des interactions cardiorespiratoires. Naturellement et dans une optique de recherche translationnelle nous avons poursuivi nos travaux de recherche clinique durant nos quatre années de thèse d'Université. Nous avons ainsi testé l'hypothèse que le décubitus ventral nécessaire à la chirurgie rachidienne impacte la valeur absolue mais pas la capacité à prédire la réponse à une expansion volémique des indices dynamiques dérivés des interactions cardiorespiratoires.

Déroulement du travail de thèse de novembre 2009 à octobre 2013.



En conclusion de ce préambule, nous pouvons dire que durant ce travail de thèse, nous avons participé à la structuration d'une nouvelle équipe de recherche dans une unité labellisée, mis au point un nouveau modèle animal permettant une recherche translationnelle, réalisé une mobilité de un an enrichissant énormément nos acquis et ouvrant de nouvelles perspectives, tout en poursuivant nos travaux de recherche clinique.

Ce manuscrit se composera en trois parties principales

- 1- Une introduction générale rappellera les bases de physiologie et de physiopathologie en rapport avec nos travaux de recherche. Nous détaillerons également le concept d'optimisation hémodynamique qui est à la base de nos travaux et en est le fil conducteur.
- 2- Une deuxième partie détaillera nos différents travaux en les justifiant, en décrivant les matériels et méthodes utilisés et en exposant nos résultats.
- 3- Une troisième partie fera la synthèse des différents travaux et tracera les perspectives à notre travail de thèse.

PARTIE II : INTRODUCTION

1. Rappels de physiologie

1.1. La Contraction Cardiaque

1.1.1. Physiologie de la contraction

Dans ce chapitre, nous décrirons rapidement les principales structures responsables de l'excitation du muscle cardiaque et nous ne reprendrons pas en détail ici les données électro physiologiques.

1.1.1.1. Excitation de la cellule cardiaque

1.1.1.1.1. Potentiel d'action

Le potentiel d'action peut être divisé en plusieurs phases correspondant chacune à un mouvement ionique (Figure 1). La phase 0 de dépolarisation rapide correspond à une entrée brutale de sodium dans la cellule. Elle est suivie par la phase 1 de repolarisation rapide transitoire. Puis survient la phase 2, dite phase de plateau du potentiel d'action, liée à une entrée lente de calcium. Puis la phase 3 de repolarisation sous l'influence de courants potassiques sortants. Enfin, la phase 4, dite de repos.

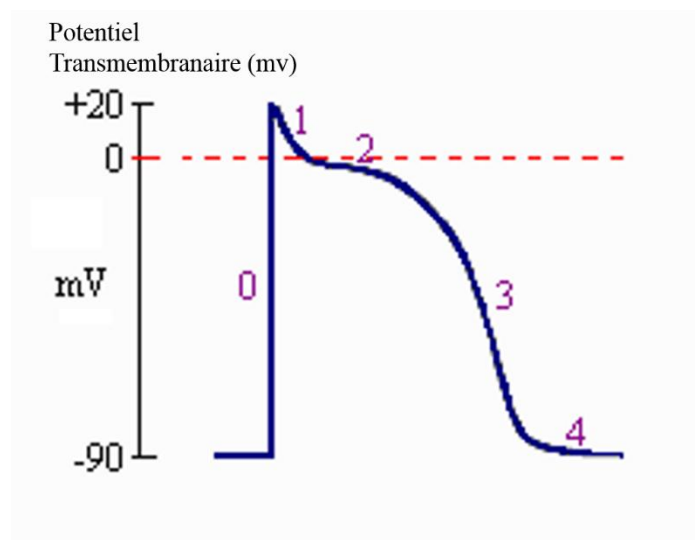


Figure 1: Représentation schématisée d'un potentiel d'action transmembranaire d'une cellule de Purkinje cardiaque. La montée rapide (phase 0) correspond à une entrée de sodium par un canal sodique. La phase 1 est une repolarisation partielle due à un courant potassique sortant. La phase 2 est le plateau du potentiel d'action avec une entrée intracellulaire de calcium par les canaux calciques de type L. La repolarisation (phase 3) est liée principalement à la sortie de potassium par les canaux potassiques.

1.1.1.1.2. Différentes structures ioniques des membranes excitables

Il existe quatre grands types de canaux et pompes ioniques.

- 1- Les canaux ioniques voltage-dépendants : canal sodique, canal calcique, canaux potassiques qui sont responsables de la génération des signaux électriques au cours du potentiel d'action.
- 2- Les systèmes de pompe, comme la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ou la $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$, qui assurent le maintien des gradients ioniques au repos.
- 3- Les systèmes d'échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, Na^+/H^+ qui interviennent dans la conservation des gradients pour deux ions différents et participent à la régulation des concentrations du calcium intracellulaire et du pH interne.
- 4- Les canaux ioniques couplés aux récepteurs d'hormones et des neurotransmetteurs.

1.1.1.1.3. Canaux ioniques voltage-dépendants

On connaît maintenant la structure moléculaire des canaux ioniques qui a été déduite du clonage et du séquençage des gènes de ces molécules. Il s'agit de tétramères constitués de quatre domaines qui contiennent chacun six segments transmembranaires en hélice- α qui sont représentés dans la Figure 2.

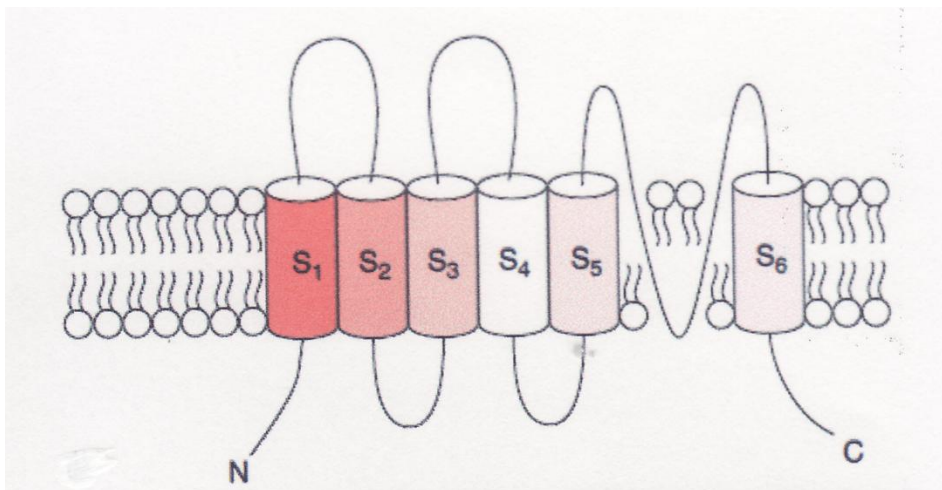


Figure 2. Représentation schématique de la structure d'un domaine canal ionique. Un canal ionique est un tétramère constitué de quatre domaines similaires à celui représenté ici. Chaque domaine comprend six hélices- α transmembranaires. On pense que c'est le segment S4, positivement chargé qui ouvre le canal en réponse à une dépolarisation membranaire. N et C : extrémités amino- et carboxyterminale. D'après Crozatier (12)

1.1.1.1.3.1. Canal sodique

C'est en 1952 que Hodgkin et Huxley (13), en utilisant la technique du voltage imposé sur le nerf de calmar, ont montré que la dépolarisation rapide résulte d'un courant entrant net de Na^+ . Ce courant passe grâce à un système de porte ou *gating* qui comprend une porte d'activation (n_i) et une porte d'inactivation (h). Le canal est formé de sous-unités : α et β . Les domaines transmembranaires hydrophobes, au nombre de 6 (14), se regroupent autour d'une boucle formant le pore du canal.

Un certain nombre de toxines sont spécifiques de ce système et agissent à différents niveaux. La tétrodotoxine agit comme un bouchon sur l'ouverture du canal sodium sans affecter le système d'activation et d'inactivation. Les toxines liposolubles (vératridine, batrachotoxine) agissent en ralentissant la vitesse d'inactivation. La fermeture du canal est ainsi retardée, permettant une entrée plus importante de Na^+ , entraînant un allongement de la phase plateau du potentiel d'action et augmentant la quantité entrante de Na^+ d'un facteur 2 à 3.

1.1.1.1.3.2. Canal calcique

Il est responsable de la phase plateau. Il existe deux types de canaux calciques dans le muscle cardiaque, les canaux T et surtout les canaux L sensibles aux dihydropyridines qui sont responsables du déclenchement de la contraction (15). D'un point de vue moléculaire, les canaux calciques font partie de deux sous-groupes (Ca_v , 1.2 pour les canaux de type L et Ca_v 3.2 pour les canaux de type T). Comme pour le canal sodique, ils possèdent de nombreuses sous-unités régulatrices (β , γ , δ , α_2).

C'est grâce aux substances bloquant les canaux calciques comme les dihydropyridines (nifédipine, nitrendipine, etc.) qu'il a été possible de préciser les caractéristiques de ce canal.

Il fonctionne avec un système de porte d'activation (A ou g) et d'inactivation (I ou g') dont les vitesses sont respectivement de 10 à 20 ms et de 50 ms. Son seuil d'activation se situe aux environs de -40 mV. Il véhicule le courant calcique lent entrant qui apparaît sur une préparation ne comportant pas de sodium ou en présence de tétrodotoxine. Ce courant s'oppose à la repolarisation de la cellule et est responsable de la phase de plateau, caractéristique du potentiel d'action de la cellule cardiaque.

Les techniques de *patch-clamp* ont permis l'étude d'un canal unique dont le comportement peut être suivi au cours du temps et sous l'effet d'agents modifiant son comportement.

1.1.1.1.3.3. Canaux potassiques

Il existe de très nombreux canaux potassiques qui sont responsables de différents courants, particulièrement de la repolarisation (16, 17). La majorité d'entre eux est formée de protéines comportant six segments transmembranaires, la région formant le pore se situant entre les segments 5 et 6 (Fig. 2). Les canaux potassiques s'assemblent entre eux pour former des homo- ou hétérotétramères. Ils sont dépendants du potentiel d'où leur acronyme Kv avec des sous-familles codées par des gènes différents (Kv1, Kv2, Kv3, Kv4) qui se distinguent par leur inactivation qui peut être rapide (canaux Kv4.2 et Kv4.3, responsables du courant sortant Ito) ou lente (Kvl.5 et Kvl.2).

Il existe par ailleurs un courant sortant dit « rectificateur retardé » (Ikr) qui intervient dans la fin du potentiel d'action et dont la base structurale est un canal appelé HERG. D'autres canaux qui sont dits silencieux transportent peu de courant comme les KvLQTI.

Les autres courants potassiques intervenant dans le potentiel d'action sont des courants entrants, particulièrement le courant dit « rectificateur entrant » Kir (K Channel Inward Rectifier). Il n'a pas de porte d'activation ou d'inactivation et il transporte un courant dès que le potentiel membranaire s'écarte du potentiel d'équilibre. Parmi les autres canaux de ce type, il existe des canaux régulés par la présence d'hormones comme le canal hyperpolarisant activé par l'acétylcholine (IKAch) ou un canal activé par la déplétion en adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire (I_{KATP}).

1.1.1.1.4. Système de pompe

Les systèmes de pompe consomment de l'énergie et servent à maintenir les gradients ioniques au repos. Ils sont totalement indépendants des canaux ioniques. On en distingue deux principaux : Na^+K^+ -ATPase et Ca^{2+} -ATPase. (Figures 3, 4 et 5).

1.1.1.1.4.1. Na^+K^+ -ATPase

C'est la principale pompe ionique. Elle est appelée ATPase car elle a la capacité de scinder l'ATP. Elle tend à accumuler le potassium à l'intérieur de la cellule et à expulser le sodium à l'extérieur (18). Elle est responsable en grande partie du potentiel de repos qui est déterminé avant tout par le gradient de concentration du potassium. Elle est constituée de deux sous-unités polypeptidiques alpha de 100 kDa et bêta de 50 kDa. Elle se compose de trois types de site pour les substrats ATP, Na^+ , K^+ ; un site de coordination pour le magnésium ; un site de fixation pour les digitaliques.

En général, deux ions K^+ pénètrent dans la cellule lorsque trois ions Na^+ sont expulsés. L'équilibre ionique est donc modifié en même temps que la distribution des ions, et on parle alors de « pompe électrogénique ». Lors du transport actif, il se produit une hydrolyse d'ATP qui assure l'apport

d'énergie chimique. L'enzyme impliquée dans cette hydrolyse est une Mg^{2+} -ATPase dépendante liée à la membrane. Son activité est augmentée par la présence simultanée de Na^+ et de K^+ dans le milieu, alors que chacun des ions pris séparément est sans effet. Cette pompe peut être bloquée par les digitaliques et en particulier par l'ouabaïne.

1.1.1.1.4.2. Pompe Ca^{2+} -ATPase

La principale pompe Ca^{2+} -ATPase du myocyte est la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique (cf. infra). L'existence d'une Ca^{2+} -ATPase du sarcolemme a été démontrée plus récemment. Elle tend à faire sortir le calcium de la cellule et fonctionne selon un modèle comparable à la pompe Na^+ - K^+ -ATPase. Toutefois, elle n'est pas bloquée par les digitaliques. Elle joue probablement un rôle faible dans l'extrusion de calcium de la cellule (19).

1.1.1.1.5. Système d'échange

Les systèmes d'échange Na^+/Ca^{2+} , Na^+/H^+ interviennent dans la corrélation des gradients pour deux ions différents et participent à la régulation des concentrations de calcium intracellulaire et du pH interne.

1.1.1.1.5.1. Système d'échange Na^+/Ca^{2+} (20)

Le système d'échange Na^+/Ca^{2+} peut être mis en évidence sur une préparation cardiaque à laquelle on ajoute un digitalique (cf. infra). Il existe alors une entrée de Ca^{2+} directement couplée à l'accumulation de Na^+ à l'intérieur de la cellule produite par le blocage de la Na^+ - K^+ -ATPase. Cette entrée se fait par l'intermédiaire d'un système d'échange faisant entrer un ion Ca^{2+} contre trois ions Na^+ .

1.1.1.1.5.2. Système d'échange Na^+/H^+ (21)

Le système d'échange Na^+/H^+ est couplé à la régulation du Na^+ intracellulaire et est bloqué de façon spécifique par l'amiloride. Il tire son importance de son rôle dans le rétablissement du pH intracellulaire au cours des troubles métaboliques et pendant l'ischémie myocardique lors de l'acidification du milieu intracellulaire (Figure 3).

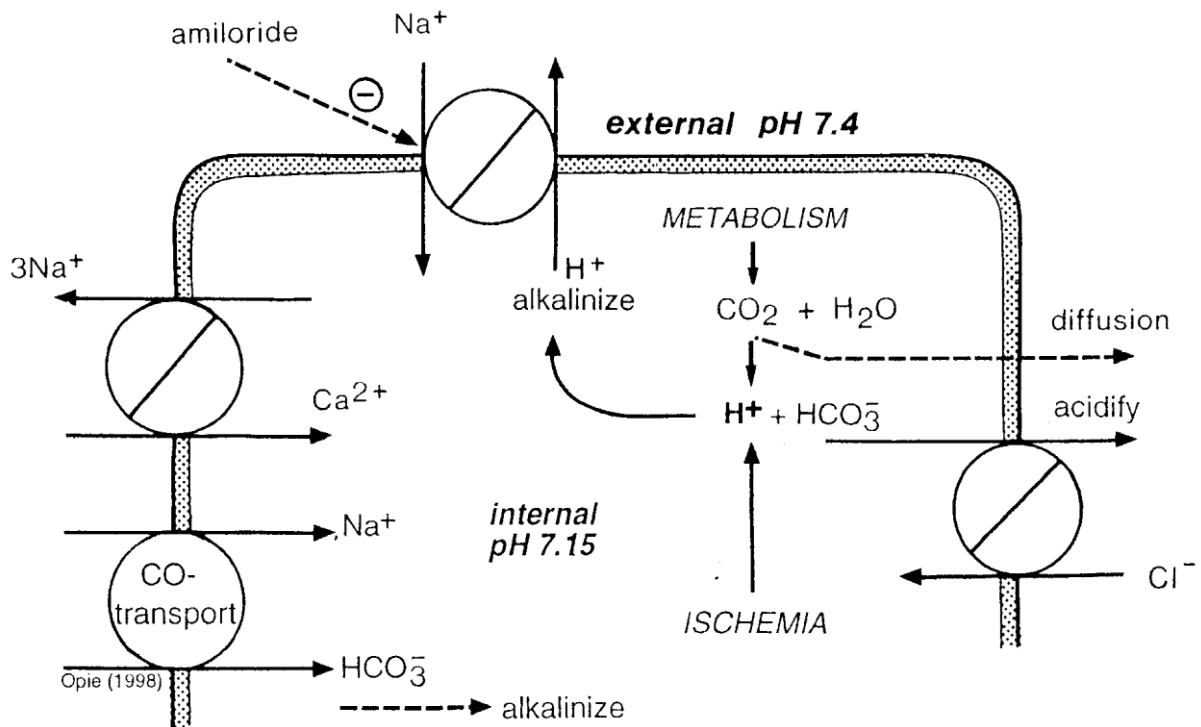


Figure 3 : Equilibre acido-basique intracellulaire. Rôle du système d'échange Na^+/H^+ et interaction avec le système d'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ alcalinise et le système d'échange $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ acidifie. D'après Opie (22).

1.1.1.1.6. Canaux ioniques couplés aux récepteurs

Nous ne citerons que les canaux couplés aux récepteurs et aux neurotransmetteurs : « canal nicotinique » (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), « canal muscarinique » (K^+), « canal GABA (gamma amino butyric acid) » (Cl^-), « canal glycine » (Cl^-).

1.1.1.2. Couplage Excitation-Contraction (23)

L'entrée de calcium dans la cellule lors du potentiel d'action cardiaque va entraîner la contraction. Ce couplage excitation-contraction a pu être mis en évidence grâce à l'utilisation de protéines comme l'aequorine (24) qui deviennent luminescentes lorsqu'elles sont mises en contact avec du calcium. Depuis, de nombreux marqueurs phosphorescents ont été développés. Ils ont permis la mise en évidence des étincelles calciques qui sont les événements élémentaires à la base du couplage excitation-contraction dans le muscle cardiaque (25).

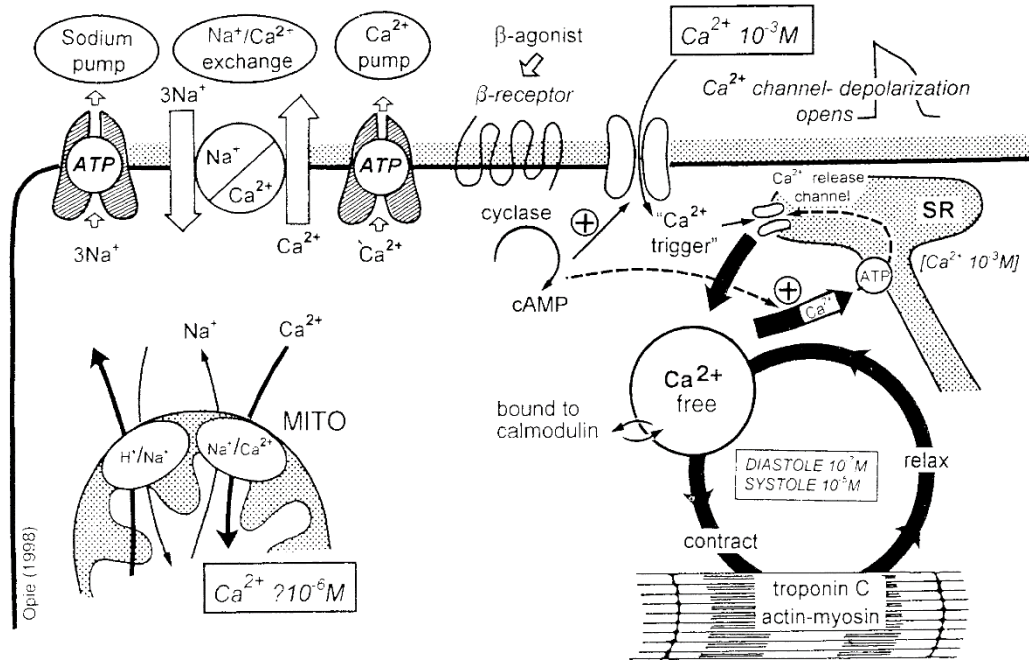


Figure 4 : Flux des ions calcium dans le myocarde. A noter la concentration extracellulaire en calcium supérieure à la concentration intracellulaire. Les mitochondries agiraient comme des tampons contre des variations excessives de concentration cytosolique de calcium. MITO = Mitochondrie. D'après Opie (22)

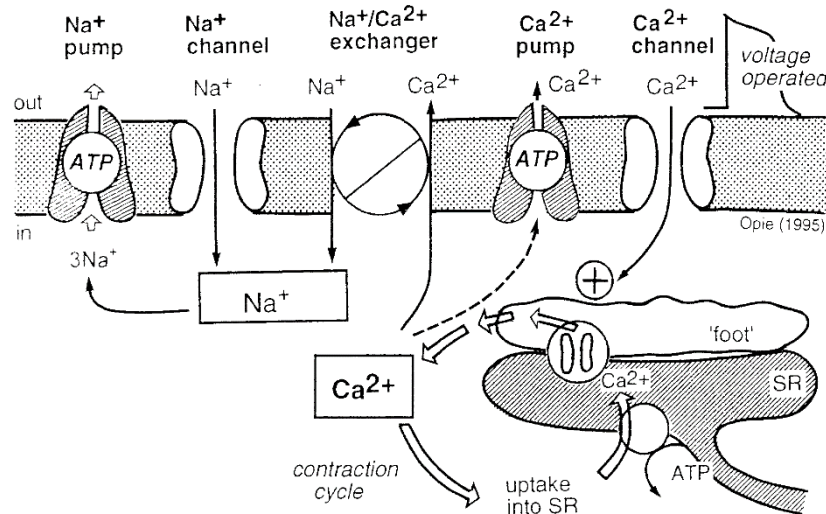


Figure 5 : Régulation de l'équilibre calcique dans le cardiomyocyte.. Il existe un équilibre entre les ions calciques entrant durant la dépolarisation et ceux sortant de la cellule par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Un plus petit nombre d'ions Ca^{2+} quittent le cytosol par une pompe Ca^{2+} ATP-dépendante sur la membrane du sarcolemme. Le gradient des ions K^+ et Na^+ est maintenu constant par la pompe Na^+/K^+ -ATPase. L'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} après la libération de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique est diminuée par l'absorption dans le réticulum sarcoplasmique, l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, et le pompage vers l'extérieur par la pompe Ca^{2+} ATP-dépendante membranaire. D'après Opie (22).

1.1.1.2.1. Libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique

La quantité de calcium entrant dans la cellule lors du potentiel d'action, principalement par les canaux de type L, mais aussi un par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ à la fin du potentiel d'action, n'est pas suffisante par elle-même par activer les protéines contractiles. L'activation se fait au contraire par une libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique, déclenchée par l'entrée de calcium (*calcium-induced calcium release*). Ce mécanisme a été clairement démontré par Fabiato sur des préparations de fibres myocardiques pelées (26).

La région majeure responsable de la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique lors du *calcium-induced calcium release* est la région dite du « pied » ou diode (Figure 6). Celle-ci est constituée de l'affrontement des tubules transverses qui sont une invagination de la membrane plasmique et qui contiennent les canaux dihydropyridines d'une part et les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique qui contiennent les canaux récepteurs à la ryanodine d'autre part. Ces canaux sont appelés ainsi car ils sont les récepteurs d'un alcaloïde de plante, la ryanodine. Ils s'ouvrent lors de l'arrivée de calcium dans la cellule pendant la phase de plateau du potentiel d'action. Ils font partie d'un complexe multimoléculaire qui comprend une protéine appelée FKBP 12 qui est une immunophiline qui stabilise le récepteur à la ryanodine. Ce complexe contient en outre la protéine kinase A, la protéine d'ancrage mAKAP et les protéines phosphatases PP1 et PP2A (27).

1.1.1.2.2. Recaptage de calcium (Figure 6)

Après la contraction, lors de la relaxation, le calcium libéré est recapté par la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique (*sarc [endo] plasmic reticulum* Ca^{2+} -ATPase ou SERCA) (19). La Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique est située dans la région longitudinale de ce réticulum. Les analyses de clonage moléculaire ont identifié une famille de pompes Ca^{2+} -ATPase qui sont codées par trois gènes très homologues (SERCA1, SERCA2 et SERCA3). Le gène de SERCA2 code pour deux isoformes SERCA2a et SERCA2b. L'isoforme SERCA2a est la principale isoforme exprimée dans le cœur. C'est une protéine constituée de 10 passages transmembranaires (19). Son activité est contrôlée par une protéine, le phospholamban, qui inhibe son fonctionnement. L'inhibition de la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique par le phospholamban est levée lorsque ce dernier est phosphorylé (28). La principale enzyme responsable de sa phosphorylation est la protéine kinase dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) (protéine kinase A), qui est activée par le système β -adrénergique (cf. infra). C'est par ce mécanisme de phosphorylation du phospholamban que les catécholamines améliorent la relaxation cardiaque puisqu'elles permettent à la Ca^{2+} -ATPase de recapter plus de calcium. Après son recaptage par la Ca^{2+} -ATPase, le calcium est stocké, avant sa libération lors d'une

contraction ultérieure, dans différentes protéines du réticulum sarcoplasmique dont la principale est la calséquestrine.

Le calcium entré dans la cellule lors du plateau du potentiel d'action en ressort lors de la relaxation et de la diastole par l'intermédiaire principalement de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ et accessoirement par la Ca^{2+} -ATPase du sarcolemme.

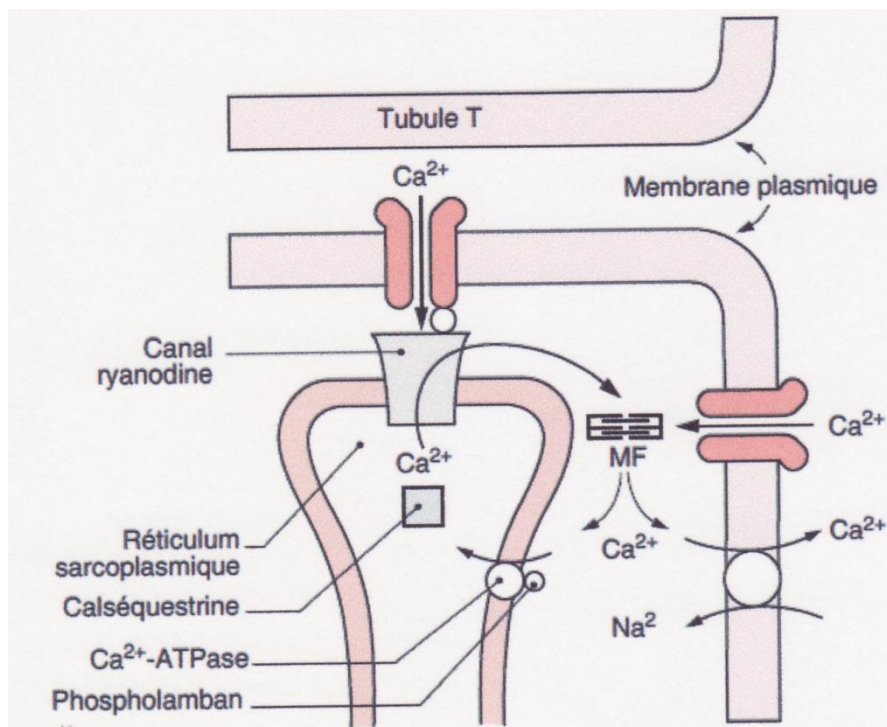


Figure 6 : Représentation schématique de la libération et du recaptage de calcium dans la cellule cardiaque au niveau de la région du « pied » (affrontement des tubules T, invagination de la membrane plasmique avec les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique). L'entrée de calcium dans la cellule par les canaux calciques lors de la phase de plateau du potentiel d'action, déclenche le calcium-induced calcium release qui libère une quantité plus importante de calcium par les canaux récepteurs de la ryanodine. Le calcium se fixe alors sur les protéines contractiles, entraînant la contraction. Lors de la relaxation, une partie du calcium sort de la cellule par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, et la plus grande partie est repompée par la Ca^{2+} -ATPase. Le calcium situé dans le réticulum peut être stocké dans des protéines comme la calséquestrine avant d'être disponible pour une nouvelle contraction. D'après Crozatier (12).

1.1.1.3. Contraction-Relaxation

1.1.1.3.1. Protéines contractiles

La structure des protéines contractiles et le mécanisme biochimique de la contraction sont montrés dans la figure 7. Schématiquement, en l'absence des protéines régulatrices que sont la troponine et la tropomyosine, l'actine et la myosine sont complètement activées et interagissent, ne nécessitant que la présence de Mg^{2+} et d'ATP pour commencer leur réaction conduisant à la contraction musculaire. Les protéines régulatrices troponine et tropomyosine inhibent la réponse contractile. Lorsque le Ca^{2+} se lie à la troponine, la réaction entre l'actine et la myosine peut se produire.

La myosine purifiée agit comme une ATPase. Elle est inhibée par le Mg^{2+} mais activée par de petites quantités de Ca^{2+} . Lorsqu'elle est combinée à l'actine, elle forme le complexe d'actomyosine qui est enzymatiquement encore plus capable de scinder l'ATP et qui est stimulé par le Mg^{2+} et le Ca^{2+} . C'est l'enzyme physiologiquement active du développement de la force contractile.

La théorie des filaments glissants élaborée en 1966 par le laboratoire de Huxley est la base ultrastructurale de la loi de Starling (cf. infra). Dans cette hypothèse, la tension est générée par les ponts qui se forment entre les filaments épais et fins et la tension développée est d'autant plus forte que la position relative de l'actine par rapport à la myosine est meilleure.

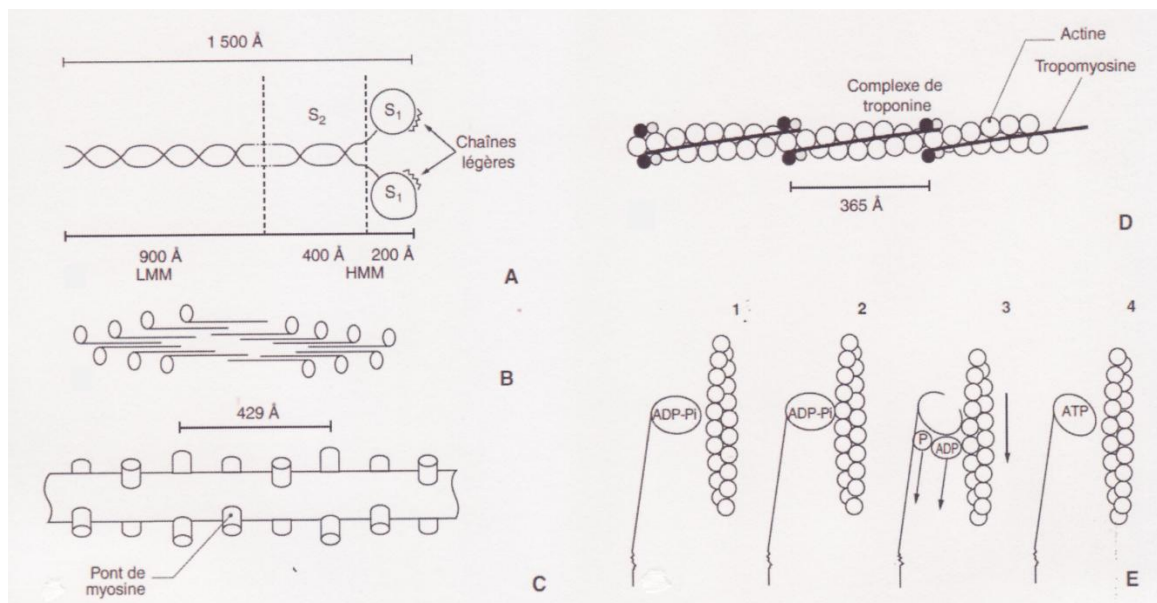


Figure 7 : Structure des protéines contractiles et le mécanisme biochimique de la contraction d'après Crozatier (12)

A. Structure de la molécule de myosine constituant les filaments épais (bande A). C'est une protéine d'environ 500 kDa et de 1 300 Å de longueur, formée d'une portion à double hélice avec un point de clivage entre la méromyosine légère (LMM) et la méromyosine lourde (HMM) qui peut être divisée en deux portions : un fragment S₂ semblable à la portion de la LMM de la molécule et un fragment S₁, qui contient la portion ATPasique de la molécule.

B. Diagramme de l'agrégation des fragments de myosine dans le filament épais. La portion longue de la molécule tend à être orientée vers le centre du filament, les têtes enzymatiquement actives de la molécule étant orientées latéralement.

C, D. Structure et relations des filaments épais (C) et fins (D). Les ponts actifs de la myosine tournent progressivement autour du filament épais en faisant une révolution complète tous les 429 Å. Le filament fin qui a une longueur de 1 µm est formé d'une double hélice de molécules d'actine de 47 kDa et de 55 Å de diamètre. La tropomyosine se situe dans le sillon des deux chaînes d'actine et le complexe de troponine se trouve tous les sept sites d'actine.

E. Hypothèse d'un cycle des ponts en quatre phases. La partie de gauche de chaque section représente la queue S₂ et la tête S₁, de HMM porteuse de l'ATPase en face de la molécule d'actine à droite. La rotation du pont attaché à l'actine (2) déplace le filament d'actine avec probablement à ce stade libération d'ADP-P_i (adénosine diphosphate et phosphate inorganique). La liaison de l'ATP à un site de liaison nucléotidique libère le pont et le ramène à sa position de départ (4).

L'organisation d'une sarcomère est schématisé dans la figure 8.

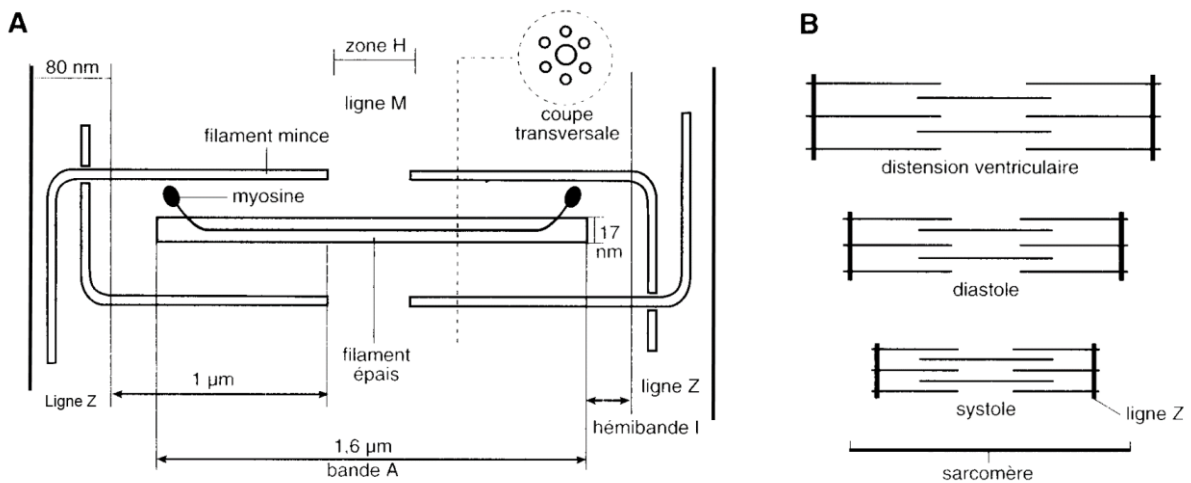


Figure 8 : Organisation du sarcomère cardiaque d'après Swynghedauw (29).

A. Le sarcomère est limité par deux lignes Z, et comprend des filaments minces et épais. Le filament épais est dans un berceau formé par six filaments minces. Les ponts jouent un rôle essentiel dans la contraction.

B. Sarcomère au cours de la contraction : Le sarcomère est ici schématisé. On voit que lors de la contraction, les extrémités distales des filaments minces se rapprochent les unes des autres, et que les extrémités du filament mince se rapprochent des lignes Z.

1.1.1.4. Contraction du muscle cardiaque isolé

L'analyse de la performance mécanique des contractions du muscle papillaire nécessite la considération d'au moins quatre variables : la force développée correspondant à la charge que le muscle a à supporter, la longueur lors du raccourcissement, la vitesse de raccourcissement et le temps après le début de l'activation (30, 31).

Pour analyser les phénomènes de la contraction, il est nécessaire d'utiliser un modèle de muscle cardiaque dans lequel il existe toujours au minimum un élément contractile (EC) actif arrangé en série avec un élément élastique (FE) passif.

1.1.1.4.1. Relation force-longueur

À l'état non stimulé, le muscle cardiaque peut être étiré comme un ruban élastique dont la rigidité augmente lentement au début et ensuite fortement pour des longueurs supérieures qui ne sont plus physiologiques. Pour une longueur initiale donnée de muscle au repos, produite par une petite charge, appelée précharge, le muscle peut être stimulé pour se contracter de différentes façons en fonction de sa charge. Le muscle peut se raccourcir avec juste sa charge initiale (contraction isotonique). À l'opposé, si l'extrémité du muscle est fixée pour empêcher le raccourcissement, une force isométrique est produite. Quand les contractions isométriques sont faites à partir de différentes longueurs initiales, la force isométrique change et la courbe longueur-tension active est ainsi décrite (Figure 9). Physiologiquement, le muscle cardiaque se contracte avec une force développée telle qu'il soulève une charge appelée postcharge et un raccourcissement correspondant à cette charge. C'est une contraction isotonique avec postcharge.

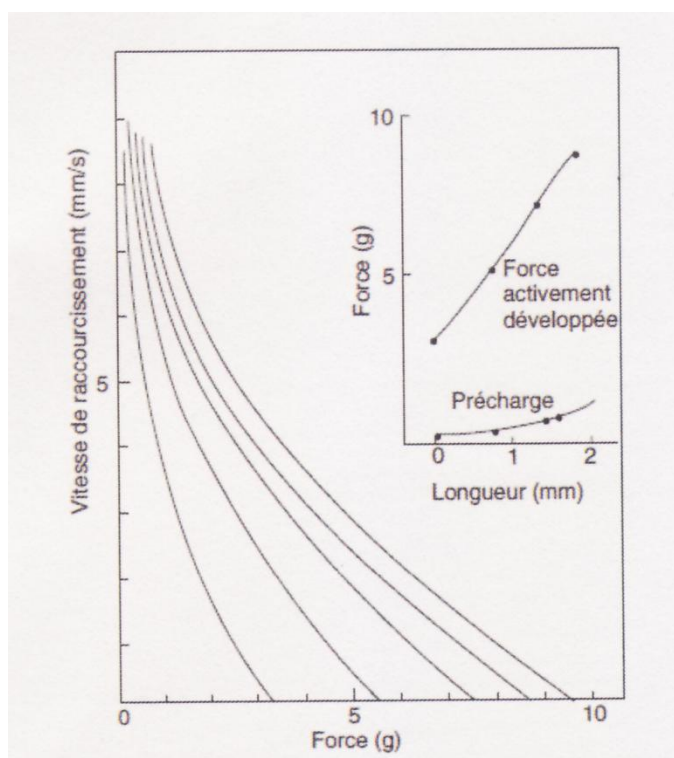


Figure 9 : Relations force-vitesse et force-longueur (encart) de la contraction du muscle papillaire. L'augmentation de la précharge du muscle au repos entraîne son allongement. Pour chacune des précharges, le muscle développe une force active, d'autant plus grande que la longueur initiale était elle-même plus importante. La vitesse de contraction est plus importante pour des charges totales plus faibles. Lorsque, pour une même charge totale, on mesure la vitesse de raccourcissement pour des précharges différentes, on obtient une famille de courbes qui convergent pour une vitesse maximale V_{max} obtenue à charge nulle, d'après Crozatier (12).

1.1.1.4.2. Relation force-vitesse

Lorsque, dans un diagramme force-vitesse (ou charge-vitesse), on trace les différentes vitesses obtenues pour différentes postcharges, on obtient une courbe qui tend vers une valeur V_{max} pour une charge nulle et qui croise l'abscisse en un point P_0 correspondant à la charge maximale. Pour différentes précharges (Fig. 9), on obtient une famille de courbes tendant vers la même V_{max} . Une augmentation de contractilité déplace la V_{max} et l'ensemble des courbes vers le haut, ce qui déplace les différents P_0 vers la droite.

1.1.1.4.3. Relation force-vitesse-longueur

D'après ces faits, il est clair que les trois variables force-vitesse-longueur sont intimement liées et interdépendantes. Pour un état contractile donné, la surface créée par la relation force-vitesse-longueur est unique. Elle est atteinte très rapidement et elle est maintenue pendant une durée très longue, pratiquement jusqu'à ce que le raccourcissement maximal soit obtenu. En outre, la vitesse du raccourcissement est la même pour une longueur donnée pendant la contraction pour une même charge totale, indépendamment de la longueur à partir de laquelle la contraction commence, ainsi que du temps au bout duquel cette longueur est atteinte. Donc, la portion indépendante du temps de la relation force-vitesse-longueur sert à caractériser un état donné de « contractilité ». Cette surface force-vitesse-longueur indépendante du temps et de la longueur initiale est modifiée de façon significative par des interventions inotropes telles que les catécholamines. Pour une charge et une longueur données, la vitesse de raccourcissement est augmentée de façon marquée. Une nouvelle surface est créée entre la force, la vitesse et la longueur, ce qui indique un changement de « contractilité ».

1.1.1.4.4. V_{max} du muscle isolé comme index de contractilité

L'extrapolation à charge nulle de la portion indépendante du temps de la relation force-vitesse-longueur permet d'obtenir la V_{max} : vitesse maximale de raccourcissement sans charge. Ses avantages sont son indépendance par rapport à la longueur initiale du muscle et sa constance pour une grande étendue de valeurs de longueurs, probablement dans toute la gamme physiologique. Elle caractérise donc la surface représentée par la contractilité et serait corrélée avec l'activité ATPasique de la myosine.

Cependant, la contractilité du muscle isolé n'est pas un paramètre fixe qui serait constant pour un muscle donné. Au contraire, il dépend des conditions expérimentales qui imposent un degré donné de couplage excitation-contraction. C'est un événement fugace gardant en mémoire l'histoire des contractions précédentes. Trois exemples en sont le témoin :

- 1- Lorsque l'on passe brutalement d'une contraction isotonique à une contraction isométrique, la force des premières contractions isométriques décline progressivement pour atteindre une force diminuée de 25% environ par rapport à la première contraction.
- 2- Une variation brutale de la longueur initiale d'un muscle se contractant en isométrie s'accompagne d'une augmentation immédiate de la force développée mais il existe une augmentation progressive de celle-ci qui n'atteint un plateau qu'après plusieurs secondes (cf. infra « activation longueur dépendante »).
- 3- Lorsque l'on change la fréquence de stimulation d'une préparation, on atteint un nouveau plateau d'équilibre après plusieurs secondes d'équilibration. Il s'agit là des relations fréquence-force contractiles dont il existe au moins deux composantes : la restitution et la potentiation (32).

Ces trois phénomènes de mémoire des contractions précédentes s'accompagnent d'un déplacement de la surface et, ainsi, de la V_{max} indiquant bien un changement du degré d'activation qui n'est donc pas un paramètre fixe d'une préparation donnée.

Il faut aussi noter différents points importants de la relation fondamentale force-vitesse-longueur et de V_{max} .

L'ensemble de ces relations n'est valable que pour des longueurs initiales du muscle comprises entre 95 et 87,5% de L_{max} (longueur permettant le développement d'une force maximale au sommet de la courbe de Starling, cf. infra). En effet, pour des longueurs initiales plus courtes, il existe une désactivation.

Comme on le verra (cf. infra), il a été suggéré que l'on peut relier le comportement musculaire pour différentes précharges à ce qui serait la base de la relation de Frank-Starling : la longueur des sarcomères. Ainsi, L_{max} correspondrait à une longueur optimale des sarcomères de 2,2 mm alors que la longueur des sarcomères serait plus courte pour des longueurs de muscles inférieures. Néanmoins, l'activation du calcium myocardique est longueur dépendante et il existe une désactivation due au raccourcissement lors de la contraction. On ne peut donc plus considérer que la « précharge » et la « contractilité » sont des déterminants indépendants de la performance musculaire. Certains auteurs refusent ainsi les schémas qui viennent d'être présentés (33). Ces diagrammes restent probablement un moyen conceptuel relativement simple pour comprendre la performance myocardique, mais il importe toujours de se souvenir que le niveau de couplage excitation-activation-contraction est longueur dépendant au début de la contraction et continue de varier avec le raccourcissement des fibres lors de la contraction.

1.1.1.5. Relaxation du muscle isolé

Dans le muscle isolé, deux mécanismes principaux gouvernent la relaxation : la charge et l'inactivation (34). À ces deux facteurs s'ajoute un troisième dans le cœur entier (qui existe aussi au niveau du muscle et même de la cellule isolée) : l'inhomogénéité.

1.1.1.5.1. Dépendance à la charge de la relaxation du muscle cardiaque

La dépendance à la charge de la relaxation du muscle cardiaque (*load-dépendant relaxation*) a été montrée sur des muscles cardiaques d'espèces comme le rat qui ont un réticulum sarcoplasmique abondant alors que la dépendance à la charge n'existe pas dans une espèce comme la grenouille qui n'a qu'un réticulum sarcoplasmique peu développé ou lorsque l'on détruit le réticulum sarcoplasmique par de la caféine chez le rat (35). La dépendance à la charge est encore plus apparente dans des expériences de *load-clamp*. La relaxation est fortement raccourcie lorsque l'on produit une augmentation brutale de la postcharge tardivement dans la systole ou lors de la phase isotonique d'allongement dans une séquence physiologique de relaxation. Lorsque ces variations de charge sont établies lors des deux premiers tiers de la phase de contraction, les effets sur la relaxation sont opposés à ce qui apparaît pour la charge de relaxation lorsque l'on fait varier celle-ci dans la partie terminale du cycle. Ainsi, lorsque l'on pratique une augmentation brutale de la postcharge, lors du début de la phase de contraction, le début de la relaxation est retardé et se rapproche de la relaxation de la contraction isométrique.

1.1.1.5.2. Contrôle par l'inactivation

La sensibilité à la charge du muscle cardiaque diminue dans les conditions où le recaptage du calcium activateur a été supprimé. Dans ce cas, la relaxation ne semble plus commandée que par le processus d'inactivation, c'est-à-dire la totalité des processus qui conduisent au détachement des ponts d'actine-myosine. Ainsi, la dépendance à la charge de la relaxation dans le muscle cardiaque nécessite la présence de membranes qui séquestrent le calcium et, dans ce cas, la charge est plus importante que l'inactivation pour gouverner la relaxation. L'inactivation module la relaxation et, ainsi, la relaxation du muscle ventriculaire cardiaque dépend normalement de l'interrelation entre la charge et l'inactivation. À ces deux déterminants de la relaxation, Brutsaert a ajouté un contrôle par l'hétérogénéité (34) en notant que, dans des préparations multicellulaires, il existe un degré croissant de non-uniformité qui a été trouvé aussi bien dans l'espace que dans le temps. Cette non-uniformité est plus marquée lors de la relaxation et pour des charges élevées.

1.1.1.6. Contraction du cœur entier

Bien que les notions de systole (contraction) et de diastole (remplissage) apparaissent évidentes, des définitions possibles sont multiples. Une représentation schématique de la contraction, de la relaxation et de la diastole est donnée dans la figure 10. À côté de celle représentée ici, on peut citer celle qui identifie la systole à la contraction isovolumique et à l'éjection, la relaxation à la phase de relaxation isovolumique et au remplissage rapide, la définition de la diastole étant la même.

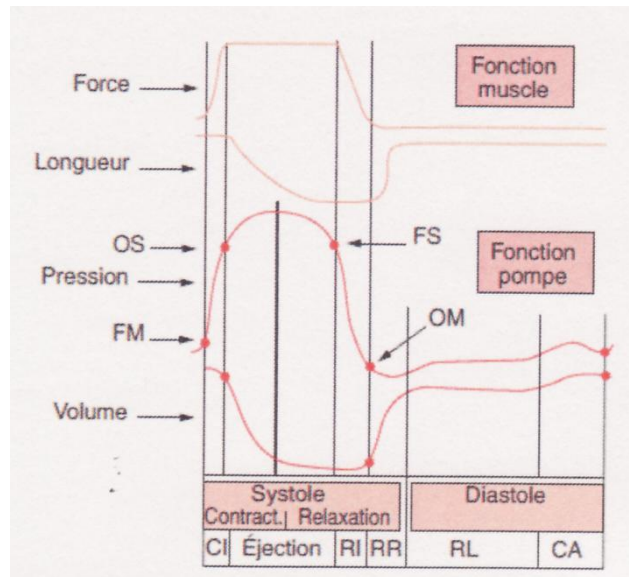


Figure 10: Diagramme schématique représentant un cycle cardiaque en considérant le cœur dans sa double nature de muscle et de pompe. Les tracés de force et de longueur d'une contraction (contract.) avec post-charge observés dans le muscle cardiaque isolé en séquence physiologique ont été synchronisés avec les tracés de pression et de volume ventriculaires. La systole et la diastole sont divisées en différentes phases : contraction isovolumique (CI) après la fermeture de la valve mitrale (FM), éjection entre l'ouverture des valvules sigmoïdes (OS) et la fermeture de valvules sigmoïdes (FS), relaxation isovolumique avant l'ouverture de la mitrale (OM) suivie du remplissage rapide (RR), du remplissage lent (RI-) et de la contraction auriculaire (CA). D'après Brutsaert et Paulus (30).

1.1.1.6.1. Hétérogénéité de la structure et de la contraction ventriculaires

Contrairement au muscle papillaire, qui a une forme allongée avec des fibres à peu près parallèles, le ventricule gauche est, en première approximation, un ellipsoïde de révolution tronquée, c'est-à-dire une ellipse ayant le grand axe pour axe de symétrie (Figure 11). Au sein de ce muscle, les fibres ont des orientations différentes de l'endocarde à l'épicarde, les fibres mésopariétales étant à peu près circonférentielles (Figure 11) (36). En outre, les contraintes pariétales ainsi que les longueurs des sarcomères ne sont pas uniformes mais sont maximales dans la région sous-endocardique en diastole. En systole, la longueur des sarcomères est la plus courte dans cette même région alors que c'est la zone où les contraintes sont les plus fortes (37).

Cette hétérogénéité de structure du ventricule entraîne une hétérogénéité de sa contraction qui est plus importante à la pointe du ventricule gauche qu'à sa base et plus importante dans la région mésopariétale qu'épicardique (38). De nombreux facteurs peuvent accentuer cette hétérogénéité de la contraction. Dans les conditions physiologiques, la séquence d'activation (par le faisceau de His ou par stimulation directe d'un ventricule) modifie le raccourcissement des différentes régions lorsque l'on fait varier l'origine de la stimulation.

En pathologie, le facteur le plus connu d'hétérogénéité de la contraction ventriculaire gauche est l'ischémie mais, lors de l'hypertrophie par surcharge, les dilatations et épaissements ventriculaires se font aussi de façons différentes suivant les zones. Ainsi, les études de fonction ventriculaire gauche prendront en compte soit des dimensions segmentaires afin de caractériser les différences régionales de la contraction, soit le volume ventriculaire global en considérant la fonction moyenne des différentes zones myocardiques.

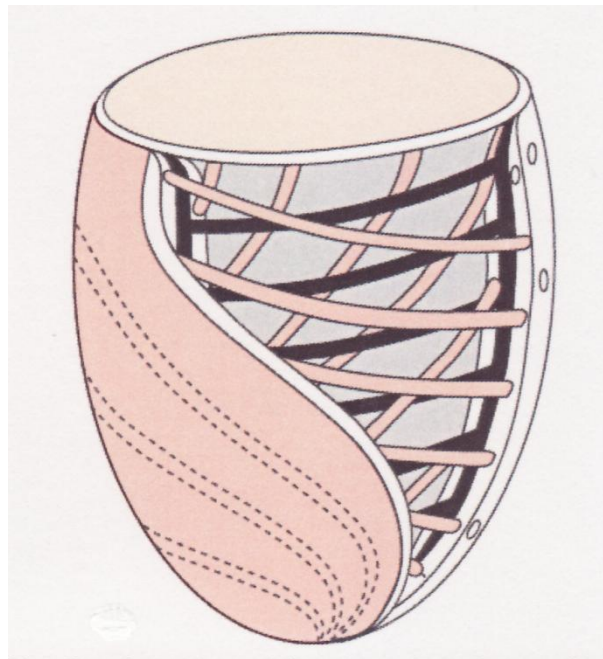


Figure 11 : Représentation schématique de la forme ellipsoïdale du ventricule gauche et de l'orientation des fibres à l'intérieur de la paroi ventriculaire gauche. L'angle des fibres est opposé dans les zones sous-endocardiques et sous-épicardiques. Les fibres sont pratiquement circonférentielles dans la zone mésopariétale du ventricule gauche. D'après Streeter et Hanna (36).

1.1.1.6.2. Elastance ventriculaire

Une méthode pour analyser la fonction ventriculaire gauche est de considérer le cœur comme une pompe dont l'élastance, c'est-à-dire le rapport pression/volume correspondant à l'inverse d'une résistance, est variable au cours de la contraction pour atteindre un maximum en fin de systole (39).

L'élastance en fonction du temps (t) est alors définie comme $E(t) = P(t)/[V(t) - V_d]$

où P(t) est la pression instantanée, V(t) le volume instantané et V_d une constante. E(t) passe par un maximum en fin de systole, et cette valeur appelée E_{max} est indépendante de la longueur initiale des fibres, ne dépendant que de la postcharge et de la contractilité. Ainsi, si on trace, pour une contractilité donnée, une relation entre la postcharge et la pression téléstolique, on obtient une relation linéaire et, en théorie, indépendante de la précharge. La pente de la relation téléstolique augmente pour des augmentations de contractilité induites par des agents inotropes (40).

L'avantage principal de cette analyse est qu'elle étudie le cœur entier comme un système muscle-pompe et que la relation pression-volume téléstolique définissant l'état inotrope du ventricule est indépendante de la précharge et inclut la postcharge.

Cependant, des études ont montré que la relation n'est pas complètement linéaire (41). Elle est en effet influencée par de nombreux facteurs : l'impédance du circuit d'élection, la fréquence cardiaque, l'interaction ventriculaire, la perfusion coronaire et les contrôles réflexes. En outre, une curvilinearité de la relation a aussi été montrée, avec en particulier un effet de la précharge (41) soit par désactivation pour des longueurs musculaires importantes (42), soit par allongement des éléments élastiques.

La relation a donc probablement un intérêt plus limité pour son utilisation en exploration fonctionnelle pour caractériser la contractilité ventriculaire que ce que l'on pensait il y a quelques années, mais l'utilisation de la relation pression-volume toute entière apporte une caractérisation de la performance de la pompe qui permet de séparer les facteurs de charge des propriétés ventriculaires et elle identifie les propriétés systoliques et diastoliques en termes communs, ce qui aide donc à clarifier leur interrelation.

1.1.2. Régulation de la contraction

1.1.2.1. Adaptation intrinsèque : loi de Starling du cœur

1.1.2.1.1. Cœur entier

Starling a résumé en ces termes les résultats de ses études en 1918 : « Dans des limites physiologiques, plus le volume du cœur est grand, plus l'énergie de sa contraction et les modifications chimiques sont importantes à chaque contraction ». Depuis cette description initiale, les courbes dites de Starling ont été tracées de trois façons différentes.

- 1- La première lie la pression ou le volume télédiastolique aux valeurs téléstoliques dans une contraction isovolumique. Cette représentation est analogue à celle de la relation entre la longueur initiale et la longueur téléstolique du muscle papillaire isolé.

- 2- Dans la deuxième représentation, l'abscisse est le volume télédiastolique alors que l'ordonnée est le travail externe du ventricule gauche pour diverses postcharges représentées par la pression aortique moyenne.
- 3- La troisième approche est celle de Guyton qui relie le débit cardiaque à la pression veineuse moyenne ou à la pression auriculaire gauche.

C'est Sarnoff qui a le premier testé l'hypothèse d'une famille de courbes de Starling lors de diverses influences neurohormonales qui entraînent des variations de contractilité, comme celle induite par stimulation du ganglion stellaire.

Ross (43) a énoncé le concept de réserve de précharge et de la désadaptation à la postcharge. Ce concept est une autre représentation de la loi de Starling du cœur entier. Malgré l'importance de ces diverses relations et malgré le fait que la loi de Starling du cœur demeure une loi fondamentale de la fonction ventriculaire du cœur in situ, un certain nombre d'observations méritent d'être fait.

La « réserve de précharge », c'est-à-dire la capacité du cœur à se dilater, est probablement limitée sur le cœur in situ, car plusieurs études récentes ont montré que le cœur in situ fonctionne près de la partie verticale de la relation passive pression-volume télédiastolique lorsque le thorax est fermé, contrairement à ce qui existe à thorax ouvert où la « réserve de précharge » est très grande car le cœur est beaucoup plus petit.

Nous avons vu, dans le chapitre sur la contraction du muscle isolé, que la contractilité n'est pas un paramètre fixe. C'est encore plus vrai au niveau du cœur entier où, outre des réflexes liés à la stimulation sympatho-para-sympathique mis en jeu par des modifications de charge, un certain nombre de facteurs modifient les courbes de fonction ventriculaire lorsque l'on produit des variations aiguës de la charge : le réflexe de Bainbridge (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle en réponse à la perfusion d'un soluté physiologique), l'effet Anrep (restauration partielle progressive du volume d'éjection après une augmentation brutale de la pression systolique) qui a été attribué à la récupération d'une ischémie sous-endocardique transitoire, l'effet Bowditch (variation de la force contractile en fonction de différentes fréquences cardiaques) (32), l'interaction cœur-poumon et l'interaction interventriculaire (44).

1.1.2.1.2. Muscles et cellules isolées

La base ultrastructurale de la loi de Starling est la théorie des filaments glissants élaborée en 1971 par le laboratoire de Huxley (fig. 14) (45). Selon cette hypothèse, la tension est générée par les ponts qui se forment entre les filaments épais et fins et la tension développée est d'autant plus forte que la position relative de l'actine par rapport à la myosine est meilleure. Cette relation entre

l'ultrastructure et la contraction avait été proposée avec des arguments importants dans le muscle squelettique et elle a été retrouvée en partie dans le cœur (37). Cependant il est apparu, dès les années 1970, que l'activation du cardiomyocyte est en grande partie longueur-dépendante, c'est-à-dire que toutes les conditions expérimentales étant inchangées par ailleurs, une augmentation brutale de longueur du muscle modifie brutalement la force de contraction selon un mécanisme qui peut correspondre à la théorie des filaments glissants, mais il existe ensuite une augmentation de la force de contraction qui est liée à un changement de l'activation du muscle. Le caractère longueur-dépendant de l'activation a été largement confirmé après sa description initiale (33). Parmi les mécanismes cellulaires responsables de ce phénomène, il faut citer un changement d'affinité des protéines contractiles pour le calcium et des variations du calcium activateur apparaissant soit directement, soit par l'intermédiaire de canaux ioniques activés par l'étirement. Ces canaux sont couplés à la phospholipase C qui clive le phospho-inositol diphosphate pour produire de l'IP3 et du diacylglycérol qui active lui-même la protéine kinase C (PKC) qui induisent des phosphorylations intracellulaires et modifient la contractilité (46).

1.1.2.2. Régulation extrinsèque

1.1.2.2.1. β -récepteurs et AMPc

La stimulation β -adrénergique par les catécholamines représente un mécanisme de contrôle clé qui régule les performances métabolique, électrique et mécanique du myocarde (Figure 12) (47). Après fixation de l'hormone sur les récepteurs β , une chaîne de réactions entraîne la production d'AMPc.

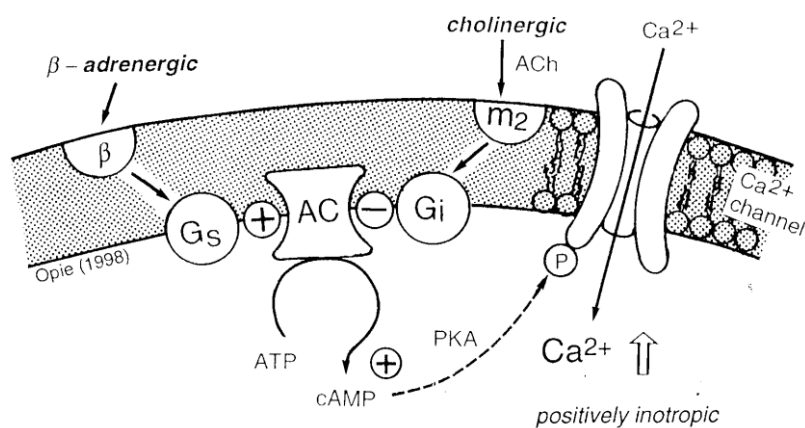


Figure 12 : Deux récepteurs majeurs. Ce sont les récepteurs β -adrénergiques (β) et les récepteurs muscariniques cholinergiques (M_2). Les récepteurs β -adrénergiques sont couplés à l'adénylate cyclase via l'activation de la protéine G_s . La formation d'AMPc active la protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle le canal calcique et augmente l'entrée de calcium. L'activité de l'adénylate cyclase peut être diminuée par l'inhibition de la protéine G_i via l'activation du récepteur muscarinique. D'après Opie (22).

1.1.2.2.1.1. Structure des récepteurs β -adrénergiques

Le clonage et le séquençage de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des récepteurs β -adrénergiques purifiés a permis de déduire la structure des récepteurs β . Les récepteurs β_1 et β_2 sont codés par deux gènes distincts. Ce sont des protéines à sept domaines transmembranaires qui présentent de grandes homologies avec de nombreuses protéines membranaires comme la rhodopsine (pigment visuel) ou les récepteurs muscariniques. L'extrémité NH_2 terminale est située à la face externe de la cellule et l'extrémité carboxyterminale, cytoplasmique, possède des résidus sérine et thréonine qui sont des sites de phosphorylation et qui jouent un rôle de découplage avec la protéine G.

1.1.2.2.1.2. Système de couplage récepteur β -adénylate cyclase : protéine G_s

Les protéines G sont des protéines ubiquitaires de l'organisme. On en connaît de nombreux types : G_s , G_i , G_o , G_p , etc. Les protéines G sont des hétérotrimères composées de sous-unités $\alpha\beta$, et γ . La sous-unité α possède une haute affinité pour le nucléotide guanylique, le guanosine triphosphate (GTP) ; elle a une activité GTPasique, c'est-à-dire qu'elle clive le GTP pour donner du guanosine diphosphate (GDP). L'activation de la protéine G_s conduit à sa dissociation en une sous-unité α liant le GTP d'une part, et en sous-unités $\beta\text{-}\gamma$ d'autre part. Lorsque la sous-unité $G_s\text{-}\alpha$ lie GDP, un complexe $\alpha\beta\gamma$ stable se forme. La substitution du GDP par du GTP entraîne la dissociation en $G_s\text{-}\alpha\text{-GTP}$ d'une part, et $\beta\text{-}\gamma$ d'autre part. Le complexe $G_s\text{-}\alpha\text{-GTP}$ interagit avec l'adénylate cyclase pour l'activer.

L'hydrolyse du GTP en GDP permet au complexe $G_s\text{-}\alpha\text{-GDP}\text{-}\beta\gamma$ de se reconstituer et de terminer ce cycle d'activation.

1.1.2.2.1.3. Effecteur du récepteur β -adrénergique : adénylate cyclase

L'unité catalytique de l'adénylate cyclase, à cause de son instabilité et des difficultés rencontrées pour sa purification, a été le dernier élément cloné du système β -adrénergique.

La structure déduite du séquençage de son ADN complémentaire en fait une protéine à 12 passages transmembranaires, les deux extrémités NH_2 , et COOH terminales étant intracytoplasmiques. C'est probablement un long domaine de 43 kDa, intracytoplasmique, qui contient une séquence liant l'ATP et le convertissant en AMPc.

1.1.2.2.1.4. Protéines effectrices du système β -adrénergique

L'AMPc a été appelé second messenger intracellulaire des processus d'activation du système β -adrénergique. La dernière étape est l'activation de la protéine kinase A qui a de nombreux substrats. Un des principaux est le canal calcique lent qu'elle phosphoryle, augmentant l'influx de calcium par l'ouverture des canaux calciques lents. Cette augmentation de Ca^{2+} intracellulaire augmente la libération de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique. La relaxation est aussi accélérée par le recaptage de calcium qui est augmenté par la phosphorylation de la Ca^{2+} -ATPase et du phospholamban du réticulum sarcoplasmique (cf. supra) et par la phosphorylation de la troponine 1. La protéine kinase A agit aussi en augmentant la glycogénolyse. La limitation de la réaction se fait par deux mécanismes principaux : la désensibilisation des récepteurs et l'hydrolyse de l'AMPc.

1.1.2.2.1.5. Désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques

La chaîne de réactions est arrêtée par un mécanisme appelé désensibilisation lorsque l'agoniste reste en contact avec le récepteur. Pour les récepteurs β -adrénergiques, elle est liée à une phosphorylation par une kinase spécifique du récepteur β -adrénergique, la GRK (pour *G protein coupled receptor kinase*, précédemment appelée *beta-adrenoreceptor kinase*, BARK). Lorsque le récepteur β est phosphorylé, il est découplé de l'adénylate. La production d'AMPc est donc autorégulée. Une fois phosphorylé par la GRK, le récepteur β change de forme, ce qui permet la fixation d'une protéine appelée β -arrestine. Le complexe protéique ainsi formé subit alors un processing dans des puits de clathrine. Les récepteurs peuvent alors soit être détruits dans le lysosome (*down-regulation*), soit être déphosphorylés par une GPR phosphatase, ce qui libère le récepteur de la β -arrestine et le récepteur est redirigé vers la membrane plasmique.

1.1.2.2.1.6. Hydrolyse de l'AMPc

Les phosphodiésterases (PDE) sont des enzymes qui dégradent les nucléotides cycliques, l'AMPc et le GMPc. Les PDE sont formées à partir de 21 gènes et elles sont classées en 11 familles. La nomenclature des PDE est désignée sous la forme PDE_NL où N est un chiffre de 1 à 11 correspondant à la famille de gènes de cette protéine et L est une lettre (A, B ou C) correspondant à la sous-famille. En outre un dernier chiffre peut être ajouté pour indiquer un variant d'épissage alternatif. On a ainsi la PDE1A qui est exprimée dans le cœur et qui hydrolyse l'AMPc. Les principales PDE qui sont présentes dans le cœur et qui sont capables d'hydrolyser l'AMPc sont les PDE1, 2, 3 et 4 dont certains membres hydrolysent aussi le GMPc.

1.1.2.2.2. Médicaments

Nous avons vu, lors de la description rapide des différents canaux et pompes, les agents qui altèrent leur fonction. Nous décrivons ici un peu plus en détail les principaux agents pharmacologiques qui agissent sur le système β -adrénergique ainsi que les bases théoriques du mécanisme d'action des agents qui modifient la concentration calcique intracellulaire : les digitaliques et les agents agissant sur le canal calcique.

1.1.2.2.2.1. Agonistes et antagonistes du système β -adrénergique

On peut agir pharmacologiquement sur ce système par deux mécanismes essentiels : soit en agissant directement sur les récepteurs β -adrénergiques par des agonistes ou, inversement, par des antagonistes (48) ; soit en inhibant les phosphodiésterases, ce qui empêche l'hydrolyse de l'AMPc produite. Les inhibiteurs les plus connus des phosphodiésterases sont l'amrinone et la milrinone, qui ont donc des effets inotropes positifs importants.

1.1.2.2.2.2. Digitaliques

L'ouabaine, digitalique de référence, se fixe sur la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase et bloque les transports de Na^+ et K^+ (49). Le Na^+ ne peut plus sortir de la cellule et s'accumule sous la membrane. Ainsi, le gradient de concentration entre Na^+ extracellulaire et intracellulaire diminue, ralentissant l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, et entraînant ainsi une accumulation de calcium sous-membranaire. Ce dernier agit directement sur la libération de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique et augmente l'entrée de Ca^{2+} , par le canal calcique lent. Le bilan est donc une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire mis à la disposition du système contractile, d'où un effet inotrope positif.

1.1.2.2.2.3. Agonistes et antagonistes du canal calcique

Les antagonistes calciques agissent en bloquant l'entrée du calcium intracellulaire par le canal calcique lent (50). Lorsque l'on ajoute un antagoniste calcique sur une préparation de *patch-clamp*, deux modes de réponse sont possibles. Lors de la première stimulation 3 minutes après l'addition de l'antagoniste, soit le courant calcique n'a pas varié avant que l'on stimule à nouveau la préparation mais diminue au fur et à mesure que l'on poursuit la stimulation, c'est le phénomène de *use-dependence*, produit par le vérapamil par exemple, qui agit sur le canal ouvert ; soit le courant calcique est totalement inhibé d'emblée ; il n'y a pas de *use-dependence* (nifédipine). Les antagonistes calciques agissent aussi d'une façon qui peut dépendre de la fréquence de stimulation (fréquence dépendance) et du niveau de potentiel membranaire (voltage dépendance), ce qui est important en clinique car toutes les cellules ne sont pas forcément au même potentiel de repos (par exemple le myocarde normal et le myocarde ischémique). À l'opposé des antagonistes calciques, il existe des substances qui peuvent

activer le canal lent comme le BAY-K8644 qui a donc une potentialité inotrope positive, mais l'entrée du calcium est aussi augmentée dans les cellules musculaires lisses périphériques, entraînant une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle qui empêche son utilisation en clinique.

1.1.2.2.4. Protéines contractiles

La régulation de la contractilité au niveau des protéines contractiles peut se faire par différents mécanismes. L'affinité des protéines contractiles pour le calcium peut être modifiée. De nombreux facteurs peuvent modifier la relation liant la force de contraction à la concentration intracellulaire en Ca^{2+} . Le plus connu est le pH, l'acidose diminuant la sensibilité au calcium des protéines contractiles en déplaçant vers la droite la courbe liant la force contractile à la concentration de calcium. Un autre exemple est celui de la variation de la constante d'affinité de la troponine C pour le calcium en fonction de la longueur initiale qui est un des mécanismes de la loi de Starling. Le seul agent thérapeutique de cette famille actuellement utilisé est le levosimendan qui agit aussi sur un canal potassique ATP-dépendant.

1.2. La macrocirculation

La fonction principale du système vasculaire est d'assurer la répartition du débit sanguin d'origine cardiaque entre les organes, en fonction de leur état de repos ou d'activité, grâce au maintien d'une pression de perfusion contrôlée par une modification du diamètre des vaisseaux elle-même soumise à des mécanismes de régulation.

Le système vasculaire comporte trois étages :

- Le système macrocirculatoire, dit de conduction, comportant les artères de plus de 1 mm de diamètre jouant un rôle modeste dans les résistances artérielles périphériques
- Le réseau des artères de résistance, de diamètre compris entre 1 mm et 150 μm , participant au mécanisme de résistance systémique
- La microcirculation aux vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 150 μm .

Il n'existe pas de véritable limite anatomique entre la macrocirculation et la microcirculation mais plutôt une limite conventionnelle correspondant à une inclusion de la microcirculation dans le parenchyme tissulaire.

1.2.1. Histophysiologie

La paroi de tous les vaisseaux sanguins est constituée des mêmes éléments mais leur importance relative, variable d'une paroi à l'autre, confère à chacun des secteurs vasculaires des propriétés caractéristiques. Une paroi vasculaire comprend trois tuniques concentriques et solidement réunies : l'intima, la média et l'adventice.

1.2.1.1. L'intima

Elle est constituée de l'endothélium reposant sur une membrane basale et une couche sous endothéliale de soutien séparée de la média par la limitante élastique interne. C'est un organe volumineux couvrant une surface de 700 m² pour un poids de 1,5 kg pour un poids corporel de 70 kg. Les cellules endothéliales font l'interface avec le sang circulant dont elles reçoivent les signaux transmis, dans la majorité des cas, vers les cellules musculaires lisses ; la communication dite « endothélium dépendante » est centrifuge. L'endothélium est une barrière de diffusion engagée dans le catabolisme ou le métabolisme de substance circulante dans le sang (51). Dans les conditions physiologiques, il forme une couche imperméable hétérogène en fonction des tissus. Les contacts entre les cellules endothéliales sont soit des jonctions serrées (*tight junctions*), organisées en réseaux discontinus, soit des nexus (réseau de plaques), soit des jonctions communicantes (*gap junctions*).

L'endothélium occupe une place stratégique dans la vasomotricité en modulant le tonus vasculaire. De plus, dans les conditions basales, il n'exprime que très peu de molécules d'adhésion à sa surface conférant des propriétés anti-coagulantes (antithrombotique et pro-fibrinolytique), renforcées par la présence du glycocalyx et la sécrétion de monoxyde d'azote, de prostacyclines, d' α -macroglobuline, de thrombomoduline et la présence d'héparane sulfate se conjuguant avec l'antithrombine.

La lame basale est composée de microfibrilles de collagène et de glycoprotéines. Un espace amorphe, d'environ 40 nm d'épaisseur, la sépare de la membrane plasmique de la cellule endothéliale. Elle constitue un support et un guide lors de la régénération de l'endothélium.

La couche sous-endothéliale se développe avec l'âge au niveau des gros troncs artériels. L'espace compris entre la lame basale et la limitante élastique interne est occupée par des fibres conjonctives, élastine et collagène, des protéoglycanes et quelques cellules musculaires lisses.

La limitante élastique interne est une couche fenêtrée de tissu élastique, d'environ 70 à 100 nm d'épaisseur.

1.2.1.2. La media

Ce compartiment, compris entre la limitante élastique externe et la limitante élastique interne, est constitué de cellules musculaires lisses (30% du volume de la média) et d'éléments extracellulaires tels que les fibres élastiques, de collagène et les protéoglycanes de la substance fondamentale. Du cœur vers les artères, il existe une diminution de la quantité de matrice au profit d'une augmentation des cellules musculaires lisses. On distingue ainsi deux types d'artères : les artères élastiques (aorte et ses branches) et les artères musculaires (vaisseaux de distribution dits résistifs : petites artères et artérioles).

Les cellules musculaires lisses sont comprises entre les lames élastiques et la classique unité lamellaire (52) ou, plus précisément, des feuilletts musculo-élastiques (53). Elles jouent un rôle majeur dans la motricité par stimulation nerveuse directe puis propagation par couplage électrique entre les cellules. Les cellules musculaires lisses assurent aussi un rôle dans la synthèse des composants de la paroi vasculaire. Elles reposent, via des récepteurs de surface appelés intégrines, sur les protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, collagène, thrombospondine) qui permettent de moduler leur croissance.

1.2.1.3. L'adventice

L'importance de ce compartiment est variable selon la localisation dans le système vasculaire : ainsi, il est très développé au niveau de l'artère mésentérique et rénale et peu dans l'aorte. Il comporte des fibres élastiques, des fibroblastes, des fibres de collagène, des lymphatiques, et est traversé par le vasa vasorum. Ces vasa vasorum assurent une partie de la nutrition de la paroi, l'autre partie étant assurée à partir du sang. A l'exception de l'aorte abdominale humaine (où la média est totalement avasculaire malgré son épaisseur de plus de 0,5 mm) (54), les vasa vasorum s'étendent jusqu'à la partie externe de la média lorsque cette dernière a une partie supérieure à 0,5 mm. Cette tunique reçoit par ailleurs des terminaisons du système nerveux sympathique, à de rares exceptions près, jusqu'à la limite de la média. Elles contrôlent la vasomotricité, c'est à dire le calibre des vaisseaux. Ainsi l'effet est soit vasodilatateur, via les récepteurs β -adrénergique, soit vasoconstricteur, via les récepteurs α . Cette tunique permet une communication dite centripète entre les tissus métaboliquement actifs et les vaisseaux.

1.2.2. Différenciation fonctionnelle des vaisseaux

Pour la grande circulation (Figure 13), à partir du cœur gauche, on peut individualiser successivement :

- Des vaisseaux élastiques et musculo-élastiques, réservoir à haute pression correspondant à l'aorte et à ses branches de division (vaisseaux de transfert). La média contient ici de nombreuses fibres élastiques et de collagène ;
- Des vaisseaux résistifs précapillaires, petites artères et artérioles (vaisseaux de distribution) dans lesquels la pression hémodynamique chute brutalement. Cette chute de pression se produit dans les artérioles de calibre compris entre 400 et 50 μm . La composante musculaire lisse est très importante dans ce type de vaisseau ;
- Des capillaires, dans lesquels ont lieu les échanges entre secteurs vasculaire et interstitiel. Leur paroi est, comme nous l'avons vu, limitée au seul endothélium et à la membrane basale ;
- Des vaisseaux résistifs postcapillaires, les veinules, à composante musculaire lisse également importante, et dont les modifications de calibre influencent largement la pression et le débit de sortie du réseau capillaire, et donc l'importance des échanges capillaires ;
- Des vaisseaux capacitifs, les veines systémiques, riches en fibres élastiques, et dont la capacité est importante et peut varier selon les circonstances hémodynamiques. Elles ont une fonction de réservoir de sang.

Pour la petite circulation, on ne distingue que deux secteurs :

- Des vaisseaux capacitifs, regroupant les vaisseaux artériels et veineux pulmonaires. Ces deux lits, à basse pression, participent également à la fonction de réservoir ;
- Des vaisseaux d'échanges, les capillaires pulmonaires qui, du fait des conditions hémodynamiques, ne donnent normalement passage qu'aux gaz respiratoires.

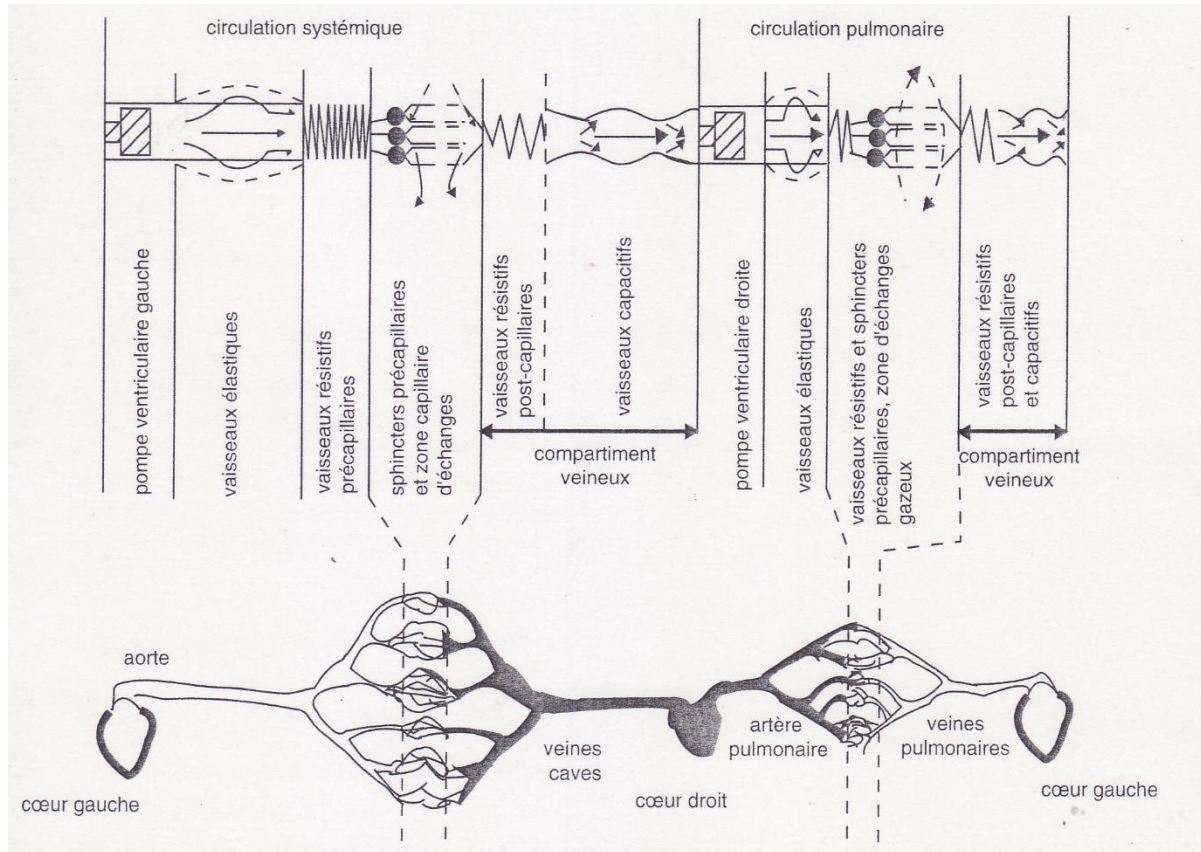


Figure 13 : Différenciation fonctionnelle des vaisseaux sanguins chez l'Homme. D'après Lévy et Martineaud (55).

1.2.3. Secteurs vasculaires

D'un point de vue hémodynamique, on sépare un secteur à haute pression qui ne contient qu'un huitième environ du volume sanguin total et qui s'étend du ventricule gauche en systole jusqu'aux artérolles incluses, et un secteur à basse pression qui comprend l'appareil veineux, le cœur droit, les vaisseaux pulmonaires, l'oreillette gauche et le ventricule gauche en diastole, et dans lequel on retrouve environ 80% du sang circulant. Le reste, 8%, correspond au sang contenu dans les capillaires périphériques.

Ces deux secteurs diffèrent d'abord par la différence de compliance des vaisseaux constitutifs de l'un et l'autre système. La compliance est beaucoup plus faible dans le système à haute pression.

L'élastance est l'inverse de la compliance, elle est donc beaucoup plus élevée dans le système à haute pression. Une autre différence réside dans les pressions dynamiques nécessaires à l'écoulement : pression élevée dans le système artériel systémique, faible dans l'artère pulmonaire. Enfin ces secteurs diffèrent par l'importance des résistances à l'écoulement du sang dont le franchissement s'accompagne d'une chute de pression.

1.2.4. Disposition du système circulatoire

Le schéma circulatoire n'est connu dans ses grandes lignes que depuis une époque relativement récente, chose qui paraît surprenante tant la circulation sanguine nous est évidente. Jusqu'au XVII^{ème} siècle, les idées de Galien (1131-1211) prévalaient en dépit de leur confusion et de leur incohérence. Si les vaisseaux principaux étaient bien connus, l'écoulement du sang en circuit fermé était par contre ignoré. Suivant les conceptions de Galien, les tissus des différents organes reçoivent d'un côté du sang artériel et de l'autre du sang veineux, une sorte d'aller-retour existant aussi bien d'un côté que de l'autre. Les fonctions d'échange métabolique sont donc bien imaginées, mais à partir de sangs et de circuits différents. Une communication entre les sangs artériel et veineux est supposée exister à travers la cloison inter-ventriculaire du cœur. L'absence de moyen d'observation à fort grossissement ne permettait pas alors de connaître les vaisseaux capillaires ; il ne pouvait donc pas dans l'esprit des anciens avoir de continuité entre vaisseau artériel et veineux.

Le physiologiste britannique William Harvey publie en 1628 un ouvrage « Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus » dans lequel pour la première fois le double circuit sanguin est décrit. Malpighi un peu plus tard découvre les capillaires et apporte la confirmation anatomique des idées de Harvey. Mais il faut attendre encore près d'un siècle pour que la fonction pulmonaire soit enfin comprise et qu'on obtienne une vue d'ensemble correcte du système circulatoire. L'évolution des idées sur le système circulatoire est un exemple typique de l'étroite relation qui existe entre les progrès de la connaissance et le développement des techniques d'observation et d'exploration. En anatomie comme en physiologie, les principales étapes de la découverte coïncident avec l'apparition de nouveaux procédés d'investigation.

1.2.4.1. Disposition d'ensemble du système circulatoire

Le dispositif circulatoire des mammifères et de l'homme en particulier est caractérisé par la présence de deux circuits en série, alimentés par une double pompe cardiaque. Ce schéma simple comporte toutefois quelques particularités notables qu'il convient d'avoir présentes à l'esprit. En effet, à l'étage thoracique, indépendamment du circuit pulmonaire, l'irrigation des tissus bronchiques se fait à partir de l'aorte et des artères bronchiques. Le retour du sang veineux correspondant se déverse dans les veines pulmonaires (shunt anatomique). A l'étage abdominal, la rate et le mésentère présentent un

retour veineux en commun, la veine porte, qui traverse le foie. Ce dernier organe comporte deux irrigations : l'une fonctionnelle avec la veine porte, l'autre d'irrigation propre par l'artère hépatique. Le retour est commun par les veines sus-hépatiques dans la veine cave inférieure. Le rein présente également une disposition en série, mais celle-ci est réalisée au niveau des éléments organiques : glomérules et tubules, et de plus, le sang qui sort des glomérules est peu pourvu en oxygène (artériel et non veineux).

1.2.4.2. Disposition des réseaux vasculaires

Les deux ensembles de vaisseaux (systémique et pulmonaire) reliant le cœur aux organes constituent des réseaux continus aux ramifications successives très nombreuses qui jouent dans la fonction circulatoire deux rôles essentiels : un rôle de distribution et de répartition, correspondant à la nécessité d'irriguer, de drainer tous les tissus, et de répartir les débits sanguins en fonction des besoins des différents territoires (rôle des artères) et un rôle de capacité destiné à contenir la plus grande partie de la masse sanguine (le reste étant dans les cavités cardiaques ; rôle des veines). Ce rôle capacitif des veines présente un aspect statique (non contraint) et un aspect dynamique (contraint). Ce volume non contraint peut se manifester, soit au cours d'un cycle cardiaque pour compenser la discontinuité de l'apport systolique, soit au cours d'une plus longue période de temps pour modifier la répartition de la masse sanguine (en cas de choc hémorragique).

1.2.4.3. Perfusion des principaux organes

L'importance de la perfusion des différents organes varie considérablement avec leurs besoins propres. L'aspect circulatoire n'est pas caractérisé par le seul débit sanguin, mais aussi par la consommation en oxygène ainsi que par les saturations artérielles et veineuses qui font que certains territoires présentent les particularités circulatoires. Il existe une disproportion entre l'irrigation des organes centraux (cerveau, cœur, reins et mésentère) qui absorbent les trois quart du débit pour à peine plus de 5 kg de tissus et la perfusion périphérique basale qui se contente du quart restant pour les 9/10^{ème} de la masse organique. En dépit de l'extrême complexité des circuits vasculaires, il est possible de mettre en évidence des grandes lois auxquelles sont astreints les écoulements sanguins. Ce sont là, non seulement, des repères précieux pour la compréhension des phénomènes hémodynamiques en réanimation, mais également des guides efficaces pour l'analyse et pour la recherche de moyens thérapeutiques dont le remplissage vasculaire et les médicaments inotropes et vasoactifs.

1.2.5. Propriétés physiques

1.2.5.1. Réseau vasculaire

Le réseau vasculaire forme des segments coniques comportant plusieurs bifurcations. De l'aorte vers les artères fémorales, le rayon externe des vaisseaux diminue et leur épaisseur relative augmente. Ce réseau a un comportement viscoélastique qui est un phénomène de non-linéarité ou hystérésis. En effet, le vaisseau est constitué à la fois de fibres élastiques qui permettent de résister sans dépense d'énergie à la force de distension produite par la pression sanguine (pour des faibles niveaux de pression), mais aussi de fibres de collagène qui s'opposent par leur propriété de non-extensibilité à la distension du vaisseau.

1.2.5.2. Pression transmurale

La pression intravasculaire exerce une poussée sur les parois des vaisseaux ; de même, l'environnement des vaisseaux exerce sur ceux-ci une poussée, somme de la pression du liquide interstitiel et des contraintes transmises par les structures solides tissulaires. La différence de ces poussées, c'est à dire la différence entre la pression intravasculaire P_{in} et la pression extravasculaire P_{ex} est la pression transmurale : $P_{tm} = P_{in} - P_{ex}$. La pression externe est extrêmement variable selon les vaisseaux : très proche de la pression barométrique dans les vaisseaux superficiels (veines sous-cutanées, artères carotides par exemple), elle peut au contraire être très grande (vaisseaux intramusculaires à l'effort par exemple). Cette pression externe peut également varier dans le temps comme au cours de la ventilation mécanique pour les vaisseaux intrathoraciques.

1.2.5.3. Compliance vasculaire

Les propriétés physiques du réseau artériel peuvent être mesurées à partir de la relation liant le volume à la pression, ou compliance, d'un segment d'artère isolée (Figure 14). La compliance (C) est le rapport d'une variation de volume (ΔV) par une variation de pression (ΔP) transmurale : $C = \Delta V / \Delta P$. Cette compliance permet un stockage de l'énergie potentielle.

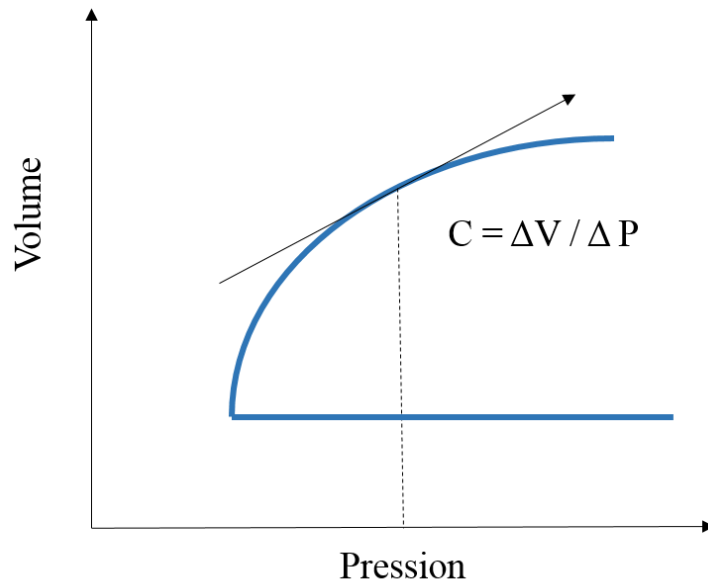


Figure 14 : Relation volume-pression. Le rapport d'une variation de volume (ΔV) par une variation de pression (ΔP) transmurale définit la compliance vasculaire (C) telle que $C = \Delta V / \Delta P$.

1.2.5.4. Distensibilité

La distensibilité (D) d'un vaisseau est le rapport de la compliance et du volume de ce vaisseau : $D=C/V$. Puisque la relation volume-pression d'une artère n'est pas linéaire (hystérésis), la compliance varie avec le niveau de pression de distension. Elle est représentée par la pente de la courbe pression-volume.

1.2.5.5. Résistance artérielle et propriété d'amortissement

La résistance artérielle (R) est définie par le rapport de variation de pression (ΔP) sur le débit (Q) ou : $R=\Delta P/Q$. L'association de la résistance artérielle à la compliance permet l'amortissement des différences de pression systolique et diastolique mais aussi de transformer le débit. En effet, les propriétés élastiques du vaisseau vont intervenir sur la vitesse de propagation d'une onde de pression dans le système artériel. Les grosses artères, de type élastique et musculo-élastique, opposent une très faible résistance au débit sanguin. Leur rôle hydraulique essentiel est lié à leur distensibilité et aux propriétés d'amortissement qui en découlent. Pendant la systole, le sang éjecté par le ventricule gauche distend l'aorte et les gros troncs artériels. Après la fermeture des valves aortiques, les parois élastiques des grosses artères reviennent vers leur position diastolique et, par là-même, restituent le volume de sang qu'elles avaient emmagasiné pendant la systole, participant par là même au maintien de la pression artérielle diastolique (Figures 15 et 16).

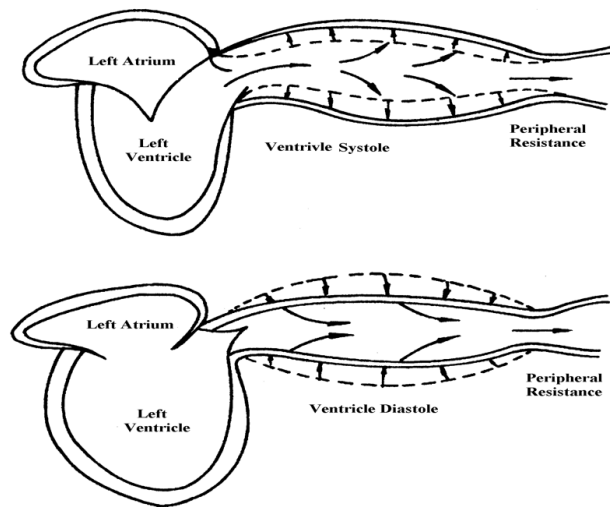


Figure 15 : Environ 50% du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche est stocké dans les artères compliantes pendant la systole. Le volume sanguin stocké par les artères compliantes s'écoule vers la périphérie pendant la diastole (56).

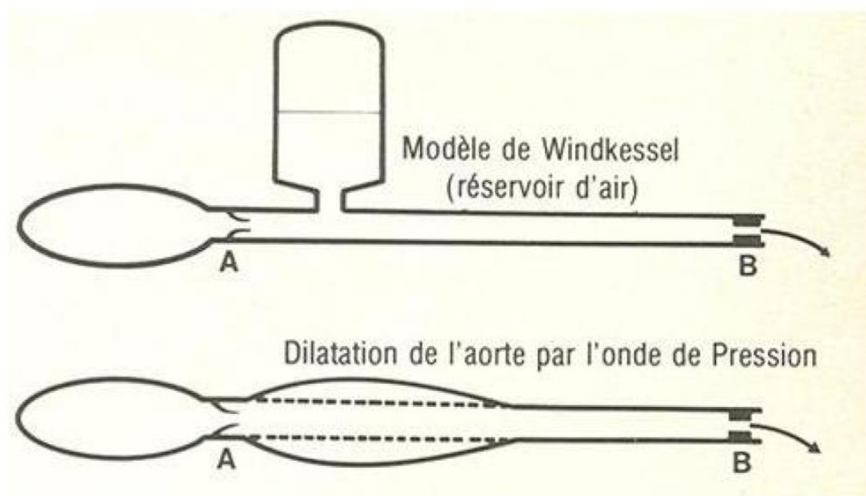


Figure 16 : Schéma reproduisant le modèle de fonctionnement d'un vaisseau artériel qui stocke une partie du volume systolique dans l'aorte lors de l'éjection et qui le restitue pendant la diastole (effet « Windkessel ») (56).

Environ 50% du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche est stocké dans les artères compliantes pendant la systole. Le volume sanguin stocké par les artères compliantes s'écoule vers la périphérie pendant la diastole. Cette fonction d'amortissement de la paroi artérielle permet de transformer la courbe de débit sanguin éjecté par le ventricule gauche (très pulsé) en des débits dans

les artères périphériques beaucoup plus continus. Un réseau artériel rigide ne pourrait assurer cette fonction d'amortissement, la pression et le débit artériels seraient alors beaucoup plus élevés pendant la systole et beaucoup plus bas pendant la diastole. Cet effet est généralement connu sous le nom d'effet « Windkessel », mot allemand signifiant « réservoir d'air » et rappelant l'analogie du fonctionnement de l'aorte avec le fonctionnement du réservoir placé au refoulement des pompes à piston pour en réduire les pulsations (Figure 16). Cet effet Windkessel est de grande importance dans la population pédiatrique car il est à l'origine d'une pression pulsée moins bien corrélée au volume d'éjection systolique (57) et est à la base d'un groupe de méthodes de mesures de débit cardiaque s'appuyant sur les caractéristiques mécaniques de l'aorte et sur l'enregistrement des pressions centrales. En effet, sachant que l'aorte par sa distension accumule une partie du volume sanguin éjecté lors de la systole, il est possible de déterminer le volume systolique à partir des enregistrements de pression, si on connaît les caractéristiques de déformation élastique de l'aorte du sujet examiné (Méthode de Frank et Welzer-Boger). Cependant, ce modèle de Windkessel est inexact car il suppose une transmission instantanée de l'onde de pression du cœur aux artérioles, alors qu'elle se fait sur un mode de propagation. C'est pourquoi a été mise au point l'équation de Moens-Korteweg incluant d'autres paramètres que sont la vitesse de propagation de l'onde de pression, le module d'élasticité de la paroi du vaisseau, l'épaisseur et le diamètre du vaisseau, la masse volumique du vaisseau ainsi que la vitesse de propagation de l'onde de pression.

1.2.5.6. Résistance hémodynamique, Conductance, Impédance

Le secteur artériel est appelé secteur résistif parce que la résistance R opposée à l'écoulement, facile à déterminer de manière approximative ($R = P / Q$), est élevée. En réalité l'obstacle à l'écoulement se situe principalement à la sortie du circuit, dans les artérioles, là où se produit une importante chute de pression (perte de charge). En effet, d'après la loi de Poiseuille, le facteur de loin le plus important de la résistance, le diamètre du vaisseau, intervient, pour un vaisseau isolé, à la puissance quatrième ; or, le diamètre chute brusquement au passage des petites artères aux artérioles, phénomène non compensé par l'augmentation progressive du nombre de vaisseaux à chaque bifurcation.

La conductance représente le débit sanguin qui traverse le vaisseau lorsque celui-ci est soumis à un gradient de pression donné. Il apparaît que la conductance est l'inverse de la résistance.

Pour un circuit électrique, on parle de résistance dans le cas d'un courant continu et d'impédance pour un courant alternatif : par analogie, le terme impédance artérielle est utilisé quand on tient compte des propriétés mécaniques (viscoélastiques) des parois et de l'intermittence de l'écoulement. Le calcul de l'impédance d'un réseau vasculaire nécessite la mesure des pressions et des débits instantanés en un même point (en général à l'entrée) de ce réseau, et l'analyse par décomposition en série de Fourier de ces signaux. L'impédance vasculaire est une grandeur complexe qui rend compte de la résistance

dynamique du réseau et du retard (déphasage) entre les signaux et pressions et de débits en fonction de la fréquence du signal.

Dans un circuit électrique, la résistance R au passage du courant est le rapport qui existe entre la différence de potentiel (U) et l'intensité du courant (I). $U=RI$ ou $R=U/I$: c'est la loi d'Ohm.

Dans un circuit hydraulique (ou hémodynamique), on décrit par analogie une résistance R_h qui est le rapport liant la différence de pression aux bornes du circuit (ΔP ou P) et le débit de liquide (Q) dans le circuit : $\Delta P = R_h.Q$ ou $R_h = \Delta P/Q$.

La loi de Poiseuille précise que cette résistance dépend des propriétés rhéologiques du liquide (μ =viscosité) et de la géométrie du conduit dans lequel il circule (l =longueur et r =rayon) : $R_h=8\mu l/r^4$.

1.2.5.7. Contraintes mécaniques hémodynamiques

1.2.5.7.1. Contraintes pariétales

La tension pariétale se définit comme la force circonférentielle par unité de longueur. La pression sanguine, quant à elle, exerce des forces perpendiculaires sur la paroi du vaisseau. La loi de Laplace lie la tension et la pression et s'exprime par $T = P \times r$ où T est la tension pariétale, P la pression sanguine et r le rayon du vaisseau. Cette tension circonférentielle est supportée par toute l'épaisseur de la paroi du vaisseau. On parle de contrainte pariétale circonférentielle (δ) comme la tension rapportée à l'unité d'épaisseur. $\Delta = (P \times r) / h$ où h est l'épaisseur de la paroi. Cette contrainte pariétale peut aussi se définir comme la force qui s'exerce par unité de surface.

Il existe une relation étroite entre la contrainte pariétale circonférentielle et la structure de la paroi, notamment impliquant les cellules musculaires lisses (58). Ainsi une augmentation de contrainte comme celle rencontrée au cours du vieillissement ou de l'hypertension artérielle est responsable d'une hypertrophie des cellules musculaires lisses avec modification du rapport élastine/collagène. A l'opposé, une diminution de contrainte entraîne une atrophie de la paroi (59).

1.2.5.7.2. Contraintes de cisaillement

A débit constant, la vitesse d'écoulement du sang est plus faible dans un vaisseau de grand diamètre. Cependant cette vitesse n'est pas uniforme au sein de la lumière vasculaire. L'écoulement du sang est fonction de deux types de forces de frottement : la force interne (viscosité du sang) et la force appliquée sur la paroi (création d'un gradient de vitesse). En effet, il existe des forces de frottement du sang mobile sur la paroi artérielle immobile concernant l'endothélium (shear stress) où la vitesse est plus faible qu'au centre de l'écoulement. Ces forces de frottement constituent une contrainte de

cisaillement (τ) s'exprimant par : $\tau = \mu \times (dv/dr)$ ou μ est la viscosité du sang, v la vitesse du sang, r la distance radiale et dv/dr le taux de cisaillement. Dans les conditions physiologiques, la valeur de la contrainte est égale dans le réseau artériel, veineux ou capillaire. Toute augmentation de τ entraîne des modifications du comportement de l'endothélium résultant en une relaxation des cellules musculaires lisses (intima) avec augmentation du diamètre du vaisseau puis une normalisation de la contrainte de cisaillement. Cette vasodilatation augmente à son tour la contrainte pariétale circumférentielle et participe à l'hypertrophie de la média dont le but est de diminuer cette contrainte.

1.2.5.8. Différents types d'écoulement

Quand le sang s'écoule à vitesse constante dans un conduit long à paroi lisse, l'écoulement est constitué de lignes de courant restant chacune à distance constante de la paroi. Ce type d'écoulement est appelé laminaire et s'oppose à l'écoulement turbulent. Ce dernier est réalisé lorsque les mouvements du sang se font dans toutes les directions avec un mélange continu à l'intérieur du vaisseau.

1.2.5.8.1. Ecoulement laminaire

Lorsque l'écoulement est laminaire, la vitesse est bien plus grande au centre du vaisseau que près des parois. Ce fait est illustré dans la figure 17. Dans le vaisseau A se trouvent deux liquides différents, il n'y a pas d'écoulement. On provoque alors un écoulement : une interface parabolique se forme entre les deux liquides, comme on le voit une seconde après dans le vaisseau B, ce qui illustre le fait que la couche liquidienne adjacente à la paroi ne s'est presque pas déplacée, celle située immédiatement au-delà a parcouru une petite distance, et celle située au centre du vaisseau a parcouru une grande distance. On appelle ce phénomène l'écoulement à profil de vitesse parabolique. L'explication en est la suivante : les molécules de liquide touchant la paroi se déplacent difficilement du fait de leur adhérence à celle-ci. Les molécules de la couche suivante glissent sur les premières, la troisième glisse sur la seconde, et ainsi de suite. Ainsi, le liquide situé au centre du vaisseau se déplace plus vite que celui situé en périphérie, puisqu'il est séparé de la paroi par un plus grand nombre de couches liquidiennes glissant les unes sur les autres. On appelle écoulement de Poiseuille, un écoulement laminaire parabolique à faible débit constant dans un vaisseau régulier sans bifurcation. Mais il faut garder à l'esprit que le régime artériel n'est pas continu mais a un profil oscillatoire, qu'il évolue avec le temps et qu'il est donc générateur d'une énergie cinétique.

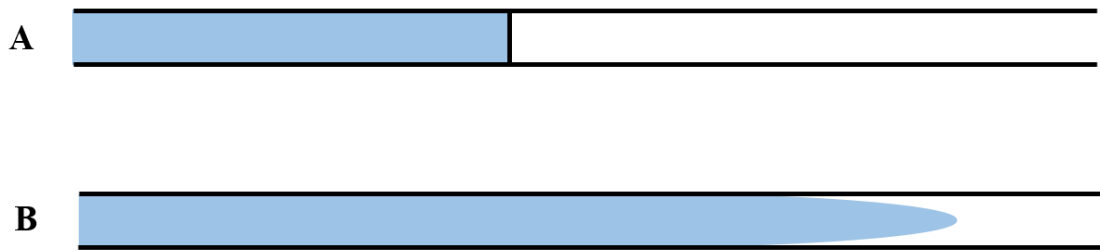


Figure 17 : Expérience illustrant l'écoulement laminaire du sang. En A, les deux liquides séparés avant le début de l'écoulement ; en B, les mêmes liquides une seconde après que l'écoulement ai commencé. D'après Vayssairat (60).

1.2.5.8.2. Ecoulement turbulent

Si l'écoulement du sang devient trop rapide, s'il doit franchir un obstacle à l'intérieur du vaisseau, s'il change brusquement de direction, ou s'il se fait sur une surface irrégulière, il peut devenir turbulent et non plus laminaire. Un écoulement comporte des mouvements sanguins transversaux surajoutés au mouvement longitudinal, aboutissant généralement à la formation de tourbillons. Quand existent des tourbillons, la résistance à l'écoulement sanguin est très supérieure à celle d'un écoulement laminaire car les phénomènes de friction sont alors beaucoup plus importants. La tendance d'un écoulement à devenir turbulent est proportionnel à la vitesse du sang, proportionnelle au diamètre du vaisseau, et inversement proportionnelle à la viscosité du sang divisée par la densité, comme l'équation suivante : $Re=(v.d)/(\eta /r)$ dans laquelle Re est le nombre de Reynolds, qui représente une mesure de la tendance de la turbulence, v la vitesse du sang, η est la viscosité et r la densité du sang. Quand le nombre de Reynolds dépasse 200 à 400, un écoulement turbulent apparaît à certains embranchements mais disparaît le long des portions régulières des vaisseaux. En revanche, quand le nombre de Reynolds dépasse environ 2000, l'écoulement est habituellement turbulent, même dans un vaisseau rectiligne et lisse. Normalement, le nombre de Reynolds atteint 200 à 2000 dans les grosses artères ; il s'ensuit qu'un certain degré de turbulence existe presque toujours dans la racine de l'aorte et les plus gros branchements artériels.

1.2.6. Les veines systémiques

Les veines assurent le retour sanguin vers le cœur et participent à l'équilibre hémodynamique en modifiant, selon les circonstances, le volume du sang qu'elles contiennent, réalisant un véritable volant de réserve volumique.

1.2.6.1. Histopathologie

L'endothélium veineux est caractérisé par l'existence à intervalles réguliers, sur les vaisseaux de moyen et petit calibre, de replis à concavité tournée vers le cœur, les valvules, dont la fonction est d'orienter le courant sanguin. Leur fonctionnement est entièrement passif et est déterminé par les pressions qui règnent en amont et en aval de chaque valvule. La média contient différentes structures. Des fibres élastiques abondantes dans les veines de petit et moyen calibre, les rendant distensibles. Des fibres collagènes surtout dans les veines thoraco-abdominales et des membres inférieurs, les rendant peu déformables. Des fibres musculaires lisses, abondantes dans les veinules et les veines de moyen calibres, leur conférant des propriétés de veinomotricité particulièrement précieuses. Dans l'adventice se trouvent en particulier, les terminaisons nerveuses qui contrôlent la veinomotricité. Dans l'ensemble, ces éléments donnent aux veines une capacité et une compliance qui leur permettent d'assurer au mieux la double fonction de drainage du sang capillaire et de stockage sanguin.

1.2.6.2. Hémodynamique veineuse

1.2.6.2.1. Volumes veineux

Le volume de sang contenu dans les veines systémiques est d'environ 3,5 litres chez un adulte soit 65% du volume sanguin total. Ceci représente une réserve potentielle. Toutefois, sa mobilisation éventuelle se fait différemment suivant les territoires impliqués. La veine porte et son territoire hépatosplanchnique ainsi que les veines sous-cutanées peuvent modifier leur calibre et donc leur volume dans des proportions importantes. A l'inverse, les veines intra-crâniennes (surtout les sinus), sont contenues dans des enceintes indéformables et leur volume reste constant en toute circonstance. Les grosses veines du tronc (veines caves et lit veineux hépatosplanchnique) sont peu déformables. Les veines musculaires voient leur volume varier suivant l'état de repos ou d'activité des fibres musculaires striées avoisinantes : elles n'interviennent donc pas dans les régulations hémodynamiques (volémie, pression artérielle) à proprement parlé. Au final, les veines des territoires cutané et hépatosplanchnique représentent à elles seules l'essentiel de la fonction de réservoir l'appareil veineux.

1.2.6.2.2. Débits veineux

Dans toutes les veines périphériques, l'écoulement sanguin est continu, de type généralement laminaire. La vitesse de propagation est inférieure de moitié environ à celle du sang des artères correspondantes, du fait de la plus grande surface de section du réseau veineux. En périphérie, la variabilité et la multiplicité habituelles des facteurs de déplacement du sang expliquent que les

accélération (positive ou négative) circonstancielle du courant veineux soient fréquentes : aussi, les valvules anti-reflux jouent un rôle majeur pour améliorer l'écoulement. Dans les veines thoraco-abdominales, les débits instantanés sont très fortement influencés par les événements ventilatoires : élévation à l'inspiration, forte diminution à l'expiration. Les variations de pression intrathoracique et abdominale sont responsables de ces fluctuations.

1.2.6.2.3. Résistances à l'écoulement veineux

La résistance que la veine va offrir à l'écoulement du sang sera modifiée par le changement géométrique du profil veineux. Par exemple, si la pression transmurale tombe à zéro ou devient négative (quand la pression extravasculaire dépasse la pression intravasculaire) la veine se collabe complètement et sa résistance à l'écoulement augmente de façon considérable (principe du « Starling Resistor») (61). On peut observer cette situation dans les veines situées au-dessus et au-dessous du cœur. Au niveau des veines du cou par exemple, elles sont collabées chez des sujets sains assis ou debout pour des niveaux situés 5 à 10 cm au-dessus de celui du cœur. Chez les patients ventilés par pression positive, ce phénomène peut être observé au niveau de la veine cave supérieure chez les patients hypovolémiques (62, 63) et au niveau de la veine cave inférieure en présence d'une hypertension abdominale (64). L'exemple de ce résisteur de Starling est donné dans la figure 18 où un tube à paroi mince plein de liquide est relié à un réservoir qui le collabe avec une pression P quand cette pression à l'extérieur du tube est supérieure ou égale à la pression interne. Quand la pression à l'extérieur du tube est inférieure à la pression interne, le tube est distendu par la pression transmurale qui augmente au fur et à mesure qu'on considère des niveaux plus inférieurs avec un volume intravasculaire plus important. De ce fait, le retour veineux augmente considérablement et la résistance opposée par les veines est moindre puisque ces vaisseaux ont alors un profil circulaire. Le concept de « Starling resistor » permet d'expliquer le principe de « Waterfall » ou « Effet chute d'eau » où le débit trans-tube devient indépendant de la pression d'aval (65), phénomène expliquant les zones de West I et II pulmonaires (66, 67).

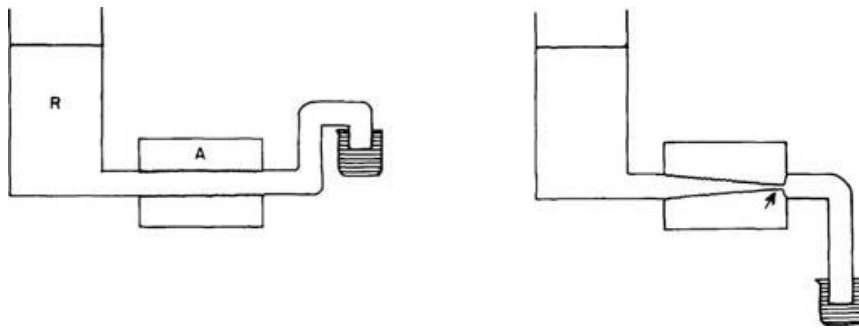


Figure 18 : Figure objectivant le principe de resistor de Starling. Un tube mince à paroi souple traverse la chambre fermée (A) dans laquelle la pression peut être modifiée. Le fluide s'écoule du réservoir (R) dans le récipient de collecte (zone hachurée), en traversant le tube souple. Lorsque la pression d'écoulement devient supérieure à la pression de la chambre (à gauche), le débit est déterminé par différence entre l'entrée et la pression de sortie. Cependant, quand la pression dépasse la pression de la chambre d'écoulement de sortie, de sorte que le tube télescopique se ferme (flèche), le débit est déterminé par la différence entre la pression d'entrée et la pression de la chambre. Adapté de Dempsey et al. (68)

Ce résisteur existe au niveau physiologique en respiration spontanée pour la veine cave supérieure (transition veine cave supérieure et veines jugulaires) et la veine cave inférieure (transition veine cave abdominale et sus-diaphragmatique). Lorsque la pression intrathoracique devient négative, alors que les pressions au niveau du cou et/ou de l'abdomen sont positives, la veine cave (au frontière des compartiments thorax-extrathorax) se collabe et augmente sa résistance à l'écoulement (pression veineuse centrale qui diminue par la dépression intrathoracique). Par ce moyen, le débit du retour veineux atteint son maximum au-delà duquel, il ne peut augmenter et cela représente le plateau de la courbe de retour veineux de Guyton.

1.2.6.2.4. Pressions veineuses

La pression régnant à l'intérieur d'un vaisseau est la somme de deux composantes : l'une, la pression hydrostatique, est indépendante de l'écoulement et ne dépend que de la hauteur de la colonne sanguine située au-dessus du point considéré ; l'autre, la pression dynamique, dépend de l'écoulement suivant la loi de Poiseuille. Dans le cas du système veineux, la composante hydrostatique est souvent très supérieure à la composante dynamique liée à l'écoulement (69).

1.2.6.2.5. Retour veineux et modèle de Guyton

Si la seule différence de pression dynamique suffit à assurer la progression du sang dans les artères en toutes circonstances physiologiques, il n'en est pas de même pour les veines. Les facteurs responsables de l'écoulement sont hétérogènes.

Il y a d'abord la pression dynamique, différence entre pression ventriculaire gauche résiduelle après passage des résistances artérielles et capillaires (*vis a tergo*) et pression auriculaire droite, maintenue nulle ou légèrement négative, réalisant une aspiration ventriculaire (*vis a fronte*). Dans certains cas, la pression hydrostatique favorise le retour veineux ; dans d'autres, elle le contrarie.

Il y a ensuite les forces s'exerçant latéralement par l'intermédiaire de la paroi déformable des veines (*vis a latere*). Citons simplement la compression intermittente réalisée par les pulsations des artères adjacentes aux veines et l'action des mouvements ventilatoires sur les terminaisons des veines caves, favorisant globalement l'écoulement. Enfin, signalons la possibilité d'aider le retour veineux par des manœuvres externes, massage, mobilisation.

On a vu, avec la loi du cœur de Starling, qu'une courbe de fonction ventriculaire relie le débit ventriculaire à la pression de remplissage, c'est à dire le débit cardiaque à la pression auriculaire droite. On peut établir de la même façon une courbe de retour veineux, reliant le débit de retour veineux à cette même pression auriculaire droite (Figure 19).

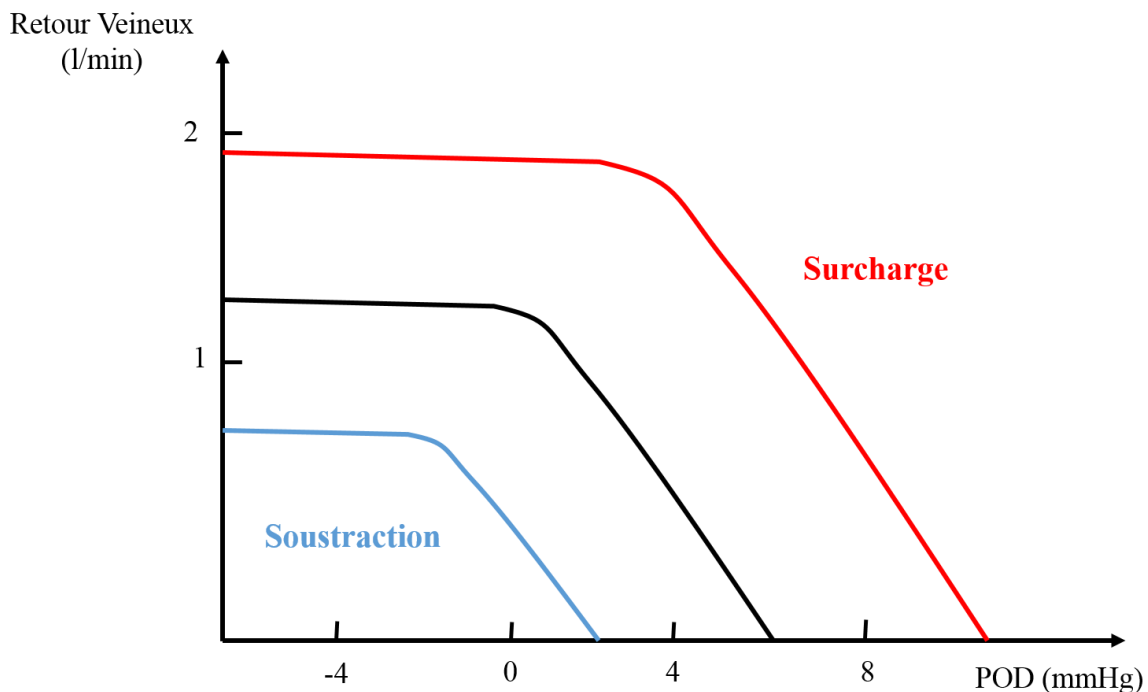


Figure 19 : Retour veineux systémique en fonction de la pression auriculaire droite (POD). Etude expérimentale chez le chien : en trait noir, courbe normale, courbes obtenues par addition (courbe rouge) ou soustraction (courbe bleue) d'un certain volume sanguin, responsable respectivement d'une augmentation et d'une baisse de la pression (70).

A partir du point normal, toute augmentation de la pression auriculaire droite gêne le retour veineux et diminue son débit. Expérimentalement, ce débit devient nul lorsque la pression auriculaire droite moyenne (Pression Systémique Moyenne) atteint 7 mmHg : pour qu'un retour veineux soit encore possible, il faut qu'il y ait une augmentation proportionnelle de la pression veineuse, rétablissant le gradient de pression.

A l'opposé, lorsque la pression auriculaire droite s'abaisse au-dessous de 0, le débit de retour tend à ne plus augmenter. Cette limitation est liée en fait à un collapsus des veines proches du cœur. Celles-ci sont en effet déformables et soumises à une pression endothoracique discrètement négative : en conséquence, la pression transmurale est normalement positive en faveur du contenu veineux. Si la pression transmurale s'inverse, les parois veineuses sont déprimées et font diminuer la surface de section vasculaire, ce qui limite le débit endovasculaire.

En comparant la courbe de retour veineux et la courbe de fonction ventriculaire droite, on note qu'il n'y a qu'un seul point d'équilibre et que toute modification de la pression auriculaire droite retentira

obligatoirement et simultanément sur le retour veineux et le débit ventriculaire. Ainsi, se trouve réalisée une régulation purement mécanique d'une grandeur en fonction de l'autre (Figure 20).

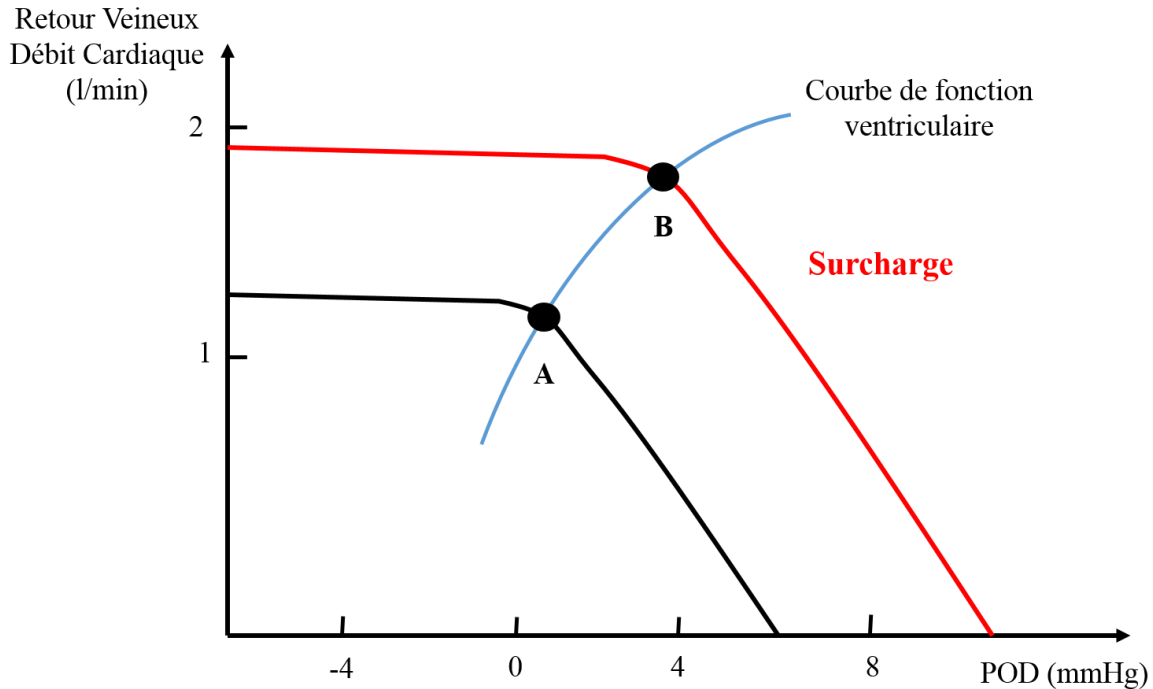


Figure 20 : Débit cardiaque, courbe de fonction ventriculaire et débit de retour veineux en fonction de la pression auriculaire droite (POD). A : point d'équilibre dans les circonstances normales. B : point d'équilibre lors d'une surcharge volémique

1.2.6.2.6. Pression veineuse centrale

Du point de vue des volumes sanguins, non seulement la totalité des veines systémiques, mais aussi tout le secteur à basse pression se comportent comme un ensemble fonctionnel, car la loi du cœur de Starling module le débit du ventricule droit en fonction de ses pressions de remplissage et de son éjection. Ainsi une augmentation de volume sanguin en un point quelconque, remplissage vasculaire par exemple, se répartira harmonieusement et rapidement sur la totalité des vaisseaux à basse pression, y déterminant une élévation modérée, mais proportionnée, de la pression. C'est pourquoi la mesure de la pression de la terminaison de la veine cave (pression veineuse centrale) ou dans l'oreillette droite donne des informations hémodynamiques précieuses.

1.2.6.2.7. Veines systémiques, réservoir de volume sanguin

Une veinoconstriction généralisée permet d'augmenter le volume sanguin efficace et de tenter de le rétablir au cours des hémorragies ou des grandes spoliations sanguines hydriques. A partir des veines superficielles, et sans retentissement sur les échanges thermiques cutanés, 100 à 400 ml de sang peuvent être mobilisés : la commande est adrénérergique et fait suite à la mise en jeu du système nerveux autonome. En outre, et sans répercussion sur les fonctions digestives, 500 à 1000ml peuvent être mobilisés dans le lit veineux hépatosplanchnique : la situation anatomique de ce territoire, au débouché de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite, offre l'avantage de mobiliser plus facilement cette réserve. En effet, la baisse de la pression de remplissage des cavités droites rend directement plus efficace la vis a fronte.

A l'inverse, lors d'un remplissage vasculaire, l'essentiel du volume sera dans un premier temps, stocké dans le réseau veineux à très forte compliance et capacité. La pression ne s'élèvera que très faiblement. A l'opposé, la mobilisation active de ces réserves volumiques ne nécessitera qu'une augmentation modérée de la tension de la paroi veineuse, puisque les pressions à surmonter sont faibles. Un tel ensemble de propriétés permet de donner tout son sens au terme de vaisseaux « capacitifs».

1.3. Microcirculation et oxygénation tissulaire

1.3.1. L'unité microcirculatoire

Les microvaisseaux, définis arbitrairement par leur diamètre, inférieur à 150 μm , s'organisent autour du réseau capillaire, mais ne se limitent pas à celui-ci. Il existe en effet plusieurs types de microvaisseaux dont les fonctions sont différentes mais coordonnées, ce qui justifie l'appellation « d'unité microcirculatoire » (60).

Le capillaire en est l'élément central, siège principal des échanges métaboliques et liquidiens avec l'interstitium et le parenchyme tissulaire proche. Sa paroi est constituée d'une membrane basale sur laquelle repose l'endothélium continu, fenêtré ou discontinu, selon le type de tissu et d'échanges qu'il demande. Le capillaire est totalement dépourvu de cellules musculaires lisses ; aussi les variations de calibre dont il est le siège sont la conséquence des variations de volume des cellules endothéliales qui peuvent faire plus ou moins protrusion dans la lumière et de sa distension passive plus ou moins importante en fonction du gradient de pression transmurale. Les capillaires s'organisent en réseaux de disposition différente selon le tissu, mais où l'on retrouve constamment des circuits parallèles, dont l'irrigation est intermittente et fonction des régulations locales (recrutement capillaire).

Les artérioles se situent en amont des capillaires. Elles constituent le principal segment résistif de l'appareil circulatoire. De l'état vasomoteur de ces vaisseaux particulièrement riches en cellules musculaires lisses dépendent donc en grande partie les « résistances périphériques », mais leur régulation a également pour objet la distribution du flux sanguin aux différents territoires capillaires, notamment au niveau des plus petites d'entre elles.

Les veinules collectent le sang postcapillaire. Douées de vasomotricité, mais surtout de distensibilité, elles jouent un rôle important dans l'adaptation du débit cardiaque, notamment lors des adaptations posturales. C'est au niveau des veinules postcapillaires et collectrices que la vitesse circulatoire est la plus faible, inférieure à 0,5 mm/s, ce qui les rend particulièrement vulnérables en cas de désordres hémorhéologiques.

Entre artérioles et veinules, deux systèmes court-circuitent le réseau capillaire : *le canal préférentiel* n'est pas doué de vasomotricité ; il existe dans tous les tissus et constitue une réserve de débit nutritionnel dans laquelle viennent puiser les capillaires vrais en cas de demande métabolique accrue. *L'anastomose artério-veineuse* est surtout fréquente dans la peau, notamment au niveau des extrémités où elle concourt à la thermorégulation en alimentant les véritables convecteurs thermiques que sont les plexus veinulaires dermiques ; de structure plus ou moins complexe, elle est toujours très contractile et richement innervée par le système nerveux sympathique postganglionnaire.

Enfin, le canalicule lymphatique assure le drainage des fluides interstitiels excédentaires et des macromolécules. C'est également par son intermédiaire que les leucocytes qui ont pu s'échapper par diapédèse du système vasculaire vont réintégrer le torrent circulatoire. Le canalicule lymphatique a un diamètre dix fois supérieur à celui du capillaire sanguin. Sa paroi est constituée de cellules endothéliales imbriquées les unes dans les autres sans membrane basale, mais arrimées dans l'interstitium par des trousseaux fibreux. En cas d'augmentation de pression interstitielle sous l'influence de l'œdème, ces fibres écartent les unes des autres les cellules endothéliales lymphatiques et permettent ainsi l'irruption de surplus liquidien dans la lumière lymphatique, comme le ferait un système de soupapes. Le drainage de cette lymphe est assuré par les collecteurs lymphatiques d'aval, qui sont pourvus de fibres musculaires lisses et munis de valvules, autorisant un fonctionnement analogue à celui d'une pompe aspirante.

1.3.2. Paramètres hémodynamiques de la microcirculation

1.3.2.1. Gradient de pression dans le réseau microvasculaire

C'est au niveau du réseau microcirculatoire que prend place une large part de gradient de pression artérioveineux et de sa régulation. Les mesures de pressions effectuées in vivo sur la microcirculation montrent que l'essentiel de la réduction de pression a lieu pour des artéioles dont le diamètre est inférieur à 100 μm . Plus précisément, c'est au niveau des artéioles les plus distales (A3 et A4) que le gradient de pression est le plus important. Toutefois, la forme du gradient longitudinal de pression dans le réseau microvasculaire peut varier selon les organes.

La nature pulsatile de l'onde de pression est conservée le long de l'arbre microcirculatoire (y compris au niveau veineux) bien que l'amplitude de variation soit fortement diminuée dès que le diamètre des vaisseaux devient inférieur à 50 μm .

Par ailleurs, l'existence de mouvements périodiques spontanés des artéioles (c'est à dire la « vasomotion » artériolaire) entraîne aussi des variations de pression, dont la période peut varier de 1 et 10 secondes, qui se superposent aux variations d'origine pulsatile (71).

1.3.2.2. Distribution des vitesses et des débits dans la microcirculation

Les vitesses des écoulements à chacun des niveaux de la microcirculation ont pu être mesurées chez l'animal. Elles varient de 10-40 mm/s pour les artéioles de premier ordre à 0-400 $\mu\text{m/s}$ pour les capillaires. Mais il existe une grande variabilité des vitesses entre les différents microvaisseaux

correspondant à un même niveau anatomique du réseau. Cette variabilité est particulièrement évidente dans le réseau capillaire. A l'intérieur d'un même capillaire, la vitesse varie aussi au cours du temps (induisant ainsi une hétérogénéité temporelle des vitesses). De plus l'amplitude des variations temporelles des vitesses n'est pas la même pour tous les capillaires. Ainsi, ce qui apparaît caractéristique de l'hémodynamique microcirculatoire, c'est l'extrême hétérogénéité des conditions hémodynamiques locales. Ce caractère hétérogène est amplifié par les caractéristiques rhéologiques particulières du sang, qui s'expriment de façon très importante au niveau de la microcirculation.

1.3.3. Rhéologie sanguine et microcirculation

1.3.3.1. Le sang liquide non-newtonien

Le sang peut être considéré comme une suspension de particules (les globules rouges) dans un liquide (le plasma). Sa viscosité dépend donc de la viscosité plasmatique influencée par la composition du plasma. La viscosité du sang dépend aussi des propriétés des globules rouges :

- L'agrégabilité : il peut se former des « ponts moléculaires » entre globules rouges adjacents induisant ainsi une agrégation pouvant aboutir à la formation de rouleaux érythrocytaires en « pile d'assiette ». L'agrégabilité est augmentée dans certaines pathologies (hypertension artérielle, diabète ...);
- La déformabilité : dans des conditions physiologiques, la membrane du globule rouge est très déformable. Elle est rigidifiée par certaines hémoglobinopathies (anémie falciforme ...).

Ce sont ces propriétés particulières des globules rouges qui seront en grande partie responsables du caractère non-newtonien du sang. Il s'agit en effet d'un liquide dont la viscosité varie avec le taux de cisaillement auquel il est soumis. Dans le système cardio-vasculaire les variations de taux de cisaillement sont liées aux différences de vitesses des écoulements sanguins et de diamètre des vaisseaux dans les différentes parties du réseau vasculaire.

1.3.3.2. Effet Fahraeus et effet Faraeus-Linquist

Dans les vaisseaux dont la taille est inférieure au millimètre, le sang prend un agencement spatial particulier. Les globules rouges s'accumulent au centre du vaisseau, laissant en périphérie un manchon plasmatique. Pour les globules rouges cette accumulation axiale induit une vitesse supérieure à celle du plasma, c'est l'effet Fahraeus (72). Le rapport de ces deux vitesses se rapproche de 2 lorsque l'on arrive à l'extrémité distale du lit artériolaire. Par ailleurs, le manchon plasmatique crée une « couche de glissement » réduisant l'énergie nécessaire à l'écoulement, ce qui se traduit par une baisse de la viscosité apparente : c'est l'effet Fahraeus-Linqvist.

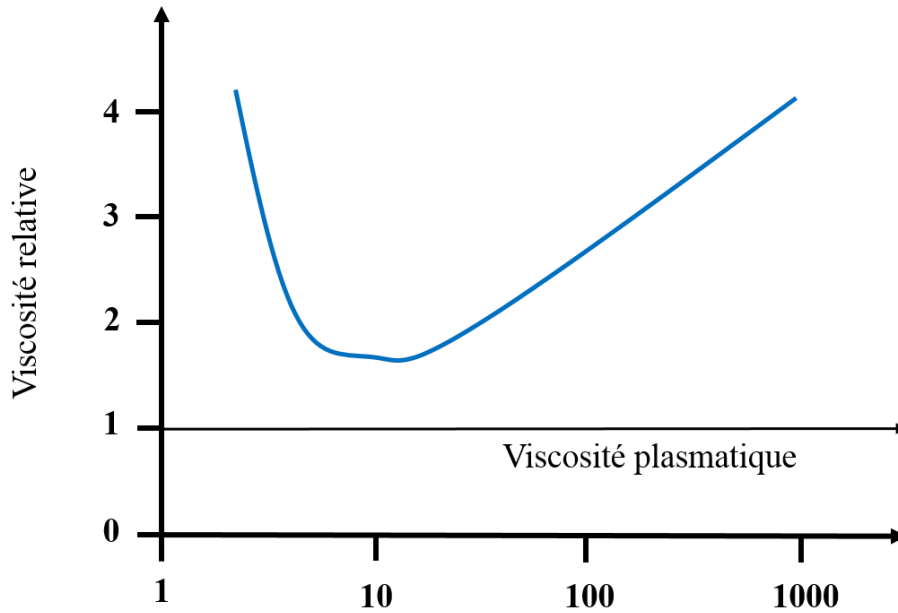


Figure 21 : Effets Fahraeus-Linqvist. La viscosité du sang décroît lorsque le diamètre du tube d'écoulement décroît. Lorsque le diamètre du tube devient inférieur à $5,7 \mu\text{m}$, ce phénomène s'inverse et la viscosité sanguine apparente augmente. D'après Albrecht et al. (73)

1.3.3.3. Répartition des flux de globules rouges au niveau des bifurcations

Une autre caractéristique des écoulements microcirculatoires réside dans le caractère inégal des répartitions de globules rouges et de plasma au niveau des bifurcations. Ainsi, pour toutes les bifurcations du réseau microcirculatoire, la branche de plus fort débit recevra une proportion de globules rouges plus grande que l'autre (74). La conséquence est évidemment une différence des hématocrites locaux entre les différentes branches d'une même bifurcation, et plus généralement entre les différents microvaisseaux. Un exemple extrême est celui de l'écémage plasmatique, où une artériole de faible diamètre qui prend naissance dans une artériole mère de relativement large diamètre n'est pratiquement perfusée que par du plasma provenant du manchon plasmatique qui occupe la périphérie de l'artériole mère.

1.3.3.4. Variation de l'hématocrite moyen dans le réseau microvasculaire. Notion d'hématocrite tissulaire

L'hématocrite microcirculatoire est un paramètre particulièrement important du point de vue de la rhéologie comme de la distribution d'oxygène. Il existe une baisse progressive de la valeur moyenne de l'hématocrite lorsque l'on passe du réseau artériel au réseau artériolaire puis capillaire. Des travaux chez l'animal ont montré que la moyenne de l'hématocrite mesuré dans le réseau capillaire se situerait entre 15 et 20% pour un hématocrite systémique autour de 40% (75). Cet hématocrite moyen est parfois appelé hématocrite tissulaire par opposition à l'hématocrite systémique couramment mesuré.

Une partie de la décroissance de l'hématocrite tissulaire par rapport à l'hématocrite systémique est liée à l'effet Fahraeus. En effet, si la vitesse des globules rouges dans une partie du réseau vasculaire est plus grande que celle du plasma, la concentration de globules et donc l'hématocrite dans cette portion de réseau sera plus faible.

1.3.4. Mécanismes impliqués dans la régulation de la microcirculation

1.3.4.1. Artérioles

Le tonus vasculaire des artérioles est contrôlé par le système nerveux autonome, les substances vasoactives présentes dans le sang (catécholamines, angiotensine II, vasopressine) et par un contrôle tissulaire local. La modulation locale du tonus vasculaire est l'élément essentiel de l'adaptation de la perfusion microvasculaire aux besoins locaux en oxygène. Deux mécanismes interviennent dans la genèse de ce contrôle local : la réponse myogénique et la réponse métabolique.

- La réponse myogénique est la contraction des cellules musculaires lisses en réponse à une augmentation de pression intravasculaire. Elle tend à maintenir la tension de la paroi vasculaire à sa valeur basale.

- La réponse métabolique permet d'adapter au mieux le tonus vasculaire aux besoins cellulaires en oxygène. Lors d'une hypoxie le défaut d'oxygène limite la production d'ATP et l'ADP s'accumule avec ses produits de dégradation (AMP, adénosine). De plus, la glycolyse est activée avec une production de lactate et d'ion H^+ . L'adénosine, le lactate et l'ion H^+ sont des vasodilatateurs artériolaires et ils contribuent à tenter de maintenir un apport tissulaire en oxygène en condition d'hypoxie. Le CO_2 est également un vasodilatateur puissant qui augmente en cas d'élévation du métabolisme cellulaire ou en cas d'absence d'épuration lors d'une hypoperfusion tissulaire. La réponse métabolique pourrait être également contrôlée par le biais de « sensors » de

l'oxygène. Ainsi, la cytochrome oxydase mitochondriale, dont l'activité peut être modulée par la PO_2 environnante, pourrait par le biais de médiateurs (espèces radicalaires de l'oxygène) influencer le tonus artériolaire.

D'autres mécanismes sont susceptibles de modifier le tonus artériolaire. Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO) est un acteur majeur de la régulation de ce tonus. Le NO diffuse dans les cellules musculaires lisses de la paroi artériolaire et active la guanylate cyclase soluble (qui convertit la guanosine triphosphate (GTP) en cyclic guanosine monophosphate (cGMP) et ainsi induit une vasodilatation des fibres lisses microvasculaires. La production de NO est augmentée par les forces de cisaillement (*shear stress*) exercées par l'écoulement du sang sur les cellules endothéliales. Il est important de garder à l'esprit que les forces de cisaillement (*wall shear stress* [WSS]) sont dépendantes de la viscosité du liquide (WSS = *dynamic viscosity*, *Wall Shear Rate* [WSR]). Le NO diffuse également dans le sang et réagit avec l'hémoglobine pour donner des ions nitrates (NO_3^-) et de la méthémoglobine. Ainsi, l'hémoglobine est classiquement considérée comme un « scavenger » de NO. Il faut noter que l'espace de diffusion entre la cellule endothéliale et l'hémoglobine intraérythrocytaire (zone plasmatique dépourvue d'érythrocytes et membrane érythrocytaire) diminue la fixation du NO par l'hémoglobine de 6000 fois par rapport à sa fixation à l'hémoglobine libre (76). Enfin, dans les autres mécanismes évoqués dans le contrôle du tonus artériolaire, un rôle de plus en plus important est attribué au globule rouge dans la régulation de ce tonus et dans le couplage besoins/apports tissulaire d'oxygène.

1.3.4.2. Capillaires

La perfusion microvasculaire est naturellement hétérogène avec, au sein du même tissu, une distribution hétérogène de la perfusion en fonction des conditions de gradient de pression, des conditions rhéologiques et de la demande en oxygène. Cette hétérogénéité pourra diminuer pour s'adapter à une hypoxie locale ou pourra s'accroître lors d'altérations de la microcirculation comme celles constatées dans les états de choc septique. Ainsi, au cours des états de choc, la fuite plasmatique capillaire (augmentation de la viscosité sanguine) et la constitution d'oedèmes interstitiels peuvent provoquer une augmentation des résistances hydrauliques capillaires avec ralentissement voire arrêt des globules rouges dans certains capillaires. Il en résulte alors des capillaires hypoperfusés générateurs d'hypoxie tissulaire avec une redistribution du débit sanguin vers des capillaires restés « ouverts », voire vers d'autres microcirculations (77).

1.3.5. Réponse microvasculaire aux besoins tissulaires en oxygène

Le transport artériel systémique (ou macrovasculaire) en oxygène (TaO_2) dépend du débit cardiaque (DC), du taux d'hémoglobine (Hb) et de la saturation en oxygène (SaO_2), et de façon modeste de la pression partielle en oxygène (PaO_2) :

$$TaO_2 = DC \times [(CaO_2) + (0,003 \times PaO_2)] , (CaO_2 = \text{concentration artérielle en oxygène})$$

$$TaO_2 = DC \times [(Hb \times 1,34 \times SaO_2) + (0,031 \times PaO_2)]$$

En effet, pour une PaO_2 physiologique (≈ 100 mmHg), l'oxygène présent dans le plasma représente une faible proportion ($\approx 2\%$) par rapport à l'oxygène lié à l'hémoglobine ($\approx 98\%$). Cette quantité d'oxygène dissous pourra devenir significative pour des PaO_2 élevées (FiO_2 100% ou conditions hyperbariques).

Ce transport de l'oxygène par le sang est un transport par convection, c'est-à-dire un mode de transfert qui implique un déplacement de matière (globule rouge) dans un milieu liquide (sang). Il s'oppose au transfert par diffusion de l'oxygène qui résulte d'un transfert passif lié aux gradients de pression en oxygène.

Au niveau microcirculatoire, la vitesse à laquelle l'oxygène se dissocie de l'hémoglobine pour arriver au niveau tissulaire représente la consommation d'oxygène (VO_2) (on considère que l'oxygène qui diffuse dans les tissus [*oxygen uptake*] est consommé [*oxygen consumption*]) ($VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2) = (DC \times CaO_2) \times [(CaO_2 - CvO_2) / CaO_2] = (TaO_2 / EO_2)$ (CvO_2 = concentration veineuse en oxygène, EO_2 = fraction d'oxygène qui diffuse dans les tissus à partir des capillaires). La plus petite valeur du TaO_2 qui permet encore de maintenir un métabolisme aérobie au niveau tissulaire est la TaO_2 critique (Figure 22).

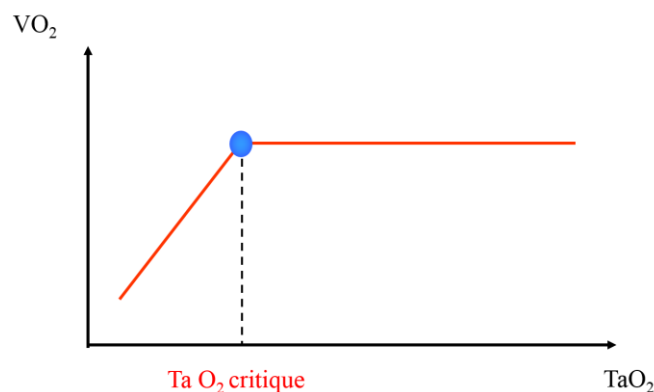


Figure 22 : Relation entre le transport artériel en oxygène (TaO_2) et la consommation en oxygène (VO_2). Une diminution du TaO_2 est compensée par une augmentation de la capacité du pouvoir d'extraction permettant de maintenir la VO_2 constante (Indépendance TaO_2 - VO_2) jusqu'à un point de valeur critique de TaO_2 . En dessous de ce seuil, il existe une dépendance TaO_2 - VO_2 , la chute du TaO_2 entraîne une baisse de la VO_2 et un métabolisme anaérobie, une production de lactate (« insuffisance respiratoire tissulaire aigüe »)

Au niveau de la microcirculation, le TaO_2 microvasculaire (convection) est contrôlé par le tonus artériolaire et l' EO_2 est déterminée par la conjonction du transport de l'oxygène par convection et du transport de l'oxygène par diffusion. Il est important de comprendre que la diffusion de l'oxygène se fait au niveau des capillaires, mais également au niveau de l'ensemble du réseau microvasculaire. En effet, Duling and Berne (78) ont rapporté que la concentration artériolaire en oxygène diminuait de plus des deux tiers avant d'atteindre le capillaire. Cette constatation a été confirmée par de nombreux auteurs (79, 80). Il apparaît donc que la diffusion de l'oxygène s'effectue entre l'ensemble des acteurs du réseau microvasculaire (artérioles, capillaires et veinules) et l'interstitium.

Afin de répondre aux besoins tissulaires en oxygène, il apparaît une vasodilatation artériolaire qui augmente le TaO_2 et permet d'induire un recrutement capillaire. Ce recrutement capillaire conduit à une homogénéisation des débits microcirculatoires avec une augmentation des capacités de diffusion de l'oxygène et une diminution de la distance entre les capillaires perfusés. Ainsi, pour une cellule donnée, cette réponse microvasculaire peut permettre d'accroître la quantité d'oxygène disponible pour assurer un métabolisme augmenté ou de maintenir une PO_2 tissulaire suffisante pour assurer son métabolisme basal face à une hypoxémie. Il semble que certains territoires microvasculaires, comme le territoire musculaire ou myocardique, fonctionnent à l'état basal avec pratiquement tous les capillaires de leur territoire (81, 82). Il apparaît alors que l'augmentation du TaO_2 avec élévation du débit de globules rouges et de l'hématocrite est l'élément essentiel qui contribue à un recrutement en oxygène. Le recrutement est alors plus un recrutement longitudinal (le long du vaisseau) qu'un recrutement de nouveaux capillaires (82).

Un autre élément essentiel favorisant l'oxygénation tissulaire est l'élévation locale de la pression partielle en dioxyde de carbone, l'acidose et l'élévation locale de température, ainsi que l'élévation de la concentration érythrocytaire de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) qui déplacent la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite et facilitent la libération tissulaire de l'oxygène transporté par l'hémoglobine. Il est à noter que l'augmentation de 2,3-DPG, produit issu de la glycolyse et n'existant que dans l'érythrocyte, apparaît dès la 12e heure d'une anémie.

Pour expliquer l'adaptation microvasculaire des apports en oxygène à la demande en oxygène, Ellsworth et al. (83, 84) suggèrent que les globules rouges jouent un rôle de « sensor » mobile de l'oxygène et contrôle le tonus vasculaire par le biais d'une libération d'ATP. Le globule rouge est susceptible de libérer de l'ATP en réponse à une déformation de sa membrane, à une exposition à des basses PO_2 , à une stimulation des récepteurs membranaires β -adrénergiques ou aux prostacyclines. Ainsi, lors d'une exposition à une basse PO_2 , le globule rouge libère de l'ATP qui interagit avec les récepteurs purinergiques endothéliaux et induit une vasodilatation microvasculaire et une augmentation du TaO_2 . Cette vasodilatation résulte aussi bien d'une libération de NO que d'une libération de médiateurs non NO, non-cyclooxygénase-dépendants. Certes ce concept mérite encore

d'être confirmé, mais il constitue une piste séduisante pour expliquer l'adaptation microvasculaire aux besoins tissulaires. D'autres pistes impliquant le globule rouge dans la régulation du tonus vasculaire ont été proposées. Stamler et al. (85, 86) ont proposé que l'érythrocyte pouvait réguler le TaO₂ en assurant le transport de NO sous forme de S-nitrosothiol (SNO). Celui-ci, vasodilatateur artériolaire, pourrait être libéré par l'hémoglobine lors d'une diminution de la saturation en oxygène secondaire à une demande en oxygène. Enfin, l'hémoglobine sous forme désoxyhémoglobine est capable d'agir comme une nitrite réductase, convertissant le nitrite en NO, et ainsi de vasodilater les artérioles en réponse à une désaturation artériolaire (76, 87). Ainsi, même s'il reste de nombreuses inconnues, le concept de «sensor» mobile que le globule rouge pourrait jouer est un concept très excitant qui apporte une vision moderne de la régulation du tonus microvasculaire.

1.3.6. Microcirculation et états de choc

Lors d'un état de choc, l'endothélium, interface entre le tissu et le sang, est la première cible des phénomènes inflammatoires. Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans la régulation de la perfusion tissulaire. L'altération de ces cellules provoque une perte de leurs propriétés structurelles et membranaires aboutissant à un œdème cellulaire et à une fuite plasmatique du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel. La constitution de ces œdèmes cellulaires endothéliaux et interstitiels peuvent provoquer une diminution de la lumière capillaire et une augmentation des résistances hydrauliques capillaires (augmentation de la viscosité sanguine) qui contribuent à l'altération de la perfusion capillaire avec ralentissement voire arrêt des globules rouges dans certains capillaires. Les phénomènes inflammatoires d'adhésion leucocytaire et d'adhésion plaquettaire favorisent ces altérations microvasculaires. Ceci induit une augmentation de l'hétérogénéité microvasculaire qui contribue à la baisse des capacités d'extraction d'oxygène. En plus de cette altération de la perfusion microcirculatoire, les œdèmes interstitiels peuvent contribuer au développement d'une hypoxie tissulaire par le biais de troubles de la diffusion d'oxygène (augmentation des distances intercapillaires). L'altération des cellules endothéliales provoque également une perte des propriétés anticoagulantes de l'endothélium avec une activation des facteurs procoagulants comme l'expression du facteur tissulaire qui est l'initiateur principal de la coagulation. Une altération du glycocalyx (induit par injection d'hyaluronidase) est capable de reproduire les altérations microvasculaires observées dans le sepsis (88). Enfin, des altérations structurelles, voire fonctionnelles, des érythrocytes peuvent contribuer à la dysfonction microvasculaire (89).

L'existence de cette dysfonction microcirculatoire a été largement documentée dans plusieurs modèles expérimentaux (choc endotoxinique et péritonite) avec une rapide diminution du nombre de capillaires perfusés et une augmentation de l'hétérogénéité microcirculatoire. Ellis et al. ont montré que l'augmentation du nombre de capillaires non perfusés (de 20 à 50% de capillaires non perfusés)

s'accompagnait d'une diminution de la saturation en oxygène (de 60 à 20%) et d'une augmentation de l'extraction en oxygène (90). Ces altérations ont été décrites dans de nombreuses circulations : muscle squelettique, villosités intestinales, microcirculation hépatique (91-95). Dans l'état de choc hémorragique, la microcirculation paraît conserver sa capacité à redistribuer l'oxygène en son sein. Nakajima et al., en comparant la microcirculation villositaire intestinale chez des souris ont montré que pour un même degré d'hypotension, les troubles microcirculatoires au niveau de la muqueuse intestinale étaient considérablement plus prononcés lors d'un choc endotoxinique que lors d'un choc hémorragique (93).

Chez les patients en état de choc septique, l'existence d'altérations de la microcirculation au décours des états de choc malgré une correction des paramètres hémodynamiques et d'oxygénation macrocirculatoires doivent nous pousser à explorer la microcirculation chez ces patients et à réfléchir à de nouvelles stratégies thérapeutiques à visée microcirculatoire. De Backer et al. et Sakr et al. ont montré, en utilisant l'imagerie spectrale polarisée orthogonale chez les patients en choc septique, que l'importance de l'altération de la microcirculation chez ces patients était corrélée à la sévérité du sepsis et à la survenue de défaillances viscérales (94, 95). Même si les méthodes d'évaluation de la microcirculation chez les patients présentent des limitations et doivent encore être évaluées, elles vont permettre d'apprécier les effets de nos stratégies thérapeutiques sur la microcirculation (96-98). En particulier, il va être possible de préciser chez nos patients aussi bien l'effet des solutés de remplissage que l'effet des traitements vasomoteurs sur la restauration microcirculatoire. A titre d'exemple, chez des patients en choc septique, après une expansion volémique satisfaisante, Sprong et al. ont montré que l'apport d'un vasodilatateur (nitroglycérine) pouvait améliorer la microcirculation sublinguale (99). Ce résultat, qui évidemment doit être confirmé, suggère à quel point les effets de nos thérapeutiques peuvent être radicalement différents au niveau de la microcirculation et au niveau de la macrocirculation. Ainsi la vasopressine et ses analogues ont des effets bénéfiques dans le choc septique en terme de restauration de la pression artérielle et de diurèse, mais leurs effets au niveau microcirculatoire apparaissent totalement divergents selon les expériences rapportées (100, 101).

2. Physiopathologie appliquée

2.1. Interactions cardiorespiratoires en ventilation mécanique

2.1.1. Rappels physiopathologiques

2.1.1.1. Généralités

Les conséquences hémodynamiques des interactions cardiorespiratoires résultent du fait que, dans l'espace clos qu'est le thorax, le système cardiovasculaire d'une part et le système respiratoire d'autre part sont soumis à des régimes de pressions différents. Lors de la respiration spontanée et dans des circonstances physiologiques, ces interactions n'entraînent pas de conséquences hémodynamiques significatives.

Toute modification des caractéristiques physiques et physiologiques pulmonaires affectent le cœur et vice versa.

- *La pression alvéolaire* est la pression qui règne dans le poumon. Elle dépend de la compliance du système respiratoire. En ventilation spontanée, elle est nulle en fin d'expiration à condition que le patient atteigne sa capacité résiduelle fonctionnelle. Elle se négative en inspiration pour se positiver à l'expiration. Sous ventilation mécanique, elle devient positive tout au long du cycle respiratoire et s'oppose à la circulation capillaire pulmonaire.
- *La pression intrathoracique* dépend de la compliance de la paroi thoracique. Elle est négative tout au long du cycle respiratoire en ventilation spontanée pour favoriser l'entrée d'air dans l'arbre aérien, associé à une augmentation du retour veineux systémique. Sous ventilation mécanique, elle devient positive, d'autant plus que le patient est ventilé avec une pression expiratoire positive.
- *La pression transpulmonaire* correspond à la pression de distension du poumon et dépend de la compliance de ce poumon. Elle est représentée par la différence de la pression alvéolaire moins la pression intrathoracique (assimilée à la pression pleurale). La compliance pulmonaire est représentée par le rapport entre variation de volume et variation de pression transpulmonaire.

Lors d'une respiration spontanée, une pression inspiratoire pleurale et intrathoracique négative génère le volume courant. C'est en revanche une élévation périodique de la pression intra-pulmonaire qui produit ce volume courant lors de la ventilation mécanique en pression positive (Figure 23).

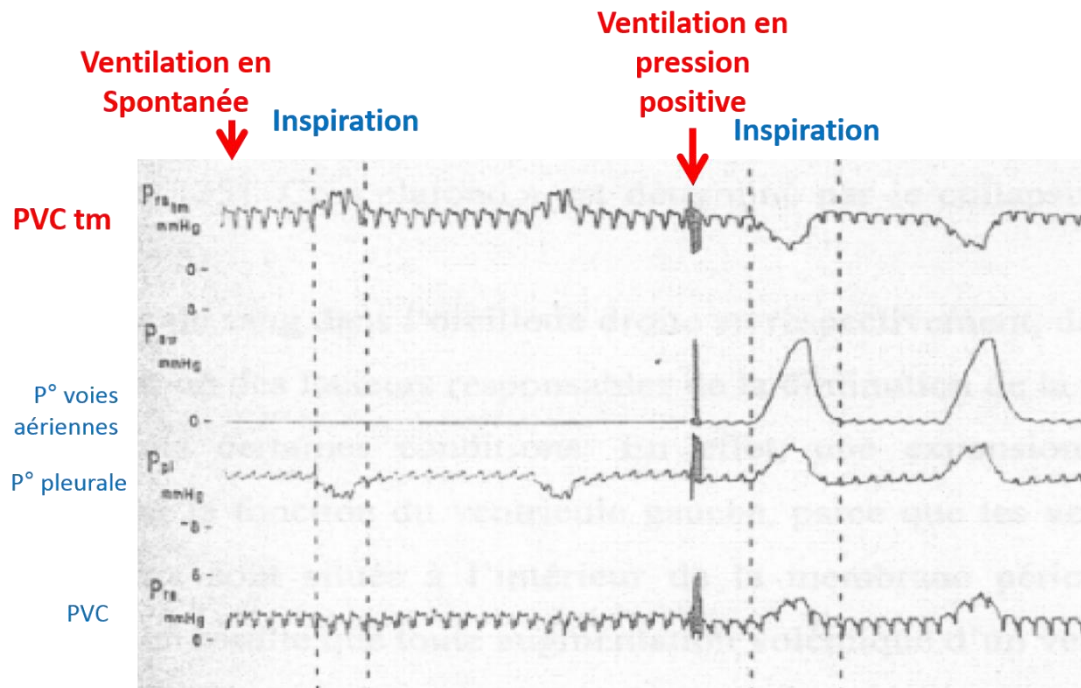


Figure 23 : Enregistrement simultané de la pression veineuse centrale (PVC), de la pression veineuse centrale transmurale (PVCtm), de la pression des voies aériennes et de la pression pleurale durant une ventilation spontanée (à gauche) et une ventilation à pression positive (à droite).

2.1.1.2. Effets de la ventilation mécanique à pression positive sur le cœur droit

2.1.1.2.1. Diminution inspiratoire du retour veineux systémique

L'augmentation de la pression intrathoracique, secondaire à l'augmentation de pression dans les voies aériennes lors de l'insufflation, entraîne une diminution du retour veineux systémique. Cette diminution est d'autant plus marquée que la pression intrathoracique générée est importante et que la volémie du patient est basse. Selon le concept de Guyton, cela a longtemps été attribué à une diminution du gradient de pression moteur du retour veineux, défini comme la différence entre la pression systémique moyenne et la pression auriculaire droite (70). Cependant, certains auteurs ont pu montrer que la ventilation en pression positive ne semblait pas modifier ce gradient (102), suggérant que la diminution du retour veineux était secondaire à une diminution de la conductance veineuse par l'interposition de veines collabables entre la circulation veineuse périphérique et l'oreillette droite. Cette hypothèse a été démontrée chez l'homme en ventilation spontanée lors d'un asthme aigu grave où l'inspiration peut entraîner un collapsus de la veine cave inférieure. Cette hypothèse a également

été validée en ventilation mécanique, au niveau de la veine cave supérieure qui est soumise à la pression intrathoracique (103). Il a été observé lors d'un clampage de la veine cave inférieure réalisée pour une hépatectomie, l'apparition d'un collapsus inspiratoire de la veine cave supérieure, responsable d'une diminution inspiratoire marquée du volume d'éjection systolique du ventriculaire droit. Ce collapsus, défini comme une diminution inspiratoire du diamètre de la veine cave supérieure $\geq 60\%$, survient lorsque la pression transmurale du vaisseau devient inférieure à sa pression de fermeture (67).

2.1.1.2.2. Augmentation de l'impédance à l'éjection du ventricule droit

L'écoulement du sang dans la circulation pulmonaire est sous la dépendance d'un gradient de pression entre la pression motrice d'amont, c'est à dire la pression artérielle pulmonaire, et la pression d'aval, c'est à dire la pression veineuse pulmonaire.

L'anatomie vasculaire pulmonaire varie cycliquement avec la respiration. L'état d'inflation des poumons est un déterminant important de la résistance qu'oppose l'arbre vasculaire pulmonaire à l'éjection du ventricule droit d'une part et la capacitance du lit vasculaire d'autre part. Une relation en « U » caractérise la relation entre le volume d'inflation des poumons et de la résistance vasculaire pulmonaire (104).

Cette résistance est déterminée par l'anatomie vasculaire instantanée (105). La circulation pulmonaire peut être divisée en vaisseaux extra-alvéolaires et alvéolaires (gros calibre) qui sont exposés à la pression interstielle pulmonaire. Lorsque le volume pulmonaire est petit, ces vaisseaux ont tendance à se collaber, ce qui augmente la résistance vasculaire pulmonaire (Figure 24) (104).

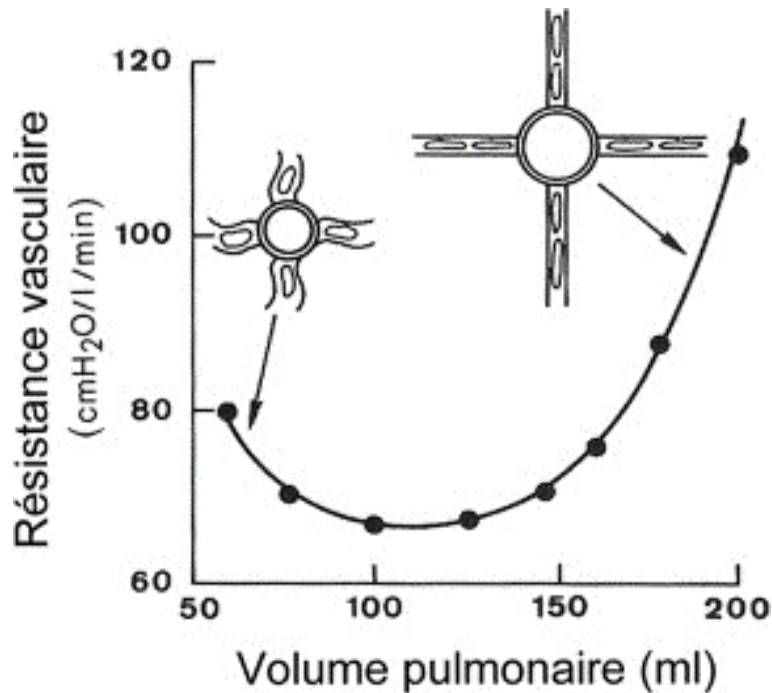


Figure 24 : Effet du volume pulmonaire sur la résistance vasculaire pulmonaire (104).

A l'inverse, lors d'une grande insufflation pulmonaire dilatant les alvéoles, ce sont les vaisseaux alvéolaires (capillaires, artérioles et veinules, selon la pression alvéolaire) qui sont collabés alors que les vaisseaux extra-alvéolaires sont dilatés au maximum (106). L'équilibre entre les vaisseaux extra-alvéolaires et alvéolaires détermine la résistance vasculaire pulmonaire, mais celle-ci peut être modifiée par des facteurs neuro-humoraux. La présence d'une pression partielle d'oxygène alvéolaire basse ou d'une acidose active la vasoconstriction hypoxique et augmente la résistance vasculaire pulmonaire (107). L'augmentation de la postcharge du ventricule droit limite l'éjection ventriculaire. En résumé, sous ventilation à pression positive, la baisse de la pression artérielle moyenne et du débit cardiaque est secondaire à la fois à la diminution du retour veineux systémique (62) et à l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire (108).

2.1.1.3. Effets de la ventilation mécanique à pression positive sur le cœur gauche

2.1.1.3.1. Augmentation du retour veineux pulmonaire

Contrairement à l'oreillette droite, le flux sanguin retournant vers l'oreillette gauche ne subit pas de variation en relation avec les changements de la pression pleurale car l'oreillette gauche et les veines pulmonaires sont affectées simultanément par le même régime de pression pleurale. Néanmoins, elles sont soumises à des régimes différents de pression péricardique. Cependant

l'inflation pulmonaire détermine la capacitance du réservoir veineux pulmonaire, stockant ou expulsant plus ou moins de sang dans les veines pulmonaires (109) ce qui affecte de manière cyclique le remplissage auriculaire gauche (110, 111).

2.1.1.3.2. Diminution de la postcharge du ventricule gauche

La pression intrathoracique modifie la pression transmurale du ventricule gauche. Un abaissement important de la pression pleurale augmente la postcharge du ventricule gauche (manœuvre de Muller) alors qu'une augmentation de la pression pleurale (manœuvre de Valsalva) diminue la postcharge du ventricule gauche.

2.1.2. Implications cliniques

Les implications cliniques des interactions cardiorespiratoires sont nombreuses : défaillance cardiaque gauche, défaillance cardiaque droite, décompensation aigüe de bronchopneumopathie obstructive, syndrome de détresse respiratoire aigüe, asthme aigu grave, embolie pulmonaire massive notamment. Les conséquences étant très différentes en ventilation spontanée ou en ventilation à pression positive. Nous n'aborderons ici que l'impact d'une ventilation en pression positive lors de défaillances cardiaques gauche et droite ainsi que la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire.

2.1.2.1. Défaillance cardiaque gauche

La ventilation en pression positive est susceptible d'améliorer les trois composantes de la fonction du ventricule gauche, c'est à dire la précharge, la contractilité et la postcharge.

L'augmentation de la pression intrathoracique diminue le remplissage du ventricule droit et le volume sanguin central par diminution du gradient de pression du retour veineux systémique. Ces effets sont bénéfiques chez les patients souffrant d'œdème pulmonaire cardiogénique car ils doivent résulter en une réduction de la pression hydrostatique motrice de la filtration et donc de la formation de l'œdème et de la pression du canal thoracique, ce qui facilite la résorption de l'œdème interstitiel déjà formé. L'amélioration de la contractilité myocardique ne passe pas par un effet inotrope positif direct de la ventilation en pression positive (112). En revanche, la mise sous ventilation mécanique permet d'atténuer une éventuelle ischémie myocardique. En restaurant l'oxygénation artérielle, la ventilation augmente les apports en oxygène vers le myocarde. De plus, en permettant une diminution du travail des muscles respiratoires qui, en situation de détresse respiratoire, ont une consommation en oxygène

considérable, la ventilation artificielle restaure un transport en oxygène supérieur à destination du myocarde (113). L'augmentation de la contractilité ventriculaire gauche pourrait également résulter d'une diminution de l'asynchronie de la contraction de la chambre du ventriculaire gauche (112).

Enfin, l'augmentation de la pression intra-thoracique produite par la ventilation en pression positive entraîne une diminution de la pression transmurale du ventricule gauche, de son rayon et donc de la contrainte pariétale circonférentielle selon la loi de Laplace :

$$\sigma = (P_{tm} \times R) / E$$

ou σ est la contrainte pariétale circonférentielle, P_{tm} la pression transmurale, R le rayon du ventricule gauche et E l'épaisseur du VG. La diminution de cette contrainte pariétale entraîne une diminution de la postcharge du ventricule gauche (114). Or si, le volume d'éjection dépend beaucoup de la précharge sur un cœur normal, il est influencé majoritairement par la postcharge en cas de défaillance ventriculaire. Ainsi, alors que la ventilation en pression positive diminue le volume d'éjection systolique d'un cœur normal, elle l'augmente en cas de dysfonction ventriculaire gauche (112, 115). Cet effet pourrait être le mécanisme prédominant pour expliquer l'amélioration de la fonction du ventricule gauche (112, 116, 117).

2.1.2.2. Décompensation cardiaque droite

Au cours d'une défaillance cardiaque droite, l'insufflation mécanique aggrave l'hypertension artérielle pulmonaire en augmentant la post charge du ventricule droit. Il peut donc se produire, en dehors de toute hypovolémie, une diminution inspiratoire de l'éjection ventriculaire droite à l'origine de variations respiratoires de pression artérielle sous forme d'un effet down. Pour différencier un effet down secondaire à une hypovolémie ou à une dysfonction ventriculaire droite, une analyse des variations respiratoires de la veine cave supérieure peut être intéressante. Plusieurs travaux (expérimentaux et cliniques) ont récemment démontré qu'une dysfonction ventriculaire droite et une hypertension artérielle pulmonaire entraînait une inefficacité des interactions cardiorespiratoires à prédire les effets d'un remplissage vasculaire (118, 119).

2.1.2.3. Prédiction de la réponse à l'expansion volémique

2.1.2.3.1. Généralités

La ventilation mécanique en pression positive induit des modifications cycliques du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche par quatre mécanismes différents. L'augmentation inspiratoire de la pression pleurale entraîne une diminution de la précharge ventriculaire droite (120) et

une augmentation de postcharge ventriculaire droite (121). Ces deux mécanismes aboutissent à une diminution du volume d'éjection ventriculaire droit à l'inspiration. Cette baisse du volume d'éjection ventriculaire droit lors de l'inspiration aura pour conséquence une diminution de précharge ventriculaire gauche quelques cycles cardiaques plus tard (temps de transit pulmonaire) lors de l'expiration (122, 123). La diminution de précharge ventriculaire gauche expiratoire sera responsable d'une diminution du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche (Delta down). A l'inspiration, le sang est exclu des capillaires pulmonaires vers le cœur gauche, entraînant une augmentation de la précharge ventriculaire gauche (109). Ce mécanisme est mineur sauf en cas d'hypervolémie (124). Enfin, la postcharge ventriculaire gauche diminue lors de l'inspiration car la pression pleurale positive diminue la pression intracardiaque systolique et la pression transmurale de l'aorte intrathoracique (114, 115). Ce mécanisme entraîne une augmentation du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche (Delta up) et est présent en cas de défaillance ventriculaire gauche (124). Ainsi la ventilation mécanique entraîne des variations cycliques du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche, d'autant plus marquées si les deux ventricules travaillent sur la portion ascendante de la courbe de Franck Starling (Figure 25).

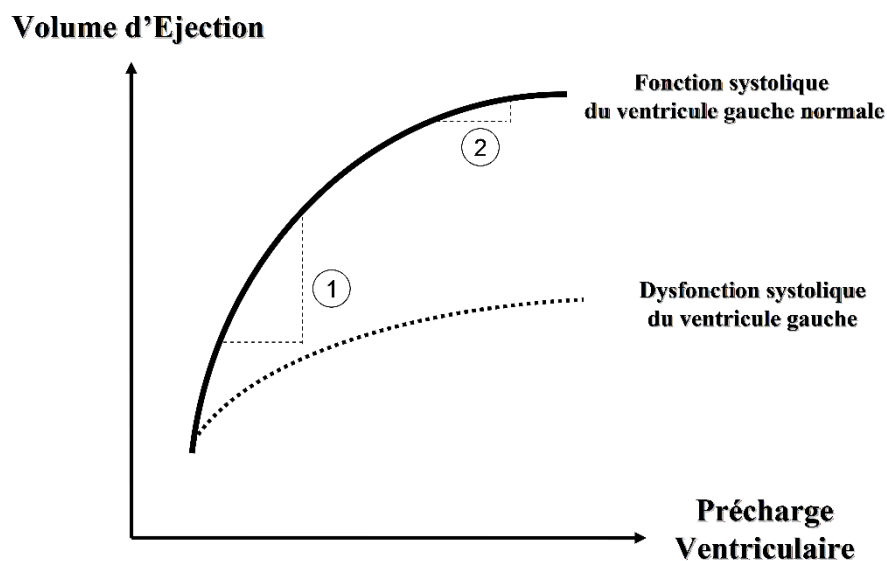


Figure 25. Représentation de la relation de Frank-Starling reliant le volume d'éjection et la précharge ventriculaire en cas de fonction systolique du ventricule gauche normale ou altérée. 1 : précharge-dépendance = une augmentation de précharge ventriculaire entrainera une augmentation du volume d'éjection, 2 : précharge indépendante = une augmentation de précharge ventriculaire n'entrainera pas d'augmentation du volume d'éjection

2.1.2.3.2. Analyse du signal de pression artérielle

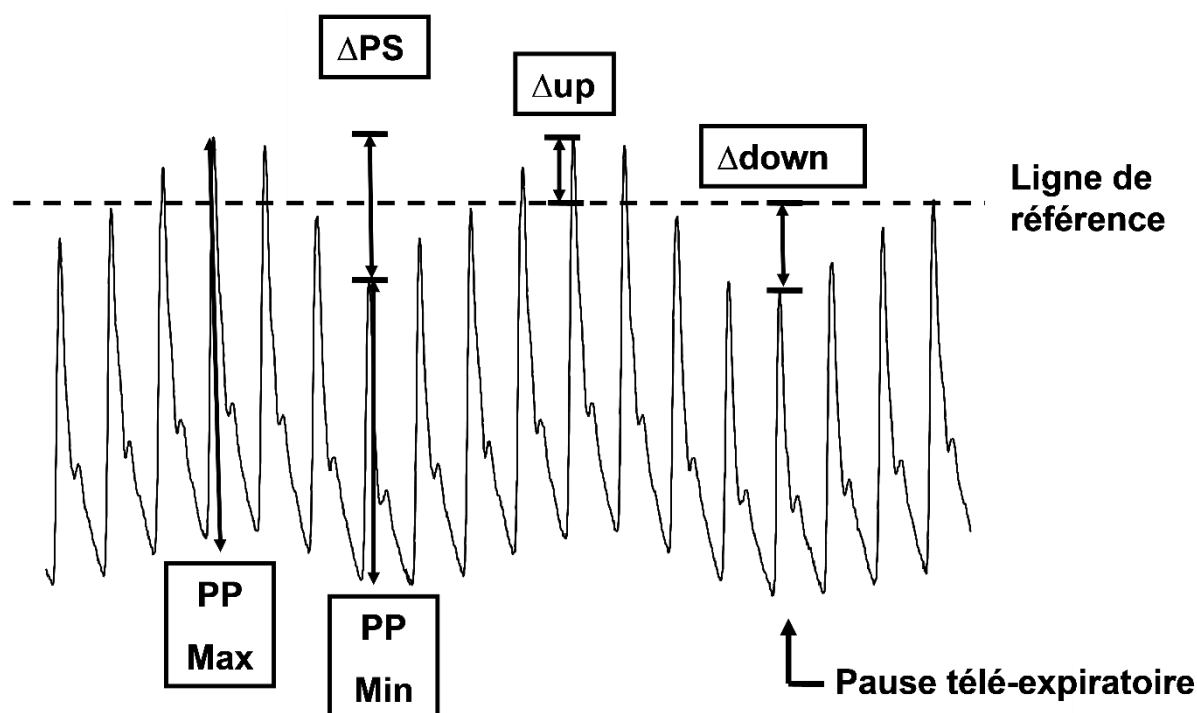


Figure 26. Variations respiratoires de la pression artérielle. ΔPS : variations respiratoires de la pression systolique, Δup : delta up, $\Delta down$: delta down, $PP Max$: pression pulsée maximale, $PP Min$: pression pulsée minimale, ΔPP : variations respiratoires de la pression pulsée, $\Delta PP = (PPMax - PPMin) / [(PPMax + PPMin) / 2] \times 100$.

2.1.2.3.2.1. Variations respiratoires de la pression pulsée

En pratique clinique, l'amplitude des variations respiratoires du volume d'éjection peut être approchée par l'amplitude des variations respiratoires de la pression artérielle pulsée (Figure 26). La pression pulsée ($PP = \text{pression artérielle systolique} - \text{pression artérielle diastolique}$) est inversement proportionnelle à la compliance artérielle et directement dépendante du volume d'éjection systolique. Si l'on considère que la compliance artérielle n'est pas modifiée au cours d'un cycle respiratoire, les variations respiratoires de la pression pulsée (ΔPP) représentent les variations respiratoires du volume d'éjection systolique. Plusieurs travaux cliniques et expérimentaux ont démontré la capacité de cet indice à prédire la réponse au remplissage vasculaire (124-126). Récemment, le développement d'une technique de pléthysmographie infrarouge a permis d'obtenir un signal de pression artérielle de façon

non invasive et continue (127). Le Δ PP obtenu par ce dispositif totalement non invasif permettaient de prédire la réponse au remplissage vasculaire (128).

2.1.2.3.2.2. Variations de pression artérielle systolique et Deltadown

Les variations respiratoires de la pression artérielle systolique ont également été étudiées comme indice prédictif de réponse au remplissage vasculaire. Mais, dans la mesure où la pression artérielle systolique dépend de la pression diastolique (pression systolique = pression diastolique + pression pulsée) et que la pression artérielle diastolique peut augmenter au cours de l'insufflation mécanique (en raison de l'augmentation de la pression aortique extramurale), des variations de la pression artérielle systolique peuvent être observées chez certains patients ventilés, même si la pression pulsée et donc le volume d'éjection ne varient pas au cours du cycle respiratoire. La mesure de la diminution de la pression artérielle systolique par rapport à une pression artérielle systolique de référence mesurée lors d'une pause télé-expiratoire (deltadown) permet de s'affranchir des variations de pression extra-murale aortique. Tavernier et al. ont démontré qu'un effet deltadown supérieur à 5 mmHg permettait de prédire la réponse à une expansion volémique chez des patients septiques (129).

2.1.2.3.3. Case Scenario : Respiratory Variations in Arterial Pressure For Guiding Fluid Management in Mechanically Ventilated Patients

A travers un cas clinique, nous avons détaillé dans cette publication :

- Les principes physiopathologiques des indices dérivés des interactions cardiorespiratoires
- Leur utilisation en pratique : quel est le « meilleur » indice à utiliser, nécessité ou non d'un cathéter artériel, nouveauté de l'approche non invasive, la nécessité d'une mesure continue et automatisée
- Quel seuil utiliser ?
- La notion de zone grise
- Les limites à l'utilisation de ces indices
- Les perspectives : l'utilisation de ces indices dans le cadre d'une optimisation hémodynamique peropératoire

Case Scenario: Respiratory Variations in Arterial Pressure for Guiding Fluid Management in Mechanically Ventilated Patients

Matthieu Biais, M.D.,* Alexandre Ouattara, M.D., Ph.D.,† Gérard Janvier, M.D., Ph.D.,‡ François Sztark, M.D., Ph.D.§

MAINTAINING perioperative optimal cardiac preload in surgical patients is paramount for precise hemodynamic management. Hypovolemia may result in tissue hypoperfusion and worsened organ dysfunction, whereas fluid overload appears to impede oxygen delivery and compromise patient outcome. Several clinical and experimental studies have demonstrated the usefulness of dynamic indices based on heart–lung interactions for guiding volume resuscitation.^{1,2} Mechanical ventilation induces cyclic changes in intrathoracic and transpulmonary pressures that transiently affect left ventricular preload, resulting in cyclic changes in stroke volume that are more pronounced in preload-dependent, but not in preload-independent, patients. These cyclic changes in left ventricular stroke volume induce cyclic changes in arterial pressure waveform. Schematically, systolic pressure variations, pulse pressure variations, stroke vol-

ume variations, and Δ down are dynamic indicators of preload dependence that can be obtained from arterial pressure waveform. They have been extensively studied in different clinical settings and are robust indicators of fluid responsiveness.

The authors present a patient with hypovolemia and hemodynamic instability during emergency abdominal surgery. Hemodynamic optimization is detailed before, during and after surgery using or not using arterial pressure waveform. In addition, the physiologic basis for these dynamic indices, their use in clinical practice, recent progress, and future perspectives are discussed.

Case Report

Emergency Unit

A 52-yr-old man (height = 175 cm, weight = 72 kg, body mass index = 23.5 kg/m² and body-surface area = 1.87 m²) was admitted to the emergency department because of acute abdominal pain and fever. His main past history revealed arterial hypertension, active smoking, and phlebitis. Chronic medication consisted of nicardipine (60 mg/day). Computed tomography performed as an emergency revealed a pneumoperitoneum and sigmoid diverticulum thickening, so an emergency laparotomy was decided. Preoperative examination revealed normal neurologic status, blood pressure was 92/56 mmHg associated with tachycardia (112 beats/min), skin mottling (knee), and respiratory rate of 15 breaths/min. Biologic examination showed hyperleukocytosis (leukocytes = 24,000/mm³) due to an excess amount of polymorphonuclear neutrophils, increased C-reactive protein, hemoglobin 14.5 g/dl, and platelet count 225 g/l. Blood electrolytes were normal. Electrocardiogram showed regular sinus rhythm without signs of ischemia. Echocardiography was performed using a standard transthoracic probe (P4–2, Siemens Medical, Malvern, PA) and a dedicated unit (Acuson CV-70, Siemens Medical System). This examination revealed normal left ventricular ejection fraction associated with left ventricular hypertrophy inducing moderate left

* Associate Professor, Université Bordeaux, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, Pessac, France, CHU de Bordeaux, Département des urgences, Bordeaux, France, INSERM, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, Pessac, France. † Professor and Chairman, Université Bordeaux, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, Bordeaux, France, CHU de Bordeaux, Service d'anesthésie réanimation 2, INSERM, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034. ‡ Professor, Université Bordeaux, CHU de Bordeaux, Département des urgences. § Professor and Chairman, Université Bordeaux, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, CHU de Bordeaux, Service d'anesthésie réanimation 1, Bordeaux, France, INSERM, Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034.

Received from CHU de Bordeaux, Département des urgences and Université Bordeaux, Bordeaux, France. Submitted for publication April 14, 2011. Accepted for publication March 2, 2012. Support was provided solely from institutional and/or departmental sources. Figures 1–3 were created by Annemarie B. Johnson, C.M.I., Medical Illustrator, Wake Forest University School of Medicine Creative Communications, Wake Forest University Medical Center, Winston-Salem, North Carolina.

Address correspondence to Dr. Biais: Département des Urgences, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, F-33076 Bordeaux Cedex, France. matthieu.biais@chu-bordeaux.fr. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

Copyright © 2012, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiology 2012; 116:1354–61

ventricular diastolic dysfunction. Right heart analysis did not reveal any abnormality. A passive leg-raising test was performed during the echocardiography and velocity time integral of aortic blood flow was continuously measured during the maneuver. A passive leg-raising test induced an increase of 24% (from 17.4 cm/s to 21.6 cm/s) in the velocity time integral of aortic blood flow (preload dependence). Consequently, volume expansion using 500 ml saline 0.9% was performed over 15 min through a 16-gauge intravenous catheter. This induced a decrease in heart rate (from 112 beats/min to 92 beats/min) and an increase in velocity time integral of aortic blood flow (27%, from 17.4 cm/s to 22.3 cm/s). Blood pressure did not exhibit any significant change. A second passive leg-raising test was performed and was associated with an increase in the velocity time integral of aortic blood flow from 22.3 cm/s to 23.2 cm/s (4%). No additional fluid was administered before surgery. The patient also received an intravenous injection of antibiotic (piperacillin and tazobactam).

Operating Room

The patient was admitted to the operating room 3 h after entering the emergency department. Monitoring included electrocardiogram, pulse oximetry, noninvasive blood pressure, end-tidal carbon dioxide and oxygen concentration, body temperature and bispectral index monitoring (BIS-XP®, A2000 monitor; Aspect Medical Systems, Natick, MA). A second 16 G intravenous catheter was inserted. After preoxygenation, anesthesia was induced using thiopental (5 mg/kg) and suxamethonium (1 mg/kg). The trachea was intubated and mechanical ventilation was set up using volume-controlled ventilation. Lungs were ventilated using a tidal volume of 8 ml/kg of ideal weight and respiratory rate was adjusted to maintain end-tidal carbon dioxide and oxygen concentrations between 30 and 35 mmHg. Positive expiratory pressure was set at 5 cm H₂O and inspiratory oxygen fraction, FiO₂, was set at 0.5. After the induction of anesthesia, a catheter (Vygon, Ecouen, France) was inserted into the left radial artery and connected to a laptop monitor (Ultra-view SL2700, Spacelabs Healthcare, Issaquah, WA) on one side and to a cardiac output monitor (Vigileo/FloTrac™, Edwards Lifesciences, Irvine, CA) on the other to monitor continuously invasive arterial pressure, pulse pressure variations (PPV), stroke volume (SV), and stroke volume variations (SVV). Anesthesia was maintained with sevoflurane (minimum alveolar concentration = 1.2), sufentanil (1 µg/kg/h) and cisatracurium (0.1 mg/kg/h). The patient received a continuous infusion of lactated Ringer's solution (5 ml/kg/h). Hemodynamic variables remained stable during induction of the anesthesia and during the first part of the surgery. Laparotomy was performed and showed a perforated sigmoid diverticulum complicated by peritonitis. Surgery consisted in left colectomy with colostomy. Forty-five min after skin incision, there was a progressive decrease in mean arterial pressure (MAP = 49 mmHg) and SV (50 ml) and an increase in heart rate (88 beats/min),

PPV (22%), and SVV (21%). A first-volume expansion was performed (6% hydroxyethyl starch 130/0.4, 250 ml over 10 min) resulting in an increase in SV (61 ml) and MAP (65 mmHg) and a decrease in PPV (17%) and SVV (16%). Because PPV and SVV values remained high, additional volume expansion was performed. Finally, four fluid challenges (total of 1,000 ml 6% hydroxyethyl starch) were performed in the operating room and resulted in hemodynamic stability (heart rate = 75 beats/min, MAP = 72 mmHg, SV = 78 ml, PPV = 8%, and SVV = 6%).

At the end of the surgery during skin closure, the patient progressively presented hypotension (MAP = 60 mmHg) and a decrease in SV (59 ml), whereas SVV and PPV values remained stable (7 and 8%). Oxygen desaturation led to an increase in FiO₂ (70%) and to initiate positive end expiratory pressure (8 cm H₂O). Despite a large decrease in SV, fluid was not administered because of low PPV/SVV values and of hypoxemia. Norepinephrine infusion was started (0.5 µg · kg⁻¹ · min⁻¹) and the patient was transferred to the intensive care unit under mechanical ventilation and general anesthesia.

Intensive Care Unit

In the intensive care unit (ICU), mechanical ventilation was done using a tidal volume of 6 ml/kg, respiratory rate of 20/min, positive end-expiratory pressure of 12 cm H₂O, FiO₂ = 75%, and inspiratory/expiratory ratio of 1/1.5. Chest x-ray did not show any sign of overload. The patient presented with tachycardia (heart rate = 92 beats/min), hypotension (MAP = 61 mmHg), low SV (62 ml), and high PPV and SVV values (17% and 18%, respectively). A passive leg-raising test was performed and did not show any preload dependence (lack of increase in SV). Interestingly, this maneuver did not induce a decrease in PPV or SVV. Transesophageal echocardiography was performed and revealed normal left ventricular function and a right ventricular dysfunction as manifested by right ventricle dilation, tricuspid insufficiency, and pulmonary hypertension (systolic pulmonary arterial pressure = 51 mmHg). This right heart dysfunction was probably due to high positive end expiratory pressure level and explained the false-positive PPV and SVV values. The patient immediately received an increase dosage of norepinephrine and the positive end expiratory pressure was decreased to 4 cm H₂O. Mechanical ventilation was performed for 5 days. He stayed in the ICU for 9 days and was in the hospital for 21 days.

Discussion

Basic Science

Mechanical ventilation induces cyclic changes in intrathoracic and transpulmonary pressures (alveolar pressure – pleural pressure) resulting in cyclic changes in stroke volume. Four mechanisms participate in these cyclic stroke volume changes.³ First, the inspiratory increase in pleural pressure

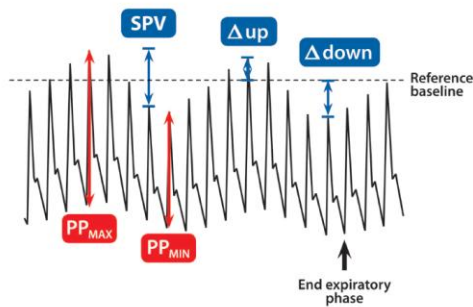


Fig. 1. Mechanical ventilation induced variations in the arterial pressure curve. Four indexes are noted. PP_{MAX} = pulse pressure maximal, PP_{MIN} = pulse pressure minimal, SPV = systolic pressure variations, Δdown = deltadown, Δup = deltaup.

induces a decrease in pressure gradient for venous return and a right ventricular preload reduction. Second, the increase in transpulmonary pressure induces an increase in the right ventricular afterload. Both mechanisms lead to a decrease in right ventricular SV that reaches its nadir during the inspiratory period. After blood pulmonary transit, the decrease in right ventricular SV induces a decrease in left ventricular filling and left ventricular SV that reaches its nadir during the expiratory period. Third, during inspiration, blood is squeezed out of the pulmonary capillaries toward the left side of the heart, thus increasing left ventricular preload. This mechanism is a minor determinant of respiratory-induced changes in left ventricular SV, except in the case of hypervolemia. Fourth, left ventricular afterload decreases during inspiration because positive pleural pressure decreases the intracardiac systolic pressure and the transmural pressure of the intrathoracic part of the aorta. This mechanism is present in the event of left ventricular systolic dysfunction. In summary, mechanical ventilation induces cyclic changes in left ventricular SV that determine the maximal and minimal values of systolic blood pressure. When the heart operates on the steep portion of the Frank-Starling curve, these respiratory variations are large because slight changes in right ventricular preload induced by mechanical ventilation induce significant changes in SV. In contrast, when the heart operates on the plateau of the Frank-Starling curve, these respiratory variations are small. These respiratory variations have been used clinically to assess preload status and predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients under general anesthesia.

Which Is the Best Variable: SPV, ΔDown, PPV, or SVV?

Four dynamic indexes are now available for predicting fluid responsiveness (fig. 1). SPV are defined as the difference between maximal and minimal values of systolic blood pressure during one respiratory cycle.² Using the systolic pressure at end expiratory as a reference point or baseline, the SPV can

$$PPV (\%) = \frac{PP_{MAX} - PP_{MIN}}{(PP_{MAX} + PP_{MIN})/2} \times 100$$

$$SVV (\%) = \frac{SV_{MAX} - SV_{MIN}}{(SV_{MAX} + SV_{MIN})/2} \times 100$$

Fig. 2. Pulse pressure variations and stroke volume variations formulae. PP = pulse pressure; PPV = pulse pressure variation, SV = stroke volume; SVV = stroke volume variation

be divided into two components: an increase (Δup) and a decrease (Δdown) in systolic pressure *versus* baseline. The Δdown component is promoted by two different mechanisms: a decrease in systemic venous return and an increase in right ventricular afterload. Thus, a large value of the Δdown component may be due to a preload effect (where volume expansion may be indicated) or an afterload effect (where volume expansion is not indicated and right ventricular afterload has to be decreased). Echocardiography is of major importance in differentiating these two mechanisms. Collapse of the superior vena cava indicates a preload effect, whereas right ventricular output impedance analysis may indicate an afterload effect.⁴ The Δup component may be due to an increase in left ventricular preload secondary to a blood shift out of the pulmonary capillaries toward the left side of the heart (present in patient with volume overload) or a decrease in left ventricular afterload, improving left ventricular ejection during tidal ventilation (present in patients with a failed after-load-dependent left ventricle).⁵ It has been shown that SPV are related to the fluid status, and that they are able to predict an increase in cardiac output after a volume expansion.^{2,6} Likewise, the Δdown component is sensitive to hypovolemia and is able to predict fluid responsiveness.⁶

Pulse pressure is defined as the difference between the systolic and the diastolic pressure and is related to left ventricular SV. Michard *et al.* demonstrated that respiratory changes in pulse pressure (or PPV) were able to predict fluid responsiveness in septic patients under mechanical ventilation⁷ (fig. 2.). Many subsequent studies confirmed these results.¹ Finally, SVV is the physiologic variable that needs to be measured when assessing cardiopulmonary interaction (fig. 2). Many studies have demonstrated that SVV measured using pulse contour analysis is able to discriminate *a priori* responders to fluid expansion.¹ Few studies have compared the ability of these indexes to predict fluid responsiveness (table 1). The main interest of systolic pressure variations (SPV) is that it is easier to manually calculate than PPV and that it may consequently be more widely applicable. Michard *et al.* were the first to compare PPV and SPV and found that PPV was superior to SPV for assessing fluid responsiveness.⁷ A recent meta-analysis including 29 studies and 685 patients confirmed that SPV, PPV, and SVV were robust indicators of fluid responsiveness. By an analysis of six studies including 136 patients comparing SPV and PPV, the authors concluded that PPV was superior to SPV.¹ However, none of the

Table 1. Advantages and Disadvantages for Systolic Pressure Variations, Pulse Pressure Variations, Stroke Volume Variations, and Δ Down

	Advantage	Disadvantage
Systolic pressure variations	Easy to manually calculate	Depends on diastolic pressure and on changes in pleural pressure
Pulse pressure variations	Directly related to stroke volume variations	Not easy to manually calculate Need specific device for continuous display
Stroke volume variations	Accurate analysis despite multiple extrasystoles	Need specific device
Δ Down	Easy to manually calculate	No continuous display Need an end expiratory pause

studies were designed to specifically compare SPV and PPV and their samples were relatively small.

What Is the Optimal Threshold for PPV, SVV, and SPV?

Some studies evaluating dynamic index used receiver operating curves. An "optimal" threshold is proposed for PPV/SVV/SPV or Δ down with supposed acceptable sensitivity and specificity. These optimal thresholds may vary from 9% to 15% for PPV and SVV for example, depending of the definition of responders to volume expansion and the type and the quantity of fluid administered. Cannesson *et al.*⁹ underlined that choosing a single threshold is simplistic because clinical practice is not a "black or white" situation in which patients are either responders or nonresponders. They proposed a new method with a three-zone partition containing two thresholds: a lower limit allowing for an optimal negative likelihood ratio and an upper limit allowing for an optimal positive likelihood ratio. The zone between these two limits is called the gray zone. Values in this gray zone are inconclusive and patients may be responders or not to fluid challenge. Using this method, Cannesson *et al.* demonstrated that the gray zone approach identified a range of PPV values between 9% and 13% for which fluid responsiveness could not be reliably predicted.^{8,9} Comparing SPV and PPV using this approach would probably show no difference between these two parameters.

Is an Arterial Catheter Needed to Assess Heart-Lung Interaction?

A major limitation for the clinical use of these indexes is that an arterial catheter is required. However, cardiopulmonary interaction may be assessed noninvasively. SVV may be measured directly at the level of the heart by using echocardiography.¹⁰ This technique is noninvasive and precludes errors in SVV measured peripherally.¹¹ Although echocardiography is a helpful diagnostic tool, it does not allow continuous monitoring. Thus, SVV may be calculated but cannot be monitored using this device. Another approach consists in analyzing respiratory variations of the plethysmographic waveform. Several studies have shown that respiratory variations of the plethysmographic waveform is strongly correlated with PPV and can predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in the operating room and the

ICU.¹² It is sensitive to vasomotor tone, which strongly affects its waveform. Thus, the results are more encouraging in the operating room (deep general anesthesia) than in intensive care (vasopressor use).^{13,14} Furthermore, a noninvasive arterial curve may be obtained using a finger cuff. The technique has been used for many years but its accuracy was insufficient (FinapresTM, Ohmeda Monitoring Systems, Englewood, CO).¹⁵ Recently, however, satisfactory precision has been obtained with it.¹⁶ Interestingly, the respiratory variations in PPV obtained using this noninvasive arterial waveform have the ability, like invasive PPV, to predict fluid responsiveness in the operating room.¹⁷ Automated algorithms have been developed and remain to be validated.

Automated Assessment of Respiratory Variations

To be used by the physician at the patient's bedside, dynamic variables have to be displayed continuously and automatically. Besides cardiac output, several monitors display automated and continuous PPV and/or SVV calculation, but require specific equipment.¹⁸ On the other hand, some algorithms for PPV monitoring are proposed alone. Auler *et al.*¹⁹ validated a PPV calculation algorithm using a capnograph and Pestel *et al.*²⁰ proposed automated calculation of PPV and SPV. Cannesson *et al.*²¹ proposed an algorithm for PPV monitoring that has been implemented on Phillips Intellivue MP70 monitors (Phillips, Suresnes, France) and validated in the operating room. Finally, respiratory variations of the plethysmographic waveform may be automatically and continuously measured using the Pleth Variability Index algorithm. It has been validated in the operating room and the ICU but depends (as do other variables derived from plethysmographic waveform) on vasomotor tone and norepinephrine use.^{13,22,23}

What Are the Limitations of Dynamic Index of Fluid Responsiveness?

Respiratory variations in SV are based on heart-lung interactions. To predict fluid responsiveness, they have to be measured in specific conditions (table 2). "Classic limitations" for dynamic index of fluid responsiveness use are spontaneous breathing activity, arrhythmia, open chest, intraabdominal hypertension, low tidal volume, right ventricular failure, acute respiratory distress syndrome, and heart rate and respi-

Table 2. Limitation of Dynamic Index

	Type of Error
Tidal volume < 8 ml/kg	False negative
Heart rate/respiratory rate ratio < 3.6	False negative
Open chest	False negative
Arrhythmia	False positive and/or false negative
Respiratory effort	False positive and/or false negative
Intraabdominal hypertension	False positive
Right ventricular failure	False positive

ratory rate ratio less than 3.6.^{1,3,24–27} Furthermore, vasopressor therapy may interfere with the interpretation of dynamic index and have to be taken into account. Concerning arrhythmia, some companies recently developed a new SVV algorithm (SVVXtra) designed to detect and eliminate extrasystoles and to reconstruct the arterial waveform to calculate SVV. This is a major advance in this setting because extrasystoles are relatively frequent in the ICU and operating room. The algorithm has been validated in an experimental study.²⁸

In the operating room setting, Maguire *et al.* studied retrospectively more than 12,000 procedures and demonstrated that heart-lung interactions can be interpreted to predict fluid responsiveness noninvasively in 39% of patients and invasively in 23% of them.²⁹ The main reasons were spontaneous breathing activity during loco-regional anesthesia and low tidal volume. Limitations for the use of dynamic variables are probably more frequent in the ICU than in the operating room (even if no data are currently available). Patients more frequently present spontaneous breathing (because sedation is stopped as soon as possible), small tidal volumes are recommended to prevent ventilator-induced lung injury, right heart disease may lead to false-positive results, and norepinephrine is frequently used. In such cases and to know which part of the Frank-Starling curve is concerned by the patient's ventricle, other tests may be performed such as the passive leg-raising test, an end-expiratory occlusion test, or a mini-fluid challenge.^{30–32}

Passive leg-raising is a simple, reversible maneuver that mimics rapid fluid loading. It transiently and reversibly increases venous return by shifting venous blood from the leg and the splanchnic reservoir to the intrathoracic compartment. If both ventricles are fluid-responsive, the increase in preload induced by passive leg-raising will induce and increase in left ventricular SV. On the contrary, if neither ventricle is fluid-responsive, the increase in preload induced by passive leg-raising will not induce and increase in left ventricular passive leg-raising. Passive leg-raising is effective even in patients with arrhythmia or spontaneous ventilation. The end-expiratory occlusion test consists in a short end-expiratory occlusion that prevents the cyclic impediment in left cardiac preload, thus acting like a fluid challenge.³⁰ An increase in cardiac output during this maneuver indicates fluid-

responsive ventricles. The test may be performed even in the event of arrhythmia. Finally, exploring another physiopathologic concept, Muller *et al.* investigated the original concept of "mini-fluid challenge."³² The increase in SV induced by rapid infusion of a low volume of fluid is strongly related to the increase in SV induced by a greater quantity of fluid (*e.g.*, 500 ml). Thus, the response to a "mini-fluid challenge" could predict the effect of a larger infusion. Furthermore, by using a low volume for this "mini-fluid challenge," the deleterious effects of fluid among nonresponders would hypothetically be limited.

PPV/SVV and Vasopressors Therapy: What Happens?

Several studies evaluated the effect of vasopressor use on the absolute value of PPV and SVV and on their ability to predict fluid responsiveness. Nouira *et al.* demonstrated in an experimental setting that norepinephrine induces a significant decrease in SPV and PPV in hemorrhagic shock conditions.³³ Even if the study was not designed to answer this question, it may be hypothesized that by constricting the capacitance vessels, norepinephrine shifts blood from unstressed to stressed volumes, thereby increasing venous return. Another mechanism could be a modification in arterial elastance leading to a decrease in PPV. In another experimental study, Renner *et al.* found that in normovolemic conditions, norepinephrine did not induce any variation in SVV or PPV.³⁴ In any case, norepinephrine use has to be taken into account for PPV interpretation.

Should Fluid Challenge Be Systematically Performed When PPV Values Are High?

A frequently heard comment from residents is: "I performed fluid expansion because SPV/PPV or SVV values were high." A key point in the interpretation and the use of dynamic index is knowing what to do when SPV/PPV or SVV values are high (fig. 3). First, the quality of the waveform has to be taken into account and the arterial line has to be flushed. PPV/SVV/SPV calculation may potentially be affected by reflecting waves and damping. In addition, the perfusion index has to be known when using Pleth Variability Index algorithm. Second, one should ensure that the conditions in which dynamic index are effective have been obtained (see Discussion). Third, if PPV values are in the gray zone and consequently inconclusive, other tests have to be performed, *e.g.*, passive leg raising, end-expiratory occlusion test, or mini-fluid challenge) to determine whether a patient will respond to fluid administration. Fourth, a fundamental point is that fluid responsiveness does not mean that fluid is needed. Patients should not receive fluid only because SPV/SVV or PPV values are high.³⁵ A clinical approach has to be considered to know whether a patient needs an increase in SV. Clinical or biologic signs of inadequate tissue perfusion (*i.e.*, low systolic blood pressure, tachycardia, presence of skin mottling, oligoanuria, biologic signs of acute renal failure) have to be taken into account and could trigger fluid administration. Then, dynamic index are useful to discriminate *a priori* patients who will or will not respond to volume expansion.

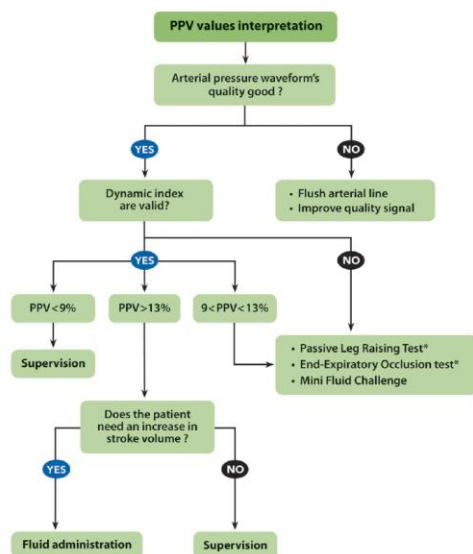


Fig. 3. Algorithm for the analysis of pulse pressure variation (PPV) values. Asterisks denote with respect of specific limitations of their use.

A specific setting in the operating room is the immediate period after induction of anesthesia. Arterial pressure decreases and PPV/SVV or SPV increase because of a vasoplegia induced by the anesthetic drugs. Should we systematically perform fluid expansion after the induction of the anesthesia because of high PPV values or should we use a vasopressor? This is a difficult question that using only dynamic index cannot answer, so it seems that vasopressor use is logical.

Fluid Challenge Did Not Induce a Decrease in PPV: What Could That Mean?

Fluid challenge is performed to increase SV and to bring the ventricle to the flat portion of the Frank-Starling curve. Thus, it should induce a decrease in PPV/SVV or SPV. If it does not do this, the first questions have to be: “did I give enough fluid?” and “did my volume expansion induce a significant increase in preload?” If so, there could be a false-positive result in the dynamic index and particularly right heart dysfunction. Right ventricular dysfunction leads to a decrease in right ventricular ejection during the inspiratory increase of right ventricular afterload. Thus, right ventricular dysfunction could involve high Δdown values through an afterload effect, whereas the preload effect is negligible. PPV take the Δup and Δdown components into account. High Δdown values induce high PPV values and false positives. Recently, Mahjoub *et al.* reported a failure to predict fluid responsiveness by PPV in patients who had echocardiographic findings suggestive of right ventricular systolic dysfunction.²⁷ Furthermore, it has been shown in human and experimental

studies that PPV cannot be used to predict fluid responsiveness in the event of increased pulmonary artery pressure.^{36,37}

Estimating Arterial Elastance Using Heart-Lung Interaction (PPV/SVV Ratio)

Apart from fluid responsiveness, another possible use of heart-lung interaction is the estimation of arterial tone. Indeed, physiologically, the PPV/SVV ratio defines arterial tone. The latter has already been studied during pharmacologic variations of vascular tone or during volume expansion.^{38,39} For example, in a clinical study including 25 patients, Monge-Garcia *et al.* demonstrated that a functional assessment of dynamic arterial elastance evaluated by the PPV/SVV ratio predicted arterial response after volume loading in hypotensive, preload-dependent patients under controlled mechanical ventilation.³⁹ Other work focusing on its potential clinical applications is required.

Knowledge Gap and Research Perspectives

In the operating room, the concept of supranormal oxygen transport values as a therapeutic goal has been validated in high-risk surgical patients. Several studies have shown that perioperative oxygen delivery maximization (which is proportional to cardiac output, hemoglobin and arterial oxygen saturation) in high-risk surgical patients decreases the length of stay in the ICU and in hospital, while decreasing morbidity and mortality. Moreover, several studies have demonstrated that perioperative cardiac output maximization is able to decrease the length of hospital stay and ICU admissions, and may influence long-term outcome.⁴⁰ Most of these studies used colloid titration to increase cardiac output by leading patients to the plateau of the Frank-Starling curve. Cardiac output maximization was performed using cardiac output monitoring (the plateau of the Frank-Starling curve is achieved when cardiac output no longer increases after fluid challenge). However, a recent survey among North American and European anesthesiologists showed a considerable gap between accumulated evidence about the benefits of perioperative hemodynamic optimization and actual clinical practices in both Europe and the United States.⁴¹ One of the explanations may be that semiinvasive cardiac output monitoring is not widely known or used. On the other hand, heart-lung interactions are used by 45–55% of anesthesiologists. Thus, a question that will have to be explored is the following: is PPV-guided fluid management able to improve patient outcome? Should we monitor and maximize cardiac output or should we rely on SPV/SVV/PPV or both? We have seen that heart-lung interactions may now be assessed continuously and noninvasively. Thus, they could theoretically be used to maximize cardiac output in the operating room. Few published clinical studies have evaluated the effect of cardiac output maximization using heart-lung interaction on patient outcome with conflicting results.⁴⁰ Even if data available today are not strong enough to support the use of heart-lung interaction-based protocols for fluid management

in the operating room), results based on low sample size are very interesting. Large studies are currently recruiting and the issue should be resolved once results are published. The main challenges of future studies are to define (1) target population that can benefit from perioperative hemodynamic optimization according to their medical history and the type of surgery, (2) algorithms including the specific place of dynamic parameters, and (3) the best threshold values of PPV/SVV/SPV or Δ down that could trigger fluid administration.

The authors thank Ray Cooke, Ph.D. (Assistant Professor and Director, Département de Langues et Cultures, Univ Bordeaux Segalen, Bordeaux, France), for correcting the English in this article.

References

1. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642-7
2. Perel A, Pizov R, Cotev S: Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *ANESTHESIOLOGY* 1987; 67:498-502
3. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *ANESTHESIOLOGY* 2005; 103:419-28; quiz 449-5
4. Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F: Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *ANESTHESIOLOGY* 2001; 95:1083-8
5. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A: The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg* 1989; 68:150-6
6. Tavernier B, Makhotina O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *ANESTHESIOLOGY* 1998; 89:1313-21
7. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:134-8
8. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT: Statistical evaluation of a biomarker. *ANESTHESIOLOGY* 2010; 112:1023-40
9. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, Tavernier B: Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: A "gray zone" approach. *ANESTHESIOLOGY* 2011; 115:231-41
10. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyet O, Faller JP, Teboul JL: Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001; 119:867-73
11. Pinsky MR: Probing the limits of arterial pulse contour analysis to predict preload responsiveness. *Anesth Analg* 2003; 96:1245-7
12. Desebbe O, Cannesson M: Using ventilation-induced plethysmographic variations to optimize patient fluid status. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:772-8
13. Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, Desebbe O, Joseph P, Metton O, Bastien O, Lehot JJ: Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room. *ANESTHESIOLOGY* 2007; 106:1105-11
14. Landsverk SA, Hoiseth LO, Kvandal P, Hisdal J, Skare O, Kirkeboen KA: Poor agreement between respiratory variations in pulse oximetry photoplethysmographic waveform amplitude and pulse pressure in intensive care unit patients. *ANESTHESIOLOGY* 2008; 109:849-55
15. Gibbs NM, Larach DR, Derr JA: The accuracy of Finapres noninvasive mean arterial pressure measurements in anesthetized patients. *ANESTHESIOLOGY* 1991; 74:647-52
16. Jeleazcov C, Krajinovic L, Munster T, Birkholz T, Fried R, Schtler J, Fechner J: Precision and accuracy of a new device (CNAPTM) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring: Assessment during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 105:264-72
17. Biais M, Stecken L, Ottolenghi L, Roullet S, Quinart A, Masson F, Sztark F: The ability of pulse pressure variations obtained with CNAP device to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2011; 113:523-8
18. Cannesson M: Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:487-97
19. Auler JO Jr, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F: Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; 106:1201-6
20. Pestel G, Fukui K, Hartwich V, Schumacher PM, Vogt A, Hiltbrand LB, Kurz A, Fujita Y, Inderbitzin D, Leibundgut D: Automatic algorithm for monitoring systolic pressure variation and difference in pulse pressure. *Anesth Analg* 2009; 108:1823-9
21. Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, Bauer C, Chiari P, Henaine R, Lehot JJ: The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2008; 106:1195-200
22. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, Lehot JJ: Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2008; 101:200-6
23. Biais M, Cottenceau V, Petit L, Masson F, Cochard JF, Sztark F: Impact of norepinephrine on the relationship between pleth variability index and pulse pressure variations in ICU adult patients. *Crit Care* 2011; 15:R168
24. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL: Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: Influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005; 31:517-23
25. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahim F, Vincent JL: Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *ANESTHESIOLOGY* 2009; 110:1092-7
26. Lefrant JY, De Backer D: Can we use pulse pressure variations to predict fluid responsiveness in patients with ARDS? *Intensive Care Med* 2009; 35:966-8
27. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, Lobjoie E, Tinturier F, Galy C, Slama M, Dupont H: Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med* 2009; 37:2570-5
28. Cannesson M, Tran NP, Cho M, Hatib F, Michard F: Predicting fluid responsiveness with stroke volume variation despite multiple extrasystoles. *Crit Care Med* 2012; 40:193-8
29. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M: Technical communication: Respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: Intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg* 2011; 112:94-6
30. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL: Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37:951-6
31. Monnet X, Teboul JL: Passive leg raising. *Intensive Care Med* 2008; 34:659-63
32. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riou-Poulenc B, Louart G, Candela D, Zoric L, Suehs C, de La Coussaye JE, Molinari N, Lefrant JY, AzuRa Group: An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: The mini-fluid challenge study. *ANESTHESIOLOGY* 2011; 115:541-7
33. Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, Abroug F: Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2339-43
34. Renner J, Meybohm P, Hanss R, Gruenewald M, Scholz J, Bein B:

- Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:688-94
35. Biais M: Stroke volume variation: Just a fancy tool or a therapeutic goal? *Crit Care Med* 2012; 40:335-6
 36. Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter CC, Schroder R, Bracht H, Baenziger B, Jakob SM: Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: A clinical study. *Crit Care* 2010; 14:R111
 37. Daudel F, Tuller D, Krahenbuhl S, Jakob SM, Takala J: Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: An experimental study. *Crit Care* 2010; 14:R122
 38. Mesquida J, Kim HK, Pinsky MR: Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 2011; 37:1672-9
 39. Monge Garcia MI, Gil Cano A, Gracia Romero M: Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care* 2011; 15:R15
 40. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112:1392-402
 41. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoefl A, Perel A: Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: A survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care* 2011; 15:R197

2.1.2.3.4. Stroke Volume Variation: Just a fancy tool or a therapeutic goal ?

Dans cet éditorial, nous avons essayé de différencier l'utilisation des indices dynamiques dans deux situations distinctes que sont le bloc opératoire et la réanimation. Même si cette différence est totalement schématique et arbitraire, elle permettait de souligner qu'une maximalisation du volume d'éjection systolique peut être délétère chez certains types de patients. En résumé nous pouvons retenir trois points dans ce travail :

- La précharge dépendance est un état physiologique qui ne nécessite pas forcément un remplissage vasculaire. L'information fournie par une valeur élevée d'un indice dynamique est qu'un remplissage vasculaire entraînera une augmentation du volume d'éjection systolique. Mais à la question : « le patient nécessite-t-il une augmentation du volume d'éjection systolique ? », seul le clinicien pourra répondre.
- L'optimisation hémodynamique périopératoire est une thérapeutique « préemptive » et son application doit avoir lieu précocement, avant l'apparition de défaillance d'organes. Ainsi, une maximalisation du volume d'éjection systolique au bloc opératoire peut être bénéfique en peropératoire d'une chirurgie à risque : « SVV as a therapeutic goal ».
- A l'inverse, lorsque les réserves physiologiques des patients sont très altérées et que plusieurs défaillances d'organes sont présentes, la maximalisation du volume d'éjection systolique ne peut pas être considérée comme un objectif thérapeutique. L'utilisation des indices dynamiques peut malgré tout aider le clinicien dans sa pratique quotidienne ; « SVV as a fancy tool ».

Stroke volume variation: Just a fancy tool or a therapeutic goal?*

In this issue of *Critical Care Medicine*, Cannesson et al (1) studied the ability of a new stroke volume variation (SVV) algorithm to predict fluid responsiveness during general anesthesia and mechanical ventilation in animals with multiple extrasystoles. Although they used an animal model with artificially generated extrasystoles by right ventricular pacing and clinical studies are required to demonstrate the usefulness of this new software, they reported very interesting results. For the first time, they demonstrated that a special algorithm calculating SVV might be useful even in case of multiple extrasystoles. This is a major advance on this topic!

Fluid responsiveness has been extensively studied over the past 20 yrs and it is clear today that SVV and its surrogates are able to predict fluid responsiveness. Classic limitations to the use of SVV are well known and extensively detailed elsewhere (small tidal volume, spontaneous breathing, open chest, and arrhythmia) (2). Other limitations are low heart rate/respiratory rate ratio (3), right ventricular systolic dysfunction (4), acute respiratory distress syndrome, norepinephrine (5), and β -blocker medication (6). Studies validating these dynamic indices have been performed both in operating room and in intensive care unit patients. However, therapeutic goals are completely different in these two settings and SVV use may dramatically differ. It seems important to underline that SVV may be used as a tool (in the intensive care unit) or as a goal (in the operating room).

*See also p. 193.

Key Words: fluid optimization; fluid responsiveness; heart lung interactions; high-risk surgery; postoperative outcome; pulse pressure variation; stroke volume variations

The author has not disclosed any potential conflicts of interest.

Copyright © 2012 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e318236e017

SVV as a Tool: Intensive Care Unit

Optimal monitoring of cardiac preload in critically ill patients is paramount for precise hemodynamic management. Hypovolemia results in tissue hypoperfusion and worsens organ dysfunctions; however, overprescription of fluid also appears to impede oxygen delivery and compromise patient outcome. Except the initial phase of septic shock (7), the concept of supranormal values of oxygen transport as therapeutic goals has been evaluated in the intensive care unit with negative results (8, 9), probably because treatment was administered too late and goals were difficult to achieve in this specific population. In the case of not considering cardiac output maximalization as a target, fluid responsiveness does not mean that fluid is needed. Patients should not receive fluid only regarding a high value of SVV. A clinical approach is needed to diagnose patients presenting a circulatory failure with the need for increasing stroke volume (patients presenting circulatory failure whom increasing stroke volume should benefit). If yes, SVV may be an important tool to indicate (or not) fluid administration. Furthermore, limitations to the use of SVV are probably more frequent in the intensive care unit than in the operating room. Patients frequently present spontaneous breathing (because sedation is stopped as soon as possible), small tidal volumes are recommended to prevent ventilator-induced lung injury, right heart disease may lead to false-positive (fluid nonresponders and high SVV value), and norepinephrine use may interfere with SVV interpretation. These limitations can be bypassed by performing a passive leg raising test or an end-expiratory occlusion test (10, 11).

SVV As a Goal: Operating Room

In contrast to the intensive care unit, the concept of supranormal values of oxygen transport as a therapeutic goal has been validated in high-risk surgical patients. A study by Shoemaker et al

showed that 1) the magnitude and the duration of the oxygen debt in the intraoperative and early postoperative period were strongly associated with the degree of organ failure and death; and 2) survival of high-risk patients after operation was correlated with supranormal indices of cardiac index, oxygen delivery, and consumption. Several studies have shown that perioperative oxygen delivery optimization (which is proportional to cardiac output, hemoglobin, and arterial oxygen saturation) in high-risk surgical patients decreases the length of stay in the intensive care unit and in the hospital and decreases morbidity and mortality (12, 13). In the same way, numerous studies have demonstrated that perioperative cardiac output maximization was able to decrease the length of hospital stay, intensive care admissions, and may influence long-term outcome (14). Most of these studies have used colloid titration to increase cardiac output by leading patients to the plateau of the Frank-Starling curve. Such cardiac output maximization can be performed using cardiac output monitoring (the plateau of the Frank-Starling curve is achieved when cardiac output does not increase anymore after fluid challenge) or using SVV or its surrogates (cardiac output maximization is achieved by minimizing SVV or its surrogates). Three randomized controlled trials confirmed that SVV or pulse pressure variation minimization in high-risk surgical patients leads to reduce postoperative complications and hospital length of stay (15–17), and other studies are published as abstracts or are actually recruiting. In contrast, a study by Buettnner et al did not find any benefit using a systolic pressure variation-guided intraoperative fluid management during major abdominal surgery (18). Unfortunately, systolic pressure variation values were hardly superior in the control group than in the systolic pressure variation group and SVV values were not different in the two groups. SVV may also have some limitations in the operating room. A study by Maguire et al (19) demonstrated that 61% of the patients who had undergone surgery in their institution

during 1 yr had limitation to the use of SVV. Most of them were because of regional anesthesia and low tidal volume.

In conclusion, SVV and its surrogates are robust indicators of fluid responsiveness. In intensive care unit patients with circulatory failure, SVV may be an important tool for guiding fluid administration. In high-risk surgical patients, recent published studies suggest that minimizing SVV could be a goal to improve outcome.

Matthieu Biais, MD

Emergency Department
Centre Hospitalier
Universitaire de Bordeaux
Bordeau, France; and
Université BORDEAUX Segalen
Bordeaux, France

REFERENCES

1. Cannesson M, Tran NP, Cho M, et al: Predicting fluid responsiveness with stroke volume variations despite multiple extrasystoles. *Crit Care Med* 2012; 40:193–198
2. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005; 103:419–428
3. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, et al: Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 2009; 110:1092–1097
4. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, et al: Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med* 2009; 37:2570–2575
5. Noura S, Elatrous S, Dimassi S, et al: Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2339–2343
6. Kim HK, Pinsky MR: Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med* 2008; 36:2858–2862
7. 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* 2001; 345:1368–1377
8. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
9. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
10. Biais M, Vidil L, Sarrabay P, et al: Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: Comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. *Crit Care* 2009; 13:R195
11. Monnet X, Osman D, Ridet C, et al: Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37:951–956
12. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993; 270:2699–2707
13. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176–1186
14. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, et al: Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review. *J Am Coll Surg* 2008; 207:935–941
15. Benes J, Chytra I, Altmann P, et al: Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: Results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010; 14:R118
16. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, et al: Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: A pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; 11:R100
17. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, et al: Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R18
18. Buettner M, Schummer W, Huettmann E, et al: Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth* 2008; 101:194–199
19. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, et al: Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: Intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg* 2011; 112:94–96

2.2. Equilibre acido-basique

2.2.1. Généralités

Le pH des cellules, et des liquides physiologiques est maintenu dans les limites étroites faisant intervenir de nombreux systèmes de régulation. Ces mécanismes sont nécessaires car notre organisme est confronté à une importante production d'acides qui varie selon les conditions physiologiques ou pathologiques. Par ailleurs, une modification de l'état acido-basique sanguin est associée à des modifications métaboliques tissulaires complexes dont l'origine peut d'ailleurs être responsable ou aggraver le déséquilibre acido-basique observé.

Il existe des moyens de défense rapidement efficaces pour lutter contre des écarts de pH sanguin qui pourraient être fatals à l'organisme. Les tampons font partie des premiers acteurs intervenant dans la correction de troubles acido-basiques. À côté de ceux qui interviennent en première ligne, toutes les cellules sont équipées de pompes ioniques leur permettant de combattre à court terme les conséquences d'une charge acide ou basique. De plus, il existe à l'échelle de l'organisme entier des mécanismes de régulation complexes faisant intervenir la ventilation pulmonaire, la filtration rénale et les synthèses hépatiques.

2.2.1.1. Production acide quotidienne

Le métabolisme énergétique aboutit physiologiquement à la production d'une grande quantité de déchets acides qui sont représentés par l'acide carbonique, les acides organiques et les acides minéraux non métabolisables.

2.2.1.1.1. Acide carbonique

Lorsque l'oxydation des nutriments est complète, ce qui est le cas de la plupart des tissus ayant un métabolisme aérobie, la combustion des hydrates de carbone et des lipides aboutit à la production de dioxyde de carbone qui, combiné à l'eau, génère de l'acide carbonique. Dans les conditions physiologiques, on estime que la production quotidienne de dioxyde de carbone est comprise entre 15 000 et 25 000 mmol et c'est la ventilation pulmonaire qui permet d'éliminer cette énorme charge acide.

2.2.1.1.2. Acides organiques

Parmi les acides organiques, l'acide lactique représente celui qui est produit en plus grande quantité. En effet, certaines cellules fonctionnent physiologiquement en anaérobiose (exemple des hématies qui sont dépourvues de mitochondries) et l'oxydation incomplète du glucose dans ces tissus aboutit à la production d'acide lactique. On peut estimer que cette production physiologique varie entre

1 500 à 2 000 mEq par jour et c'est principalement le foie qui assure le métabolisme de cet acide organique issu du métabolisme intermédiaire.

2.2.1.1.3. Acides minéraux non métabolisés

Le catabolisme protidique aboutit à la production quotidienne de 70 à 80 mEq d'acides minéraux (acides sulfurique, hippurique, aliphatiques, phosphoriques...) et c'est le rein qui en assure normalement l'élimination.

2.2.1.1.4. Conséquences physiopathologiques

Toutes les situations à l'origine d'une modification de la production ou de l'élimination de ces acides aboutiront plus ou moins rapidement à un déséquilibre acido-basique dont un stigmate est une modification du pH sanguin. La vitesse maximale d'apparition du trouble métabolique est corrélée à l'importance de la production physiologique de l'acide concerné. Par exemple une acidose respiratoire pourra apparaître en quelques minutes, une acidose organique lactique peut s'installer en quelques dizaines de minutes et une insuffisance rénale aiguë nécessitera plusieurs heures avant qu'une acidose minérale soit notable.

2.2.1.2. Interaction entre état acidobasique et fonction cellulaire

Une grande variété de processus et de propriétés cellulaires sont modifiées par le pH intracellulaire. Ainsi, une diminution du pH intracellulaire (pHi) tend à nettement diminuer l'activité métabolique cellulaire et la demande énergétique alors que son élévation s'accompagne des effets contraires. L'effet d'un abaissement du pH extracellulaire semble, quant à lui, exercer un effet biphasique se caractérisant par une augmentation de la demande énergétique liée à l'activation des mécanismes de régulation du pH intracellulaire, puis par une diminution de l'activité tissulaire. De plus, les variations de l'état acido-basique sont responsables de modifications des messages de signalisation cellulaire touchant notamment l'AMPc et le Ca^{2+} . L'ensemble de ces altérations cellulaires induites par les modifications de l'état acide-base se traduit par des manifestations cliniques plus ou moins prononcées selon leur origine, touchant des fonctions diverses telles que nutritionnelle, cardio-circulatoire, neuro-musculaire ou digestive.

L'organisme est soumis en permanence à une importante charge acide, résultant de la production d'acide carbonique issu du dioxyde de carbone, d'acides organiques et d'acides minéraux non métabolisables. Un système de régulation fin et complexe permet cependant de maintenir le pH des liquides biologiques dans une fourchette étroite, évitant ainsi les conséquences tissulaires d'une modification de l'état acido-basique.

2.2.2. Rappels physico-chimiques

2.2.2.1. pH

Le pH reflète la concentration d'ions H^+ (ou protons) présents dans une solution. Il est égal à l'inverse du logarithme décimal de la concentration d'ions H^+ exprimés en moles par litres. Ainsi, pour un pH égal à 7,00, la concentration des protons est égale à 10^{-7} mol/l, soit 100 nmol/l ou 0,1 μ mol/l. Si l'on admet que le pH plasmatique peut varier dans une fourchette allant de 6,60 en cas d'acidose majeure à 7,70 en cas d'alcalose sévère, cela signifie que la concentration plasmatique des protons peut varier de 0,020 μ mol/l à 0,250 μ mol/l. Cela implique donc que des variations importantes du pH plasmatique reflètent des variations minimales de la concentration de protons, de l'ordre de quelques dizaines de nanomoles par litre. La concentration des tampons sanguins est, quant à elle, normalement de l'ordre de quelques dizaines de millimoles par litre, ce qui signifie que la proportion des ions H^+ libres déterminant le pH sanguin représente environ le millionième de la totalité des ions H^+ présents dans le sang, plus de 99,999 % d'entre eux étant liés aux molécules tampons !

2.2.2.2. Notion d'acide et de base en solution aqueuse

Selon la théorie de Brønsted, un acide est un donneur de protons tandis qu'une base est un accepteur de protons. L'avantage de cette théorie est qu'elle permet d'expliquer aisément l'effet de l'ajout d'un acide sur les variations de pH d'une solution aqueuse : l'ajout de chlorure d'hydrogène (HCl) par exemple entraîne un abaissement du pH car il se dissocie complètement en ions Cl^- et en H^+ . Le rajout d'une quantité équivalente d'hydroxyde de sodium (NaOH) à cette solution corrige alors le pH car le NaOH se dissocie en Na^+ et OH^- qui vont se combiner aux ions H^+ pour donner H_2O .

La théorie d'Arrhénius considère, elle, que tout anion est acide et tout cation est basique. Cette théorie est fondée sur deux principes : la loi de l'électro-neutralité d'une solution (il doit y avoir à l'équilibre autant de charges positives que de charges négatives) et la loi de dissociation de l'eau. L'eau est en permanence légèrement dissociée en ions H^+ et OH^- selon un équilibre qui obéit à la règle :

$$[H^+] \cdot [OH^-] = \text{constante}$$

A 25° C, cette constante est égale à 10^{-14} , ce qui explique que le pH neutre à cette température (autant d'ions H^+ que d'ions OH^-) soit égal à 7 ($10^{-7} \times 10^{-7} = 10^{-14}$). Si l'on rajoute un anion fortement dissocié tel que du Cl^- à de l'eau pure (par ajout d'HCl), il faudra qu'à l'équilibre, les deux lois soient satisfaites, c'est-à-dire :

$$\Sigma (\text{anions}) = \Sigma (\text{cations}) \text{ et } [H^+] \cdot [OH^-] = \text{constante}$$

Le respect simultané de ces deux lois nécessitera donc que la concentration d'ions H^+ augmente afin que $[Cl^-] + [OH^-] = [H^+]$. Si l'on rajoute au contraire un cation tel que Na^+ (par ajout de NaOH), la concentration d'ions H^+ diminuera de façon à ce que $[Na^+] + [H^+] = [OH^-]$ tout en respectant $[H^+] \cdot [OH^-] = \text{constante}$. On peut ainsi démontrer que la différence de concentration entre l'ensemble des cations et l'ensemble des anions fortement dissociés d'une solution (exprimée en mEq/l) détermine la force ionique déplaçant l'équilibre de l'eau dans le sens d'une acidité ($[H^+] > [OH^-]$) ou d'une alcalinité ($[H^+] < [OH^-]$). Cette différence de charge, appelée *strong ion difference* (SID), est alcalinisante si elle est positive et acidifiante si elle est négative. La SID du plasma est normalement proche de 39 mEq/l, ce qui signifie qu'elle exerce un pouvoir alcalinisant extrêmement puissant. On peut montrer qu'en l'absence de gaz carbonique (qui exerce, lui, un puissant pouvoir acidifiant), le pH du plasma serait supérieur à 12.

2.2.2.3. Notion de tampon – Equilibre et dissociation

Les tampons sont des molécules capables de limiter les variations de pH induites par une charge acide ou basique. Ces systèmes assurent une régulation rapide du pH sanguin. Leur efficacité est d'autant plus grande que leur concentration est élevée. Il s'agit toujours de la base conjuguée forte d'un acide faible ayant une grande affinité pour les ions H^+ . Un sel d'acide faible ne joue le rôle de tampon que dans une zone de pH limitée où sa base conjuguée est encore liée à des cations qui seront déplacés par les ions H^+ au fur et à mesure que la concentration de ceux-ci croît dans le milieu.

Soit le tampon A avec une constante de dissociation égale à K. On peut écrire, selon la loi de dissociation :

$$pH = pK + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right) \text{ (équation 1)}$$

Le pK reflète donc le pH de semi-dissociation, c'est-à-dire le pH où le tampon est présent en quantité égale sous forme dissociée (A^-) et forme non dissociée (AH). Le pouvoir tampon d'une molécule est donc d'autant meilleur que son pK se trouve proche des valeurs de pH à réguler.

Le pH est égal au cologarithme de la concentration d'ions H^+ libres. Un pH sanguin normal de 7,40 correspond donc à une concentration de seulement 40 nmol/L d'ions H^+ . Un acide est une molécule capable de libérer des ions H^+ tandis qu'une base est une molécule capable d'accepter un ion H^+ . Selon une autre théorie, toute molécule anionique est acide et toute molécule cationique est basique. Un acide fort est complètement dissocié tandis que la dissociation d'un acide faible dépend de son pK. Une molécule tampon est une molécule capable de libérer ou d'accepter des ions H^+ en fonction du pH et qui a donc la propriété de minimiser ces variations de pH induites par une charge acide ou alcaline.

2.2.3. Systèmes de régulation de l'équilibre acide-base

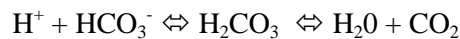
2.2.3.1. Tampons de l'organisme

Parmi les systèmes tampons de l'organisme, on distingue les tampons dits ouverts de ceux dits fermés. Les premiers, représentés par l'unique système bicarbonate/acide carbonique, sont caractérisés par la possibilité d'excréter en dehors de l'organisme l'une ou l'autre forme du couple tampon. Les seconds, représentés par les systèmes tampons dits non bicarbonates, sont caractérisés par l'impossibilité pour le couple tampon de quitter l'organisme, voire même d'en quitter un secteur donné (cas de l'albumine pour le secteur plasmatique, par exemple). Nous allons maintenant analyser plus en détail les différents systèmes tampons de l'organisme.

2.2.3.1.1. Système tampon bicarbonate/acide carbonique

2.2.3.1.1.1. Présentation générale

C'est le seul tampon ouvert de l'organisme. Il est essentiel à l'homéostasie acido-basique. L'équation d'équilibre chimique peut s'écrire de la façon suivante :



La réaction du dioxyde de carbone avec l'eau normalement lente, est considérablement accélérée grâce à une enzyme l'anhydrase carbonique, qui se trouve en grande quantité dans les hématies et dans les cellules tubulaires rénales. L'acide carbonique, H_2CO_3 , n'existe dans les conditions physiologiques sous la forme indiquée qu'en concentration extrêmement faible. Seul 0,3% du dioxyde de carbone se trouve sous forme de CO_2 aqueux (ou CO_2 dissous). Il est donc possible d'ignorer la partie intermédiaire de la réaction portant sur l'acide carbonique et résumer cette réaction aux premier et dernier termes. Par ailleurs, la loi d'Henry permet de connaître la concentration de CO_2 dissous en fonction de la pression partielle en CO_2 selon l'équation suivante :

$$[\text{CO}_2] = 0,03 \times \text{PaCO}_2$$

où 0,03 est le coefficient de solubilité du CO_2 dans le plasma à 37 °C. Selon la loi d'action de masse, la réaction d'équilibre peut donc être écrite de la façon suivante :

$$[\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-] / 0,03 \cdot \text{PaCO}_2 = \text{Ka}$$

où $\text{Ka} = 1/10^{-6.1}$.

Sous forme logarithmique, on obtient l'équation d'Henderson –Hasselbach :

$$\text{pH} = 6,1 + \log ([\text{HCO}_3^-] / [0,03 \cdot \text{PaCO}_2])$$

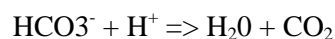
Cette équation représente donc l'équilibre de dissociation du couple tampon bicarbonate/CO₂ dans le sang. Ainsi, pour une PaCO₂ et une concentration donnée en HCO₃⁻, on obtient une valeur de pH obéissant à cette équation. Le calcul montre que si la valeur d' HCO₃⁻ est égale à 24 mmol/l et la PaCO₂ est égale à 40 mmHg, on obtient une valeur de pH proche de 7,40.

Les appareils de gazométrie permettent de mesurer le pH et la PaCO₂ grâce à des électrodes spécifiques. La valeur de la concentration de bicarbonate n'est pas accessible directement à la mesure mais elle est obtenue par calcul à partir de la PaCO₂ et du pH selon l'équation d'Henderson-Hasselbach. Il est en revanche possible de mesurer la concentration de gaz carbonique total (CO₂T) qui correspond à la somme du gaz carbonique dissous, de l'acide carbonique non dissocié (qui est négligeable) et du bicarbonate. La valeur du CO₂T est donc normalement légèrement supérieure à celle du bicarbonate. Lorsqu'un prélèvement de sang artériel est réalisé en vue d'analyser l'équilibre acido-basique, il est conseillé de mesurer en même temps le taux de CO₂T. La comparaison de la concentration de bicarbonates obtenu par le calcul au CO₂T mesuré permet de valider les conditions de prélèvement en s'assurant que les deux valeurs sont peu différentes (la différence doit normalement être inférieure à 2 mmol/l).

2.2.3.1.1.2. Efficacité du système tampon bicarbonate/CO₂

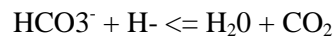
La valeur de 6,10 du pKa du tampon bicarbonate/CO₂ étant relativement éloignée du pH physiologique, on pourrait penser qu'il est peu efficace à minimiser les variations de pH induites par une charge acide ou alcaline. En fait, c'est le caractère ouvert de ce tampon qui lui confère toute son efficacité.

Si l'organisme est soumis à un acide fort, la réaction suivante est déplacée vers la droite et aboutit à la formation de dioxyde de carbone :



Le dioxyde de carbone produit est éliminé par les poumons, reflétant ainsi le caractère ouvert de ce tampon. Cette élimination du dioxyde de carbone produit confère l'efficacité au système bicarbonate/acide carbonique. En effet, si le dioxyde de carbone produit restait dans le compartiment sanguin, la réaction s'arrêterait dès l'équilibre de dissociation atteint. Le maintien de la PaCO₂ à une valeur constante (voire à une valeur plus basse en cas de réponse ventilatoire) permet à la réaction de se poursuivre de la gauche vers la droite et rend le système très efficace malgré une valeur de pK relativement éloignée des zones de pH à réguler.

De même, si l'organisme est soumis à une base forte, la diminution de la concentration ions H^+ aboutira à un déplacement de la réaction vers la gauche jusqu'à ce que l'équilibre de dissociation soit de nouveau satisfait.

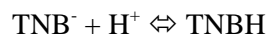


Les bicarbonates en excès pourront être ensuite éliminés par voie rénale, reflétant l'autre aspect du caractère ouvert du système.

2.2.3.1.2. Systèmes tampons non bicarbonates

Il s'agit de couples tampons incapables de quitter l'organisme, ou tout au moins incapables de le faire dans un but de régulation de l'homéostasie acido-basique. Il en existe deux principaux : le système issu du phosphore ($PO_4^{3-}/HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-/H_3PO_4$) et celui issu des protéines (protéinate/protéine non dissociée).

D'une manière générale, l'équation de dissociation des tampons non bicarbonates (TNB) peut s'écrire de la façon suivante :



$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[TNB^-]}{[TNBH]} \right)$$

le caractère fermé se traduit pour chaque tampon concerné par l'équation :

$$[TNB^-] + [TNBH] = \text{constante} = [TNB \text{ tot}]$$

2.2.3.1.2.1. Protéines

Les groupements anioniques des résidus histidine sont les accepteurs d'ions H^+ des protéines. Ce système tampon a une forte capacité de tamponnement des protons. Les modifications de charges induites par les ions H^+ peuvent provoquer des modifications de structure des protéines et par conséquent de fonction, telles qu'une activité enzymatique. L'albumine représente le principal tampon non bicarbonate extracellulaire. Son pK varie en fonction du pH mais on peut considérer qu'elle a globalement un pK proche de 7,00, expliquant ainsi l'efficacité de ce système tampon [8].

L'hémoglobine exerce un pouvoir tampon efficace intra-érythrocytaire. Le pK de l'hémoglobine réduite est plus alcalin que celui de l'oxyhémoglobine. Cette différence de pK permet l'effet Haldane

et participe largement au transport sanguin du dioxyde de carbone (voir, ci-après la partie sur l'interaction entre tampons).

2.2.3.1.2.2. Phosphates

L'acide phosphorique a trois atomes d'hydrogène, il existe donc trois formes ioniques des ions phosphates. Seul le couple $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ a un pK proche du pH sanguin et joue donc un rôle dans l'équilibre acido-basique de l'organisme. Ce tampon est essentiellement situé dans le compartiment intracellulaire et il participe ainsi à la neutralisation de la charge acide cytosolique.

2.2.3.1.2.3. Tampon osseux

Ces tampons interviennent sur la régulation du pH sanguin, mais de façon lente car ce sont des molécules difficilement échangeables. Ils sont représentés essentiellement par les phosphates et les carbonates de calcium. Ce système peut neutraliser jusqu'à 35 moles de protons. Le métabolisme phosphocalcique est donc lié indirectement à l'homéostasie acido-basique.

2.2.3.1.3. Contribution de chaque tampon au sein de l'organisme

Le pouvoir tampon du système ouvert $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ pour une PaCO_2 fixée par la ventilation alvéolaire est directement fonction de la concentration de bicarbonates et est égal à 2,3 fois la concentration plasmatique de bicarbonates (le pouvoir tampon s'exprime en mmol/UpH et correspond à la quantité millimolaire d'acide fort ou de base forte qu'il faut rajouter pour faire varier le pH de la solution tamponnée de 1 unité). Le pouvoir tampon de ce système ouvert est dit extrinsèque. Le système tampon bicarbonate/ CO_2 est distribué en majorité dans le milieu extracellulaire alors que les concentrations d'ions HCO_3^- sont plus faibles dans le milieu intracellulaire. Cependant, son rôle y reste important car le pH intracellulaire est plus bas (proche de 7 en moyenne) et, donc, plus proche du pK du système bicarbonate. Le dioxyde de carbone diffuse rapidement et librement à l'intérieur des cellules. Les systèmes de transport transmembranaire de bicarbonate permettent un échange avec le milieu extracellulaire. Par conséquent, il existe une relation étroite entre les systèmes bicarbonates extracellulaires et intracellulaires.

Les tampons non bicarbonates ont un rôle plus important dans le milieu intracellulaire qu'extracellulaire. Le pouvoir tampon conféré par les tampons fermés reflète le pouvoir tampon intrinsèque d'un système. L'albumine représente le principal système tampon fermé plasmatique. Le couple $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ joue un rôle plus modeste dans le secteur extra-cellulaire

2.2.3.1.4. Interactions entre tampons

La présence simultanée dans le sang de différents systèmes tampons, dont le système ouvert bicarbonate/CO₂, confère une extrême complexité au système. Pour illustrer ce propos, important pour la suite de l'exposé, nous allons présenter quelques exemples d'interactions entre ces systèmes.

2.2.3.1.4.1. Hypercapnie aigue

Une élévation brutale de la PaCO₂ induira une élévation immédiate de la concentration de bicarbonate seulement s'il existe des tampons non bicarbonates dans le milieu, et ce de façon proportionnelle à leur concentration. Il se produit en effet une série de réactions en chaîne (qui sont en réalité immédiates et quasi simultanées) que l'on peut résumer ainsi :

- Production d'ions H⁺ par l'hydratation du CO₂ (CO₂ + H₂O → H⁺ + HCO₃⁻). L'augmentation d'HCO₃⁻ qui en résulte initialement est minime (quelques μmol/l)
- Déplacement de l'équation d'équilibre des tampons non bicarbonates en vue du tamponnement des ions H⁺ produits (TNB⁻ + H⁺ → TNBH)
- Cette diminution de la concentration des ions H⁺ due au tamponnement des tampons non bicarbonates déplace de nouveau sur la droite la première réaction (CO₂ + H₂O → H⁺ + HCO₃⁻), aboutissant à une augmentation de la concentration d'HCO₃⁻ (cette fois de l'ordre du millimolaire)
- Cette nouvelle libération d'ions H⁺ déplace encore l'équation des tampons non bicarbonates, etc., jusqu'à ce que l'équilibre satisfaisant le respect à la fois de l'équation d'Henderson-Hasselbach et de l'équation de dissociation des tampons non bicarbonates soit atteint.

In fine, tout se passe comme si les TNB transformés en TNBH étaient remplacés par des ions HCO₃⁻. Ainsi, l'augmentation immédiate de la concentration plasmatique de bicarbonates suivant une élévation brutale de la PaCO₂ traduit l'interaction entre le système tampon bicarbonate/CO₂ et les tampons non bicarbonates. En l'absence de tampons non bicarbonates, l'élévation de bicarbonate résultant d'une élévation de la PaCO₂ serait négligeable. En présence de tampons non bicarbonates, l'élévation de bicarbonates est proportionnelle à leur concentration.

2.2.3.1.4.2. Production de CO₂ induite par une charge en bicarbonate de sodium

Une injection intraveineuse de bicarbonate de sodium induit une élévation immédiate de la production de dioxyde de carbone parce qu'il existe des tampons non bicarbonates dans le sang. Cette augmentation de la production de dioxyde de carbone est corrélée à la concentration des tampons non

bicarbonates sanguins. Il se produit en effet, là aussi, une série de réactions en chaîne que l'on peut résumer ainsi :

- Tamponnement des ions H^+ ($HCO_3^- + H^+ \Rightarrow CO_2 + H_2O$). Cette réaction initiale aboutit à une production de dioxyde de carbone qui est négligeable
- Déplacement de l'équation d'équilibre des tampons non bicarbonates permettant de minimiser l'élévation induite de pH ($TNBH \Rightarrow TNB^- + H^+$)
- Cette augmentation de la concentration des ions H^+ « pousse » encore sur la droite la première réaction ($HCO_3^- + H^+ \Rightarrow CO_2 + H_2O$), aboutissant à une importante production de dioxyde de carbone. Tout se passe comme si l'augmentation de concentration des TNB^- était égale à la transformation des HCO_3^- en CO_2
- Cette nouvelle diminution d'ions H^+ déplace encore l'équation des tampons non bicarbonates, etc., jusqu'à l'équilibre satisfaisant le respect à la fois de l'équation d'Henderson-Hasselbach et de l'équation de dissociation des tampons non bicarbonates soit atteint.

Ainsi, l'augmentation immédiate de la production de dioxyde de carbone suivant une charge en bicarbonates traduit l'interaction entre le système tampon bicarbonate/ CO_2 et les tampons non bicarbonates. En l'absence de tampons non bicarbonates, la production induite de dioxyde de carbone par une charge en bicarbonate est négligeable. On peut même montrer in vitro, qu'en l'absence totale de tampons non bicarbonates, une charge en bicarbonate s'accompagne paradoxalement diminution de la PCO_2 , car la baisse de la concentration d'ions H^+ qui en résulte est proportionnellement supérieure à l'augmentation de la concentration de bicarbonates. Au contraire, en présence de tampons non bicarbonates, la libération de dioxyde de carbone issue d'une charge en bicarbonates est importante et proportionnelle à leur concentration.

2.2.3.1.4.3. Transport sanguin du CO_2 : effet Haldane

Le pK de l'hémoglobine réduite est de 7,80 et celui de l'oxyhémoglobine est de 6,60. Ainsi lorsque l'hémoglobine passe d'un état oxygéné à un état réduit au niveau des tissus, son pK augmente brutalement, ce qui augmente considérablement son affinité pour les protons et permet le transport du dioxyde de carbone produit sous forme de bicarbonate. Au contraire, lorsque l'hémoglobine fixe les molécules d'oxygène au niveau pulmonaire, son pK s'abaisse, induisant une libération de protons qui vont réagir avec le bicarbonate pour former du dioxyde de carbone qui est éliminé au niveau pulmonaire.

En conclusion, parmi les différents systèmes tampons de l'organisme, on distingue le système bicarbonate/acide carbonique qui est un système ouvert, des tampons non bicarbonates qui sont tous des systèmes fermés. Le caractère ouvert sur l'extérieur via les poumons pour le dioxyde de carbone et les reins pour le bicarbonate donne au système bicarbonate/acide carbonique un rôle primordial malgré son pK de 6,10. Parmi les systèmes non bicarbonates, l'albumine est le tampon principal au niveau plasmatique, tandis que l'hémoglobine joue un rôle important au sein du globule rouge. La coexistence de différents systèmes tampons au sein du seul secteur sanguin implique des interactions entre le système bicarbonate et les systèmes fermés générant des variations de la concentration de bicarbonates liées à des modifications de l'état de dissociation des tampons non bicarbonates.

2.2.3.2. Systèmes de transport ionique : régulation du pH intracellulaire

Plusieurs protéines de surface assurent le transfert transmembranaire de protons ou d' HCO_3^- . Ces systèmes sont communs à de nombreuses cellules et sont impliqués dans la régulation du pH intracellulaire.

2.2.3.2.1. Echangeur Na^+/H^+

Il s'agit d'un système très efficace qui utilise comme énergie de transfert le gradient de Na^+ entre les milieux extracellulaire et intracellulaire pour expulser un H^+ . Son activation entraîne une alcalinisation du milieu intracellulaire et une entrée de Na^+ , cette dernière s'accompagnant d'une entrée d'eau obligatoire et donc d'un gonflement cellulaire. L'échangeur Na^+/H^+ est inhibé sélectivement par l'amiloride. Son activation peut résulter d'une baisse du pH intracellulaire, mais aussi d'un choc hypertonique ou de l'action de certaines hormones anabolisantes telles que l'insuline, le cortisol ou l'hormone de croissance. La sensibilité de l'échangeur à une baisse du pH intracellulaire est variable d'un type cellulaire à l'autre.

2.2.3.2.2. Transport d' HCO_3^-

Ces systèmes sont inhibés par les stilbènes. Ils sont activés par des variations du pH intracellulaire mais aussi par certaines hormones. Il s'agit de l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ dont l'activation acidifie le milieu intracellulaire (sortie d'un HCO_3^- contre l'entrée d'un ion Cl^-), de l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^- - \text{Na}^+$ dépendant dont l'activation alcalinise le milieu intracellulaire (entrée d'un HCO_3^- contre la sortie de 1 ion Cl^-) et, enfin du cotransport électrogénique $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ dont l'activation fait entrer du HCO_3^- et du Na^+ .

2.2.3.3. Rôle de la ventilation

La ventilation alvéolaire joue un rôle capital dans la régulation acido-basique à court et moyen termes. Elle permet en effet de réguler l'élimination du dioxyde de carbone qui représente la partie acide du seul tampon ouvert de l'organisme. Physiologiquement elle intervient en cas de variation de la production tissulaire de dioxyde de carbone et d'acides fixes. En pathologie il s'agit du système de réponse immédiatement mis en jeu dans les troubles acido-basiques métaboliques. Ce type de réponse intervient par l'intermédiaire de chémorécepteurs centraux et périphériques sensibles aux variations de pH.

2.2.3.3.1. Chémorécepteurs

Les chémorécepteurs centraux sont situés sur la surface ventrale du bulbe et baignent dans le liquide céphalorachidien. Ce liquide est séparé du sang par la barrière hémato-encéphalique qui est une barrière peu perméable aux ions H^+ et HCO_3^- mais très perméable au dioxyde de carbone. Celui-ci, après diffusion dans le liquide céphalorachidien, va générer des ions H^+ qui vont stimuler les chémorécepteurs. Il est à noter que le liquide céphalorachidien étant très pauvre en protéines, toute variation de la PCO_2 locale a une répercussion importante sur son pH puisqu'il ne contient que très peu de tampons non bicarbonates. La PCO_2 du sang contrôle donc la ventilation par son effet sur le pH du liquide céphalorachidien.

Les chémorécepteurs périphériques sont situés au niveau du glomus carotidien et de la crosse aortique et sont directement sensibles aux variations de pH sanguin.

2.2.3.3.2. Variations physiologiques de la production de CO_2

Le but, dans ce cas, est de tenter de préserver une PCO_2 constante et donc un pH plasmatique constant. La production primitive de dioxyde de carbone dépend essentiellement du type de nutriment oxydé (glucides, lipides ou protides) et des variations du métabolisme énergétique cellulaire (effort, fièvre...).

La réponse ventilatoire à la production de dioxyde de carbone a pu être appréciée en faisant inhaler des mélanges de dioxyde de carbone à des volontaires sains. Il apparaît que toute variation de 1 mmHg de la $PaCO_2$ entraîne une variation dans le même sens de 2,4 l/min de la ventilation alvéolaire.

Ce sont surtout les chémorécepteurs centraux qui sont sollicités à court terme. Cependant, si la situation se prolonge au-delà de quelques heures, les plexus choroïdes peuvent normaliser le pH du liquide céphalorachidien et la variation du pH sanguin agira alors directement sur les chémorécepteurs périphériques.

2.2.3.3.3. Variations de la production tissulaire d'acides fixes et acidose métabolique

Le but est cette fois d'adapter l'excrétion de dioxyde de carbone pour limiter les variations de pH sanguin. En cas de charges en acide fixe, la diminution du pH sanguin va entraîner une augmentation de la ventilation alvéolaire dont le but est de diminuer la PaCO_2 , pour limiter la variation de pH. La réponse est exclusivement due aux chémorécepteurs périphériques. Cette réponse se met en place rapidement mais atteint son maximum en 12 à 24 heures.

2.2.3.4. Rôles du rein et du foie

Les rôles respectifs du rein et du foie ne seront pas détaillés dans ce manuscrit.

2.2.3.4.1.1. Rôle du rein

Le rein joue un rôle important dans la régulation de l'équilibre acido-basique en agissant sur la concentration plasmatique de bicarbonates. Il permet, d'une part, de réabsorber les HCO_3^- plasmatiques filtrés au niveau du glomérule (4 000 mmol/24 h) et, d'autre part de reconstituer le pool d' HCO_3^- consommé par l'organisme pour tamponner les acides fixes non métabolisables (de 60 à 80 mmol/24h). La reconstitution des HCO_3^- nécessite la sécrétion d'ions H^+ dans la lumière qui s'effectue par deux mécanismes : la formation de l'acidité titrable et la sécrétion d'ions NH_4^+ .

2.2.3.4.1.2. Rôle du foie

Le rôle du foie dans la régulation métabolique de l'équilibre acide-base reste actuellement discuté. On pourra citer un rôle de détoxification du NH_4^+ et dans le métabolisme de l'acide lactique.

2.2.4. Modèle de Stewart

L'approche des déséquilibres acido-basiques métaboliques selon le modèle de Stewart a été décrite il y a une vingtaine d'années mais elle reste pourtant relativement méconnue, parfois même combattue. Selon cette approche, la variation de la concentration de bicarbonate plasmatique ne peut pas être la cause d'un trouble métabolique acido-basique, elle n'en est que la conséquence. Le pH et les bicarbonates deviennent des variables résultant de trois autres variables indépendantes que sont la PaCO_2 , la concentration totale en acides faibles et la différence de charge (SID), seuls facteurs capables d'affecter l'équilibre acido-basique sanguin. Le modèle de Stewart est fondé sur le respect simultané de trois lois physico-chimiques élémentaires que sont la dissociation électrochimique, l'électroneutralité des solutions et la conservation des masses.

2.2.4.1. Approche théorique

2.2.4.1.1. Solution ne contenant que des ions forts

Imaginons une solution aqueuse contenant un mélange de soude NaOH et d'acide chlorhydrique HCl. À l'équilibre, il faut que les lois d'électro-neutralité et de dissociation aqueuse soient satisfaites, ce qui peut simplement s'écrire :

$$[\text{Na}^+] + [\text{H}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{OH}^-] \Leftrightarrow [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] = [\text{OH}^-] - [\text{H}^+]$$

et

$$[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = 10^{-14}$$

et

$$[\text{A}^-] + [\text{AH}] = \text{Atot}$$

Dans cette solution, $[\text{Na}^+]$ et $[\text{Cl}^-]$ sont les variables indépendantes ($[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ représentent la SID de la solution), tandis que $[\text{H}^+]$ (le pH) et $[\text{OH}^-]$ sont les variables dépendantes. Une modification de la concentration Na^+ n'aura pas d'effet sur la concentration Cl^- (et vice-versa) mais induira une modification du pH. Plus simplement, la SID est la variable indépendante, pH et $[\text{OH}^-]$ sont les variables dépendantes.

2.2.4.1.2. Solution contenant des ions forts et un acide faible

Si, dans la solution précédente, on ajoute une quantité Atot d'un acide faible AH de pK 7,5 par exemple, il se dissociera plus ou moins selon le pH initial de la solution en A^- et H^+ . À l'équilibre, il faudra que les lois d'électroneutralité, de dissociation électrochimique, de conservation des masses soient toutes satisfaites. Dans cette solution, la SID et la concentration Atot de l'acide faible sont les variables indépendantes, tandis que les variables dépendantes sont le pH, $[\text{OH}^-]$, $[\text{A}^-]$ et $[\text{AH}]$. Une modification de l'une des variables indépendantes induira obligatoirement une modification de toutes les variables dépendantes (y compris le pH).

2.2.4.1.3. Solution contenant des ions forts, un acide faible et soumise à une PCO_2 constante

Si l'on fait buller en permanence un gaz contenant 5 % de dioxyde de carbone dans la solution précédente, on impose à cette solution une PCO_2 égale à 5 % de 760 mmHg, soit environ 40 mmHg. En présence d'anhydrase carbonique (qui accélère la réaction), le dioxyde de carbone réagit avec l'eau

pour faire du bicarbonate et des ions H^+ selon la loi de dissociation qui obéit à l'équation d'Henderson-Hasselbalch (on néglige les carbonates dont la concentration est négligeable pour un $pH < 8$). À l'équilibre, il faudra là encore que toutes les lois physico-chimiques soient satisfaites. Dans cette solution, proche de la composition du plasma, la SID, la concentration d'Atot, la PCO_2 sont les variables indépendantes, tandis que les variables dépendantes sont le pH, $[OH^-]$, $[A^-]$, $[AH]$ et $[HCO_3^-]$. Une modification de l'une des variables indépendantes induira obligatoirement une modification de toutes les variables dépendantes (y compris le pH et les bicarbonates).

2.2.4.2. Modèle de Stewart appliqué au plasma – Comparaison avec l'approche traditionnelle

Le pH plasmatique artériel, selon l'approche Stewart, dépend donc de trois variables dépendantes qui sont la SID, la concentration totale d'acides faibles (Atot) représentée principalement par l'albumine et le phosphore et enfin, la $PaCO_2$. Seule la modification de la SID ou des Atot est capable d'affecter l'équilibre acide-base sanguin métabolique. Une variation de la SID peut résulter d'une dyschlorémie, d'une dysnatrémie ou de la présence d'acides organiques en quantité anormale (lactate, corps cétoniques...). Une diminution de Atot (hypoalbuminémie principalement) sera, elle, responsable d'une alcalose du fait d'une moindre charge en acides faibles, tandis que leur élévation (hyperphosphorémie ou hyper albuminémie) entraînera une acidose métabolique. Ainsi, selon l'approche de Stewart, la variation de la concentration des bicarbonates au cours des désordres acido-basiques métaboliques n'est que la résultante de la modification d'une (des) variable(s) indépendante(s). Une élévation de la SID, par exemple, devra s'accompagner d'une élévation des bicarbonates plasmatiques du fait de la présence de dioxyde de carbone afin de respecter à la fois l'équation d'Henderson-Hasselbalch et l'électroneutralité plasmatique.

Au contraire, l'approche traditionnelle considère la variation du taux de bicarbonates comme la cause de la variation du pH plasmatique. Au cours de l'alcalose métabolique hypochlorémique, par exemple, c'est l'élévation des bicarbonates plasmatiques qui est considérée comme étant responsable de l'augmentation du pH, l'hypochlorémie n'étant qu'un signe d'accompagnement. Selon l'approche de Stewart, c'est l'élévation de la SID secondaire à l'hypochlorémie qui est considérée comme responsable de l'alcalose et c'est l'augmentation des bicarbonates qui est le signe d'accompagnement obligatoire.

2.2.5. Impact de l'acidose sur la fonction myocardique

2.2.5.1. Altération de la fonction myocardique

Il est bien connu aujourd'hui que l'acidose entraîne un effet inotrope négatif par une altération de l'activité électrique membranaire, une modification des pompes et des canaux qui régulent le calcium intracellulaire ainsi que d'autres ions, et modifie la sensibilité des myofilaments au calcium (130-137).

2.2.5.2. Mécanistique

2.2.5.2.1. Modification des mouvements ioniques

L'acidose entraîne des effets complexes au niveau myocardique :

- On observe durant l'acidose une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium en diastole, sans variation des courants de calcium de type L (133, 138)
- On observe également une diminution du recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique médié par $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$ et le phospholamban (139, 140).
- L'acidose induit une diminution du *calcium induced calcium release* qui est compensée par une augmentation de la concentration en calcium dans le réticulum sarcoplasmique secondaire à une augmentation de la concentration intracytoplasmique de calcium (133).
- De plus, la concentration intracellulaire de sodium est augmentée par l'activation de l'échangeur Na^+/H^+ (141) et par inhibition de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (136).
- Enfin, une activation de la protéine kinase II calcium/calmoduline dépendante compense l'effet inhibiteur direct de l'acidose sur l'entrée de calcium dans le réticulum sarcoplasmique (141).

Le résultat final de ces mécanismes est une augmentation transitoire de la concentration de calcium, qui contraste avec la diminution de la contraction. D'autres mécanismes, et probablement la diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium, expliquent la dysfonction contractile au cours des acidoses (133).

2.2.5.2.2. Diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium

Un des principaux effets de l'acidose est la diminution de la sensibilité de la Troponine I au calcium (132, 133). L'acidose inhibe la réactivité myofibrillaire au calcium en diminuant la sensibilité des protéines contractiles au calcium, probablement par une diminution de la liaison du calcium à la

troponine C, et en diminuant la force maximale, éventuellement par une action directe sur les ponts transverses (135).

2.2.5.3. Réponse à la stimulation adrénergique

Dans le contexte clinique de l'acidose, le système sympathique représente un mécanisme adaptatif important afin de maintenir le débit cardiaque et beaucoup de patients présentant une acidose (que ce soit en réanimation ou au bloc opératoire) reçoivent des catécholamines qui stimulent les récepteurs adrénergiques.

La réponse inotrope à la stimulation β -adrénergique est altérée en cas d'acidose métabolique en rapport avec une production anormale d'AMPC probablement due à une diminution de l'activité de l'adénylate cyclase (132, 142-145).

Cependant deux éléments doivent être pris en compte :

- Tout d'abord la profondeur de l'acidose est très variable suivant les études. Beaucoup de travaux ayant retrouvé une baisse de la réponse inotrope à la stimulation β -adrénergique en cas d'acidose ont utilisé des pH de l'ordre de 7,00, qui peuvent être considérées comme peu cliniquement relevant, car très bas. A contrario, une étude récente publiée en 2011 par Schotola et al. a montré qu'une acidose métabolique modérée (pH=7,20) n'avait pas d'influence sur la contractilité cardiaque ni sur la réponse à l'isoproterenol sur des muscles isolés sains de cœur de moutons (146).
- Il est important de noter que la majorité des études ont été réalisées sur des cœurs sains. Un travail récent (2012) publié également par Schotola et al. met en évidence qu'une acidose métabolique modérée (pH=7,20) sur des muscles myocardiques humains très défaillants entraîne une diminution de l'inotropisme cardiaque ainsi qu'une altération majeure de la réponse aux agents β -adrénergiques (147).

Les conséquences de l'acidose respiratoire sur la réponse inotrope et lusitrope à la stimulation α ou β -adrénergique n'ont pas encore été explorées.

2.2.6. Acidose : ami ou ennemi ?

L'impact pronostique d'un pH bas dépend clairement plus de la cause du trouble que de la profondeur de l'acidose. Dans une étude rétrospective, Gunnerson et al. (148) ont montré que chez les patients de réanimation, la mortalité hospitalière était plus élevée dans l'acidose par hyperlactatémie que dans celle due à d'autres anions forts ou à une hyperchlorémie. L'hyperphosphorémie et l'hyperlactatémie étaient des paramètres indépendants de mauvais pronostic alors que le pH ne l'était

pas. Ces données montrent clairement qu'alcaliniser un patient pour seulement normaliser son pH bas, quel que soit le contexte n'a pas de sens.

2.2.6.1. L'acidose : ennemi

L'acidose métabolique aigüe a été rendue responsable de nombreux effets délétères. Les altérations cardiovasculaires sont les plus importantes et la dépression myocardique (cf supra) est la plus décrite. D'autres travaux rapportent une augmentation des troubles du rythme, un effet vasodilatateur contrebalancé par une stimulation du système sympathique, et une diminution de la réponse aux catécholamines (149, 150). Au cours du choc hémorragique par exemple, l'acidose métabolique est classiquement considérée comme un trouble aggravant le choc et les anomalies de coagulation (« triade létale »). Cependant, l'alcalinisation par du bicarbonate de sodium ne permet pas de rétablir une coagulation normale (151).

Les conséquences de l'acidose respiratoire aigüe restent débattues (152-154). Jaber et al. (153) sur un modèle de cochons, ont montré que l'hypercapnie diminuait la contractilité diaphragmatique de façon prolongée avec un retard dans la récupération de contractilité. Chez des rats ventilés avec une acidose hypercapnique, Caples et al. (152) ont montré que l'administration de bicarbonate de sodium diminuait les lésions pulmonaires. Les acidoses chroniques (métaboliques ou respiratoires) peuvent induire des anomalies hormonales, une ostéodystrophie avec hypocalcémie ionisée, ou une fatigue musculaire.

2.2.6.2. L'acidose : ami

L'acidose freine la glycolyse en inhibant la phosphofructokinase (PFK). Elle est aussi responsable d'une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, facilitant le relargage d'oxygène à partir de l'hémoglobine pour les tissus. Il est licite de voir une finalité adaptative à ces modifications destinées à faciliter le fonctionnement cellulaire en situation de faillite énergétique. Ainsi, l'acidose facilite le transport d'oxygène aux cellules hypoxiques, en freinant la glycolyse, elle permet de lutter contre l'épuisement prématuré des réserves énergétiques.

Les effets bénéfiques de l'acidose en condition d'hypoxie ou d'ischémie/reperfusion sont très largement rapportés dans la littérature sur divers modèles expérimentaux. Sur des modèles d'ischémie/reperfusion, l'application d'un milieu acide lors de la reperfusion améliore la reprise de la fonction myocardique, de la fonction endothéliale et de la fonction cérébrale (155-158). Dans les mêmes conditions, l'acidose protège les cellules de la mort cellulaire et de l'apoptose qu'il s'agisse de cellules myocardiques, d'hépatocytes ou de neurones (155-157). Le mécanisme le plus vraisemblable de ces effets protecteurs serait l'acidification intracellulaire qui déclencherait un processus de

préconditionnement (156) ou de post-conditionnement (155). D'autres auteurs ont au contraire retrouvé des effets pro-apoptotiques sur des myocytes ex vivo, mais en dehors de situation d'hypoxie (159). Enfin, sur un modèle d'ischémie-reperfusion myocardique de lapins, le preconditionnement par acidose hypercapnique a entraîné une diminution de la taille de l'infarctus (154).

3. Optimisation hémodynamique

3.1. Généralités

Le concept d'optimisation hémodynamique, apparu dans les années 1980, vise à s'adapter à la demande accrue en oxygène des tissus durant période péri-opératoire. Cette stratégie permet de diminuer l'incidence de nombreuses complications liées à la dette tissulaire en oxygène, responsables d'une importante surmortalité postopératoire. Plusieurs méta-analyses ont montré l'impact positif en termes de morbidité et de mortalité péri-opératoire de ce type d'approche.

Shoemaker publie en 2002 une méta-analyse de 21 études menées entre 1985 et 2000, en les classant d'après la mortalité des groupes contrôles, le délai d'application du protocole, et les objectifs thérapeutiques (160). De cette étude ressort une baisse de mortalité significative seulement pour les patients à haut risque bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique précoce avec objectifs supra-normaux, avant même l'apparition de toute défaillance d'organes. Plus récemment, en 2009, Brienza et al. analysent 20 études sur 4220 patients au total, et concluent à une diminution significative de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire et du recours à une technique de suppléance rénale, plus évidente là encore chez les patients à haut risque (161). Poursuivant leurs travaux, la même équipe publie ensuite une méta-analyse de 16 études randomisées qui démontre une meilleure préservation de la perfusion splanchnique per-opératoire en chirurgie lourde, avec un taux de complications gastro-intestinales majeures ou mineures largement plus faible chez les patients ayant bénéficié de l'optimisation (162). En 2011, les mêmes auteurs étudient cette fois l'effet de ces protocoles sur le taux d'infections postopératoires (163). Ils réalisent une méta-analyse sur 26 études randomisées regroupant 4188 patients et concluent que l'optimisation péri-opératoire protège des complications infectieuses, qu'elles soient d'origine urinaire, pulmonaire ou du site d'intervention. On notera l'emploi de la formule « Earlier is better » dans le titre de la publication, rappelant encore que la précocité de cette prise en charge est garante du succès de celle-ci. La même année, Hamilton et al. regroupent 29 études menées les vingt dernières années sur 4805 patients et constatent d'importantes diminutions de mortalité et de morbidité postopératoires, et ce quel que soit le type de risque lié au patient (164). Enfin, toujours en 2011, Gurgel et al. publient une méta-analyse sur 32 études et 5056 patients de chirurgie à haut risque qui montre là aussi une nette diminution de la morbi-mortalité postopératoire (165). L'intérêt de ce travail réside dans l'analyse de sous-groupes d'études homogènes formés à partir des taux de mortalité des groupes contrôles. Il ressortait alors que seuls les patients les

plus graves (mortalité prédite >20%) bénéficiaient de ce type de prise en charge. De plus, on remarque que ce sous-groupe contient la plupart des études princeps, menées à une époque où la mortalité péri-opératoire était plus élevée. Dans un éditorial récent, Boyd avance également l'hypothèse d'un « effet de mode », en soulevant le fait que la diminution du bénéfice apparent en survie était imputable à une modification progressive du design des études, désormais plus préoccupées par la diminution des durées de séjour (et des coûts relatifs) et la réhabilitation précoce (166). D'autre part, en classant les études cette fois-ci par type de monitoring utilisé, les auteurs rapportent que seule une optimisation basée sur la mesure du débit cardiaque reste efficace, puisque les études utilisant des protocoles basés sur la ScvO₂, la SvO₂ ou le lactate n'étaient pas à l'origine d'une meilleure survie.

Ce niveau de preuve élevé a récemment conduit la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et le NICE à officiellement recommander cette pratique (167). Malgré une idée générale commune, on s'aperçoit que les études validant ce concept d'optimisation hémodynamique sont très différentes en termes d'objectifs thérapeutiques, de patients traités, de période péri-opératoire concernée et de type de monitoring utilisé.

3.2. L'émergence du concept

Une des premières études évaluant le bénéfice de l'optimisation hémodynamique peropératoire est à mettre au crédit de Schultz et al., qui publie dès 1985 un essai randomisé contrôlé sur 70 patients opérés de fractures de hanche (168). Le groupe protocole bénéficiant d'un monitoring par cathéter artériel pulmonaire et d'objectifs thérapeutiques normaux. Cette étude montrera une nette diminution de mortalité (2,9% vs 29% dans le groupe contrôle). On notera cependant que l'intérêt principal du cathéter de Swan-Ganz identifié par les auteurs était de décider du meilleur moment pour réaliser la chirurgie, et de guider des interventions thérapeutiques pendant la phase préopératoire.

A partir de ces conclusions, WC Shoemaker et son équipe, en monitoring les paramètres hémodynamiques reflétant la qualité de l'oxygénation tissulaire sur une cohorte de 220 patients bénéficiant d'une chirurgie « à haut risque » (169), ont montré que le groupe des patients « survivants » présente pendant les 24 premières heures des valeurs d'index cardiaque, de transport artériel en O₂ et de consommation d'O₂ supérieures à des valeurs dites normales puisque retrouvées classiquement chez des sujets sains. Dans une étude suivante (170), WC Shoemaker s'attache à démontrer que les complications viscérales postopératoires sont en grande partie à imputer à un déficit tissulaire en O₂. Ce dernier fut calculé en mesurant la VO₂ pré et postopératoire chez 98 patients, pour ensuite la comparer à une VO₂ théorique calculée. Il apparaît d'une part que tous les patients présentaient une dette d'oxygénation tissulaire qui persistait durant la période postopératoire, mais

surtout que celle-ci était significativement plus importante et plus prolongée chez les patients décédés par rapport aux survivants.

L'hypothèse était que les patients non survivants étaient incapables, en raison de leurs faibles réserves physiologiques, de faire face à la demande métabolique de la période péri opératoire. Cette incapacité à mettre en place des mécanismes de défense adaptatifs est à l'origine d'une dette en oxygène dès la période préopératoire, amplifiée ultérieurement par l'acte chirurgical, responsable du développement des défaillances d'organes, voire du décès (3, 170, 171). Cette hypothèse a été confirmée dans un essai prospectif randomisé. Dans une nouvelle étude (3) les patients étaient randomisés en trois groupes : un groupe PA-protocol monitoré par cathétérisme artériel pulmonaire et bénéficiant d'objectifs thérapeutiques supranormaux définis d'après les études précédentes ($IC > 4.5$ l/min/m², $TaO_2 > 600$ mL/min et $VO_2 > 170$ mL/min/m²) que les auteurs comparaient à deux groupes témoins PA-control (objectifs classiques, utilisation d'un cathéter artériel pulmonaire) et CVP-control (objectifs classiques via un monitoring de la pression veineuse centrale). Les résultats de cette étude apparaissent spectaculairement significatifs puisque la mortalité du groupe PA-protocol était réduite à 4% *versus* 33% et 23% respectivement. Il apparaît donc que certains patients sont incapables d'adapter leur statut hémodynamique au stress postopératoire d'une chirurgie lourde et qu'ainsi il convient de traiter ceux-ci avec des objectifs supranormaux.

3.3. Les objectifs thérapeutiques

Plus de 34 essais randomisés ont été publiés avec environ 5200 patients inclus. Leurs protocoles diffèrent considérablement. Le tableau 1 énumère les principales études randomisées sur le sujet. Trois grands groupes d'objectifs peuvent être distingués: la maximalisation du transport en oxygène, la maximisation du volume d'éjection systolique et les cibles d'extraction d'oxygène.

3.3.1. Valeurs supra normales de TaO_2

Dans la méta-analyse d'Hamilton et al. 9 études utilisaient comme objectif thérapeutique un transport en oxygène indexé supérieur à 600 ml/min/m² (164). Chacun de ces travaux ont mis en évidence une diminution de la mortalité et/ou de la morbidité dans le groupe optimisé. Cependant, la moitié des survivants dans la population de l'étude de Shoemaker n'a pas atteint les valeurs supranormales (3). Il n'est pas clair si ces patients n'atteignaient pas ces objectifs car « ils n'en avaient pas besoin » ou si il s'agissait d'une impossibilité d'augmenter leur performance cardiaque. Il faut noter qu'il peut y avoir certaines limites à utiliser des objectifs prédéfinis supranormaux (et fixes) chez tous les patients et dans toutes les conditions. Dans une étude réalisée par Lobo et al. (172) un pourcentage important de patients du groupe optimisé (58%) étaient incapables d'atteindre les objectifs prédéfinis

bien qu'ils aient reçu des doses plus élevées de dobutamine ($19 \pm 12 \mu\text{g/kg/min}$ vs $9,6 \pm 5,2 \mu\text{g/kg/min}$) et de remplissage vasculaire (6,5 vs 4 litres). La mortalité des patients qui n'ont pas réussi à atteindre les objectifs prédéfinis malgré le traitement était plus élevée que celle des patients dans le groupe contrôle qui ont réussi à atteindre la TaO_2 prédéfinie. Les valeurs de consommation et d'extraction en oxygène étaient plus élevées dans le groupe optimisé par rapport au groupe contrôle pouvant suggérer des impacts possiblement négatifs des thérapeutiques. Dans une étude réalisée par Pearse et al. (173), 21% des patients du groupe optimisé n'ont pas atteint les objectifs prédéfinis ($\text{TaO}_2 > 600 \text{ ml/min/m}^2$). Ces patients présentaient une augmentation de la morbidité cardiaque (six d'entre eux ont présenté une tachycardie sévère et un patient a développé un infarctus du myocarde). Ces éléments mettent l'accent sur les risques éventuels d'un soutien inotrope délibéré.

3.3.2. Oxygénation tissulaire

3.3.2.1. Saturation veineuse en oxygène

Donati et al. (174) ont publié un protocole basé sur l'utilisation d'un marqueur de substitution de l'adéquation du transport en oxygène : l'extraction de l'oxygène (EO_2). Ils fixent la valeur limite pour l' EO_2 à 27%, ce qui équivaut à une saturation veineuse centrale en oxygène à 72-73 % dans des conditions normales d'oxygénation. Cette valeur est cohérente avec les valeurs proposées par d'autres auteurs pour la période postopératoire (173) et pour le traitement du sepsis (175). Kapoor et al. (176) ont utilisé chez les patients de chirurgie cardiaque, un objectif de $\text{ScvO}_2 > 70\%$ dans les 8 premières heures postopératoires (après avoir préalablement optimisé la volémie des patients). Les thérapeutiques utilisées étaient la transfusion de concentrés globulaires (Hématocrite cible $> 30\%$) et une perfusion de dobutamine.

Pölönen et al. (177) ont optimisé des patients de chirurgie cardiaque pendant 8 heures après leur admission en réanimation. Les objectifs étaient l'obtention d'une $\text{SvO}_2 > 70\%$ et une lactatémie $< 2 \text{ mmol/l}$. L'administration de dobutamine était proposée après avoir optimisé l'hémoglobininémie et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (12-18 mmHg). L'utilisation des indices d'extraction d'oxygène sont une étape logique pour évaluer l'effet d'une amélioration des paramètres hémodynamiques systémiques. Leur utilisation dans le cadre de l'optimisation périopératoire a été proposée par de nombreux auteurs (173), mais certaines controverses doivent être mentionnées. Tout d'abord, il existe une grande différence entre les valeurs obtenues sous anesthésie générale et chez les sujets conscients. Dans une étude multicentrique portant sur la période péri-opératoire, des valeurs de ScvO_2 supérieures à 80% ont été observées tout au long de la chirurgie avec une nette diminution après l'admission en réanimation. Une tendance similaire a été observée par Pearse et al. (173). Il y a plusieurs raisons à ces conclusions : il existe une diminution du métabolisme et donc de la consommation d'oxygène sous anesthésie générale et sous ventilation mécanique alors que le réveil, l'apparition de douleurs et de frissons augmentent nettement cette consommation en oxygène. De plus,

L'utilisation de la ScvO₂, comme une estimation de SvO₂ peut être prise à défaut dans différentes pathologies (178). Une autre limite de cette méthode d'optimisation réside dans la fréquence de mesure possible. En raison de récents développements dans le monitoring du débit cardiaque, nous avons pris l'habitude de travailler avec des mesures affichées en continu. Dans des conditions habituelles, un échantillon de sang est nécessaire pour obtenir la ScvO₂, ce qui pourrait limiter les points de mesures dans les protocoles d'optimisation. Dans l'étude de Pölönen et al. (177), l'évaluation des objectifs était intermittente (intervalle de deux heures entre les mesures). En suivant le protocole, il n'y avait seulement quatre points de mesure, ce qui n'était pas suffisant pour adapter le traitement. Ceci peut expliquer le fait que le nombre de patients n'arrivant pas à atteindre les objectifs était important (43%). Les mesures continues de ScvO₂ sont aujourd'hui possibles grâce à des cathéters infra-rouge, mais l'impact de l'utilisation de ces dispositifs dans le cadre d'un essai thérapeutique n'a pas encore été testé. Enfin, nous pouvons noter également qu'une valeur de ScvO₂ « rassurante », dans les limites de la normale ne signifie pas forcément que les objectifs thérapeutiques soient atteints. Il a été clairement démontré dans le cadre du choc septique mais également en période péri-opératoire, qu'une ScvO₂ « optimisée » n'était pas suffisante chez un nombre non négligeable de patients et qu'une approche du gradient veino-artériel en CO₂ pourrait être un objectif intéressant. Des travaux prospectifs sont nécessaires afin de définir clairement la place de ce gradient dans la prise en charge des patients.

L'utilisation d'objectifs thérapeutiques ciblant l'extraction d'oxygène paraît être une thérapeutique plus physiologique et plus adaptée aux besoins individuels des patients en particulier lors de l'utilisation d'agents inotropes.

3.3.2.2. Oxygénation tissulaire locale

Comme tous les objectifs d'optimisation précédemment décrits sont des paramètres hémodynamiques globaux, le risque qu'une hypoperfusion tissulaire locale passe inaperçue n'est pas nul. Peu d'études ont utilisé des objectifs d'oxygénation ou de perfusion tissulaire dans le cadre de protocoles d'optimisation hémodynamique (179). Si on s'intéresse aux anomalies de perfusions régionales, leurs localisations doivent être identifiées afin de monitorer les tissus touchés. Mythen et al. ont proposé le tractus gastro-intestinal comme étant l'un des systèmes les plus atteints, et ont élaboré un protocole d'optimisation ayant pour objectif de maximaliser le volume d'éjection systolique ainsi que les mesures obtenues par tonométrie gastrique (4). Le groupe optimisé présentait significativement moins d'hypoperfusion intestinale et moins de morbidité post-opératoire. Jhanji et al. (180) ont observé qu'une optimisation réalisée par des colloïdes et de la dopexamine en postopératoire de chirurgie digestive majeure entraînait une nette amélioration de la microcirculation sublinguale et de la tension en oxygène des tissus de la paroi abdominale.

En pratique clinique, aucune technique n'est d'utilisation suffisamment facile pour l'insérer dans un protocole d'optimisation hémodynamique. Il est également difficile de savoir si les interventions destinées à optimiser la circulation globale (principalement le remplissage vasculaire et les inotropes) sont également efficaces au niveau local. De nouveaux « objectifs de perfusion tissulaire » pourraient donner lieu à de nouveaux protocoles ou à une adaptation des anciens. Une évaluation des éventuelles anomalies hémodynamiques locales peut être effectuée en utilisant des marqueurs cliniques et biochimiques standards (lactate, marqueurs de lésion d'organe). Les techniques comme la mesure de la clairance du vert d'indocyanine, la tonométrie de la muqueuse gastrique, la mesure directe de l'oxygénation des tissus ou la visualisation de la microcirculation sublinguale, pourraient être utiles, mais leur place dans les protocoles thérapeutiques n'est toujours pas codifiée.

3.3.3. Maximalisation du volume d'éjection systolique

3.3.3.1. Monitoring du volume d'éjection

La maximalisation du volume d'éjection systolique est une autre possibilité pour optimiser le statut hémodynamique des patients en période péri-opératoire. Cette approche a été proposée par Mythen et al. (4) puis par Sinclair et al. (181). La principale raison à ce changement est l'utilisation de techniques de monitoring différentes (moins invasives). Ces deux groupes ont en effet utilisé le doppler œsophagien à la place du cathéter artériel pulmonaire.

Le rationnel physiologique est de maximaliser le débit cardiaque par un remplissage vasculaire afin d'augmenter le transport en oxygène. En mesurant le débit et ses variations en réponse à des épreuves de remplissage, on peut construire la courbe de fonction cardiaque de chaque patient. En titrant les apports liquidiens par petites fractions, on peut, sans risque de surcharge, déterminer la valeur maximale du débit. Quand cette valeur est atteinte, il faut arrêter le remplissage pour éviter toute congestion et ne reprendre les apports que lorsque le débit redescend en dessous de la valeur maximale. Il est clair que cette attitude ne s'entend que si les variations de débit sont en rapport avec des variations de retour veineux (effet vasoplégiant des anesthésiques, saignement chirurgical...).

Plusieurs études ont utilisé le doppler œsophagien en péri-opératoire pour optimiser le remplissage vasculaire. En chirurgie pour prothèse de la hanche, Sinclair et coll. (181) ont montré que l'administration de colloïdes afin de maintenir un temps d'éjection corrigé supérieur à 360 ms permettait de diminuer le temps d'hospitalisation des patients. Dans le même type d'étude, Venn et al. (182) rapportaient une diminution des durées d'hospitalisation lorsque que l'optimisation hémodynamique et les conditions de précharge ventriculaire étaient basées sur la mesure du temps d'éjection corrigé du doppler œsophagien ou de la pression veineuse centrale. Gan et al. (183) ont utilisé la même méthodologie et le même monitoring pour observer les mêmes bénéfices en termes de

durée d'hospitalisation après chirurgie lourde. En utilisant simplement un algorithme de remplissage vasculaire basé sur l'augmentation du débit cardiaque chez des patients en chirurgie cardiaque, Mac Kendry et al. (184) ont également montré que la durée d'hospitalisation pouvait être écourtée de deux jours grâce à ce type de prise en charge. Dans le cadre de la polytraumatologie, Chytra et al. (185) ont montré qu'une optimisation rapide de la volémie par monitoring par doppler œsophagien permettait de diminuer rapidement le taux de lactate artériel, les durées d'hospitalisation et les complications infectieuses.

Une méta-analyse regroupant les études réalisées au bloc opératoire, visant à maximaliser le débit cardiaque par remplissage vasculaire en utilisant un monitoring par doppler œsophagien met en évidence un effet bénéfique en terme de morbidité post-opératoire (186).

3.3.3.2. Monitoring des interactions cardiorespiratoires

Nous avons vu que le monitoring des interactions cardiorespiratoires pourrait théoriquement être utilisé pour maximaliser le débit cardiaque au bloc opératoire. Peu d'études cliniques ont évalué l'impact de la maximalisation du débit cardiaque via une utilisation des interactions cœur-poumon ; seulement six études, quatre « positives » et deux « négatives ». Lopes et al. (6) ont comparé l'impact d'une minimisation peropératoire du ΔPP (<10 %) par un apport de fluides (groupe d'intervention, n = 17) à une administration de liquides laissée à la discrétion de l'anesthésiste dans le groupe témoin (n = 16). Dans le groupe optimisé, on notait une augmentation significative des volumes de fluides administrés, et une diminution de la durée de la ventilation mécanique, du nombre de complications postopératoires, et de la durée du séjour en réanimation et à l'hôpital. Les principales limites de cette étude étaient la faible taille de l'échantillon et le fait que les patients du groupe témoin présentaient une hypovolémie profonde, comme en témoignent des valeurs de ΔPP initiaux élevés. Ces résultats, bien que très prometteurs, restaient à être confirmés dans une population plus large et avec un groupe contrôle moins hypovolémique. Mayer et al. (7) ont inclus 60 patients à haut risque bénéficiant d'une chirurgie abdominale majeure, qui ont été randomisés en deux groupes: dans le groupe témoin (n=30), les objectifs hémodynamiques étaient de maintenir la pression artérielle moyenne entre 65 et 90 mmHg, une pression veineuse centrale entre 8 et 12 mmHg et une diurèse supérieure à 0,5 mL/kg/h; dans le groupe d'intervention (n=30) les objectifs hémodynamiques étaient basés sur les variations du volume d'éjection systolique et l'index cardiaque. Les auteurs ont montré que la durée de séjour à l'hôpital était plus faible et que l'incidence des complications était inférieure dans le groupe optimisé. Benes et al. (5) ont étudié 120 patients à haut risque bénéficiant d'une chirurgie abdominale majeure. Les patients étaient randomisés en deux groupes: dans le groupe témoin (n=60) , les objectifs hémodynamiques étaient le maintien d'une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg, l'obtention d'une pression veineuse centrale entre 8 et 15 mmHg, d'une fréquence cardiaque inférieure

à 100 battements/min et une diurèse supérieure à 0,5 mL/kg/h; dans le groupe optimisé (n=60) des objectifs hémodynamiques étaient basés sur les variations respiratoires du volume d'éjection, l'index cardiaque et la mesure de la pression veineuse centrale. Les auteurs ont montré que le groupe optimisé présentait une meilleure stabilité hémodynamique peropératoire, une diminution de la lactatémie à la fin de la chirurgie et une incidence plus faible des complications post-opératoires. Plus récemment Ramsingh et al. (8) ont démontré chez 38 patients qu'une simple minimalisation des variations respiratoires du volume d'éjection systolique permettait d'améliorer la réhabilitation post-opératoire. En revanche, deux études «négatives» ont été publiées. Buettner et al. (187) ont évalué l'influence de la gestion peropératoire du remplissage vasculaire guidé par les variations respiratoires de la pression systolique, sur l'apparition de dysfonction d'organes et sur le transport en oxygène. Le remplissage vasculaire était administré afin de maintenir les variations respiratoires de la pression systolique en dessous de 10 % dans le groupe optimisé (n=40), et l'administration de fluide était laissée à la discrétion de l'anesthésiste (n = 40) dans le groupe contrôle. Les auteurs ont constaté que l'administration de remplissage était plus importante dans le groupe optimisé mais qu'il n'y avait pas de différence concernant la durée de la ventilation mécanique, la durée du séjour en réanimation, à l'hôpital, et le nombre de complications postopératoires entre les deux groupes. Bien qu'intéressante, cette étude présente une limitation majeure : le groupe de contrôle a également été optimisé. En effet, les valeurs des variations respiratoires de la pression systolique étaient en dessous de 10 % dans le groupe témoin. Il n'est donc pas surprenant de ne pas constater de différence entre les deux groupes en termes de devenir. Enfin, Forget et al. (188) ont évalué l'impact d'une stratégie d'administration de fluides visant à maintenir des valeurs de *Pleth Variability Index* inférieures à 13 % sur les valeurs postopératoires de lactates. La taille de l'échantillon était basée sur les résultats d'une étude pilote et avait été calculée afin de montrer une diminution de la lactatémie post-opératoire. Les auteurs ont inclus 82 patients et ont mis en évidence une diminution significative de la lactatémie post-opératoire mais aucune différence en termes de complications post-opératoires et de durée de séjour en soins intensifs ou à l'hôpital. L'étude peut être considérée comme «négative» en raison de la faible différence de lactatémie (cliniquement non significatif) et l'absence de différence en terme de morbidité. Néanmoins, il est «positif», car la taille de l'échantillon a été calculée afin de montrer une diminution des niveaux de lactate, ce qui était effectivement le cas. La taille de l'échantillon aurait dû être beaucoup plus importante afin de mettre en évidence une différence de morbidité. Les données disponibles aujourd'hui ne sont pas assez solides pour supporter l'utilisation de protocoles basées uniquement sur les indices dynamiques.

La principale limite à l'utilisation des indices dynamiques en per-opératoire est le respect des conditions strictes de validité de ces indices. Parmi les limites d'utilisation (voir Case Scenario), l'administration d'un volume courant inférieur à 8 ml/kg est la plus problématique. En effet une équipe française a récemment démontré dans une étude randomisée que l'utilisation d'un volume

courant compris entre 6 et 8 ml/kg associé à une pression expiratoire positive et à des manœuvres de recrutement en peropératoire de chirurgie majeure permettait de diminuer l'incidence des complications respiratoires post-opératoires (189). Les résultats de ce travail vont très probablement limiter de façon majeure l'utilisation de ces indices dynamiques au bloc opératoire.

Nous avons vu que la maximalisation du volume d'éjection par du remplissage vasculaire (par monitoring du volume d'éjection systolique ou par l'utilisation des indices dynamiques) était bénéfique pour les patients. Cependant, on peut noter une limite à l'utilisation de ce concept. En effet, maximaliser le volume d'éjection systolique n'est pas synonyme d'une maximalisation du transport en oxygène. Par exemple chez les patients présentant une défaillance cardiaque, une maximalisation du volume d'éjection systolique par du remplissage ne permettra pas d'atteindre des valeurs souhaitées de transport en oxygène. Dans l'étude de Pearse et al. (173), la dopexamine était administrée afin d'obtenir un TaO_2 supérieur à 600 ml/min/m², une fois que le volume d'éjection systolique était maximisé. Ce soutien inotrope a été nécessaire dans 55 des 62 patients (89%). Cecconi et al. (190) ont décrit que 55% des patients dont la volémie était optimisée ont nécessité une administration de dobutamine pour atteindre le même objectif. Lobo et al. (191) ont comparé l'effet du remplissage associé à l'administration d'inotropes, à l'apport seul de fluides sur la capacité à atteindre ces objectifs de transport en oxygène. Ils ont observé une forte proportion de patients ne pouvant pas atteindre les objectifs dans le groupe bénéficiant d'un apport de remplissage seul (28% au cours de l'anesthésie et de 64% au cours de séjours en soins intensifs), avec pour conséquence une augmentation de l'incidence des œdèmes pulmonaires et des insuffisances cardiaques dans ce groupe. Les deux groupes ont reçu des quantités similaires de fluides ; la principale différence entre ces deux groupes était attribuée à l'administration d'agents inotropes. L'utilisation seule de fluides (et surtout les cristalloïdes), pour l'optimisation n'est pas sans conséquence. Dans différentes conditions pathologiques, comme un traumatisme chirurgical par exemple, un dysfonctionnement de la perméabilité capillaire et une altération du glycocalyx entraîne une fuite de liquide extravasculaire (192). L'œdème interstitiel résultant augmente la distance de diffusion de l'oxygène et altère le transport local d'oxygène aux cellules. Hildebrandt et al. ont observé une meilleure oxygénation des tissus péri-anastomotiques lorsque des colloïdes ont été utilisés pour l'optimisation hémodynamique et une détérioration abrupte lorsque des cristalloïdes seuls ont été perfusés (193).

Malgré les limites décrites ci-dessus, la maximalisation du volume d'éjection systolique est probablement la meilleure manière de débiter une optimisation hémodynamique et peut être suffisante chez les patients ne présentant pas de grave dysfonction (myocardique notamment). Chez les patients dont la fonction myocardique est altérée, d'autres types de traitement et de monitoring sont probablement nécessaires.

3.4. Type de protocoles thérapeutiques

Nous avons vu que le terme « d'optimisation hémodynamique » péri-opératoire est un concept qui regroupait de nombreuses études utilisant des objectifs thérapeutiques et des protocoles thérapeutiques très différents. Les premières études de Shoemaker utilisaient des protocoles très complexes, difficilement applicables en pratique clinique (Figure 27). Au fur et à mesure de l'évolution du concept, de l'apparition de techniques semi et non invasives de monitoring du débit cardiaque, nous avons observé une simplification progressive de ces protocoles, davantage adaptés à la pratique clinique (Figure 28).

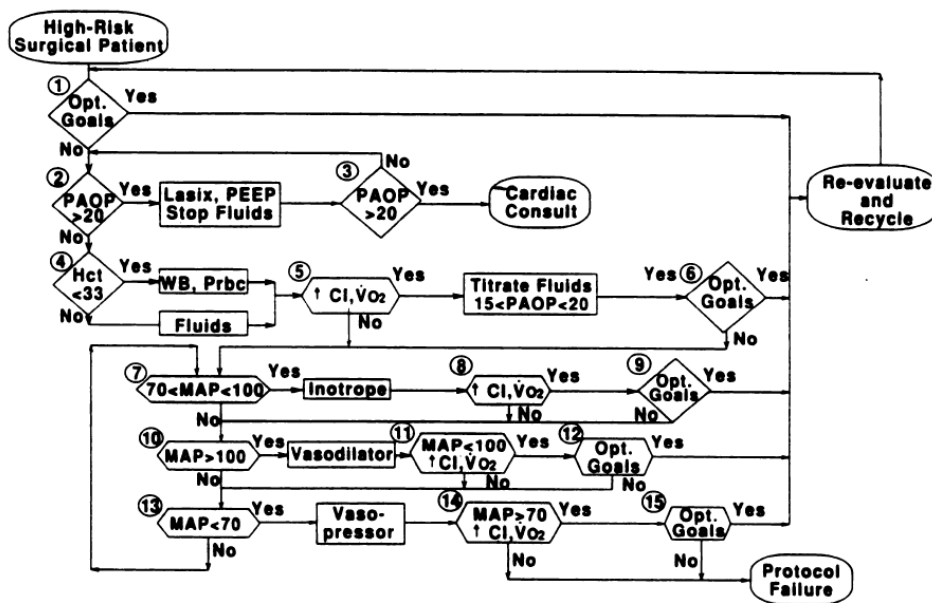


Figure 27 : algorithme de prise en charge péri-opératoire proposé par Shoemaker et al (3). Le monitoring des patients était réalisé par cathéter artériel pulmonaire et les objectifs thérapeutiques étaient l'obtention d'un index cardiaque supérieur à 4,5 l/min, un transport artériel en oxygène supérieur à 800ml/min/m² et une consommation en oxygène supérieure à 170ml/min/m². Les thérapeutiques utilisées étaient la transfusion de concentrés globulaires, l'administration de vasopresseurs, d'inotropes, de vasodilatateurs, de diurétiques et l'introduction d'une pression expiratoire positive

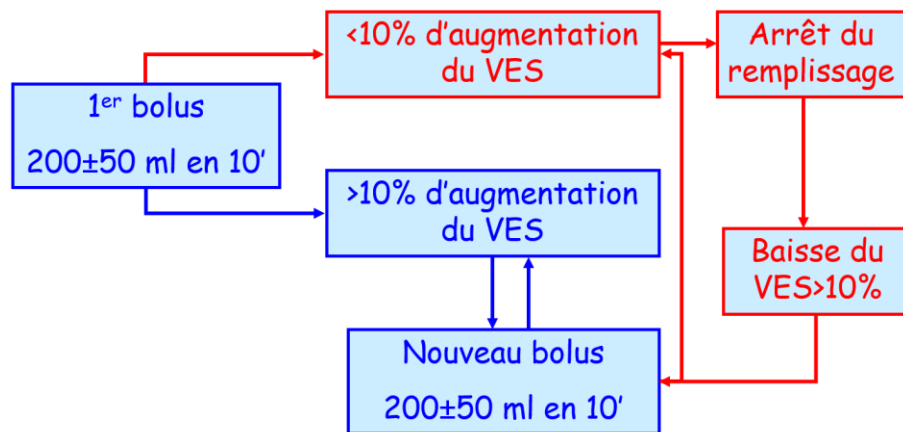


Figure 28 : algorithme proposé la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation pour l'optimisation peropératoire du volume d'éjection systolique (167). Le type de monitoring du volume d'éjection systolique est laissé au libre choix de l'anesthésiste et le type de fluide utilisé n'est pas spécifié. (VES = Volume d'éjection systolique)

Les principales thérapeutiques utilisées aujourd'hui dans le cadre de l'optimisation hémodynamique peri-opératoire sont le remplissage vasculaire, l'utilisation d'agents inotropes et vasopresseurs et dans une moindre mesure la transfusion.

- *Remplissage vasculaire :*

Très peu de données cliniques sont actuellement disponibles sur l'influence du type de fluides utilisés dans ce contexte (194). En dépit d'arguments physiopathologiques en faveur d'une utilisation de solution colloïde (et plus particulièrement d'hydroxyéthylamidons de faible poids moléculaire) pour la correction des hypovolémies (192), il n'existe actuellement pas de recommandations ni d'arguments consensuels quant au type de fluide (cristalloïdes ou colloïdes) à privilégier en contexte périopératoire et le choix d'une utilisation de colloïde ou de cristalloïde dans ce contexte relève essentiellement d'habitudes de pratique. Il est probable toutefois que ces classes de produits ne soient pas interchangeables. Par rapport aux colloïdes, l'utilisation de cristalloïdes est responsable d'une moindre réponse cardiaque (195, 196) et pourrait nécessiter des apports de fluides 2 à 4 fois plus importants pour restaurer le volume intravasculaire (197), même si le niveau de preuve réelle est faible. Dans un travail expérimental (193), Hildebrand et al. ont montré que, par rapport à d'une solution de cristalloïdes (Ringer Lactate), l'administration de boli d'une solution colloïde (HEA 130/0,4) guidée sur la mesure de la saturation veineuse en oxygène (SvO₂) permettait une réduction du volume total de fluides perfusés mais surtout une amélioration du flux sanguin microcirculatoire et de la pression tissulaire en oxygène intestinale après chirurgie abdominale. Il a été montré que des apports liquidiens excessifs, principalement de cristalloïdes, exposent à un risque accru d'œdème tissulaire intestinal responsable d'un retard de reprise du transit, d'une fragilité anastomotique (198) et d'une augmentation de la durée de séjour hospitalier (199), mais également à un risque d'œdème pulmonaire et de complications respiratoires postopératoires (199). L'utilisation de volumes importants de sérum

salé isotonique (NaCl 0,9%) expose également à un risque d'acidémie et d'hyperchlorémie, qui est susceptible d'entraîner des dysfonctions gastro-intestinale et rénale (200) par modifications du débit de filtration glomérulaire, même si la relevance clinique réelle reste discutée. Enfin, l'utilisation de colloïdes, et plus particulièrement d'hydroxyethylamidons, est incriminée dans la survenue de dysfonctions rénales en réanimation (201-205) même si ce risque n'a pas été authentifié en contexte postopératoire. Une dernière étude ne semble pas retrouver de différence de mortalité entre l'utilisation de colloïdes ou de cristalloïdes en réanimation (206).

3.5. Type de patients

Les premiers travaux mettant en évidence une diminution de la mortalité et de la morbidité des patients optimisés se sont focalisés sur des patients à très haut risque chirurgical. Ainsi, ce type de thérapeutique a longtemps été réservé aux patients les plus graves. Différents scores pré-opératoires permettent d'appréhender le risque de mortalité péri-opératoire, dont le plus connu est le score POSSUM (207). Il a été démontré que la mortalité péri-opératoire était très variable d'un pays à l'autre en Europe et qu'elle était loin d'être négligeable ; 3,2 % (2,5-3,9%) en France (1).

Récemment, Cecconi et al. ont publié une revue s'intéressant à l'impact de l'optimisation hémodynamique péri-opératoire en fonction de la mortalité des patients (208). S'il apparaît que cette thérapeutique est associée à une diminution de la mortalité seulement dans le groupe des patients à très haut risque (mortalité supérieure à 20%), elle est associée à une diminution de la morbidité post-opératoire dans tous les groupes de patients, même les moins à risque (mortalité inférieure à 5%). Ce travail souligne l'intérêt de ce type d'approche même chez les patients à faible risque.

3.6. Quand optimiser ?

Le concept initialement proposé par Shoemaker est celui d'une thérapeutique « préemptive ». Il s'agit de traiter et d'agir avant la survenue d'une ou plusieurs défaillances d'organes. Le transport en oxygène doit être maximalisé dès le début de l'agression chirurgicale voire même avant selon certains auteurs. Si la thérapeutique est administrée trop tard, c'est à dire après l'apparition de lésions cellulaires, il apparaît que non seulement les patients ne pourront plus atteindre les objectifs thérapeutiques mais qu'également, la thérapeutique risque d'être délétère pour le patient. Cette notion est illustrée par les résultats des travaux d'optimisation réalisés en réanimation. Les études de Hayes et Gattinoni montrent clairement une absence d'effet bénéfique voire un effet délétère d'une stratégie qui consiste à maximaliser le transport en oxygène des patients en réanimation. Seul le travail de Rivers et al. a démontré qu'une optimisation hémodynamique chez des patients septiques était associée à une diminution de la mortalité (175). Il faut noter que ce travail a été initié aux urgences, chez des patients

dont le diagnostic venait d'être posé et qui ne présentaient pas encore de graves dysfonctions d'organes. Dans cette étude, un traitement précoce et agressif « Early Goal » était bénéfique au patient. La notion de traitement préemptif est ainsi clairement soulignée.

3.7. Type de monitoring

La stratégie d'optimisation hémodynamique est un concept qui a beaucoup évolué ces dernières années. Si l'idée initiale de maximalisation du transport en oxygène est toujours présente, les moyens pour y parvenir sont bien différents aujourd'hui. Les thérapeutiques sont moins agressives (moins de transfusion, utilisation plus raisonnée des agents inotropes par exemple), les protocoles thérapeutiques sont beaucoup moins complexes et enfin, les techniques de monitoring ont beaucoup évolué et sont de moins en moins invasives. Le classique cathéter artériel pulmonaire des premières études a laissé la place au doppler œsophagien, aux techniques d'analyse de contour de l'onde de pouls ou à l'analyse des indices dynamiques dérivés des interactions cardio-respiratoires. Cette évolution des techniques (que nous ne détaillerons pas) a clairement permis de « démocratiser » l'optimisation hémodynamique au bloc opératoire.

3.8. Rational Fluid Management : Dissecting Facts from Fiction

Dans cet éditorial, nous avons détaillé certains éléments nécessaires à la rationalisation de la gestion du remplissage vasculaire au bloc opératoire. En résumé, nous disions que :

- Les protocoles d'optimisation hémodynamique doivent être simples à utiliser en pratique clinique. L'utilisation d'outils peu ou non invasifs doit être privilégiée
- Un effort de communication doit être réalisé, afin de clairement indiquer que le niveau de preuve est élevé avec plusieurs essais randomisés contrôlés et de nombreuses méta-analyses positives
- Enfin, l'adhérence aux protocoles doit être facilitée par l'utilisation prochaine de boucles fermées et la nécessité d'utiliser des checklists au bloc opératoire

Les retombées attendues de la généralisation d'une optimisation hémodynamique périopératoire sont une amélioration de la prise en charge des patients (diminution de la morbi-mortalité) ainsi qu'une diminution notable des coûts générés par la prise en charge de ces patients.

EDITORIAL I

Rational fluid management: dissecting facts from fiction

F. Michard^{1*} and M. Biais²

¹Critical Care, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA

²Emergency and Anaesthesia Department, Pellegrin Hospital, University of Bordeaux, France

* E-mail: michard.frederic@free.fr

In the *Sceptic's Medical Dictionary*,¹ an iconoclastic book we highly recommend, Michael O'Donnell defines clinical experience as 'Making the same mistakes with increasing confidence over an impressive number of years'. Although provocative, this statement is sometimes not so far from reality when considering intra- and postoperative fluid management. For decades, the decision to give fluid was based on clinical examination, heart rate, and arterial pressure, for example, a high heart rate and low arterial pressure often triggering a fluid bolus, when not simply based on the gut feeling of the good doctor. Unfortunately, tachycardia and hypotension are not specific and sensitive markers of hypovolaemia. Many studies have also demonstrated the limited value of cardiac filling pressures to predict fluid responsiveness.

The value of dynamic parameters

If the heart is sensitive to cyclical changes in preload induced by mechanical ventilation, it should also be sensitive to changes in preload induced by a fluid load.² Using this very simple hypothesis as a foundation, many clinical studies have demonstrated that the arterial pulse pressure variation (PPV) and the stroke volume variation (SVV) are accurate predictors of fluid responsiveness.^{2–3} A recent meta-analysis³ showed that the average sensitivity and specificity of these two parameters is 85%, which is indeed not perfect, but quite impressive when compared with all other clinical indicators. As a result, dynamic parameters are today available on almost all bedside and haemodynamic monitors and have dramatically changed the way clinicians think and give fluid. However, these dynamic parameters have

limitations precluding their use in several clinical situations.⁴ In this issue of the *British Journal of Anaesthesia*, Lansdorp and colleagues⁵ have studied the clinical applicability of dynamic indices in the postoperative period of cardiac surgery and conclude that they do not predict volume responsiveness in daily clinical practice.

The limitations of dynamic parameters: SOS

The main limitations to the use of dynamic parameters in surgical patients have been recently summarized as 'SOS'.⁶ The first 'S' stands for small tidal volume and spontaneous breathing activity; the 'O' stands for open chest. In these conditions, changes in intrathoracic pressure are usually too small to induce significant changes in venous return. As a result, a false-negative may be observed, that is a small PPV or SVV in fluid responders. Several clinical studies have confirmed that the predictive value of PPV and SVV is decreased when patients are breathing spontaneously, when they are mechanically ventilated with a tidal volume <7–8 ml kg⁻¹, or when the pericardium and the chest are open. The second 'S' stands for sustained cardiac arrhythmias. In this setting, PPV and SVV reflect altered cardiac filling times rather than the effects of mechanical ventilation and then cannot be used to predict fluid responsiveness. Other limitations, such as right ventricular failure and a high respiratory rate, do exist but are less frequently encountered. Finally, questions remain regarding the usefulness of dynamic parameters in other clinical situations such as laparoscopic procedures, where they may still be valuable but with different cut-off values.

In their clinical study, Lansdorp and colleagues⁵ have focused on two main limitations: low tidal volume and cardiac arrhythmia. Not surprisingly, they have confirmed that when these limitations are not taken into account, PPV and SVV are less accurate at predicting fluid responsiveness, so that their clinical applicability is limited.

While not disputing the results reported by Lansdorp and colleagues,⁵ their small study population (28 patients) renders any generalization hazardous. A recent and larger study⁷ based on the analysis of more than 12 000 patients showed that dynamic parameters are usable in 39% of all surgical patients, and in 53% of patients with an arterial line. The latter being a common scenario for high-risk procedures where optimal fluid management is key. When dynamic parameters are usable, several studies have demonstrated that their intraoperative measurement and optimization was useful in improving postoperative outcome.⁸⁻⁹

The future of perioperative fluid therapy

First, clinicians have to be trained in order to understand the limitations of dynamic parameters. There is no magic parameter and when their limitations are not duly recognized, dynamic parameters cannot provide the expected information. In this respect, the study by Lansdorp and colleagues is a useful reminder.

Secondly, some of the limitations could be bypassed in the near future by technological and software improvements. Several systems are already able to detect cardiac arrhythmia in order to inform clinicians that dynamic parameters should not be used.¹⁰ Other systems use filters either to attenuate the influence of ectopic heart beats¹¹ or to discard abnormal heart beats, restore the respiratory oscillations of the arterial pressure waveform and *in fine* the predictive value of SVV.¹²

Thirdly, when dynamic parameters cannot be used, alternatives do exist. The simplest one consists of administering a fluid bolus of 200–250 ml and quantifying the effect on stroke volume. If stroke volume does increase in response

to the bolus, the patient is obviously fluid responsive (SVV and PPV values would be high, if they were usable). In the UK, this approach is now recommended by the National Institute for Clinical Excellence (NICE) to guide fluid therapy in high-risk surgical patients.¹³ Similar recommendations were made in October 2011 by the French Society of Anaesthesiology (SFAR) and we can reasonably assume that other scientific societies will follow. These recommendations are based on multiple single-centre randomized controlled trials and on several meta-analyses.¹³⁻¹⁴ Of note, the most recent of these meta-analyses¹⁴ has shown that rational fluid management based on objective haemodynamic measurements is associated with a very significant decrease in postoperative morbidity and mortality. If such a rational approach was to be adopted worldwide, it may be possible to prevent every year almost 3 million postoperative complications and to save more than 800 000 lives.¹⁵

Whether clinicians will quickly adopt perioperative fluid optimization strategies is another story. The availability of new and less invasive technologies facilitating stroke volume monitoring, such as oesophageal Doppler and pulse contour methods, should help but may not be sufficient (Fig. 1). Indeed, despite the existing body of scientific evidence, uncertainty remains for some clinicians. Large-scale clinical studies¹⁶ and quality-improvement programmes¹⁷ confirming the benefits of such strategies may help to resolve their uncertainty (Fig. 1). Another challenge will be the adherence to treatment protocols in a very busy environment where priority is given to anaesthesia and analgesia (Fig. 1). Teaching and training will play a major role and the use of (paper or electronic) checklists may further help.¹⁸ Ultimately, the development of closed-loop systems may unload anaesthesiologists from this task and ensure an optimal compliance to fluid optimization treatment protocols.¹⁹

In conclusion, Lansdorp and colleagues⁵ bring additional evidence that limitations to the use of dynamic parameters are not exceptions. However, their study should not discourage clinicians to use dynamic parameters when they can, and alternative solutions when necessary. Indeed, rational and individualized perioperative fluid strategies are key to decrease the human and economic burden of postoperative complications.¹⁵⁻²⁰

Declaration of interest

F.M. is a Vice-President, Global Medical Strategy, at Edwards Lifesciences. The above statements do not support the use of any specific medical device.

References

- O'Donnell M. *A Sceptic's Medical Dictionary*. London: BMJ Publishing Group, 1997
- Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005; **103**: 419–28
- Marik P, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in

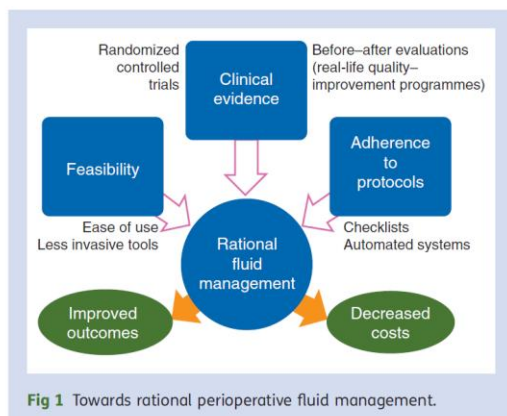


Fig 1 Towards rational perioperative fluid management.

- mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; **37**: 2642–7
- 4 Michard F. Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly. *Chest* 2005; **128**: 1902–3
 - 5 Lansdorp B, Lemson J, van Putten MJAM, et al. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth* 2012; **108**: 395–401
 - 6 Michard F. Stroke volume variation: from applied physiology to improved outcomes. *Crit Care Med* 2011; **39**: 402–3
 - 7 Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, et al. Respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a north American academic center. *Anesth Analg* 2011; **112**: 94–6
 - 8 Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; **11**: R100
 - 9 Benes J, Chytra I, Altmann P, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010; **14**: R118
 - 10 Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, et al. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1195–200
 - 11 Auler JO, Galas F, Hajjar L, et al. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1201–6
 - 12 Cannesson M, Tran NP, Cho M, et al. Predicting fluid responsiveness with stroke volume variation despite multiple extrasystoles. *Crit Care Med* 2012; **40**: 193–8
 - 13 Pearse RM, Holt JE, Grocott MPW. Managing perioperative risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *Br Med J* 2011; **343**: d5759, doi:10.1136/bmj.d5759
 - 14 Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; **112**: 1392–402
 - 15 Michard F. The burden of high-risk surgery and the potential benefit of goal-directed strategies. *Crit Care* 2011; **15**: 447
 - 16 McDonald N, Pearse RM. Peri-operative hemodynamic therapy: only large clinical trials can resolve our uncertainty. *Crit Care* 2011; **15**: 122
 - 17 Michard F, Cannesson M, Vallet B. Peri-operative hemodynamic therapy: quality improvement programs should help to resolve our uncertainty. *Crit Care* 2011; **15**: 445
 - 18 Gawande A. *The Checklist Manifesto. How to Get Things Right*. London: Profile Books Ltd, 2010
 - 19 Rinehart J, Alexander B, Le Manach Y, et al. Evaluation of a novel closed-loop fluid administration system based on dynamic predictors of fluid responsiveness: an in-silico simulation study. *Crit Care* 2011; **15**: R278
 - 20 Cannesson M, Vallet B, Michard F. Pulse pressure variation and stroke volume variation: from flying blind to flying right? *Br J Anaesth* 2009; **103**: 896–904

PARTIE III :
TRAVAIL EXPERIMENTAL

1. Préambule

1.1. Généralités

Nous avons vu qu'une optimisation hémodynamique des patients bénéficiant d'une chirurgie à risque permettait de diminuer la morbidité et la mortalité péri-opératoire (164). Initialement basé sur une maximalisation du transport artériel en oxygène, le concept a progressivement évolué vers une approche moins invasive, privilégiant la maximalisation du débit cardiaque. Quels que soient les objectifs, les protocoles thérapeutiques ou les techniques de monitoring utilisés, les principales thérapeutiques utilisées aujourd'hui sont le remplissage vasculaire, l'administration d'inotropes et de vasopresseurs.

Cette optimisation hémodynamique peut être proposée lors de différents types de chirurgie : abdominale, vasculaire, cardiaque, orthopédique ... Les conséquences hémodynamiques, respiratoires et métaboliques seront totalement différentes en fonction du type de chirurgie. Nous formulons l'hypothèse que le type de chirurgie ainsi que les conséquences physiopathologiques de l'agression chirurgicale sont susceptibles de modifier l'efficacité et les modalités d'administration des thérapeutiques précitées.

1.2. Justifications et hypothèses de travail

Dans le cadre de ce travail de thèse nous nous sommes intéressés à trois situations fréquemment rencontrées en pratique clinique :

1.2.1. Impact de l'acidose métabolique et respiratoire sur l'inotropie, la lusotropie et les effets d'une stimulation alpha et beta adrénergique sur un modèle de myocarde de rat.

L'acidose métabolique (excès d'ions H^+ secondaire à un transport en oxygène inapproprié) ou respiratoire (excès de CO_2 par hypoventilation alvéolaire ou coelochirurgie) sont des situations fréquemment rencontrées en péri-opératoire de chirurgie majeure. S'il est déjà bien connu que l'acidose induit un effet inotrope négatif, les effets respectifs de l'acidose respiratoire et métabolique ne sont pas clairement identifiés. De plus la réponse inotrope aux agents β -adrénergiques est diminuée en cas d'acidose métabolique mais n'a pas été étudiée spécifiquement en cas d'acidose respiratoire ; les conséquences en termes de lusotropie restent elles inconnues. De même, la réponse aux agents α -adrénergiques n'a pas encore été évaluée dans ce contexte.

Nous formulons l'hypothèse que les effets inotropes et lusitropes de l'acidose respiratoire et métabolique ainsi que les effets d'une stimulation α et β -adrénergiques sont différents en raison d'une modification différente du pH intracellulaire.

Ainsi, l'administration d'agents inotropes et/ou vasopresseurs dans le cadre d'un protocole d'optimisation hémodynamique auraient des effets différents chez des patients présentant ou non une acidose, et en fonction du type d'acidose. La prise en compte de ces éléments pourrait peut-être expliquer qu'une partie des patients n'arrive pas à atteindre les objectifs thérapeutiques.

1.2.2. Gestion du remplissage vasculaire au cours du clampage de l'aorte abdominale sous-rénale dans un modèle porcin.

La chirurgie aortique sous-rénale est une chirurgie majeure pour laquelle une maximalisation du volume d'éjection systolique peut être recommandée. Une des problématiques majeures pour l'anesthésiste-réanimateur est d'optimiser la précharge cardiaque avant le déclampage de l'aorte abdominale, afin d'éviter ou de limiter les épisodes hypotensifs, sources de morbidité (209). Malheureusement, les techniques habituellement utilisées (hors cathéter artériel pulmonaire) pour monitorer le volume d'éjection systolique (doppler œsophagien, techniques d'analyse de contour de l'onde de pouls) deviennent totalement inopérants en cas de clampage de l'aorte abdominale. Ainsi, il n'est pas possible de maximaliser le volume d'éjection systolique par un monitoring de celui-ci. Une autre approche consisterait à utiliser les indices dynamiques dérivés des interactions cardio-respiratoires. Par exemple, dans l'étude de Benes et al. détaillée dans notre deuxième partie, des patients bénéficiant d'une chirurgie aortique abdominale ont été inclus. Pour rappel, un des objectifs thérapeutiques était de minimaliser les variations du volume d'éjection systolique. Cependant, nous formulons l'hypothèse que les modifications hémodynamiques brutales induites par un clampage de l'aorte abdominale sous-rénale peuvent altérer de façon majeure la capacité des indices dynamiques à prédire la réponse à l'expansion volémique.

1.2.3. Impact du décubitus ventral sur la capacité des indices dynamiques à prédire la réponse à l'expansion volémique

La chirurgie du rachis est une chirurgie majeure, potentiellement hémorragique et grevée d'une morbidité post-opératoire non négligeable. Dans ce cadre, une stratégie d'optimisation hémodynamique par maximalisation du volume d'éjection systolique peut être proposée, soit par monitoring direct du volume d'éjection systolique (difficultés fréquentes de la mobilisation de la sonde de doppler œsophagien lors du positionnement), soit par analyse des indices dynamiques. Ce

type de chirurgie nécessite un positionnement des patients en décubitus ventral. Les principales conséquences de ce type de positionnement sont hémodynamiques (diminution de la précharge ventriculaire droite) et respiratoires (altération de la compliance du système respiratoire). Nous formulons l'hypothèse que le positionnement en décubitus ventral (1) entraîne une variation des valeurs et des seuils définissant les répondeurs des indices dynamiques (variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique) (2) n'altère pas la capacité de ces indices à prédire la réponse à l'expansion volémique.

1.3. Justification des modèles expérimentaux utilisés

1.3.1. Acidose respiratoire vs métabolique

1.3.1.1. Modèle de muscle papillaire

Nous avons réalisé ces travaux dans l'unité INSERM U956, sous la direction du Pr Riou. Cette équipe a une très grande expérience dans le modèle de muscle papillaire avec de très nombreuses publications (210-214). Malgré certaines limites, ce modèle permettait dans notre protocole d'analyser les paramètres de contraction (inotropie) et de relaxation (lusitropie) dans des conditions parfaitement maîtrisées et reproductibles d'acidose respiratoire et métabolique. De plus, l'analyse des effets des agents α et β -adrénergiques était également parfaitement standardisée.

1.3.1.2. Modèle de cardiomyocyte isolé pour la mesure du pH intracellulaire

A notre arrivée dans le laboratoire U 956, plusieurs tentatives de mesures du pH_i par la sonde SNARF-1 avaient été réalisées sur des fibres musculaires. L'épaisseur des fibres n'ont pas permis d'obtenir de résultats exploitables. Il nous a été demandé de mettre au point ces mesures sur cardiomyocytes isolés.

1.3.2. Clampage de l'aorte abdominale sous rénale et indices dynamiques

Nous avons dans un premier temps voulu tester notre hypothèse en pratique clinique, chez des patients bénéficiant d'une chirurgie aortique sous-rénale. Nous avons été confrontés à plusieurs problèmes qui nous ont conduit à réaliser ce travail sur l'animal :

- 1- Difficultés de mesurer précisément et de façon continue le débit cardiaque. Nous n'utilisons plus de cathéter artériel pulmonaire dans le service pour ce type de chirurgie, les techniques d'analyse du contour de l'onde de pouls et de doppler œsophagien sont inopérantes lors du clampage aortique. Nous avons utilisé l'échocardiographie transoesophagienne, avec comme

principale limite, un alignement difficile sur la chambre de chasse du ventricule gauche du fait des manipulations chirurgicales et des écarteurs.

- 2- Apparitions quasi-systématiques d'un saignement après l'aortotomie en raison d'un saignement des artères lombaires. Les valeurs des variations respiratoires de la pression pulsée augmentaient, mais ne pouvions pas dire si cela était dû au clampage ou à un saignement continu.

Pour ces raisons nous avons décidé de tester notre hypothèse chez l'animal. Le choix du modèle porcin a été dicté par des raisons scientifiques et pratiques. Raisons scientifiques, car le système cardiovasculaire du porc présente une certaine similitude avec celui de l'homme et beaucoup de travaux expérimentaux utilisent le porc lors de travaux portant sur l'hémodynamique systémique. Raisons pratiques, car l'unité INSERM et la plateforme où ont été réalisées ces expérimentations travaillaient déjà sur ce type d'animal.

1.3.3. Décubitus ventral et indices dynamiques

Nous avons décidé pour cette troisième hypothèse d'utiliser un modèle clinique. Le choix de ce modèle a été dicté par plusieurs éléments :

- 1- Aucun modèle animal ne permettait de reproduire les effets respiratoires et hémodynamiques du décubitus ventral réalisé chez l'Homme
- 2- Pour une étude observationnelle et non mécanistique, seul un monitoring du débit cardiaque était nécessaire et ne modifiait pas la prise en charge habituelle des patients

2. Matériels et Méthodes

2.1. Modèle de muscle papillaire, de cardiomyocyte isolé et de mesure de pH intracellulaire

2.1.1. Muscle papillaire de ventricule gauche de rat

2.1.1.1. Modèle expérimental

Toutes les expériences ont été réalisées sur des rats Wistar mâles (Janvier, Le Genest Saint Isle, France) de 12 semaines pesant de 280 à 320 g. Les expériences ont été conduites dans un laboratoire autorisé (UMRS INSERM 956-UPMC) et sous la responsabilité de chercheurs autorisés.

Le modèle de muscle papillaire isolé de rat permet l'évaluation de la performance myocardique *in vitro* (210-212, 215-219). Les cœurs ont été extraits sur des rats anesthésiés par une injection intrapéritonéale de pentobarbital (30mg/kg). Les muscles papillaires ont été rapidement prélevés puis le cœur entier et le ventricule gauche ont été disséqués et pesés. Les muscles papillaires ont été étudiés dans une solution tampon bicarbonatée de Krebs-Henseleit, thermostatée et oxygénée, à une fréquence de stimulation de 12 par minute, selon la technique précédemment décrite (210-212, 215-219).

Les paramètres mécaniques sont déterminés à partir de trois contractions différentes. Ces trois contractions se suivent dans un ordre immuable, car la chronologie des contractions est susceptible d'influencer certains paramètres mécaniques. La première contraction se fait en isotonie durant laquelle la charge appliquée correspond à la précharge nécessaire pour travailler à L_{max} . Pour la seconde contraction, également isotonique, la précharge est brutalement supprimée quelques millisecondes (< 3 ms) après le stimulus électrique. Il est alors nécessaire d'appliquer une force visqueuse ("damping") afin de limiter les oscillations initiales dues aux composantes élastiques de la contraction du muscle papillaire. La troisième contraction est isométrique par application au muscle d'une post-charge maximale à L_{max} .

Les paramètres de contraction (inotropie) : Deux indices testent la performance musculaire inotrope en isotonie et en isométrie. En isotonie, lorsque l'on supprime brutalement la précharge imposée au muscle immédiatement après la stimulation électrique, le muscle se raccourcit avec sa vitesse maximale (V_{max}); l'intérêt de ce paramètre réside dans le fait qu'il s'agit d'une vitesse mesurée et non d'une V_{max} extrapolée comme c'est le cas *in vivo* ou sur le cœur entier. Cette V_{max} est corrélée à l'activité ATPasique de la myosine. En isométrie, on détermine la force active (FA = force totale - précharge) que l'on normalise par la section du muscle (FA/s). Selon la théorie d'Huxley, FA/s est proportionnelle au nombre de ponts actine-myosine, chacun d'entre eux générant un quantum de force.

Les paramètres de relaxation Deux indices testent la relaxation en isotonie et en isométrie. Au cours de la contraction isotonique préchargée, on détermine la vitesse maximale de relaxation ($V_{r_{max}}$) tandis qu'en isométrie on détermine la dérivée négative maximale de la force par rapport au temps, normalisée par la section du muscle ($-dF/dt$). En réalité, l'interprétation des modifications induites par un médicament ou un milieu sur la seule relaxation isotonique ($V_{r_{max}}$) ou isométrique ($-dF/dt$) est souvent difficile car ces derniers modifient également la phase de contraction. Ainsi, des indices ont été développés pour traduire le couplage contraction-relaxation. Ceux-ci permettent d'interpréter l'effet sur la relaxation d'un médicament ou d'un milieu indépendamment de son effet sur la contraction.

Le couplage contraction-relaxation (lusitropie) : Deux indices permettent de tester le couplage contraction-relaxation à faible charge (isotonie) et à forte charge (isométrie) (210-212, 215-219). A faible charge, il s'agit du rapport $R1 = V_{c_{max}} / V_{r_{max}}$, rapport des vitesses maximales de contraction et de relaxation lors de la contraction isotonique avec précharge seule. A forte charge, il s'agit du rapport $R2 = +dF.dt^{-1} / -dF.dt^{-1}$, rapport des dérivées maximales positive et négative de la force par rapport au temps.

$R1$ et $R2$ permettent d'explorer différents composants de la cellule myocardique. En isotonie, les sarcomères se raccourcissent de façon importante, la sensibilité des myofilaments au calcium est relativement faible et le calcium se dissocie-t-il facilement de la troponine C. Il est alors recapté activement par le réticulum sarcoplasmique (RS) qui constitue l'étape limitante de la relaxation isotonique. Ainsi, le rapport $R1$ permet de tester la fonction de recaptage du calcium par le RS : plus $R1$ augmente, plus cette fonction de recaptage diminue. En revanche, en isométrie, les sarcomères se raccourcissent peu, et la sensibilité des myofilaments au calcium reste relativement élevée. La dissociation du calcium de la troponine C devient alors l'étape limitante de la relaxation isométrique.

Le rapport $R2$ permet de tester la sensibilité des myofilaments au calcium : plus $R2$ diminue, plus la sensibilité des myofilaments au calcium diminue.

Il apparaît donc que les paramètres n'étudiant que la relaxation apportent peu d'informations puisqu'ils doivent être interprétés en fonction des paramètres de contraction. Les paramètres de contraction et du couplage contraction-relaxation permettent d'apporter un maximum d'informations sur les processus intracellulaires mis en jeu pendant la relaxation et donc de tester les effets lusitropes d'un médicament ou d'un milieu.

2.1.1.2. Protocole expérimental

Des rats Wistar mâles adultes de 10 semaines (Janvier, Le Genest Saint Isle, France) de 300 à 360 g ont été répartis en trois groupes. Un premier groupe, qui composait le « groupe de muscle papillaire de ventricule gauche témoin », était maintenu dans une solution de Krebs-Henseleit préparée quotidiennement à partir d'une eau pure (Station d'épuration 4 modules, Barnstead/Thermolyne Corporation, Dubuque, Iowa) et constitué de: 118 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM MgSO₄, 1,1 mM KH₂PO₄, 15 mM NaHCO₃, 2,5 mM CaCl₂, 4,5 mM glucose. Ce milieu de Krebs-Henseleit est maintenu à une température de 29°C grâce à un circuit d'eau thermostatée passant à travers une cuve à double paroi. Sa température est vérifiée par une électrode thermique (Sonde Pt 100, Bioblock, Ilkirch, France). L'oxygénation était réalisée par le bullage continu d'un mélange gazeux de carbogène: 95% O₂ et 5% CO₂. Les muscles papillaires issus du second groupe d'animaux étaient exposés à une acidose métabolique aigue induite par l'adjonction d'ions H⁺ dans la solution de Krebs-Henseleit formant ainsi le groupe « acidose métabolique ». Enfin, les muscles papillaires issus du dernier groupe étaient exposés à une « acidose respiratoire » aigue induite par l'enrichissement du mélange gazeux en dioxyde de carbone délivré par bullage dans la solution de Krebs-Henseleit formant ainsi le groupe « acidose respiratoire ». Le pH des solutions de Krebs-Henseleit était contrôlé à l'aide d'un pH mètre (Eutech Instruments, Nijkerk, The Netherlands) permettant un contrôle de la stabilité du pH au cours de l'expérimentation. Un pH de 7,10 avait été choisi d'une part parce que les études précédemment menées dans le domaine montraient un retentissement physiopathologique pour des valeurs inférieures à un pH de 7,20 et parce que cette valeur semblait cliniquement pertinente. Le délai optimal d'équilibration des deux types d'acidose, respiratoire et métabolique, a été déterminé par l'analyse de courbes temps-réponses (données préliminaires non montrées): un délai de 15 minutes permettait d'obtenir une stabilité du modèle quel que soit le type d'acidose étudié.

La stimulation des récepteurs α -adrénergiques a été obtenue par des concentrations croissantes de phényléphrine (10^{-8} à 10^{-4} M) en présence de propranolol (10^{-6} M) (218). La stimulation des récepteurs β -adrénergiques a été obtenue par des concentrations croissantes d'isoprotérénol (10^{-8} à 10^{-4} M) en présence de phentolamine (10^{-6} M).(210-212, 218) La transduction du signal bêta-adrénergique a également été étudiée par la stimulation de l'adénylate cyclase à l'aide de forskoline ($5 \cdot 10^{-5}$ M) ou grâce à l'apport d'AMPc par la dibutyryl AMPc (DbAMPc, $5 \cdot 10^{-4}$ M), selon des modalités déjà décrites dans le laboratoire (210, 211, 218).

Les volumes ajoutés n'excédaient pas 2% du volume initial de la cuve. Tous ces médicaments provenaient de Sigma-Aldrich Chimie (L'isle d'Abeau-Chesnes, France). Le propranolol et la phentolamine étaient ajoutés après 15 min d'équilibration de l'acidose, métabolique ou respiratoire, et 10 min avant la phényléphrine ou l'isoprotérénol. Les effets de l'acidose métabolique ou respiratoire ont été étudiés à une concentration extra-cellulaire de calcium de 2,5 mM. Les effets des stimulations α et β -adrénergiques ont été étudiés par une mesure des paramètres mécaniques à concentrations

croissantes, toutes les 10 min, à une concentration extra-cellulaire de calcium de 0,5 mM (210, 211, 218).

2.1.2. Cardiomyocytes isolés

2.1.2.1. Prélèvements

Après la pesée, les rats ont été anesthésiés par du pentobarbital (1mg/kg, Sanofi Santé Nutrition Animale, Libourne, France). Le cœur a été rapidement prélevé par sternotomie et l'aorte ascendante a été montée sur la canule d'un modèle de perfusion aortique rétrograde afin de procéder à l'isolement des cardiomyocytes.

2.1.2.2. Isolement des cardiomyocytes

L'isolement des cardiomyocytes a été réalisé au moyen d'un modèle de perfusion aortique rétrograde (220, 221). Le circuit a été soigneusement purgé par un tampon Stock sans calcium (NaCl 117 mM, KCl 5,7 mM, KH₂PO₄ 1,5 mM, NaHCO₃ 4,4 mM, MgCl₂ 1,7 mM, Glucose 11,7 mM, Créatine 10 mM, HEPES 21 mM, Taurine 20 mM, Sigma Aldrich, L'Isle d'Abeau Chesnes, France) ajusté à pH 7,1 à 25°C, bullé à l'oxygène pur et réchauffé à 36,5°C. Après canulation de l'aorte ascendante, le cœur a été rincé pendant 5 minutes par du tampon Stock seul. Une solution oxygénée de collagénase a ensuite été perfusée [Tampon Stock 25 mL associé à du CaCl₂ (240 μM), de l'EGTA (100 μM) (Sigma Aldrich, L'Isle d'Abeau Chesnes, France) et de la collagénase A (0.204 U/mg) (Roche Diagnostics, Meylan, France) à la vitesse de 5,5 à 8 mL par minute pendant 50 à 100 minutes en fonction de l'efficacité de digestion enzymatique tissulaire.

Après digestion enzymatique, le cœur a été plongé dans un tampon Stock à température ambiante sans calcium (221). Une dissection et une exérèse des oreillettes et du ventricule droit ont été rapidement effectuées. Ensuite, une dissociation mécanique complémentaire du ventricule gauche a été délicatement pratiquée, suivie d'une filtration sur une toile de butée dont les pores ont été calibrés à 300 μm de diamètre. Les cellules en suspension ainsi recueillies ont été laissées à décanter. Une fois décanté, le surnageant était éliminé et le culot de cellules sédimentées était re-suspendu dans la même solution tampon. La solution a été placée dans une étuve à 37°C pour 30 minutes. Après ajout progressif de calcium permettant d'aboutir à une concentration de 0,5mM, les cellules mortes contenues dans le surnageant ont été éliminées alors que les cellules vivantes contenues dans le culot ont été remises en suspension dans un tampon Stock modifié (CaCl₂ 0,5mM, BSA 50gr/L, Sigma Aldrich, L'Isle d'Abeau Chesnes, France).

Les cellules étaient ensuite fixées par de la laminine sur des lamelles en verre et incubées pendant une nuit dans la même solution Stock modifiée avec de la pénicilline (50 UI/ml) et de la streptomycine (5μg/ml).

2.1.3. Mesure du pH intracellulaire des cardiomyocytes

2.1.3.1. Généralités

La mesure du pH intracellulaire (pHi) se faisait sur cardiomyocytes fixés à la laminine. La culture était réalisée la veille. La technique de mesure du pHi sur cardiomyocytes a été assez complexe à mettre au point. Elle a nécessité de nombreuses tentatives durant plus de 6 mois avant d'être fiable et reproductible. Le matin des mesures, nous récupérons les cardiomyocytes en culture depuis la veille au soir, fixés sur des lamelles. Après avoir changé le milieu de culture par une solution HEPES (contenant 135mM NaCl, 5,4mM KCl, 1mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, 10mM HEPES, 5mM D-glucose), nous mettons les boîtes contenant les lamelles dans une boîte isotherme afin de les transporter à la plateforme ImagoSeine, Institut Jacques Monod, Université Paris Diderot, Paris 7. Après un temps de transport de 15-20 minutes, les cellules étaient immédiatement déposées dans un incubateur à 37°C.

2.1.3.2. Sonde SNARF-1

Les cardiomyocytes fixés étaient mis en contact avec la sonde SNARF-1 (seminapthorhodafluor-1) à une concentration de 10 µM pendant 10 minutes, à l'abri de la lumière, dans un incubateur à 37°C. Le liquide contenant la sonde était ensuite remplacé par une solution contenant du NaCl 135 mM, KCl 5,4 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, de l'HEPES à 10 mM et du glucose à 5 mM. La température était maintenue à 29°C durant toutes les mesures. Un bullage continu d'oxygène était réalisé dans la solution. Le pH de la solution était maintenu à 7,40 avec du NaOH dans le groupe contrôle. Dans le groupe acidose hypercapnique, un bullage de dioxyde de carbone dans la solution était administré afin d'obtenir un pH stable à 7,10. Dans le groupe acidose métabolique, du NaOH était administré afin d'obtenir un pH stable à 7,10. La solution était perfusée en continu sur la lamelle en verre contenant les cardiomyocytes lors des mesures de fluorescence (Figures 29 et 30). La sonde SNARF-1 était excitée par un laser Argon à 514 nm et la fluorescence émise était imagée en microscopie confocale à 590 et 640 nm (135).

La calibration de la sonde SNARF-1 était réalisée grâce à la Nigericine, un antipore H⁺K⁺ qui abolit tous les gradients de pH trans-sarcolemnaux (222). La solution de calibration couvraient les valeurs de pH de 6,50 à 9,50 (6,50 ; 7,50 ; 8,50 et 9,50). Elle était composée de KCl 135 mM, NaCl 15 mM, KH₂PO₄ 1mM, MgSO₄ 0,5 mM, EGTA 1 mM, HEPES 10 mM (pour les pH 7,50 et 8,50), CAPSO (pour un pH à 9,50) ou du PIPES (pH=6,50) et 20 µM de Nigericine durant 5 minutes.

2.1.3.3. Calcul du pH à partir des ratios de fluorescence

Le ratio des émissions de fluorescence 590/640 nm obtenus dans des conditions d'acidose métabolique, acidose respiratoire et contrôle était convertis en valeur de pH en utilisant l'équation ci-dessous :

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log \left(\frac{R - R_{\min}}{R_{\max} - R} \right) - \log F_{640\text{max/min}}$$

R = ratio de l'émission de fluorescence à 590 nm et 640 nm

R_{\max} = ratio de l'émission de fluorescence à bas pH (6,50)

R_{\min} = ratio de l'émission de fluorescence à haut pH (9,50)

$\text{Log}F_{640\text{max/min}}$ = ratio de l'émission de fluorescence à 640 nm entre haut pH et bas pH



Figure 29.: Photo réalisée lors des mesures du pH intracellulaire des cardiomyocytes à différents niveaux de pH extracellulaire. On note la présence du pHmètre, de l'agitateur-réchauffeur, de la pompe centrifuge, des bouteilles d'oxygène et de dioxyde de carbone.

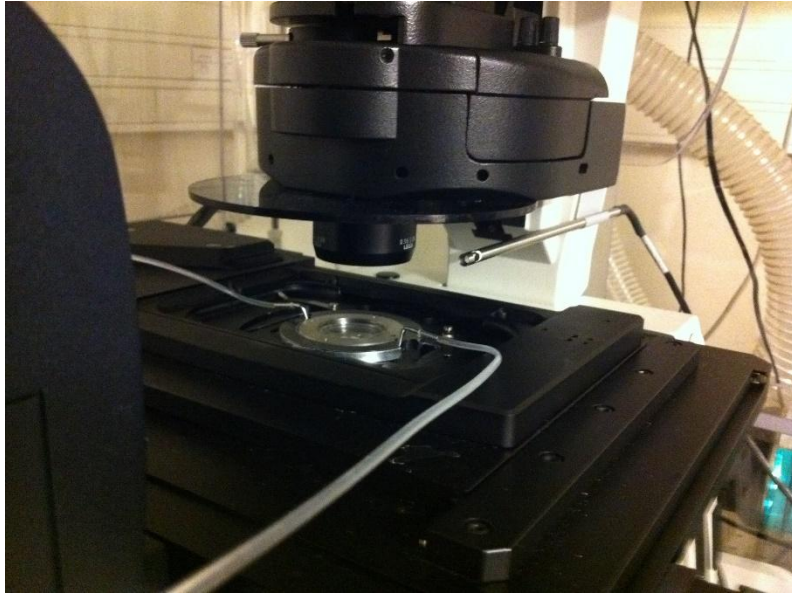


Figure 30 : Photo de l'optique du microscope confocal. Les cardiomyocytes étaient fixés sur la lamelle en verre et baignaient dans une solution HEPES dont on faisait varier le pH soit par excès d'ions H^+ , soit par excès de CO_2 .



Figure 31 : Copie d'écran lors de la mesure de la fluorescence émise par la sonde SNARF-1 dans un cardiomyocyte excité à différentes longueur d'ondes (590 et 640 nm). Le ratio entre ces deux fluorescences est utilisé pour calculer le pH intracellulaire.

2.2. Modèle porcin

2.2.1. Anesthésie

Les animaux (Girard, Marmande, France) avaient accès libre à l'alimentation liquide et solide jusqu'à 12 heures avant le début des expérimentations. La prémédication était effectuée par voie intramusculaire une heure avant l'anesthésie par de la kétamine (30 mg/kg) et de la dexmedetomidine (10 µg/kg). Nous posons une voie veineuse périphérique sur la patte gauche ou l'oreille droite des animaux, puis l'induction de l'anesthésie était réalisée par du propofol (1,5 mg/kg). Une intubation orotrachéale était réalisée en respiration spontanée après une anesthésie locale de glotte (Figure 32). L'anesthésie était maintenue par une perfusion continue de propofol (10 mg/kg/h), de sufentanil (bolus de 1 µg/kg suivie d'une perfusion continue de 10 µg/kg/h) et de besilate de cisatracurium (bolus de 0,2 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 0,5 mg/kg/h). Les animaux étaient ventilés en mode volume contrôlé (ALYS 2000, Taema, Antony, France), avec un volume courant de 10 ml/kg, une fréquence respiratoire de 14 cycles/min, une pression expiratoire positive de 0 cmH₂O et un rapport inspiration/expiration de 1/2. Les gaz expirés (O₂ et CO₂) étaient monitorés en continu. Une administration continue de cristalloïdes (Ringer) était administrée à la dose de 5 ml/kg/h et la température était maintenue entre 38 et 39°C par un matelas chauffant.



Figure 32 : Porc en décubitus dorsal, intubé et ventilé. Le cathéter artériel pulmonaire (cathéter jaune) et le cathéter de conductance (cathéter bleu) sont en place. Le désilet carotidien gauche permet une mesure de la pression artérielle systémique.

2.2.2. Monitoring hémodynamique

Après un bolus unique d'héparine (50 IU/kg), un introducteur de 8.0-French était inséré par voie percutanée sous contrôle échographique (Vivid S7, GE HealthCare, Wauwatosa, WI, USA) dans

la veine jugulaire interne droite et dans l'artère carotide interne droite. Le bon positionnement des introducteurs était contrôlé par échographie et par un test d'aspiration (retour de sang).

Un cathéter artériel pulmonaire (CCOmboV™, 7.5 French; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) était ensuite inséré dans l'introducteur jugulaire interne droit. Le bon positionnement du cathéter artériel pulmonaire était contrôlé par échographie, contrôle des courbes des pressions (centrale, pulmonaire et pulmonaire d'occlusion). Le CAP était connecté à un moniteur Vigilance 1 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA).

Un cathéter de conductance pression-volume (7-French, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands) était inséré dans le ventricule gauche par l'introducteur de la carotide interne droite. Le bon positionnement du cathéter était vérifié par échocardiographie et par analyse de la synchronisation des signaux de pression ventriculaire des différents segments.

La résistivité du sang (ρ) était mesurée au début de la procédure par un prélèvement de sang au travers d'un introducteur et analyse par une cuvette dédiée préalablement chauffée. Le volume parallèle était mesurée par injection de 10 ml de sérum salé hypertonique (10%) dans l'oreillette droite (via le cathéter artériel pulmonaire). Cette mesure était réalisée deux fois et moyennée. Le débit cardiaque mesuré par le cathéter de conductance était calibré (constante alpha) par la valeur du débit cardiaque mesuré par thermodilution artérielle pulmonaire à chaque temps de mesure en offline (T1 à T6) (cf infra).

Un cathéter (6-French) était inséré dans l'artère carotide interne gauche afin de mesurer les pressions artérielles systoliques, moyennes, diastoliques et pulsées.

Une calibration des transducteurs était réalisée à l'aide d'un manomètre à mercure. Cet étalonnage était réalisé pour 0 et 100 mmHg.

Un monitoring continu de l'électrocardiogramme était réalisé.

2.2.3. Acquisition des données

Le cathéter de conductance était connecté d'une part à un processeur de signal volumétrique (Sigma 5 DF; CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands) d'une part et à une interface électronique de pression d'autre part (Sentron, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands). Les pressions télésystolique et télédiastolique du ventricule gauche étaient obtenues par un algorithme développé par EMKA Technologies (Falls Church, VA, USA). Les dérivées des pressions ventriculaires gauches maximales positive (dP/dt_{max}) et négative (dP/dt_{min}) étaient calculées électroniquement à partir du signal de pression ventriculaire gauche. Les signaux continus de pression étaient échantillonnés à la

fréquence de 1000 points/sec. Les données étaient affichées en temps réel grâce au logiciel IOX[®] software version 2.4.7.3 (EMKA Technologies, Paris, France) et analysées par un algorithme développé EMKA Technologies. Les paramètres ventriculaires gauches (pressions télésystolique et télédiastolique, dP/dt_{max} and dP/dt_{min}) étaient moyennées sur au moins 20 cycles consécutifs. L'ensemble des paramètres recueillis étaient enregistrés à une fréquence de 1000 Hz.

2.2.4. Mesures

- Débit cardiaque: le débit cardiaque était mesuré par thermodilution artérielle pulmonaire par la réalisation de trois bolus de 10 ml de sérum froid (4°C) qui étaient moyennés. La valeur moyenne était utilisée pour calibrer la valeur du débit cardiaque obtenue par le cathéter de conductance. La saturation veineuse en oxygène était mesurée en continu au niveau de l'artère pulmonaire grâce à une fibre optique. Le débit cardiaque et la saturation en oxygène étaient affichés sur le moniteur Vigilance et notés en temps réel sur un fichier Excel[®].
- Variations respiratoires de la pression pulsée : les mesures des variations respiratoires de la pression pulsée ont été réalisées en *off-line* grâce à l'analyse simultanée des courbes de pressions respiratoires, de pression artérielle systémique et de l'électrocardiogramme afin de s'assurer de l'absence d'arythmie et de mouvement respiratoire spontané (Figure 33). Ces données étaient automatiquement envoyées dans un fichier Excel[®] permettant un calcul des variations respiratoires de la pression pulsée comme décrit par Michard et al. (223, 224).

$$\Delta PP = (PP_{max} - PP_{min}) / [(PP_{max} + PP_{min}) / 2] \times 100$$

Cette mesure était réalisée sur cinq cycles consécutifs et moyennée.

- La pression veineuse centrale et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion étaient mesurées en fin d'expiration et moyennées sur trois cycles respiratoires consécutifs.
- Les résistances vasculaires systémiques (dynes/sec/cm^{-5}) étaient calculées selon la formule suivante :

$$(PAM - PVC) / DC \times 80$$

- La pression expiratoire positive et la pression de plateau étaient mesurées après une pause télé-expiratoire de 5 secondes.
- L'analyse des gaz du sang artériels était réalisé par prélèvement sur l'introducteur carotidien interne gauche (*iSTAT*[®])

Quelques exemples sont notés dans les figures 34 à 36.

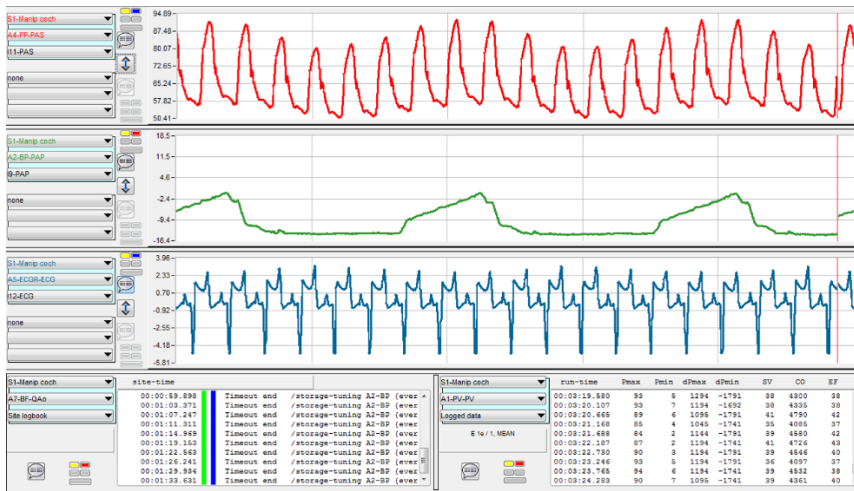


Figure 33 : Exemple d'enregistrement simultané de la pression artérielle systémique, des pressions des voies respiratoires et de l'électrocardiogramme.



Figure 34 : Exemple d'enregistrement simultané de la pression artérielle systémique, de l'électrocardiogramme et de la pression intraventriculaire gauche

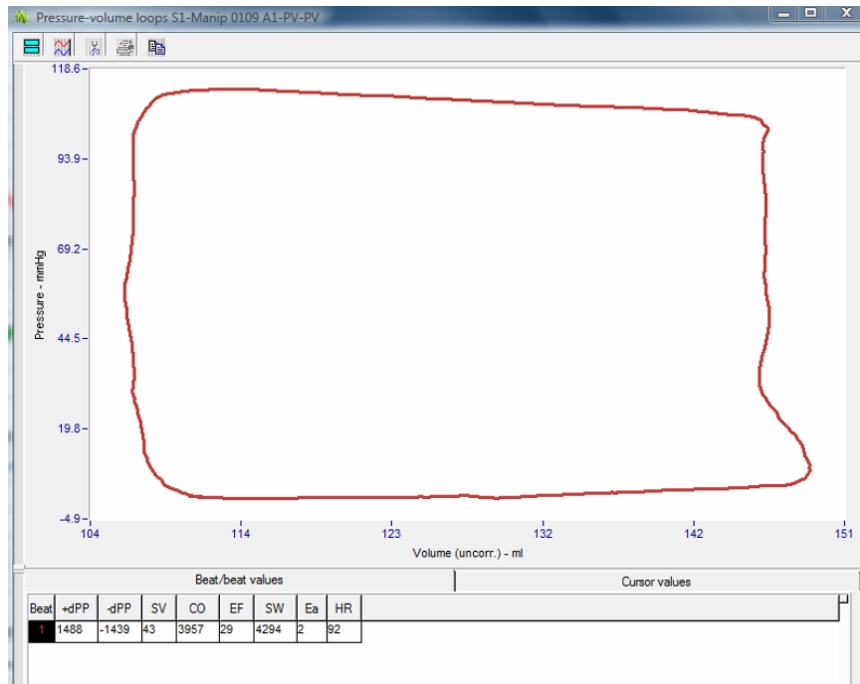


Figure 35 : Courbe pression-volume obtenue à partir du cathéter de conductance



Figure 36 : Mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion après gonflage du ballonnet distal du cathéter artériel pulmonaire

2.2.5. Procédure chirurgicale

Après avoir procédé à la mise en place du monitoring hémodynamique, une laparotomie était réalisée par le chirurgien (Pr Barandon). L'aorte abdominale infra-rénale était disséquée sur 1 cm, en aval de l'origine de l'artère rénale gauche et laquée (Figure 37). Le clampage de l'aorte abdominale sous-rénale était réalisé à l'aide d'un clamp aortique (Cooley, Surtex Instruments Ltd, Surrey, United Kingdom). L'incision abdominale était ensuite refermée afin de limiter les pertes thermiques et liquidiennes.



Figure 37 : Aorte abdominale sous rénale « laquée »

2.2.6. Protocole expérimental

Le protocole débutait après au moins 30 minutes de stabilisation hémodynamique. Six séries de mesure étaient réalisées (Figure 38).

A la fin de l'expérimentation, les animaux étaient euthanasiés par injection de pentobarbital et chlorure de potassium.

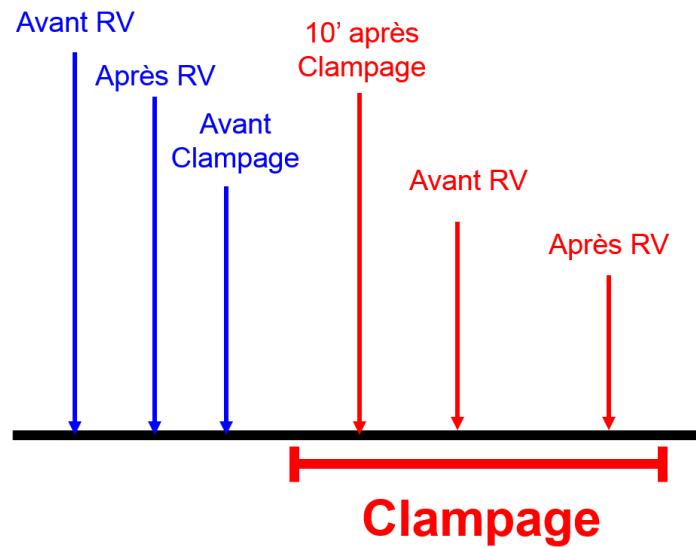


Figure 38: Déroulement de l'étude expérimentale. RV = remplissage vasculaire. T1 : Référence, avant expansion volémique, T2 : Après expansion volémique (500 ml de sérum salé isotonique administré en 10 minutes, T3 : Avant clampage aortique, T4 : 10 minutes après le clampage aortique, T5 : Avant expansion volémique et aorte clampée, T6 : Après expansion volémique aorte clampée

2.3. Modèle clinique

Nous avons décidé pour cette troisième partie d'utiliser un modèle clinique. Le choix de ce modèle a été dicté par plusieurs éléments :

- 1- Aucun modèle animal ne permettait de reproduire les effets respiratoires et hémodynamiques du décubitus ventral réalisé chez l'Homme
- 2- Pour une étude observationnelle et non mécanistique, seul un monitoring du débit cardiaque était nécessaire et ne modifiait pas la prise en charge habituelle des patients

Nous avons réalisé une étude observationnelle et unicentrique dans l'unité de chirurgie orthopédique du service d'anesthésie réanimation I du CHU de Bordeaux. Plusieurs techniques de décubitus ventral sont utilisées dans le service. La plus fréquemment utilisée et la plus reproductible et la technique des quatre coussins, principalement lors de la chirurgie pour scoliose, raison pour laquelle nous avons utilisé ce positionnement comme modèle d'étude.

Le comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre Mer III a confirmé le caractère non interventionnel et éthique de ce travail.

2.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus des patients devant bénéficier d'une chirurgie de scoliose. Etaient exclus les patients mineurs, présentant une arythmie permanente, un indice de masse corporel supérieur à 40 kg/m² ou inférieur à 15 kg/m², une valvulopathie > grade II, une fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% ou un antécédent de pathologie pulmonaire.

2.3.2. Anesthésie

L'induction de l'anesthésie était réalisée en décubitus dorsal, par du propofol et du sufentanil en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (225, 226). Une injection de curare (cisatracurium, 0,15 mg/kg) facilitait l'intubation oro-trachéale. Les patients étaient ventilés mécaniquement en mode volume contrôlé. Le volume courant était réglé à 8 à 10 ml/kg de poids idéal et la fréquence respiratoire était réglée entre 12 et 15 cycles/min (Felix[®], Taema, Anthony, France). La pression expiratoire positive était réglée entre 0 et 3 cmH₂O. L'anesthésie était maintenue par une perfusion de propofol et de sufentanil en objectif de concentration afin d'obtenir une valeur d'index bispectral entre 40 et 50 (BIS-XPTM, A2000 monitor, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA).

2.3.3. Monitoring hémodynamique

La chirurgie de scoliose étant longue et à risque de saignement peropératoire, les patients étaient tous équipés d'un cathéter artériel radial afin de monitorer en continu la pression artérielle invasive. Ceci nous a permis de calculer les variations respiratoires de la pression pulsée d'une part et de monitorer le débit cardiaque et les variations respiratoires du volume d'éjection systolique d'autre part à l'aide d'un dispositif d'analyse de contour de l'onde de pouls ne nécessitant pas de calibration externe.

2.3.3.1. Débit cardiaque

Après l'induction de l'anesthésie, les patients étaient équipés d'un cathéter artériel radial de 8cm/3-French (Vygon, Ecoen, France). Un transducteur spécifique (FloTrac™, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) était relié au cathéter artériel et connecté au moniteur Vigileo™ (Edwards Lifesciences) ainsi qu'à un moniteur multiparamétrique (scope, oxymétrie de pouls, pression artérielle non invasive et invasive) (Ultraview SL2900, Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington, USA). Le système FloTrac/Vigileo permet une mesure continue du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque. Plusieurs travaux se sont intéressés à la fiabilité de ce dispositif et ont conclu à une précision limitée du dispositif pour la mesure des valeurs absolues du débit cardiaque mais à une bonne aptitude à évaluer les variations de débit cardiaque induites par une expansion volémique (11, 227). C'est donc pour des raisons de simplicité d'utilisation, de caractère semi-invasif mais également de performances jugées suffisantes que nous avons utilisé ce dispositif.

2.3.3.2. Variations du volume d'éjection systolique

Le dispositif Vigileo™ permet également une mesure continue des variations respiratoires du volume d'éjection systolique (VVE). La VVE est calculée selon la formule suivante :

$$VVE = (VE_{max} - VE_{min}) / [(VE_{max} + VE_{min})/2] \times 100$$

Où le VE_{max} est le volume d'éjection maximal sur une période de 20 secondes et VE_{min} est le volume d'éjection minimal sur la même période de 20 secondes (227).

2.3.3.3. Variations respiratoires de la pression pulsée

Les courbes de pression artérielle systémique étaient affichées en temps réel sur le moniteur multiparamétrique (Ultraview SL2900, Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington, USA). Après gel d'écran et adaptation de l'échelle de temps, les valeurs de pressions pulsées maximales et minimales au cours de trois cycles respiratoires consécutifs étaient mesurées afin de calculer la valeur de la variation respiratoire de la pression pulsée comme précédemment définie par Michard et al. (223, 224).

$$\Delta PP = (PP_{\max} - PP_{\min}) / [(PP_{\max} + PP_{\min}) / 2] \times 100$$

La moyenne des trois valeurs consécutives était utilisée pour l'analyse statistique.

2.3.4. Positionnement en décubitus ventral

Une fois réalisé le premier remplissage vasculaire, les patients étaient positionnés en décubitus ventral selon la technique des quatre coussins. Deux coussins étaient positionnés sur le haut du thorax et deux autres sur les ailes iliaques (Figure 39). Nous vérifions systématiquement que l'abdomen était laissé libre afin d'éviter toute compression de la veine cave.



Figure 39 : positionnement en décubitus ventral selon la technique des quatre coussins

2.3.5. Protocole d'étude

2.3.5.1. Mesures réalisées

A chaque étape du protocole, les mesures suivantes étaient réalisées et colligées : pression artérielle moyenne, fréquence cardiaque, débit cardiaque, VVE, ΔPP , et la compliance du système respiratoire calculée selon la formule suivante :

$$C = \text{volume courant} / (\text{pression de plateau} - \text{pression expiratoire positive})$$

2.3.5.2. Etapes de mesures

Cinq séries de mesures ont été réalisées : deux en décubitus dorsal et trois en décubitus ventral. L'objectif étant d'étudier la capacité des indices dynamiques à prédire la réponse à une expansion volémique en décubitus ventral, nous avons effectué un remplissage en décubitus dorsal (validation du modèle par les Aires sous les courbes ROC (Receivers Operating Curves) obtenues) et un remplissage en décubitus ventral (comparaison des Aires sous les courbes ROC et des seuils). Nous avons également effectué une série de mesures juste après la mise en décubitus ventral afin de comparer avant/après décubitus ventral. Le remplissage vasculaire était standardisé et réalisé par 500 ml d'hydroxyéthylamidon 6% (Voluven® ; Fresenius Kabi, Uppsala, Sweden) sur 10 minutes. Les différentes étapes de mesures sont détaillées dans la figure 40 :

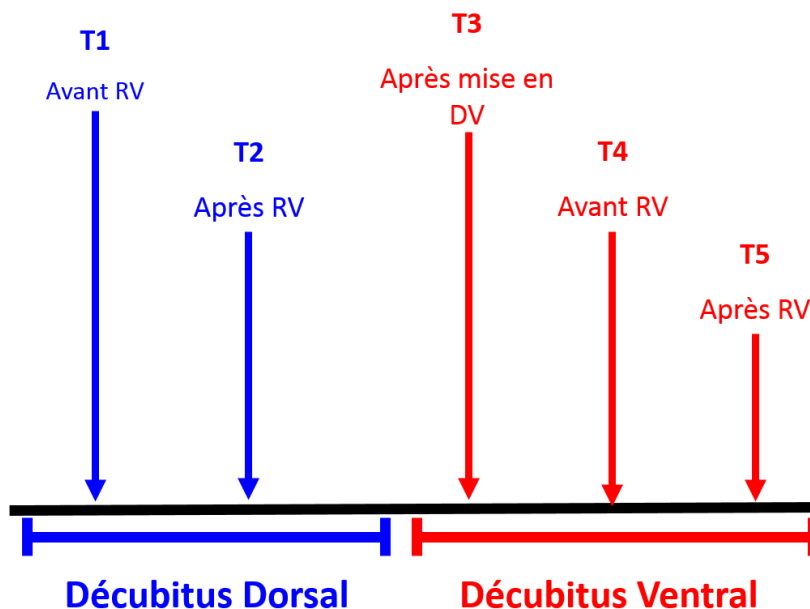


Figure 40 : déroulement de l'étude. DV = Décubitus Ventral, RV = Remplissage Vasculaire. T1 : avant remplissage vasculaire en décubitus dorsal, T2 : 3 minutes après la fin du remplissage vasculaire en décubitus dorsal, T3 : 2 minutes après la mise en décubitus ventral, T4 : avant remplissage vasculaire en décubitus ventral et T5 : 3 minutes après la fin du remplissage vasculaire réalisé en décubitus ventral.

3. Résultats

3.1. Interaction of Metabolic and Respiratory Acidosis with α and β -adrenoreceptor Stimulation in Rat Myocardium

3.1.1.Introduction

Le principe de l'optimisation hémodynamique peropératoire est de maximaliser le transport en oxygène ainsi que le débit cardiaque des patients bénéficiant de chirurgie majeure (164). Pour ce faire, les principales thérapeutiques utilisées sont le remplissage vasculaire et l'administration d'agents α et surtout β -adrénergiques. La présence d'une acidose peropératoire est susceptible de modifier la fonction myocardique des patients et d'altérer la réponse aux thérapeutiques α et β -adrénergiques.

L'acidose aigüe peut être fréquemment rencontrée dans notre pratique quotidienne, que ce soit en réanimation ou au bloc opératoire. Elle est clairement de mauvais pronostic (228-230). Elle peut être secondaire à un excès d'ions H^+ , la plupart du temps secondaire à un état de choc et un transport en oxygène non adapté (acidose métabolique), ou secondaire à un excès de CO_2 , lié à une hypoventilation alvéolaire, ou à une résorption d'ions H^+ lors d'un pneumopéritoine lors d'une laparoscopie (acidose respiratoire). Il est bien connu aujourd'hui que ces deux types d'acidose entraînent une altération de la fonction myocardique (130, 135). Cependant, l'importance respective de chaque type d'acidose sur la dysfonction myocardique n'est pas décrite. De plus, s'il est connu que la réponse inotrope à une stimulation β -adrénergique est altérée en cas d'acidose métabolique (132), cette réponse n'a pas été étudiée en cas d'acidose respiratoire. De même, la réponse aux agents α -adrénergiques n'est pas encore décrite en cas d'acidose. Enfin, Les phénomènes de relaxation sont également très importants et peuvent interférer avec la contraction. Les effets lusitropes de l'acidose (métabolique ou respiratoire) ne sont pas encore décrits.

Ainsi, l'objectif de ce travail était comparer les effets directs de l'acidose métabolique et respiratoire sur l'inotropie et la lusitropie sur le myocarde de rat ainsi que les effets sur la réponse à une stimulation α et β -adrénergiques.

3.1.2.L'article

Interaction of Metabolic and Respiratory Acidosis with α and β -adrenoceptor Stimulation in Rat Myocardium

Matthieu Biais, M.D.,* Romain Jouffroy, M.D.,† Aude Carillion, M.D.,‡ Sarah Feldman,§ Aude Jobart-Malfait, B.S.,** Bruno Riou, M.D., Ph.D.,|| Julien Amour, M.D., Ph.D.#

ABSTRACT

Background: The effects of acute respiratory *versus* metabolic acidosis on the myocardium and their consequences on adrenoceptor stimulation remain poorly described. We compared the effects of metabolic and respiratory acidosis on inotropy and lusitropy in rat myocardium and their effects on the responses to α - and β -adrenoceptor stimulations.

Methods: The effects of acute respiratory and metabolic acidosis (pH 7.10) and their interactions with α and β -adrenoceptor stimulations were studied in isolated rat left ventricular papillary muscle (n = 8 per group). Intracellular pH was measured using confocal microscopy and a pH-sensitive fluorophore in isolated rat cardiomyocytes. Data are mean percentages of baseline \pm SD.

* Associate Professor, Université Victor Segalen, Emergency Department, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France. † Staff Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Critical Care, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France. ‡ Assistant Professor, Université de Reims, Department of Anesthesiology and Critical Care, Robert Debré Hospital, Reims, France. § Research Fellow, UMRS INSERM 956, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France. ** Research Technologist, Plateforme ImagoSeine, Institut Jacques Monod, Université Paris Diderot Paris 7 - CNRS, Paris, France. || Professor of Anesthesiology and Critical Care, Chairman, UMRS INSERM 956, Université Pierre et Marie Curie, Department of Emergency Medicine and Surgery, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France. # Professor of Anesthesiology and Critical Care, UMRS INSERM 956, Université Pierre et Marie Curie, Department of Anesthesiology and Critical Care, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.

Received from UMRS INSERM 956, Department of Anesthesiology and Critical Care, Department of Emergency Medicine and Surgery, Université Pierre et Marie Curie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France; Department of Anesthesiology and Critical Care, Université de Reims, Hôpital Robert Debré, Reims, France; and Emergency Department, Hôpital Pellegrin, Université Segalen, Bordeaux, France. Submitted for publication June 22, 2012. Accepted for publication September 6, 2012. Dr. Carillion was the recipient of a research grant from Fondation pour la Recherche Médicale (Paris, France) and Dr. Feldman was the recipient of a research grant from Association pour la Recherche en Anesthésie-Réanimation (Paris, France). Other support was provided solely from institutional and/or departmental sources.

Address correspondence to Dr. Amour: Université Pierre et Marie Curie, Centre Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière, Département d'Anesthésie-Réanimation, Institut de Cardiologie-Chirurgie Cardiaque, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. julien.amour@pssl.aphp.fr. Information on purchasing reprints may be found at www.anesthesiology.org or on the masthead page at the beginning of this issue. ANESTHESIOLOGY's articles are made freely accessible to all readers, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

Copyright © 2012, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiology 2012; 117:1212-22

What We Already Know about This Topic

- Adrenergic agents are commonly administered to improve cardiac function in settings of respiratory or metabolic acidosis, yet whether these conditions alter therapeutic efficacy is not well described

What This Article Tells Us That Is New

- Using isolated rat left ventricular papillary muscle, acute respiratory and metabolic acidosis did not alter the response to α -adrenoceptor agonists
- Acute metabolic, but not respiratory acidosis, reduced the inotropic response to β -adrenoceptor agonists

Results: Respiratory acidosis induced more pronounced negative inotropic effects than metabolic acidosis did both in isotonic (45 ± 3 *versus* $63 \pm 6\%$, $P < 0.001$) and isometric (44 ± 5 *versus* $64 \pm 3\%$, $P < 0.001$) conditions concomitant with a greater decrease in intracellular pH (6.85 ± 0.07 *versus* 7.12 ± 0.07 , $P < 0.001$). The response to α -adrenergic stimulation was not modified by respiratory or metabolic acidosis. The inotropic response to β -adrenergic stimulation was impaired only in metabolic acidosis (137 ± 12 *versus* $200 \pm 33\%$, $P < 0.001$), but this effect was not observed with administration of forskolin or dibutiryl-cyclic adenosine monophosphate. This effect might be explained by a change in transmembrane pH gradient only observed with metabolic acidosis. The lusitropic response to β -adrenergic stimulation was not modified by respiratory or metabolic acidosis.

Conclusion: Acute metabolic and respiratory acidosis induce different myocardial effects related to different decreases in intracellular pH. Only metabolic acidosis impairs the positive inotropic effect of β -adrenergic stimulation.

ACUTE acidosis (or acidemia) may result from an excess of hydrogen ions, usually related to inappropriate delivery of oxygen to tissues and shock (metabolic acidosis), or to an excess in carbon dioxide (respiratory acidosis), related to a limitation of alveolar ventilation. Respiratory acidosis can be a consequence of ventilatory distress or a therapeutic objective when permissive hypercapnia is performed in the critically ill patient under mechanical ventilation.^{1,2} Both metabolic and respiratory acidosis have been reported to decrease myocardial function,³⁻⁵ although the magnitude of their respective myocardial effects remains poorly described.

Since 1880, acidosis has been known to induce a negative inotropic effect in the heart⁶ through alteration of electrical activity, pumps and channels that regulate intracellular calcium and other ion homeostasis, and modifications of myofibrillar calcium sensitivity.^{3,4,7-11} However, most studies of the effects of acidosis in the heart actually studied myocardial ischemia in which a marked decrease in adenosine 5'-triphosphate is the main event precluding any accurate analysis of the direct effect of acidosis.¹² Moreover, there are some controversies concerning intracellular pH changes induced by extracellular metabolic acidosis.⁹⁻¹¹ In the context of acidosis, the sympathetic system is an important adaptive mechanism for maintaining cardiac output. The inotropic response to β -adrenergic stimulation is decreased in acute metabolic acidosis¹³ but has not been previously studied in respiratory acidosis. Although myocardial relaxation is an important and active process that may interfere with contraction, the lusitropic consequences of acidosis remains unknown. The consequences of acidosis on α -adrenergic stimulation also remain unknown.

Therefore, the aim of this study was to compare the direct effects of acute metabolic and respiratory acidosis on inotropy and lusitropy in rat myocardium and their effects on the responses to α - and β -adrenoceptor stimulation. We used isolated left ventricular papillary muscle to assess the inotropic and lusitropic effects and isolated cardiomyocytes to measure intracellular pH.

Materials and Methods

All animals were cared for according to the *Guiding Principles in the Care and Use of Animals* and under the supervision of authorized researchers in an authorized laboratory (agreement number B 75-13-08) in accordance with the regulations of the official edict of the French Ministry of Agriculture. Food and water were given *ad libitum*. Ten-week-old male Wistar rats (Iffa Credo, St Germain sur l'Arbresle, France) were divided into a control group (pH = 7.40), a respiratory acidosis group, and a metabolic acidosis group (both pH 7.10).

Isolated Left Ventricle Papillary Muscle

Shortly after the induction of general anesthesia with pentobarbital, the heart was removed *in bloc*, dissected, and weighed. The left ventricular papillary muscles were carefully excised and suspended vertically in a Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution (118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 1.1 mM KH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃, 2.5 mM CaCl₂, 4.5 mM glucose) maintained at 29°C with a thermostatic water circulator and bubbled with 95% oxygen and 5% carbon dioxide as previously described.¹⁴ The papillary muscles were stimulated at 12 Hz for a 60-min stabilization period at the initial muscle length (L_{max}) at the apex of length–active isometric tension curve. The electromagnetic lever system has been described previously.¹⁴ All analyses were made from digital records of force and length obtained with a computer. Conventional mechanical variables at L_{max} were calculated from three twitches. The first twitch was isotonic

and was loaded with the preload corresponding to L_{max} . The second twitch was abruptly clamped to zero load just after the electrical stimulus with a critical damping. The third twitch was fully isometric at L_{max} . We determined the maximum unloaded shortening velocity (V_{max}) using the zero-load technique, and determined maximum shortening (ΔV_c) and lengthening (ΔV_r) velocities and time to peak shortening of the twitch with preload only. In addition, the maximum isometric active force normalized for cross-sectional area (AF), the peaks of the positive (+dF/dt) and the negative (–dF/dt) force derivatives at L_{max} normalized for cross-sectional area, and the time to peak force from the isometric twitch were recorded. Because changes in the contraction phase induce coordinated changes in the relaxation phase, indexes of contraction–relaxation coupling have been developed to study lusitropy.¹⁵ The R1 coefficient ($R1 = \frac{V_c}{V_r}$) studies the coupling between contraction and relaxation under low load and thus lusitropy, in a manner that is independent of inotropic changes. R1 tests sarcoplasmic reticulum (SR) calcium uptake function.¹⁵ The R2 coefficient ($+dF \cdot dt^{-1} / -dF \cdot dt^{-1}$) studies the coupling between contraction and relaxation under high load and thus lusitropy, in a manner that is less dependent on inotropic changes.¹⁴ The cross-sectional area was calculated from the length and weight of papillary muscle, assuming a density of 1.

The effects of metabolic and respiratory acidosis were compared with those of a control group maintained at a pH of 7.40. We studied the effects of acidosis at two calcium concentrations, 0.5 and 2.5 mM. Moreover, we also studied the effects of respiratory and metabolic acidosis on the AF–calcium relationship by varying the extracellular concentration from 2.5 mM to 0.125 mM in separate papillary muscle groups. Last, in two separate groups of muscles (n = 5), we studied the kinetics of recovery from exposure to metabolic or respiratory acidosis (pH 7.10 during 30 min), over a 30-min period after return to control conditions (pH 7.40) at an extracellular concentration of 2.5 mM.

Acute Respiratory versus Metabolic Acidosis

In the acidosis group, we studied a pH of 7.10 because previous studies showed that myocardial consequences occurred below a pH of 7.20 and because this value seemed clinically relevant. A separate 200-ml jacketed reservoir with the same Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution was prepared. In the respiratory acidosis group, the bathing solution was bubbled with two gases (95% oxygen–5% carbon dioxide and 50% oxygen–50% carbon dioxide). The proportions of these two gases were adjusted until a stable pH of 7.10 was obtained, the solution being maintained at 29°C. In the metabolic acidosis group, we added hydrochloric acid while using a continuous infusion to obtain a pH of 7.10. Final concentrations of sodium and calcium were adjusted. Electrolyte concentrations were measured with standard electrodes (Ektachem 500, Johnson & Johnson, Les Ulis, France). Oxygen and carbon dioxide tensions and pH were

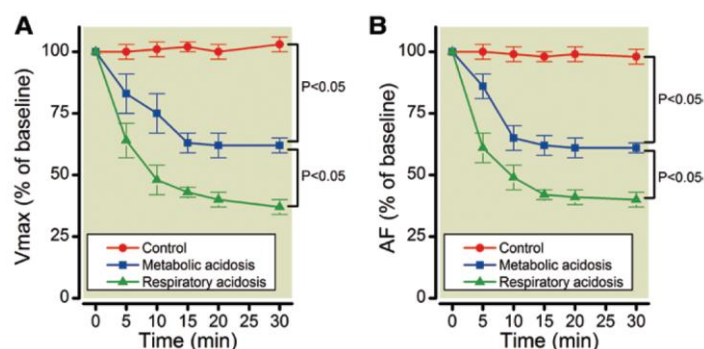


Fig. 1. Comparison of the time course of the inotropic effects of metabolic acidosis (pH = 7.10, n = 8) and respiratory acidosis (pH = 7.10, n = 8) compared with a control group (pH = 7.40, n = 8) in isotonic (A) and isometric (B) conditions at a calcium concentration of 2.5 mM. Data are mean percent of baseline \pm SD. V_{\max} = maximum unloaded shortening velocity; AF = isometric active force for cross-sectional area.

measured with standard electrodes (IL-BG3, Instrumentation Laboratory, Saint Mandé, France). Perfusion of the new solution (metabolic or respiratory acidosis) was started quickly and the effects were recorded after a 15-min stabilization period. The optimal time for equilibration of the effects of acidosis was determined by analysis of time-curves responses. A preliminary study showed that a 20-min equilibration period achieved a plateau both in respiratory and metabolic acidosis conditions (fig. 1). pH was continuously monitored (Eutech Instruments, Nijkerk, The Netherlands).

α and β -adrenoceptor Stimulations

To assess the inotropic response to α and β -adrenoceptor stimulations, the extracellular calcium concentration was decreased from 2.5 to 0.5 mM, as previously described.¹⁵ It has been established that the contractility is nearly maximum at a calcium concentration of 2.5 mM in the rat myocardium, precluding a reliable assessment of positive inotropic agents.

α -adrenoceptor stimulation was induced with increasing concentrations of phenylephrine (10^{-8} – 10^{-4} M), in the presence of propranolol (10^{-6} M).¹⁵ The effect of phenylephrine was expressed by the percentage of baseline value of the maximal effect of phenylephrine on AF and V_{\max} (Eff_{\max}) and the concentration of phenylephrine producing 50% of the maximal effect (C_{50}).¹⁵

β -adrenoceptor stimulation was induced with increasing concentrations of isoproterenol (10^{-8} – 10^{-4} M), a nonselective β -adrenoceptor agonist, in the presence of phentolamine (10^{-6} M).¹⁵ The effect of isoproterenol was expressed by the percentage of baseline value of the maximal effect of isoproterenol on AF and V_{\max} (Eff_{\max}) and the concentration of isoproterenol producing 50% of the maximal effect (C_{50}).¹⁵

We also studied the effects of stimulation of adenylate cyclase using forskoline (5×10^{-5} M), which directly activates adenylate cyclase, and the direct effect of 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) using dibutyryl-cAMP (5×10^{-5} M), a fat-soluble and diffusible analog of cyclic

adenosine monophosphate resistant to hydrolysis in the intracellular involvement, as previously described.¹⁶ Last, to study the recovery of the inotropic response to β -adrenergic stimulation, we exposed a separate group of muscles to metabolic acidosis (pH = 7.10 during 30 min) and then again to control conditions (pH = 7.40). All drugs were purchased from Sigma-Aldrich Chimie (l'Isle d'Abeau-Chesnes, France) and added volumes never exceeded 2% of the total.

Myocardial Cell Isolation Procedure

Ventricular cardiomyocytes were isolated from rat hearts using enzymatic digestion by collagenase A (Roche Diagnostics, Meylan, France) on a Langendorf apparatus, as previously described.¹⁷ After anesthesia was induced by intraperitoneal injection of pentobarbital sodium, the heart was quickly dissected and connected to the Langendorf apparatus by aortic cannulation. A retrograde perfusion was applied with a calcium-free buffer HEPES solution (117 mM NaCl, 5.7 mM KCl, 1.5 mM KH_2PO_4 , 4.4 mM $NaHCO_3$, 1.7 mM $MgCl_2$, 11.7 mM glucose, 10 mM creatine, 21 mM HEPES and 20 mM taurine, all from Sigma-Aldrich) bubbled with oxygen at 37°C and pH 7.40.¹⁸ The same buffer with collagenase A (1.2–1.4 mg/ml), 100 μ M EGTA and 240 μ M $CaCl_2$ (both from Sigma-Aldrich) was perfused for 60–80 min. After enzymatic digestion the heart was removed and the ventricles were suspended in the calcium-free buffer. A light mechanical dissection completed the enzymatic digestion and the cell suspension was filtered at 300 μ m. Extracellular calcium was progressively added to the HEPES solution to reach 0.5 mM, cells were fixed on laminin-coated strips, and incubated overnight in the same buffer with penicillin 50 UI/ml and streptomycin 5 μ g/ml.

Measurement of Intracellular pH

Fixed cells were exposed to a pH-sensitive fluorophore carboxy-seminaphthorhodafleur-1 acetoxymethyl ester at a

final concentration of 10 μM for 10 min. The seminaphthorhodafluor-1 acetoxyethyl ester solution was flushed away and normal superfusion was performed (control *vs.* hypercapnic acidosis *vs.* metabolic acidosis) using a solution containing: 135 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 5 mM glucose and maintained at 29°C with a thermostatic water circulator. The solutions were continuously bubbled with oxygen. The pH was adjusted to 7.40 with NaOH in the control group. In the hypercapnic acidosis group, carbon dioxide was infused to obtain a pH of 7.10. In the metabolic acidosis group, NaOH was added to obtain a pH of 7.10. Intracellular seminaphthorhodafluor-1 acetoxyethyl ester was excited by an Argon laser at 514 nm and fluorescence was imaged confocally at 580 and 640 nm using a Leica $\times 40$, 1.25 numerical aperture, oil immersion, plano-apochromatic objective lens, as previously described.³ Seminaphthorhodafluor-1 acetoxyethyl ester calibration was performed by abolishing all transsarcolemmal pH gradients using the H⁺K⁺ antiporter nigericin, as previously described.¹⁹ In brief, the calibration solutions covered a pH range of 6.50–9.50 (6.50; 7.50; 8.50; and 9.50). Cells were exposed to a calibration solution containing 135 mM KCl, 15 mM NaCl, 1 mM KH₂PO₄, 0.5 mM MgSO₄, 1 mM EGTA, 10 mM HEPES (for pH = 7.5 and 8.5), 10 mM CAPSO (3-(Cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid) (for pH = 9.5) or 10 mM PIPES (for pH = 6.5) and 20 μM nigericin for approximately 5 min. pH calibration data were averaged for 50 cells from three animals. The emission ratio of 590/640 nm obtained in control, metabolic acidosis, and respiratory acidosis cells, was converted to a pH value using the following equation:

$$\text{pH} = \text{pK}_a - \log \left(\frac{R - R_{\min}}{R_{\max} - R} \right) - \log F_{640\text{max/min}}$$

where R is the fluorescence emission ratio 590 nm/640 nm; R_{max} is the emission ratio at low pH (6.5); R_{min} is the emission ratio at high pH (9.5); log F_{640max/min} is the ratio of fluorescence measured at 640 nm for high pH to that for low pH.

Statistical Analysis

Data are expressed as mean \pm SD. Comparison of two means was performed using the Student *t* test, and comparison of several means was performed using repeated measure two way ANOVA and the and Newman–Keuls test. Concentration response curves were determined by fitting the data to the Hill sigmoid pharmacological model according to the following equation: $\text{Eff}_o = \text{Eff}_{\max} / (1 + (C_{50}/C)^n)$ in which Eff_o is the observed effect, Eff_{max} the maximum effect, C₅₀ the concentration that results in 50% of Eff_{max}, C the studied concentration, and n the Hill coefficient.¹⁵ Iterative nonlinear regression curve fitting was used to obtain the best fit (Matlab 1.2c software; The MathWorks, South Natick, MA). One-way ANOVA and Newman–Keuls test were used to compare Eff_{max} and C₅₀ between groups. All *P* values were two-tailed and a *P* value of less than 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed using NCSS 2007 software (Statistical Solutions Ltd., Cork, Ireland).

Table 1. Comparison of Gases and Electrolytes in the Krebs-Henseleit Solution in the Three Experimental Groups

	Control (n = 8)	Metabolic Acidosis (n = 8)	Hypercapnic Acidosis (n = 8)
pH	7.41 \pm 0.03	7.10 \pm 0.01*	7.10 \pm 0.02*
PCO ₂ , mmHg	36 \pm 3	34 \pm 1	71 \pm 3*†
PO ₂ , mmHg	647 \pm 33	645 \pm 40	629 \pm 24
Bicarbonates, mM	22.7 \pm 0.3	11.2 \pm 0.2*	22.0 \pm 0.2†
Sodium, mM	144 \pm 1	144 \pm 1	144 \pm 1
Potassium, mM	5.6 \pm 0.1	5.6 \pm 0.1	5.5 \pm 0.1*†
Calcium, mM	2.44 \pm 0.02	2.39 \pm 0.03*	2.42 \pm 0.01†
Chloride, mM	121 \pm 1	124 \pm 1*	123 \pm 1*†

Values are mean \pm SD.

**P* < 0.05 vs. control group. †*P* < 0.05 vs. metabolic acidosis.

PO₂ = partial pressure of oxygen; PCO₂ = partial pressure of carbon dioxide.

Results

We studied 115 rats. There was no significant difference among groups for weight (330 \pm 25 g), heart weight (85 \pm 8 mg), or ratio of heart weight to body weight (0.3 \pm 0.1 mg/g).

Effects of Acute Respiratory and Metabolic Acidosis

A mean pH of 7.10 was obtained in the two acidosis groups, associated with a high value of carbon dioxide in the respiratory acidosis group and a low bicarbonate value in the metabolic acidosis group (table 1).

We studied 111 left ventricular papillary muscles, L_{max} 4.2 \pm 1.0 mm, cross-sectional area 0.45 \pm 0.14 mm², ratio of resting force to total force 0.17 \pm 0.05. There were no significant differences among groups in baseline values of V_{max} (4.28 \pm 1.08 L_{max}/s), AF (93 \pm 20 mN/mm²), R1 (0.70 \pm 0.10), R2 (2.30 \pm 0.80), time to peak shortening (177 \pm 20 ms), and time to peak force (156 \pm 23 ms). Both respiratory and metabolic acidosis induced a negative inotropic effect, as shown by a decrease in V_{max} and AF (table 2). The negative inotropic effect was significantly more pronounced with respiratory acidosis (fig. 1; table 2). Respiratory acidosis induced a negative lusitropic effect under low load (increase in R1), which was not observed with metabolic acidosis (table 2). Respiratory acidosis also induced a positive lusitropic effect under high load (decrease in R2), which was not observed with metabolic acidosis (table 2).

After exposure to metabolic or respiratory acidosis over a 30-min period (Ca 2.5 mM), a complete recovery was obtained within 5 min (metabolic acidosis n = 5, AF: 103 \pm 6% of baseline); (respiratory acidosis n = 5, AF: 118 \pm 8% of baseline) after return to a pH of 7.40.

The calcium–AF relationship was obtained in isolated papillary muscles as extracellular calcium concentration was modified over the 2.5–0.125 mM range. The curve was significantly shifted to the right and the shift was more pronounced with respiratory than metabolic acidosis (fig. 2).

Table 2. Effects of Respiratory (pH = 7.10) and Metabolic (pH = 7.10) Acidosis, Compared with Control Conditions (pH = 7.40) on Main Mechanical Variables of Isolated Papillary Muscles at Two Different Calcium Concentrations

	Calcium 2.5 mM					
	Control (n = 8)		Metabolic Acidosis (n = 8)		Respiratory Acidosis (n = 8)	
	Baseline	Effect, %	Baseline	Effect, %	Baseline	Effect, %
$V_{max} \times L_{max}/s$	4.57 ± 0.99	95 ± 12	4.79 ± 0.92	73 ± 4*†	4.72 ± 0.89	56 ± 8*†‡
AF, mN/mm ²	93 ± 14	99 ± 2	95 ± 15	76 ± 8*†	94 ± 14	56 ± 8*†‡
R1	0.76 ± 0.08	101 ± 2	0.73 ± 0.14	103 ± 14	0.62 ± 0.13	126 ± 22*†‡
R2	2.51 ± 0.90	96 ± 4	1.76 ± 0.53	115 ± 10*†	1.48 ± 0.45	104 ± 8‡
TPS, ms	185 ± 10	100 ± 2	186 ± 13	97 ± 2*	168 ± 17	99 ± 5
TPF, ms	144 ± 14	100 ± 1	156 ± 27	100 ± 8	139 ± 20	105 ± 8
$V_{max} \times L_{max}/s$	2.17 ± 0.63	101 ± 6	2.62 ± 0.63	63 ± 6*†	2.64 ± 0.77	45 ± 3*†‡
AF, mN/mm ²	53 ± 13	100 ± 4	59 ± 9	64 ± 3*†	56 ± 10	44 ± 5*†‡
R1	0.68 ± 0.09	100 ± 7	0.64 ± 0.09	109 ± 10	0.69 ± 0.09	124 ± 20*†‡
R2	1.45 ± 0.34	98 ± 4	1.42 ± 0.18	95 ± 7	2.13 ± 0.36†‡	83 ± 20*†‡
TPS, ms	189 ± 13	99 ± 2	180 ± 14	97 ± 4	195 ± 14‡	86 ± 4*†‡
TPF, ms	182 ± 13	99 ± 2	161 ± 14†	104 ± 8	180 ± 15‡	98 ± 15

Values are mean percent of baseline ± SD.

* P < 0.05 vs. baseline; † P < 0.05 vs. Control; ‡ P < 0.05 vs. metabolic acidosis.

AF = isometric active force normalized for cross-sectional area; R1 = $\frac{V_{max} \times L_{max}}{V_{max}}$; R2 = $(+dF/dt - 1) / (-dF/dt - 1)$; TPF = time to peak force; TPS = time to peak shortening; V_{max} = maximum unloaded shortening velocity.

Interaction with α -adrenergic Stimulation

Phenylephrine induced a significant positive inotropic effect in isotonic and isometric conditions in the control group. Respiratory and metabolic acidosis did not significantly modify the inotropic response to α -adrenergic stimulation (table 3; fig. 3).

Interaction with β -adrenergic Stimulation

Isoproterenol induced a significant positive inotropic effect in isotonic and isometric conditions in the control group. Metabolic acidosis impaired the inotropic effect of β -adrenergic stimulation both in isotonic and isometric conditions. In contrast, respiratory acidosis did not significantly modify the positive inotropic effect of β -adrenergic stimulation (table 4; fig. 4).

Isoproterenol induced a significant lusitropic effect in isotonic (R1) and isometric (R2) conditions in the control group. Respiratory and metabolic acidosis did not significantly modify the positive lusitropic effects of β -adrenergic stimulation (table 4).

Because metabolic acidosis impaired the positive inotropic effect of β -adrenergic stimulation, we performed additional studies to test the direct stimulation of adenylate cyclase using forskolin and the direct effect of cAMP. When forskolin or dibutyryl-cAMP were administered, there were no significant differences between respiratory acidosis and control group in isotonic (data not shown) and isometric conditions (fig. 5).

Last, in a separate group, we verified that, after exposure to metabolic acidosis then again to control conditions (pH = 7.40), a complete recovery of the inotropic response

to β -adrenergic stimulation was observed both in isotonic (V_{max} : 174 ± 33 vs. $182 \pm 17\%$, $P = 0.70$) and isometric conditions (AF: 181 ± 27 vs. $178 \pm 4\%$, $P = 0.63$) as compared with control groups.

Intracellular pH

In the HEPES solution, the extracellular pH obtained was 7.40 ± 0.1 in the control group, 7.10 ± 0.01 in the metabolic acidosis group, and 7.10 ± 0.01 in the respiratory acidosis group. The measurement of intracellular pH in control conditions provided a mean value of 7.22 ± 0.07 . Typical images obtained in isolated myocardial cells using confocal microscopy are shown in figure 6. The decrease in intracellular pH was more pronounced with respiratory than with metabolic acidosis (fig. 7A) but the consequences on transmembrane pH gradients were more pronounced in metabolic acidosis (fig. 7B).

Discussion

Acute acidosis is frequently encountered in critically ill patients and is the cause of increased morbidity and mortality.²⁰⁻²² Metabolic and respiratory acidosis correspond to different mechanisms potentially leading to different intracellular abnormalities but these two forms of extracellular acidosis impair myocardial function.^{7,21,22} Acidosis induces various and complex effects within the myocardium,²³ including increase in diastolic intracellular calcium concentration⁷ without change in L-type Ca^{2+} current,²⁴ decrease in SR calcium uptake through the

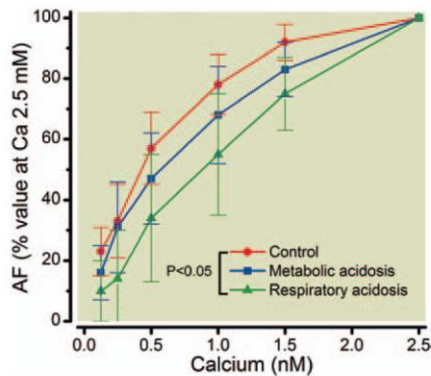


Fig. 2. Comparison of the AF-calcium concentration relationship in control metabolic acidosis (pH = 7.10, n = 8), respiratory acidosis (pH = 7.10, n = 8), and in the control group (pH = 7.40, n = 8). Data are mean ± SD. Only respiratory acidosis group significantly differs from control group ($P < 0.05$), shifting the relationship to the right. The absolute values of AF at Ca 2.5 mM significantly differed between control (90 ± 15 mN/mm²), metabolic (68 ± 12 mN/mm²), and respiratory acidosis (51 ± 13 mN/mm²). The absolute depression at the Ca concentration of 2.5 mM is shown in figure 1. AF = isometric active force for cross-sectional area.

coupling of SR calcium adenosine 5'-triphosphatase and phospholamban,^{25,26} a decrease in calcium-induced release compensated by an increase in SR calcium content secondary to an increase in cytoplasmic calcium,⁷ and a rise in intracellular sodium caused by both activation of sodium-hydrogen exchange²³ and decrease in sodium-calcium exchange.⁹ Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II during acidosis compensates for the direct inhibitory effect of acidosis on SR calcium uptake.²⁷ The net result is an increase in calcium transient that markedly

Table 3. Comparison of Inotropic Effects of α -Adrenergic Stimulation in Isotonic and Isometric Conditions, in Control Conditions (pH = 7.40) and in Metabolic (pH = 7.10) or Respiratory (pH = 7.10) Acidosis

	Control (n = 8)	Metabolic Acidosis (n = 8)	Respiratory Acidosis (n = 8)
V_{max}			
Baseline, L_{max}/s	2.56 ± 0.47	1.70 ± 0.62†‡	1.16 ± 0.37†‡
$Eff_{T_{max}}$, %	179 ± 8*	177 ± 12*	168 ± 9*
C_{50} , μ M	2.5 ± 2.6	4.4 ± 0.4	4.8 ± 4.4
AF			
Baseline, mN/mm ²	51 ± 12	34 ± 4†‡	26 ± 5†‡
$Eff_{T_{max}}$, %	168 ± 9*	177 ± 11*	175 ± 11*
C_{50} , μ M	4.2 ± 3.4	4.2 ± 0.2	3.1 ± 1.9

Values are mean ± SD.
 * $P < 0.05$ vs. baseline; † $P < 0.05$ vs. control group; ‡ $P < 0.05$ vs. metabolic acidosis.
 AF = isometric active force normalized for cross-sectional area; C_{50} = concentration of phenylephrine that result in 50% of $Eff_{T_{max}}$; $Eff_{T_{max}}$ (%) = maximum effect in percentage of baseline value; L_{max} = initial muscle length; V_{max} = maximum unloaded shortening velocity.

contrasts with the decrease in twitch contraction, indicating that the decrease in myofilament calcium sensitivity is the primary cause of contractile dysfunction during acidosis.⁷ One of the main effects of acidosis is the decrease in calcium sensitivity of troponin I,^{7,13} a target protein of protein kinase A-dependent phosphorylation during stimulation of the β -adrenergic pathway. Troponin T is only partly responsible for the effect of pH on calcium sensitivity for force development as compared with troponin I,²⁸ and transgenic mice expressing a single histidine modified troponin I are less susceptible to respiratory acidosis with a preserved myocardial contractility.²² Acidosis alters myocardial

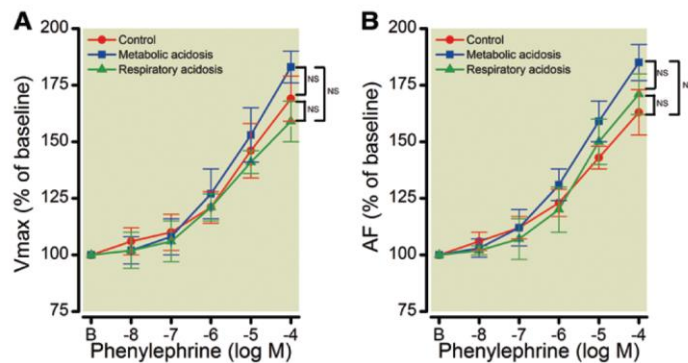


Fig. 3. Comparison of the positive inotropic effects of α -adrenergic stimulation in control conditions (pH = 7.40, n = 8) and in metabolic (pH = 7.10, n = 8) or respiratory acidosis (pH = 7.10, n = 8) in isotonic (A) and isometric (B) conditions. Data are mean ± SD. AF = isometric active force normalized for cross-sectional area; NS = not significant; V_{max} = maximum unloaded shortening velocity. P values refer to the between group comparison of the maximum effect (see table 3).

Table 4. Comparison of Inotropic and Lusitropic Effect of β -adrenergic Stimulation in Isotonic and Isometric Conditions in Control Conditions (pH = 7.40) and in Metabolic (pH = 7.10) or Respiratory (pH = 7.10) Acidosis

	Control (n=8)	Metabolic Acidosis (n=8)	Respiratory Acidosis (n=8)
Vmax			
Baseline, L_{\max}/s	2.11 ± 0.32	1.70 ± 0.32†	1.16 ± 0.31‡‡
Eff _{max} ¹ , %	194 ± 15*	135 ± 15†	195 ± 16*‡
C ₅₀ ¹ , μ M	4.4 ± 0.4	2.7 ± 2.1†	1.9 ± 0.8†
AF			
Baseline, mN/mm ²	54 ± 15	40 ± 6†	24 ± 4†‡
Eff _{max} ¹ , %	186 ± 8*	137 ± 12*†	200 ± 33*‡
C ₅₀ ¹ , μ M	4.2 ± 0.2	3.8 ± 2.8	3.4 ± 2.3
R1			
Baseline	0.69 ± 0.08	0.69 ± 0.17	0.78 ± 0.18
Eff _{max} ¹ , %	64 ± 9*	65 ± 6*	59 ± 7*
C ₅₀ ¹ , μ M	2.2 ± 2.0	2.6 ± 3.0	0.3 ± 0.5
R2			
Baseline	1.41 ± 0.39	1.31 ± 0.24	1.76 ± 0.21†‡
Eff _{max} ¹ , %	77 ± 8*	78 ± 4*	85 ± 9*
C ₅₀ ¹ , μ M	2.8 ± 2.0	1.7 ± 1.2	1.4 ± 2.3

Values are mean ± SD.

* $P < 0.05$ vs. baseline. † $P < 0.05$ vs. control group; ‡ $P < 0.05$ vs. metabolic acidosis.

AF = isometric active force normalized for cross sectional area; C₅₀¹ = concentration of isoproterenol that result in 50% off Eff_{max}¹; Eff_{max}¹ (%) = maximum effect in percentage of baseline value; R1 = $\max Vc/\max Vr$; R2 = $(+dF.dt^{-1}/-dF.dt^{-1})$; V_{max} = maximum unloaded shortening velocity.

contractility less in neonatal than in adult heart,²⁹ and this difference seems to be explained by differences in expression of troponin I isoforms, which exhibit different reaction to

acidosis.³⁰ We observed that respiratory acidosis induced a greater decrease in inotropy (fig. 1), a greater decrease in intracellular pH (fig. 5), and a greater shift to the right of the force-calcium relationship (fig. 2), thus confirming that calcium myofilament sensitivity is probably the main target of the myocardial effects of acidosis.

We are assuming that extracellular hydrogen ion mediates action of metabolic acidosis extracellularly and thus that the change in extracellular bicarbonate concentration (table 1) has no direct effect. We also observed some statistical differences in extracellular potassium, chloride, and calcium concentrations (table 1) but these differences were very small and should be considered as nonphysiologically significant. With regard to calcium, it should be noted that the AF/Ca²⁺ relationship is flat and maximum at these concentrations in the rat myocardium.^{14,15}

We observed that respiratory acidosis induced an increase in R1, suggesting an impairment in SR calcium uptake, and a decrease in R2, suggesting a decrease in myofilament calcium sensitivity. These lusitropic effects were not observed in metabolic acidosis (table 2). These results are consistent with the effects of acidosis on SR calcium uptake in isolated myocytes³¹ and myofilament calcium sensitivity in skinned cardiac trabeculae.⁸ Nevertheless, although our results on R1 are reliable because R1 is not significantly modified by changes in major negative inotropic changes, our results on R2 should be analyzed with caution because R2 is slightly decreased by negative inotropic changes¹⁵ and acidosis induced marked negative inotropic effect. Differences in the lusitropic effects observed in metabolic versus respiratory acidosis are consistent with differences observed in decreasing intracellular pH (fig. 5).

In the clinical context of acidosis, the sympathetic system may represent an important adaptive mechanism for maintaining cardiac output and many critically ill patients with acidosis receive catecholamines that stimulate adrenoceptors.

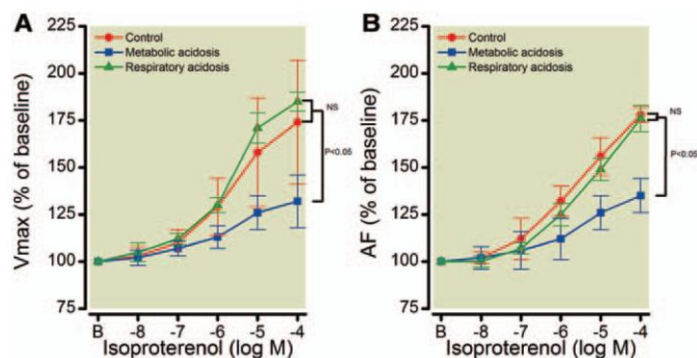


Fig. 4. Comparison of the positive inotropic effects of β -adrenergic stimulation in control conditions (pH = 7.40, n = 8) and in metabolic (pH = 7.10, n = 8) or respiratory acidosis (pH = 7.10, n = 8) in isotonic (A) and isometric (B) conditions. Data are mean percent of baseline ± SD. NS = not significant; V_{max} = maximum unloaded shortening velocity. AF = isometric active force normalized for cross-sectional area; P values refer to the between group comparison of the maximum effect (see table 4).

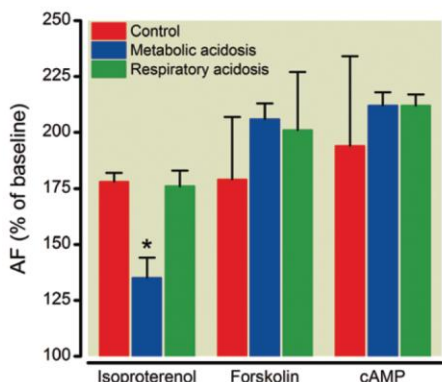


Fig. 5. Comparison of the positive inotropic effects of β -adrenoceptor stimulation with isoproterenol, direct stimulation of adenylate cyclase using forskolin, and administration of dibutyryl cAMP in control conditions (pH = 7.40) and in metabolic (pH = 7.10) or respiratory acidosis (pH = 7.10) in isometric conditions. Data are mean percent of baseline \pm SD (n = 8 in each group). AF = isometric active force normalized for cross-sectional area; cAMP = 3'-5' cyclic adenosine monophosphate; NS = not significant. *P < 0.05 versus control.

Stimulation of α 1-adrenoceptors activates a protein of the Gq/11 family, which stimulates phospholipase C leading to the formation of inositol triphosphate and diacylglycerol from phosphatidyl inositol 4,5 biphosphate. Inositol

triphosphate then binds to its receptor in the SR, causing a change in protein conformation and an increase in cytosolic calcium, inducing a positive inotropic effect. In addition, stimulation of the α 1-adrenoceptor increases the calcium sensitivity of troponin C, induces an intracellular alkalinization *via* activation of the Na/H exchanger, and protein phosphorylation of myosin light chain.³² The effect of acidosis on α 1-adrenoceptor stimulation has not been previously studied. We observed that this inotropic effect was not modified by respiratory or metabolic acidosis. Although, the contribution of α -adrenoceptor to inotropy is smaller in humans than in rats, it may participate in the compensation of the negative inotropic effect induced by acidosis. Our study demonstrates that no significant interaction occurs between acidosis and α -adrenoceptor stimulation within the myocardium.

The inotropic response to β -adrenoceptor stimulation is known to be altered in metabolic acidosis in conjunction with an abnormal production of cAMP by adenylyl cyclase in isolated tissues,^{13,33} and this has been confirmed in isolated human failing myocardium.³⁴ Our study confirms these results (fig. 4). In contrast, we observed that the pharmacological response to the direct stimulation of adenylyl cyclase by forskolin or administration of dibutyryl-cAMP was not significantly modified by metabolic acidosis (fig. 5), suggesting that the metabolic acidosis-induced dysfunction of the β -adrenergic signaling pathway lies between the membrane receptor and adenylyl cyclase. The protonated form of isoproterenol dominates (pKa 8.65) and pH changes may alter its protonation, which may in turn alter binding to the

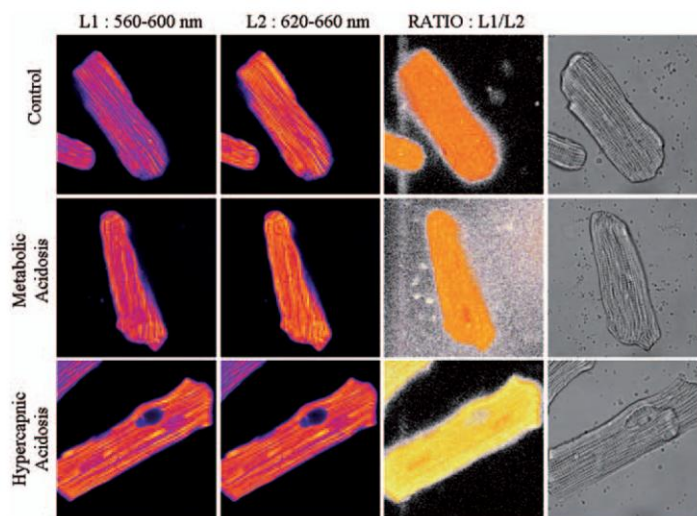


Fig. 6. Typical images obtained using confocal microscopy in isolated rat cardiomyocytes exposed to the pH-sensitive fluorophore carboxy-seminapthorhodafluor-1 acetoxyethyl ester-1 and an Argon laser at 514 nm in control conditions (pH 7.40) and in metabolic and respiratory acidosis (pH 7.10). The fluorescence was recorded at 580 nm (L1) and 640 nm (L2). The color shift of the emission ratio (ratio: L1/L2) from orange to yellow indicates the magnitude of the decrease in intracellular pH. The left panels show the aspect of myocardial cells without fluorescence.

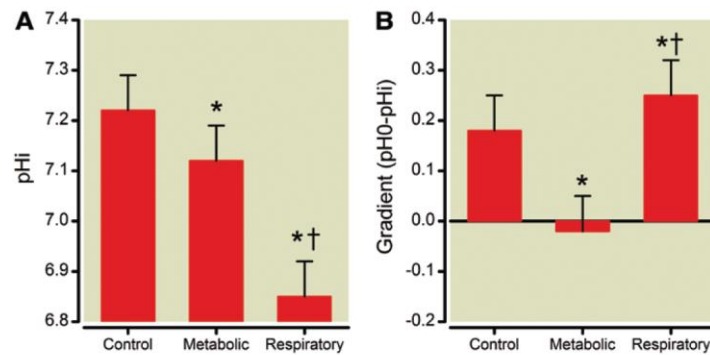


Fig. 7. pHi (A) and transmembrane pH gradients (B) in isolated rat cardiomyocytes in control conditions (pH 7.40) and in metabolic and respiratory acidosis (pH 7.10). Values are mean + SD (n = 72 to 124 cells). pHi = intracellular pH; pHo = extracellular pH. * $P < 0.05$ versus control; † $P < 0.05$ versus metabolic acidosis.

β -adrenoceptors. The difference observed in response with identical change in pH would seem to exclude a major change in ligand protonation, contributing to our observations. Moreover, during acidosis, the number of β -adrenoceptors and their affinity are not significantly modified.³⁵ Only extra-physiological acidosis (pH < 6.00) may result in a decreased expression of membrane protein of β -adrenoceptors.¹³ These results suggest that the metabolic acidosis-induced dysfunction of the β -adrenergic signaling pathway lies between the membrane receptor and G protein and/or coupling between the receptor and G protein. Although metabolic acidosis induced a lesser decrease in intracellular pH than respiratory acidosis did, its effect on transmembrane pH gradient differs markedly: only metabolic acidosis markedly modified this gradient (fig. 5). This difference in transmembrane pH gradient was noted by Steenergen *et al.*³⁶ although this study tested a very low extracellular pH (6.70) and used a method of intracellular pH measurement (dimethyl-2,4-oxizolidine dione distribution method) that is now thought as not reliable. This effect on transmembrane pH gradient is a good candidate for explaining the precise mechanisms involved because our study limits the possible targets to the transmembrane domain of the β -adrenergic signaling pathway. Ghanouni *et al.*³⁷ have suggested that the pH transmembrane gradient may facilitate agonist activation of the β_2 -adrenoceptor. Further biochemical studies are needed to exactly determine the mechanism involved. The inotropic response to β -adrenoceptor stimulation was not altered in respiratory acidosis despite important decrease in intracellular pH. This result contrasts with those obtained with other inotropic agents such as levosimendan, which are susceptible to acidosis.³⁸

Although the inotropic response to β -adrenoceptor stimulation was altered in metabolic acidosis, the lusitropic response was preserved under isotonic (R1) and isometric (R2) conditions (table 4). Such discrepancy between inotropic and lusitropic effects of β -adrenoceptor stimulation has been consistently reported in other situations, such as

protamine exposure¹⁶ and diabetes.³⁹ It has been suggested that only a small cAMP production resulting from β -adrenoceptor stimulation is sufficient to induce a normal positive lusitropic effect.⁴⁰ It is known that the concentration of cAMP required to induce a maximal lusitropic effect is smaller than that required to induce a maximal inotropic effect.⁴⁰ These results might be important because lusitropy plays an important role in the maintenance of cardiac output.

The interpretation of our results should take into account some limitations of the experimental model. This study was conducted *in vitro* and the alterations on cardiac function *in vivo* also depend on many other factors (changes in venous return, afterload, autonomic nervous system, and compensatory mechanisms). The model of papillary muscle was studied at 29°C and low-frequency stimulation was necessary to insure stability of the preparation.⁴¹ Rat myocardium differs significantly from human myocardium (heart rate 250–300 beats/min, changes in the force-frequency and action potential, predominant involvement of the SR Ca uptake over the sodium–calcium exchanger and the predominance of iso enzyme V1 myosin). Also, we studied acute acidosis, and our results may not apply to chronic acidosis. We considered the variation of intracellular pH in myocardial cells as a whole whereas it is known that there are noticeable H⁺ gradients within the cell and spatial regulation of intracellular pH.⁴² Moreover, intracellular pH measured in myocardial cells may not duplicate pH changes in papillary muscles. There was a significant difference in baseline R2 between groups (table 2) which could have contributed to the observed results during respiratory acidosis. Last, the effects of acidosis on cardiac contractility are decreased in the neonatal heart,²⁹ and the inotropic response to β -adrenoceptor stimulation is decreased in aging myocardium.⁴³ Thus our results may not apply to both extreme ages.

In conclusion, acute metabolic and respiratory acidosis induces different myocardial effects. The direct negative

inotropic effect is more pronounced with respiratory acidosis and this difference is probably related to a greater decrease in intracellular pH during respiratory acidosis. Last, only metabolic acidosis impaired the positive inotropic effect of β -adrenergic stimulation, whereas no interference occurs with α -adrenergic stimulation.

The authors thank David Baker, M.D., F.R.C.A. (Department of Anesthesiology and Critical Care, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France), for reviewing this article.

References

1. Malhotra A: Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:1113–20
2. Curley G, Contreras MM, Nichol AD, Higgins BD, Laffey JG: Hypercapnia and acidosis in sepsis: A double-edged sword? *ANESTHESIOLOGY* 2010; 112:462–72
3. Orchard CH, Kentish JC: Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990; 258(6 Pt 1):C967–81
4. Crampin EJ, Smith NP: A dynamic model of excitation-contraction coupling during acidosis in cardiac ventricular myocytes. *Biophys J* 2006; 90:3074–90
5. Poupa O, Gesser H, Johansen K: Myocardial inotropy of CO₂ in water- and air-breathing vertebrates. *Am J Physiol* 1978; 234:R155–7
6. Gaskell WH: On the tonicity of the heart and blood vessels. *J Physiol (Lond)* 1880; 3:48–92.16
7. Orchard CH: The role of the sarcoplasmic reticulum in the response of ferret and rat heart muscle to acidosis. *J Physiol (Lond)* 1987; 384:431–49
8. Fabiato A, Fabiato F: Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *J Physiol (Lond)* 1978; 276:233–55
9. Philipson KD, Bersohn MM, Nishimoto AY: Effects of pH on Na⁺-Ca²⁺ exchange in canine cardiac sarcolemmal vesicles. *Circ Res* 1982; 50:287–93
10. Sperelakis N, Lee EC: Characterization of (Na⁺,K⁺)-ATPase isolated from embryonic chick hearts and cultured chick heart cells. *Biochim Biophys Acta* 1971; 233:562–79
11. Orchard CH, Houser SR, Kort AA, Bahinski A, Capogrossi MC, Lakatta EG: Acidosis facilitates spontaneous sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in rat myocardium. *J Gen Physiol* 1987; 90:145–65
12. Simonis G, Marquetant R, Röthele J, Strasser RH: The cardiac adrenergic system in ischaemia: Differential role of acidosis and energy depletion. *Cardiovasc Res* 1998; 38:646–54
13. Nakanishi T, Okuda H, Kamata K, Seguchi M, Nakazawa M, Takao A: Influence of acidosis on inotropic effect of catecholamines in newborn rabbit hearts. *Am J Physiol* 1987; 253(6 Pt 2):H1441–8
14. Riou B, Lecarpentier Y, Viars P: Inotropic effect of ketamine on rat cardiac papillary muscle. *ANESTHESIOLOGY* 1989; 71:116–25
15. Hanouz JL, Riou B, Massias L, Lecarpentier Y, Coriat P: Interaction of halothane with α - and β -adrenoceptor stimulations in rat myocardium. *ANESTHESIOLOGY* 1997; 86:147–59
16. David JS, Vivien B, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B: Extracellular calcium modulates the effects of protamine on rat myocardium. *Anesth Analg* 2001; 92:817–23
17. Louch WE, Sheehan KA, Wolska BM: Methods in cardiomyocyte isolation, culture, and gene transfer. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51:288–98
18. Alvarez J, Hamplova J, Hohaus A, Morano I, Haase H, Vassort G: Calcium current in rat cardiomyocytes is modulated by the carboxyl-terminal ahnak domain. *J Biol Chem* 2004; 279:12456–61
19. Buckler KJ, Vaughan-Jones RD: Application of a new pH-sensitive fluoroprobe (carboxy-SNARF-1) for intracellular pH measurement in small, isolated cells. *Pflügers Arch* 1990; 417:234–9
20. Blank PS, Silverman HS, Chung OY, Hogue BA, Stern MD, Hansford RG, Lakatta EG, Capogrossi MC: Cytosolic pH measurements in single cardiac myocytes using carboxy-seminaphthorhodafuor-1. *Am J Physiol* 1992; 263(1 Pt 2):H276–84
21. Pérez NG, Mattiazzi AR, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE: Myocardial contractility recovery during hypercapnic acidosis: Its dissociation from recovery in pH_i by ryanodine. *Can J Cardiol* 1995; 11:553–60
22. Palpant NJ, D'Alecy LG, Metzger JM: Single histidine button in cardiac troponin I sustains heart performance in response to severe hypercapnic respiratory acidosis in vivo. *FASEB J* 2009; 23:1529–40
23. Harrison SM, Frampton JE, McCall E, Boyett MR, Orchard CH: Contraction and intracellular Ca²⁺, Na⁺, and H⁺ during acidosis in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1992; 262(2 Pt 1):C348–57
24. Komukai K, Brette F, Pascarel C, Orchard CH: Electrophysiological response of rat ventricular myocytes to acidosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H412–22
25. Choi HS, Trafford AW, Orchard CH, Eisner DA: The effect of acidosis on systolic Ca²⁺ and sarcoplasmic reticulum calcium content in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol (Lond)* 2000; 529 Pt 3:661–8
26. DeSantiago J, Maier LS, Bers DM: Phospholamban is required for CaMKII-dependent recovery of Ca transients and SR Ca reuptake during acidosis in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36:67–74
27. Komukai K, Pascarel C, Orchard CH: Compensatory role of CaMKII on ICa and SR function during acidosis in rat ventricular myocytes. *Pflügers Arch* 2001; 442:353–61
28. Ding XL, Akella AB, Gulati J: Contributions of troponin I and troponin C to the acidic pH-induced depression of contractile Ca²⁺ sensitivity in cardiomyocytes. *Biochemistry* 1995; 34:2309–16
29. Solaro RJ, Lee JA, Kentish JC, Allen DG: Effects of acidosis on ventricular muscle from adult and neonatal rats. *Circ Res* 1988; 63:779–87
30. Urboniene D, Dias FA, Peña JR, Walker LA, Solaro RJ, Wolska BM: Expression of slow skeletal troponin I in adult mouse heart helps to maintain the left ventricular systolic function during respiratory hypercapnia. *Circ Res* 2005; 97:70–7
31. Hulme JT, Orchard CH: Effect of acidosis on Ca²⁺ uptake and release by sarcoplasmic reticulum of intact rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1998; 275(3 Pt 2):H977–87
32. Endoh M, Hiramoto T, Ishihata A, Takanashi M, Inui J: Myocardial α 1-adrenoceptors mediate positive inotropic effect and changes in phosphatidylinositol metabolism. Species differences in receptor distribution and the intracellular coupling process in mammalian ventricular myocardium. *Circ Res* 1991; 68:1179–90
33. Schotola H, Sossalla S, Rajab TK, Toischer K, Quintel M, Bauer M, Schmitto JD: Influence of mild metabolic acidosis on cardiac contractility and isoprenaline response in isolated ovine myocardium. *Artif Organs* 2011; 35:1065–74
34. Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J, Quintel M, Bauer M, Maier LS, Sossalla S: Mild metabolic acidosis impairs the beta-adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care* 2012; 16:R153

35. Nimmo AJ, Than N, Orchard CH, Whitaker EM: The effect of acidosis on beta-adrenergic receptors in ferret cardiac muscle. *Exp Physiol* 1993; 78:95–103
36. Steenbergen C, Deleuw G, Rich T, Williamson JR: Effects of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart. *Circ Res* 1977; 41:849–58
37. Ghanouni P, Schambye H, Seifert R, Lee TW, Rasmussen SG, Gether U, Kobilka BK: The effect of pH on beta(2) adrenoceptor function. Evidence for protonation-dependent activation. *J Biol Chem* 2000; 275:3121–7
38. Takahashi R, Endoh M: Dual regulation of myofilament Ca²⁺ sensitivity by levosimendan in normal and acidotic conditions in aequorin-loaded canine ventricular myocardium. *Br J Pharmacol* 2005; 145:1143–52
39. Amour J, Loyer X, Michelet P, Birenbaum A, Riou B, Heymes C: Preservation of the positive lusitropic effect of beta-adrenoceptors stimulation in diabetic cardiomyopathy. *Anesth Analg* 2008; 107:1130–8
40. Coudray N, Beregi JP, Lecarpentier Y, Chemla D: Effects of isoproterenol on myocardial relaxation rate: Influence of the level of load. *Am J Physiol* 1993; 265(5 Pt 2):H1645–53
41. Paradise NF, Schmitter JL, Surmitis JM: Criteria for adequate oxygenation of isometric kitten papillary muscle. *Am J Physiol* 1981; 241:H348–53
42. Swietach P, Vaughan-Jones RD: Spatial regulation of intracellular pH in the ventricular myocyte. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1047:271–82
43. Birenbaum A, Tesse A, Loyer X, Michelet P, Andriantsitohaina R, Heymes C, Riou B, Amour J: Involvement of β 3-adrenoceptor in altered β -adrenergic response in senescent heart: Role of nitric oxide synthase 1-derived nitric oxide. *ANESTHESIOLOGY* 2008; 109:1045–53

Anesthesiology 2012; 117:1212-22

1222

Biais *et al.*

3.1.3. Discussion

3.1.3.1. Résultats principaux

Dans ce travail expérimental, nous avons mis en évidence :

- Les acidoses métabolique et respiratoire aigües induisent des effets myocardiques différents
- A pH extracellulaire identique (pH=7,20), l'acidose respiratoire est associée à une diminution du pH intracellulaire plus marquée
- L'acidose respiratoire entraîne un effet inotrope négatif plus prononcé que l'acidose métabolique
- Seule l'acidose métabolique entraîne une altération des effets inotropes de la stimulation β -adrénergique
- Aucune modification n'a été retrouvée concernant la stimulation α adrénergique

3.1.3.2. Mécanismes

3.1.3.2.1. Différences de mesures des pHi

Pour un pH extracellulaire identique (pH=7,20), nous avons mis en évidence une chute du pHi beaucoup plus importante en cas d'acidose respiratoire. Ce résultat est probablement en rapport avec le caractère diffusible du CO₂ qui peut pénétrer dans la cellule et donc entraîner une acidification du milieu intra-cellulaire.

3.1.3.2.2. Effets inotropes négatifs de l'acidose métabolique et respiratoire

Nous avons vu que le mécanisme probablement majeur dans l'effet inotrope négatif de l'acidose était la diminution de sensibilité des myofilaments au calcium. Dans notre étude, nous avons retrouvé un effet inotrope plus marqué en cas d'acidose respiratoire, ainsi qu'une diminution plus prononcée du pHi et surtout, un déplacement vers la droite plus important de la relation force-calcium (Figure 2 de l'article). Ceci semble confirmer l'hypothèse que la baisse de sensibilité aux myofilaments au calcium soit le mécanisme principal impliqué dans l'effet inotrope négatif de l'acidose.

3.1.3.2.3. Effets lusitropes de l'acidose métabolique et respiratoire

Nous avons retrouvé une altération des propriétés lusitropes du myocarde de rat uniquement en cas d'acidose respiratoire. L'augmentation de R1 (conditions isotoniques) suggère une altération des propriétés de recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et la diminution de R2 (conditions isométriques) suggère une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium. Ceci est en accord avec d'autres travaux qui ont étudié les effets de l'acidose sur le recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique sur des myocytes isolés et les effets de l'acidose sur la sensibilité des

myofilaments au calcium sur des muscles cardiaques pelés (131, 231). Si nos résultats paraissent valides concernant R1, il faut rester prudent quant à l'interprétation des résultats concernant R2 car on sait que R2 est sensible aux baisses d'inotropie comme on retrouve au cours de l'acidose par exemple (213).

Les différences retrouvées sur les effets lusitropes en cas d'acidose respiratoire ou métabolique sont cohérentes avec les différences de pH_i retrouvées entre ces deux types d'acidose.

3.1.3.2.4. Impact de l'acidose métabolique et respiratoire sur les effets inotropes d'une stimulation β -adrénergique

Plusieurs travaux suggèrent que la réponse inotrope à la stimulation β -adrénergique est altérée en cas d'acidose métabolique en relation avec une production anormale d'AMPc par l'adénylate cyclase sur des tissus isolés (132, 146) et ceci a été confirmé sur des fibres myocardiques humaines défaillantes (147). Nous avons mis en évidence une altération de la réponse inotrope à la stimulation β -adrénergique uniquement en cas d'acidose métabolique. Cependant, nous avons retrouvé qu'une stimulation directe de l'adénylate cyclase par de la forskoline ou que l'administration de dibutyryl-AMPc permettaient de restaurer l'effet inotrope de la stimulation β -adrénergique en cas d'acidose métabolique. Nos résultats suggèrent que la dysfonction de la signalisation β -adrénergique en cas d'acidose métabolique se situe entre le récepteur membranaire et la protéine G et/ou le couplage entre le récepteur et la protéine G.

Pour expliquer un effet négatif marqué sur la stimulation β -adrénergique en cas d'acidose métabolique et non en cas d'acidose respiratoire, nous nous sommes intéressés au gradient transmembranaire de pH. En effet, plusieurs auteurs ont proposé que ce gradient pouvait favoriser l'activation des récepteurs β -adrénergiques (232, 233) et être impliqué dans la signalisation intracellulaire. Dans notre travail, nous avons mis évidence une diminution beaucoup plus marquée du pH_i en cas d'acidose respiratoire (pouvant expliquer l'effet inotrope négatif plus marqué), mais le gradient transmembranaire de pH (pH extracellulaire – pH intracellulaire) est beaucoup moins altéré par rapport aux conditions contrôles en cas d'acidose respiratoire qu'en cas d'acidose métabolique. Cet élément pourrait expliquer en partie la dissociation des effets d'une stimulation β -adrénergique en cas d'acidose respiratoire ou métabolique.

3.1.3.2.5. Impact de l'acidose métabolique et respiratoire sur les effets lusitropes d'une stimulation β -adrénergique

Lors de notre travail, nous avons observé que la réponse lusitrope (en isotonie et en isométrie) était conservée lors de la stimulation β -adrénergique que ce soit en cas d'acidose métabolique ou respiratoire. Une telle différence entre les effets inotropes et lusitropes en cas de stimulation β -adrénergique a déjà été décrite en cas d'exposition à la protamine et en cas de diabète par exemple (211, 234). Pour expliquer ce phénomène, il a été suggéré qu'une petite production d'AMPc secondaire à une stimulation β -adrénergique était suffisante pour induire un effet lusitrope normal (235). Il est en effet connu que la quantité d'AMPc nécessaire pour induire un effet lusitrope maximal est inférieure à celle nécessaire pour induire un effet inotrope maximal.

3.1.3.2.6. Effets comparés de la stimulation α -adrénergique

Même si la contribution des récepteurs α -adrénergiques à l'inotropie est inférieure chez l'homme que chez le rat, il était important de l'étudier également, car cette stimulation pourrait participer à la compensation de l'effet inotrope négatif lié à l'acidose. Nous n'avons retrouvé aucun effet de l'acidose respiratoire ou métabolique sur l'effet inotrope d'une stimulation α -adrénergique. Nous n'avons pas de comparaison possible car aucun travail n'avait préalablement étudié cet élément.

3.1.3.3. Limites

Notre travail contient un certain nombre de limites qu'il convient de prendre en compte pour l'interprétation de nos résultats :

- Nous avons réalisé une étude *in vitro*, alors que l'altération de la fonction cardiaque *in vivo* dépend également d'autres facteurs que sont les variations du retour veineux, de la postcharge, du système nerveux autonome, et des mécanismes compensatoires par exemple.
- Le modèle de muscle papillaire a été étudié à 29°C et à basse fréquence de stimulation afin d'assurer une bonne stabilité de la préparation (236)
- Le myocarde de rat est significativement différent du myocarde humain (fréquence cardiaque de base entre 250 et 300 battements/minutes, relation force-fréquence et potentiels d'action différents, prédominance du recaptage du calcium par la SERCA comparé à l'échangeur calcium/sodium par exemple)
- Nous avons étudié l'acidose aiguë et non l'acidose chronique, nos résultats ne sont donc pas extrapolables en cas d'acidose chronique
- Les variations du pH intracellulaire ont été mesurées et moyennées sur des cellules entières

- alors qu'il est connu qu'il existe des gradients significatifs d'ions H⁺ à l'intérieur de la cellule et une régulation spatiale du pH (237)
- et que la mesure du pHi dans des cellules myocardiques ne peut pas être parfaitement assimilée à des mesures réalisées sur un muscle papillaire
- Enfin, nos résultats ne peuvent pas être extrapolés aux âges extrêmes de la vie ; les effets de l'acidose sur la contraction myocardique étant diminués sur des cœurs « néonataux » alors que la réponse inotrope à stimulation β -adrénergique est diminuée chez le rat sénescant (210).

3.1.3.4. Perspectives

Les perspectives à ce travail sont très nombreuses, on peut en citer quelques-unes :

- Nos résultats suggèrent que la dysfonction de la signalisation β -adrénergique en cas d'acidose métabolique se situe entre le récepteur membranaire et la protéine G et/ou le couplage entre le récepteur et la protéine G. Une étude approfondie de la mécanistique nous permettrait de comprendre et de localiser exactement cette dysfonction
- Une étude in vivo sur animal entier, intubé, ventilé, sédaté, nous permettrait d'induire une acidose métabolique et/ou respiratoire et d'identifier à l'aide d'un monitoring intracardiaque et de débitmètres (aortique, cave, mésentérique par exemple) les conséquences globales de ces deux types d'acidose. Il serait également intéressant de décrire les effets d'une alcalinisation par bicarbonate de sodium. Enfin, une étude approfondie de la microcirculation sur l'animal entier nous permettrait de mieux appréhender les effets régionaux de ces deux types d'acidose
- Il serait également souhaitable de différencier les effets de différents types d'acidose métabolique : acidose lactique, hyperchlorémique, etc qui ont probablement des effets cardiovasculaires différents
- Une étude in vitro sur des rats néo-nataux et des rats sénescants permettrait de différencier les effets de l'âge en fonction du type d'acidose

3.1.4. Conclusion

En conclusion, nous avons mis en évidence que l'acidose aiguë métabolique et respiratoire entraînait des effets différents sur le myocarde de rat. L'effet inotrope direct négatif est plus prononcé en cas d'acidose respiratoire, probablement en rapport avec une diminution plus prononcée du pHi. Seule l'acidose métabolique altère la réponse inotrope à la stimulation β -adrénergique, probablement en rapport avec un gradient transmembranaire de pH plus altéré. Enfin, aucune altération n'a été notée au cours d'une stimulation α -adrénergique, que ce soit en cas d'acidose métabolique ou respiratoire.

3.2. Predicting Fluid Responsiveness During Infrarenal Aortic Cross-Clamping in Pigs

3.2.1. Introduction

La chirurgie aortique abdominale sous-rénale est une chirurgie à risque majeure, grevée d'une morbi-mortalité non négligeable. Une gestion raisonnée et efficiente du remplissage vasculaire peropératoire est nécessaire car elle impacte directement sur l'apparition postopératoire de complications graves telles que l'ischémie myocardique, l'insuffisance rénale aiguë et l'hypoxémie (238). Une stratégie d'optimisation hémodynamique dans ce type de chirurgie permet une diminution des complications post-opératoires (164). Les indices dynamiques sont fréquemment utilisés dans ce contexte, comme par exemple dans l'étude de Benes et al. (5). Une des phases critiques dans ce type de chirurgie est le déclampage de l'aorte, qui nécessite une optimisation préalable de la volémie afin d'éviter des variations hémodynamiques trop brutales. Cependant, aucune étude n'a validé l'utilisation des indices dynamiques lors du clampage de l'aorte abdominale sous-rénale. Les modifications hémodynamiques brutales induites par le clampage vasculaire seraient susceptibles d'altérer grandement leur capacité à prédire la réponse à l'expansion volémique. L'objectif de ce travail expérimental était d'évaluer la capacité des indices dynamiques et statiques à prédire la réponse au remplissage vasculaire lors d'un clampage de l'aorte abdominale sous-rénale.

3.2.2.L'article

Predicting Fluid Responsiveness During Infrarenal Aortic Cross-Clamping in Pigs

Matthieu Biais, MD, MSc,*†‡ Joachim Calderon, MD,†§ Mathieu Pernot, MD,†|| Laurent Barandon, MD, PhD,†‡||
Thierry Couffinhal, MD, PhD,†‡¶ Alexandre Ouattara, MD, PhD,†‡# and François Sztark, MD, PhD†‡#

Objective: Infrarenal aortic cross-clamping (ACC) induces hemodynamic disturbances that may affect respiratory-induced variations in stroke volume and, therefore, affect the ability of dynamic parameters such as pulse-pressure variation (PPV) to predict fluid responsiveness. Since this issue has not been investigated yet to authors' knowledge, the hypothesis was tested that ACC may change PPV and impair its ability to predict fluid responsiveness.

Design: Prospective laboratory experiment.

Setting: A university research laboratory.

Participants: Nineteen anesthetized and mechanically ventilated pigs.

Interventions: Two courses of volume expansion were performed using 500 mL of saline before and during ACC. Animals were monitored using a systemic arterial catheter, and a pulmonary arterial catheter (stroke volume, central venous pressure, pulmonary arterial occlusion pressure). Animals were defined as responders to volume expansion if stroke volume increased $\geq 15\%$.

Results: Before ACC, 13 animals were responders. Fluid responsiveness was predicted by a PPV $\geq 14\%$ with a

sensitivity of 77% (95% CI = 46%-95%) and a specificity of 83% (95% CI = 36%-97%). The area under the receiver operating characteristic curve was 0.90 (95% CI = 0.67-0.99) and was higher than those generated for central venous pressure and pulmonary arterial occlusion pressure. ACC induced an increase in PPV ($p < 0.0005$). During ACC, 8 animals were responders. An 18% PPV threshold discriminated between responders and non-responders to volume expansion, with a sensitivity of 87% (95% CI = 47%-98%) and a specificity of 54% (95% CI = 23%-83%). The area under the receiver operating characteristic curve was 0.72 (95% CI = 0.47-0.90) and was not different from those generated for central venous pressure and pulmonary arterial occlusion pressure.

Conclusions: ACC induced a significant increase in PPV and reduced its ability to predict fluid responsiveness.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

KEY WORDS: fluids, IV, cardiac output, monitoring, vascular surgery, fluid responsiveness, pulse pressure variation

PERIOPERATIVELY OPTIMIZING CARDIAC preload is paramount for precise hemodynamic management. It has now been demonstrated clearly that dynamic parameters resulting from heart-lung interactions are superior to static indicators for predicting fluid responsiveness.¹⁻⁴ Respiratory-induced variations in stroke volume may be assessed reliably from the arterial pressure waveform by determining pulse-pressure variations (PPV).⁵⁻⁸ It has been shown that cardiac output (CO) optimization using PPV reduces the length of hospital stay, critical care admissions, and morbidity after major surgery in various settings.⁹⁻¹¹

Intraoperative fluid management is very important during aortic surgery because it may impact the incidence of post-operative ischemic cardiac events, acute kidney injury and hypoxemia.¹² Aortic cross-clamping (ACC), which is required during open aortic abdominal surgery, results in profound hemodynamic disturbances including cardiac stress, increases in systemic vascular resistance (SVR), and mean arterial pressure (MAP), decreases in right ventricular preload and CO, and a blood volume redistribution.¹³ Infrarenal aortic unclamping induces a significant decrease in MAP and physicians often perform volume expansion during aortic cross-clamping in order to reduce the risk of hypotension. Thus, clinicians could be tempted to use PPV to guide fluid administration during ACC. However, the impact of hemodynamic changes induced by ACC on PPV and its ability to predict fluid responsiveness remain poorly understood.

Therefore, the purpose of this experimental study was to evaluate and compare the ability of PPV to predict fluid responsiveness during infrarenal ACC in the pig. The authors tested the hypothesis that hemodynamic disturbances induced by ACC could induce variations in the absolute value of PPV and impair its ability to predict the effects of fluid administration.

METHODS

The experimental protocol procedures utilized in this study were approved by the Hospital Animal Care and Use Committee.

Twenty-four pigs (63 ± 8 kg) were studied. Animals had free access to food and water until 12 h before the beginning of the experiments. After premedication with intramuscular ketamine (30 mg/kg) and dexmedetomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), a peripheral vein was cannulated. Anesthesia was induced intravenously with propofol (1.5 mg/kg), and the trachea was intubated after local anesthesia during spontaneous respiration. Anesthesia was maintained using propofol (10 mg/kg/h), sufentanil (bolus of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ followed by a continuous infusion of 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), and cisatracurium besilate (bolus of 0.2 mg/kg followed by a continuous infusion of 0.5 mg/kg/h). The animals were ventilated mechanically with 50% oxygen in air using a constant-volume respirator (ALYS 2000, Taema, Antony, France). Tidal volume was set at 10 mL/kg, the respiratory rate at 14 breaths/min, the positive

From the *Emergency Department, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France; †Cardiovascular Adaptation to Ischemia, National Institute of Health and Medical Research, INSERM U1034, Pessac, France; ‡Cardiovascular Adaptation to Ischemia, University of Bordeaux, Pessac, France; §Department of Anesthesiology, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France; ||Department of Cardiac and Vascular Surgery, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France; ¶Center for the Exploration Prevention, and Treatment of Atherosclerosis, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France; and #Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France.

Address reprint requests to Matthieu Biais, MD, MSc, Département des Urgences, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, F-33076 Bordeaux Cedex, France. E-mail: matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1053-0770/2601-0001\$36.00/0

<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.030>

end-expiratory pressure (PEEP) of 0 cmH₂O, and the inspiratory-to-expiratory ratio at 1:2. Respiratory gases were monitored continuously.

After a single dose of 50 IU/kg of heparin was given, the right internal jugular vein and right internal carotid artery were both cannulated with 8.0-French introducer sheaths. A flow-directed Swan-Ganz catheter (CCOmboV™, 7.5 French; Edwards Lifesciences, Irvine, CA) was introduced through the right internal jugular vein and advanced into the pulmonary artery. The correct position of the pulmonary artery catheter in West's zone 3 was verified using a previously described method.¹⁴ The pulmonary artery catheter was connected to the Vigilance monitor (Edwards Lifesciences, Irvine, CA). Through the right carotid artery, a 7F dual-field pressure-volume conductance catheter (CD Leycom, Zoetermeer, Netherlands) was positioned in the left cardiac ventricle for continuous pressure and volume monitoring. Conductance catheter placement was guided by echocardiography and left ventricle pressure signals. Assessment of the individual segments of the pressure-volume loops confirmed the proper placement of the catheter. Blood resistivity ρ was measured at the beginning of the procedure. The theory of conductance volumetry previously has been described extensively.¹⁵ Parallel conductance was measured twice by injecting 10 mL of hypertonic saline into the right atrium and blood resistivity was determined.¹⁶ For each time point (T1-T6), CO measured by the conductance catheter was compared with CO as determined by a pulmonary arterial catheter in order to produce a constant of proportionality (α). Derived CO was corrected against CO measured by pulmonary thermodilution at each measurement step during the offline analysis. Arterial pressure tracings and MAP were measured by a left carotid arterial catheter (6-French) inserted into the descending thoracic aorta. Fluid-filled transducers were zeroed against atmospheric pressure at the anterior axillary level and calibrated with a mercury manometer. Continuous ECG monitoring was performed. Animals were placed on a fluid-filled heating pad to maintain rectal temperature between 37 and 38°C. A basal infusion of balanced electrolyte solution was administered at a rate of 5 mL/kg/h.

The volume arm of the conductance catheter was connected to a signal processor (Sigma 5 DF; CD Leycom, Zoetermeer, Netherlands), and the pressure sensor was connected to an electronic pressure interface (Sentron, CD Leycom, Zoetermeer, Netherlands). End-diastolic pressure and end-systolic pressure were obtained from the left ventricular waveform and determined by an algorithm from EMKA Technologies (Falls Church, VA). The maximal positive (dP/dt_{max}) and negative (dP/dt_{min}) left ventricular pressure derivatives were electronically derived from the left ventricular pressure signal. The continuous pressure signals were sampled digitally at 1,000 points/s. The data were displayed in real time using IOX[®] software version 2.4.7.3 (EMKA Technologies, Paris, France) and analyzed by an algorithm from EMKA Technologies. The left ventricular parameters (ie, end-systolic and end-diastolic pressure, dP/dt_{max} and dP/dt_{min}) were averaged over more than 20 successive heartbeats. The continuously recorded hemodynamic and respiratory parameters were stored at a sampling rate of 1000 Hz.

Cardiac output was measured by pulmonary artery thermodilution using the average of 3 consecutive measurements obtained by manual injection of 10 mL of iced saline (4°C) randomly during the respiratory cycle. Mixed venous saturation was measured continuously. CO and mixed venous saturation were displayed on the Vigilance monitor.

Pulse-pressure variation was defined as the difference between systolic and diastolic arterial blood pressures. Maximal (Pulse Pressure max) and minimal (Pulse Pressure min) values were determined over the same respiratory cycle. PPV then was calculated as: $PPV = (Pulse\ Pressure\ max - Pulse\ Pressure\ min) / [(Pulse\ Pressure\ max + Pulse\ Pressure\ min) / 2] \times 100$ as previously described.^{3,8} PPV was evaluated over each of 5 consecutive respiratory cycles. The mean values of the 5 determinations were used for statistical analysis.

Central venous pressure and pulmonary artery occlusion pressure were measured at the end of expiration and averaged over 3 consecutive respiratory cycles.

Systemic vascular resistance (dynes.s/cm⁵) was calculated as [(mean arterial pressure – central venous pressure)/CO] × 80.

The **total positive end-expiratory pressure and plateau pressure** were measured using an end-expiratory and end-inspiratory occlusion maneuver of 5 seconds. Tidal volume was measured by the ventilator transducer. Static compliance of the respiratory system was calculated as follows: tidal volume / (plateau pressure – total positive end-expiratory pressure).

Arterial blood gas and electrolytes analysis were performed before the beginning of the protocol (after surgical preparation) and during infrarenal aortic cross-clamping.

Through a mid-laparotomy incision and following hemodynamic stabilization, the infrarenal abdominal aorta was dissected and isolated 1 cm above the origin of the left renal artery and loosely encircled with an umbilical tape snare. Infrarenal aortic cross-clamping was performed using an aortic cross-clamp (Cooley, Surtex Instruments Ltd, Surrey, United Kingdom). The abdominal incision was closed during the procedure to avoid liquid loss and hypothermia.

The protocol was initiated after at least 30 min of hemodynamic stability following surgical preparation. Six sets of measurements were

Table 1. Hemodynamic Variables Before and 10 Minutes After Infrarenal Aortic Cross-clamping (n = 19)

	Before Aortic Cross-clamping	10 Min After Aortic Cross-clamping	p Value
HR (bpm)	88 [77-101] 87 ± 17	91 [73-101] 87 ± 21	NS
MAP (mmHg)	87 [72-95] 85 ± 18	93 [70-110] 91 ± 20	<0.05
CO (L/min)	4.2 [3.6-4.9] 4.2 ± 1.0	3.5 [2.9-4.2] 3.4 ± 0.9	<0.001
MPAP (mmHg)	20 [17-22] 20 ± 5	18 [16-20] 18 ± 5	<0.05
CVP (mmHg)	6 [5-9] 7 ± 3	5 [4-8] 6 ± 3	<0.005
PAOP (mmHg)	8 [7-10] 9 ± 3	8 [6-9] 8 ± 3	NS
SVR (dynes.s/cm ⁵)	1787 [1467-2321] 1939 ± 651	2583 [2001-3045] 2589 ± 766	<0.001
Ea (mmHg/mL)	2.0 [1.6-2.1] 1.9 ± 0.5	2.3 [2.0-2.9] 2.4 ± 0.6	<0.001
dP/dt/EDV	10 [8-12] 10 ± 4	8 [7-11] 8 ± 7	NS
Tau (ms)	30 [28-32] 30 ± 3	33 [30-40] 40 ± 17	<0.05
PPV (%)	12 [10-17] 14 ± 6	22 [18-31] 25 ± 9	<0.001
SvO ₂ (%)	65 [59-70] 63 ± 8	57 [52-69] 59 ± 9	<0.05

NOTE: Data are expressed as median [interquartile range 25%-75%] and mean ± standard deviation.

Abbreviations: HR, heart rate; NS, not significant; MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; CVP, central venous pressure; PAOP, pulmonary arterial occlusion pressure; SVR, systemic vascular resistance; Ea, arterial elastance; dP/dt/EDV, maximal change in pressure over time/end-diastolic volume ratio; Tau, left ventricular relaxation time constant; PPV, pulse-pressure variation; SvO₂, central venous oxygen saturation.

performed. T1: baseline, T2: after volume expansion (500 mL of saline solution over 10 min), T3: before aortic cross-clamping, T4: 10 min after aortic cross-clamping, T5: before volume expansion and T6: after volume expansion (500 mL of saline solution over 10 min). At the end of the experiment, the heart was arrested with a lethal injection of pentobarbital and potassium chloride solution.

Results were expressed as mean (SD) if the data were normally distributed or median [25%-75% interquartile range] if not. Hemodynamic variables were not distributed normally, so the authors used non-parametric tests to compare them. The effects of aortic cross-clamping on hemodynamic parameters were studied using the Wilcoxon test. Animals were separated into responders and nonresponders to fluid challenge defined by changes in SV $\geq 15\%$ and $< 15\%$, respectively, following the volume challenge, as classically proposed.^{7,8,17} Hemodynamic parameters were compared at baseline between responders and nonresponders using the Mann-Whitney test. Hemodynamic parameters at baseline and after volume expansion were compared in each group (responders and nonresponders) using the Wilcoxon rank sum test. The Spearman rank method was used to test linear correlations.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated for PPV, CVP, and PAOP before and during aortic clamping by varying the discriminating threshold of each parameter. Values for each area can be between 0 and 1. A value of 0.5 indicates that the screening measure is no better than chance, whereas a value of 1 implies perfect performance. In the present study, the area under the ROC curve represented the probability that a random pair of responders and non-responders would be ranked correctly by PPV, CVP, and PAOP after volume expansion before and during infrarenal aortic cross-clamping. Each point on the ROC curve represents a sensitivity/specificity pair

corresponding to a particular decision threshold. A test with perfect discrimination (no overlap in the two distributions) has an ROC curve that passes through the upper left corner (100% sensitivity, 100% specificity). Therefore, the closer the ROC curve is to the upper left corner, the higher the overall accuracy of the test. The authors chose the threshold value for each variable with the highest sensitivity and specificity. Areas under the ROC curves (95% CI) were calculated and compared using the DeLong et al approach and using a z test.¹⁸

RESULTS

Five animals were not included in the analysis because of sustained arrhythmia ($n = 3$) and difficulty in obtaining a high-quality signal with the conductance catheter ($n = 2$). Consequently, 19 deeply anesthetized, mechanically ventilated pigs finally were studied. The total duration of the study (T1-T6) was 41 ± 8 min, time elapsed between T2 and T3 was 3 ± 2 minutes, and time elapsed between T4 and T5 was 4 ± 3 minutes. Mean blood resistivity was 102 ± 35 ohm-cm. All animals received 20 mL of hypertonic saline to measure parallel conductance. Mean iced saline administration for CO determination using pulmonary arterial thermodilution was 196 ± 14 mL. Aortic cross-clamping did not induce any changes in plateau pressure or static compliance of the respiratory system. Temperature was stable throughout the experiment.

Hemodynamic variables before and 10 min after infrarenal aortic cross-clamping are shown in Table 1.

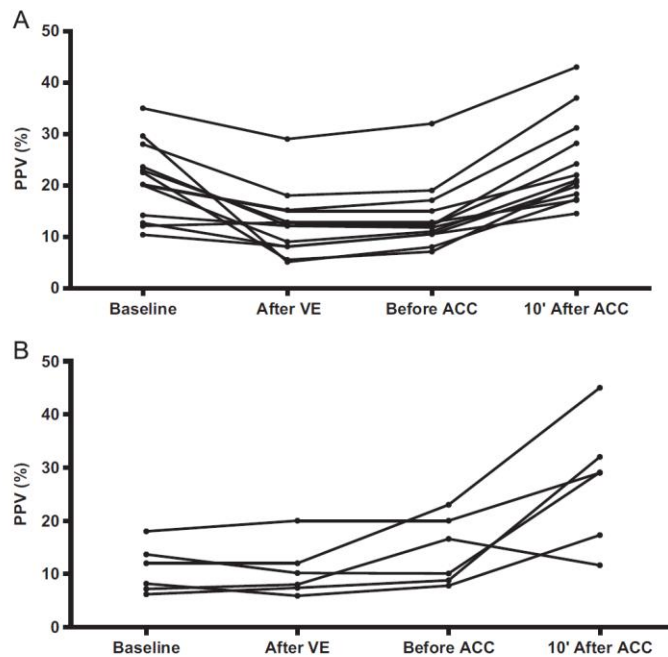


Fig 1. Individual values of pulse-pressure variations at baseline, after volume expansion (VE), before aortic cross-clamping (ACC), and 10 minutes after aortic cross-clamping (10' after ACC) in animals that responded (A) or not (B) to volume expansion.

Table 2. Hemodynamic Variables Before and After Volume Expansion (VE) in Fluid Responders and Nonresponders Before Infrarenal Cross-Clamping

	Responders (n = 13)		p Value	Nonresponders (n = 6)		p Value
	Before VE	After VE		Before VE	After VE	
HR (bpm)	90 [79-100] 90 ± 16	86 [78-94] 86 ± 16	NS	89 [73-100] 87 ± 15	89 [78-99] 89 ± 16	NS
MAP (mmHg)	75 [63-87] 75 ± 17	90 [84-98] 89 ± 12	<0.01	86 [59-113] 85 ± 31	90 [66-111] 88 ± 27	NS
SV (mL/min)	38 [31-49] 36 ± 7	54 [48-56] 53 ± 7	<0.005	40 [38-41] 38 ± 5	45 [42-46] 43 ± 6	<0.05
CVP (mmHg)	5 [3-9] 6 ± 3	8 [6-12] 9 ± 3	<0.005	5 [3-7] 5 ± 2	7 [5-9] 7 ± 2	<0.05
PAOP (mmHg)	7 [6-11] 8 ± 3	8 [8-11] 9 ± 3	<0.05	8 [6-8] 8 ± 1	8 [6-10] 8 ± 2	NS
SvO ₂ (%)	54 [41-66] 51 ± 15	63 [51-72] 61 ± 11	<0.005	58 [54-66] 59 ± 8	67 [53-71] 63 ± 10	NS
PPV (%)	20 [14-25] 21 ± 7	12 [8-15] 13 ± 6	<0.005	10 [7-14]* 11 ± 4	9 [7-12] 11 ± 5	NS

NOTE: Data are expressed as median [interquartile range 25%-75%] or mean ± SD; p < 0.05 between baseline values in responders and non-responders. p value refers to comparison between before and after volume expansion. Responders were defined by an increase in SV > 15% after volume expansion.

Abbreviations: VE, volume expansion; NS, not significant; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SV, stroke volume; CVP, central venous pressure; PAOP, pulmonary arterial occlusion pressure; SvO₂, central venous oxygen saturation; PPV, pulse-pressure variation.

*p < 0.05 between baseline value in responders and nonresponders.

PPV values before volume expansion were significantly higher in responders than in nonresponders (Fig 1 and Table 2) before ACC. A 14% PPV threshold discriminated between responders and non-responders to fluid loading with a sensitivity of 77% [95% CI = 46%-95%] and a specificity of 83% [95% CI = 36%-97%]. The area under the ROC curve was

0.90 (95% CI = 0.67-0.99). Neither CVP nor PAOP was able to predict fluid responsiveness (AUC = 0.57; 95% CI = 0.33-0.79 and AUC = 0.46; 95% CI = 0.23-0.69 respectively). The areas under the ROC curves generated for PPV were significantly higher than those generated for CVP and PAOP (Fig 2A). PPV values before volume expansion were correlated

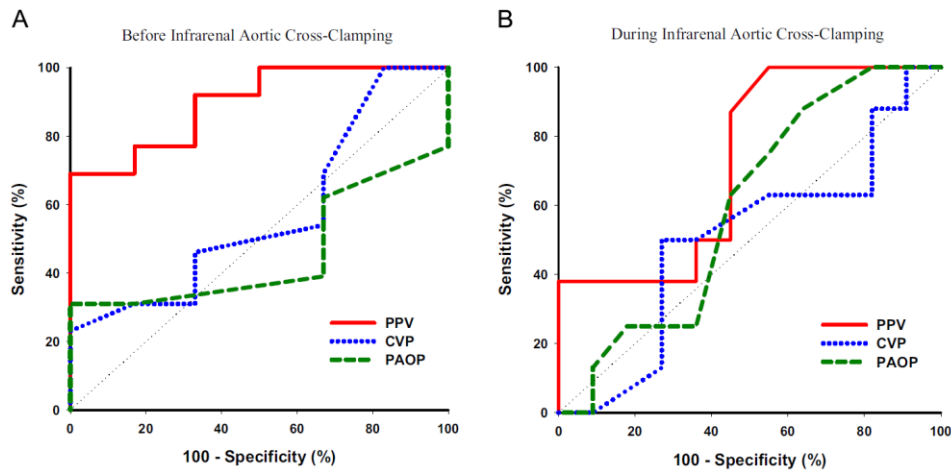


Fig 2. Receiver operating characteristic curves comparing the ability of pulse-pressure variation (PPV), central venous pressure (CVP), and pulmonary occlusion arterial pressure (PAOP) before volume expansion to discriminate responders (increase in stroke volume > 15%) and non-responders before (A) and during (B) infrarenal aortic cross-clamping. Before aortic cross-clamping, the areas under the receiver operating curve generated for PPV was significantly higher than those generated for CVP and PAOP. In contrast, during aortic cross-clamping, the areas under the receiver operating curve generated for PPV, CVP and PAOP were not significantly different. Thus, the ability of PPV to predict fluid responsiveness clearly is impaired by aortic cross-clamping.

Table 3. Hemodynamic Variables Before and After Volume Expansion (VE) in Fluid Responders and Nonresponders During Infrarenal Cross-Clamping

	Responders (n = 8)		p Value	Nonresponders (n = 11)		p Value
	Before VE	After VE		Before VE	After VE	
HR (bpm)	99 [72-110] 92 ± 28	97 [71-108] 90 ± 28	NS	90 [74-97] 87 ± 15	87 [67-94] 83 ± 16	<0.05
MAP (mmHg)	73 [69-89] 81 ± 21	86 [80-97] 90 ± 19	<0.05	109 [85-115] 100 ± 20	105 [91-124] 107 ± 24	NS
SV (mL/min)	36 [27-40] 34 ± 8	48 [40-53] 48 ± 8	<0.05	44 [42-46]* 44 ± 4	48 [46-52] 49 ± 5	<0.05
CVP (mmHg)	5 [4-8] 6 ± 3	8 [6-11] 8 ± 3	<0.05	5 [3-7] 6 ± 3	6 [5-8] 7 ± 3	<0.05
PAOP (mmHg)	9 [7-10] 9 ± 2	10 [9-12] 11 ± 3	<0.05	8 [6-10] 8 ± 3	10 [7-12] 10 ± 3	<0.01
SvO2 (%)	56 [54-65] 58 ± 8	68 [60-73] 67 ± 8	<0.05	58 [51-67] 58 ± 9	60 [51-67] 60 ± 10	<0.05
PPV (%)	23 [20-37] 28 ± 10	22 [14-30] 22 ± 10	<0.05	18 [17-26] 21 ± 6	16 [13-22] 18 ± 6	<0.05

NOTE: Data are expressed as median [interquartile range 25%-75%] or mean ± SD; p < 0.05 between baseline values in responders and non-responders. p value refers to comparison between before and after volume expansion.

Abbreviations: CVP, central venous pressure; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; PAOP, pulmonary arterial occlusion pressure; PPV, pulse-pressure variation; Responders, increase in SV >15% after volume expansion; SV, stroke volume; SvO2, central venous oxygen saturation; NS, not significant.

*p < 0.05 between baseline value in responders and nonresponders.

poorly with the percentage increase in SV induced by volume expansion ($r^2 = 0.77$; $p < 0.005$), whereas CVP and PAOP values were not ($p > 0.05$).

PPV values before volume expansion were not significantly different in responders and in nonresponders (Table 3) during ACC. The ability of PPV to predict fluid responsiveness was decreased significantly during infrarenal ACC. An 18% PPV threshold discriminated between responders and non-responders to fluid loading with a sensitivity of 87% (95% CI = 47%-98%) and a specificity of 54% (95% CI = 23%-83%). The area under the ROC curve was 0.72 (95% CI = 0.47-0.90) and was significantly lower than before aortic cross-clamping. Neither CVP nor PAOP was able to predict fluid responsiveness (AUC = 0.50; 95% CI = 0.27-0.73 and AUC = 0.59; 95% CI = 0.35-0.80 respectively). The areas under the ROC curves generated for PPV, CVP and PAOP were not different (Fig 2B). PPV values before volume expansion were correlated poorly with the percentage increase in SV induced by volume expansion ($r^2 = 0.23$; $p < 0.05$) and CVP and PAOP values were not ($p > 0.05$).

Blood gas analysis was performed in 8 pigs. Infrarenal aortic cross-clamping induced significant changes in pH, partial pressure of carbon dioxide, bicarbonates, hematocrit, and lactates. Partial pressure of oxygen, sodium, potassium and ionized calcium remained unchanged (Table 4).

DISCUSSION

The main results of the present study were that (1) in mechanically ventilated pigs, hemodynamic changes related to infrarenal aortic cross-clamping resulted in a significant increase in PPV; (2) PPV was ineffective for predicting fluid responsiveness in this setting; and (3) neither CVP nor PAOP were able to predict fluid responsiveness before or during infrarenal ACC.

Perioperative hemodynamic optimization is useful to improve outcome in high-risk surgery, but few physicians monitor CO and use written protocols in their clinical practice.^{19,20} In contrast, they often monitor CVP, and their interest in dynamic parameters such as PPV is increasing. This study demonstrated that neither static (CVP, PAOP) nor dynamic indices (such as PPV) are effective in predicting fluid responsiveness during infrarenal ACC.

CVP and PAOP are valuable variables for understanding patients' hemodynamic status and therapeutic efficacy and tolerance. However, they cannot help in the decision to perform volume expansion.^{30,31} The authors demonstrated that neither CVP nor PAOP was able to predict fluid responsiveness either during or before ACC.

CO optimization during high-risk surgery reduces the length of hospital stay, critical care admissions, and morbidity after

Table 4. Blood Gas and Electrolyte Analysis (n = 8)

	Baseline	During aortic cross-clamping	p Value
	pH	7.42 [7.38-7.45]	
PO ₂ (mmHg)	213 [157-256]	194 [154-217]	NS
PCO ₂ (mmHg)	43 [42-46]	39 [36-44]	<0.05
Bicarbonates (mM)	27 [25-32]	24 [23-31]	<0.05
Base Excess (mM)	3 [0-8]	2 [-2-5]	<0.01
Sodium (mM)	142 [140-144]	143 [141-145]	NS
Potassium (mM)	4.6 [4.3-4.7]	4.6 [4.2-4.9]	NS
Ionized Calcium (mM)	1.25 [1.21-1.31]	1.23 [1.19-1.29]	<0.05
Hematocrit (%)	29 [26-35]	27 [23-32]	<0.05
Lactates	1.7 [1.4-1.9]	2.2 [1.6-2.6]	NS

NOTE: Data are expressed as median [interquartile range 25%-75%]; p value refers to Wilcoxon test between baseline and during (10 minutes after) aortic clamping.

Abbreviations: PO₂, partial pressure of oxygen; PCO₂, partial pressure of carbon dioxide.

major surgery in various settings.³²⁻³⁵ CO maximization can be performed by using CO monitoring (the plateau of the Frank-Starling curve is achieved when CO no longer increases after fluid challenge), PPV or its surrogates. Four randomized controlled trials confirmed that PPV (or surrogates) minimization in high-risk surgical patients led to decreases in post-operative complications and hospital length of stay.⁹⁻¹¹ One of these studies included patients undergoing open infrarenal surgery.⁹ The present findings suggested that performing fluid challenge by using heart-lung interactions during infrarenal ACC was not appropriate. Thus, an alternative should be sought, eg, performing mini-fluid challenges with SV monitoring.^{36,37}

In the present study, an increase in PPV during ACC was observed. This finding may be explained by a decrease in right ventricular preload. Indeed, the authors simultaneously observed a moderately significant decrease in CVP that may have meant a right ventricular end-diastolic volume decrease.²¹ This classically is due to a redistribution of blood volume from the infra-splanchnic vasculature to the compliant splanchnic vasculature.¹³ PPV was able to predict fluid responsiveness before but not during ACC. It should be noted that this new finding was observed even when excluding situations in which PPV was not able to predict fluid responsiveness such as low tidal volume, open chest, spontaneous breathing effort, low heart rate/respiratory rate ratio, and intra-abdominal hypertension.²²⁻²⁷ Moreover, the authors did not observe any left ventricular systolic dysfunction ($dp/dt_{max}/EDV$ remained unchanged during ACC), which also is known to impair the ability of PPV to predict fluid responsiveness.^{28,29} Although the ability of PPV to predict fluid responsiveness was altered during ACC, it should be pointed out that PPV value was significantly lower in nonresponders.

In the present study, left ventricular conductance catheters in a porcine model of infrarenal ACC were used. This allowed the observance of, during infrarenal ACC, an abrupt increase in arterial elastance, a lower rate of left ventricle relaxation, and the absence of $dp/dt/EDV$ modification, which is a parameter

of systolic function that is independent of left ventricle preload and volume.

The study presented several limitations that should be considered when assessing the clinical relevance of the results. First, all animals received fluid before infrarenal ACC, which may have masked the subsequent changes in hemodynamic variables during infrarenal ACC. Second, these findings did not allow definitive conclusions to be made about the mechanisms involved. Third, the anesthetized animals did not have cardiac or arterial disease, unlike patients scheduled for intra-abdominal aneurysm repair who often are suffering from coronary or vascular diseases. Hence, the physiologic response to ACC may differ. Fourth, the PPV measurements obtained here were not comparable with those in clinical practice. Systemic arterial pressure and PPV were measured at the aortic level, whereas they are measured peripherally in clinical practice. It is well known that peripheral pulse pressure is higher than aortic pulse pressure because of the wave amplification phenomenon. Fifth, the authors did not investigate whether PPV could predict fluid responsiveness after aortic unclamping, whereas recent data suggest that it becomes ineffective in the immediate period following ischemia-reperfusion syndrome.^{28,38} Further studies are, thus, required to gain more insight into this issue. Finally, using ROC curves and choosing thresholds with sensitivity and specificity may be considered as simplistic because clinical practice is not a "black or white" situation in which patients are either responders or non-responders. Owing to the small size of the sample, it was not possible to calculate the gray zone for PPV before and during infrarenal ACC.

In conclusion, hemodynamic changes induced by infrarenal ACC in mechanically ventilated pigs resulted in a significant increase in PPV that was ineffective in predicting fluid responsiveness. This finding strongly suggested that the intra-operative use of this parameter by clinicians to guide fluid loading while the abdominal aorta is clamped may be hazardous.

REFERENCES

1. Pinsky MR: Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. *Intensive Care Med* 30:1008-1010, 2004
2. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, et al: Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 168:671-676, 2003
3. Biais M, Ouattara A, Janvier G, et al: Case scenario: Respiratory variations in arterial pressure for guiding fluid management in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 116:1354-1361, 2012
4. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 37:2642-2647, 2009
5. Biais M, Bernard O, Ha JC, et al: Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery. *Br J Anaesth* 104:407-413, 2010
6. Biais M, Nouette-Gaulain K, Quinart A, et al: Uncalibrated stroke volume variations are able to predict the hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome after liver transplantation. *Anesthesiology* 111:855-862, 2009
7. Feissel M, Michard F, Mangin I, et al: Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119:867-873, 2001
8. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:134-138, 2000
9. Benes J, Chytra I, Altmann P, et al: Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: Results of prospective randomized study. *Crit Care* 14:R118, 2010
10. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, et al: Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: A pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 11:R100, 2007
11. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, et al: Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 14:R18, 2010

12. Toomtong P, Sukkompong S: Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD000991, 2010
13. Gelman S: The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 82:1026-1060, 1995
14. Teboul JL, Andrivet P, Anquer M: A bedside index assessing the reliability of pulmonary occlusion pressure during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *J Crit Care* 7: 22-29, 1992
15. Segers P, Georgakopoulos D, Afanasyeva M, et al: Conductance catheter-based assessment of arterial input impedance, arterial function, and ventricular-vascular interaction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1157-H1164, 2005
16. 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* 281:H755-H763, 2001
17. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al: Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 34: 1402-1407, 2006
18. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* 44:837-845, 1988
19. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 112:1392-1402, 2011
20. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, et al: Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: A survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care* 15: R197, 2011
21. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, et al: Determination of right ventricular volumes during aortic surgery. *J Cardiothorac Anesth* 3:280-285, 1989
22. Daudel F, Tuller D, Krahenbuhl S, et al: Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: An experimental study. *Crit Care* 14:R122, 2010
23. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al: Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: Influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 31:517-523, 2005
24. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, et al: Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 110:1092-1097, 2009
25. Huang CC, Fu JY, Hu HC, et al: Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 36:2810-2816, 2008
26. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, et al: Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med* 37:2570-2575, 2009
27. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, et al: Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 29:476-480, 2003
28. Gruenewald M, Meybohm P, Koerner S, et al: Dynamic and volumetric variables of fluid responsiveness fail during immediate postresuscitation period. *Crit Care Med* 39:1953-1959, 2011
29. Mesquida J, Kim HK, Pinsky MR: Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 37:1672-1679, 2011
30. Marik PE, Baram M, Vahid B: Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134:172-178, 2008
31. Osman D, Ridel C, Ray P, et al: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 35:64-68, 2007
32. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al: Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97:820-826, 2002
33. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, et al: Improving perioperative outcomes: Fluid optimization with the esophageal Doppler monitor: A meta-analysis and review. *J Am Coll Surg* 207: 935-941, 2008
34. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1186, 1988
35. Venn R, Steele A, Richardson P, et al: Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 88:65-71, 2002
36. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, et al: An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 mL colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: The mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 115:541-547, 2011
37. Vincent JL: "Let's Give Some Fluid and See What Happens" versus the "Mini-fluid Challenge". *Anesthesiology* 115:455-456, 2011
38. Kronas N, Kubitz JC, Forkl S, et al: Functional hemodynamic parameters do not reflect volume responsiveness in the immediate phase after acute myocardial ischemia and reperfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25:780-783, 2011

3.2.3. Discussion

3.2.3.1. Résultats principaux

Dans ce travail expérimental, nous avons mis en évidence que :

- Le clampage de l'aorte abdominale sous-rénale chez le porc :
 - entraînait une augmentation significative de la valeur des variations respiratoires de la pression pulsée
 - impactait de manière négative la capacité des variations respiratoires de la pression pulsée à prédire la réponse l'expansion volémique
- Les indices statiques (pression veineuse centrale et pression artérielle pulmonaire d'occlusion) ne permettaient pas de prédire la réponse à l'expansion volémique que ce soit avant ou pendant le clampage de l'aorte abdominale sous rénale

L'implication clinique de ce travail pourrait être importante. En effet, nous avons vu que relativement peu d'anesthésistes européens monitoraient le débit cardiaque des patients lors d'une chirurgie majeure. Ils sont beaucoup plus nombreux à utiliser le monitoring de la pression veineuse centrale. Le message n'est pas d'arrêter de monitorer la pression veineuse centrale, mais de ne « pas lui faire dire » ce qu'elle ne peut pas dire. Même réflexion pour les indices dynamiques de précharge dépendance qui peuvent être extrêmement utiles dans certaines situations, mais il apparaît qu'ils ne sont pas utilisables lors du clampage de l'aorte abdominale sous-rénale.

3.2.3.2. Mécanistique

Même si le message clinique de notre travail est important, sa principale limite est l'absence de « mécanistique ». En effet, nous n'avons pas mis en place certains types de monitoring (débitmètre sur la veine cave inférieure par exemple), qui nous auraient permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques entraînant les phénomènes que nous avons mis en évidence. Avec les données que nous avons, nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses qui sont les suivantes :

- L'augmentation des variations respiratoires de la pression pulsée est essentiellement due à une augmentation de sa composante « *down* ». Trois hypothèses peuvent être avancées :
 - L'hypothèse la plus probable est une diminution de la précharge ventriculaire droite. Nous avons observé une diminution (faible mais significative) de la pression veineuse centrale pendant le clampage aortique. Ce type de phénomène est classiquement dû à une redistribution du volume sanguin dans le système veineux splanchnique. Cependant, l'absence d'analyse du débit des veines cave inférieure et mésentérique ne nous permet pas d'affirmer formellement cette hypothèse.

- L'hypothèse d'une dysfonction ventriculaire droite est peu probable pour au moins deux raisons : 1) nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne, 2) une dysfonction ventriculaire droite aigüe lors du clampage aortique sous rénal n'a jamais été décrite. Cependant, nous n'avons pas réalisé de monitoring spécifique du ventricule droit (comme une échocardiographie transoesophagienne par exemple), qui nous aurait permis de dédouaner une dysfonction ventriculaire droite à l'origine de cette augmentation de la composante « *down* ».
- Enfin, la troisième hypothèse pouvant expliquer une augmentation des variations respiratoires de la pression pulsée serait une dysfonction systolique du ventricule gauche. Cette hypothèse n'est pas à retenir car : 1) l'analyse des variations respiratoires de la pression pulsée nous indique qu'il s'agit essentiellement d'une augmentation de la composante « *down* » et non de la composante « *up* » et 2) nous n'avons pas mis en évidence de dysfonction systolique du ventricule gauche ($dP/dt_{max}/EDV$ n'est pas modifié durant le clampage de l'aorte abdominale sous-rénale).
- La perte de la capacité des variations respiratoires de la pression pulsée à prédire la réponse à l'expansion volémique est probablement *multifactorielle*. Là encore, nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses, sans pouvoir les confirmer de manière certaine. Parmi celles-ci, nous pouvons citer les principales modifications hémodynamiques brutales entraînées par le clampage de l'aorte abdominale sous rénale :
 - Dysfonction diastolique aigüe mise en évidence par une augmentation significative de la variable *Tau*
 - Augmentation brutale des résistances vasculaires systémiques et de l'élastance artérielle
 - Diminution du retour veineux

3.2.3.3. Perspectives

Les perspectives à ce travail sont multiples. Tout d'abord, nous avons utilisé des animaux ayant un cœur sain, ce qui est rarement le cas en pratique clinique. Les manifestations hémodynamiques engendrées par un clampage de l'aorte abdominale sous-rénale sur cœur sain ou pathologique sont certainement différentes. Par exemple, une augmentation brutale de la post-charge d'un cœur pathologique pourrait engendrer une dysfonction systolique suffisante pour entraîner un « *delta up* ». Il serait donc intéressant de refaire ces expérimentations sur des animaux présentant une

dysfonction systolique de ventricule gauche. Ce type de modèle a été mis au point dans le laboratoire par le Pr Barandon et le Dr Calderon. Il s'agit d'un modèle porcin chez qui on implante très tôt un constricteur au niveau de l'artère inter-ventriculaire antérieure. Les animaux sont réveillés et sont repris plusieurs mois après et ont développé une insuffisance cardiaque gauche ischémique chronique.

D'autres perspectives seraient d'étudier finement la mécanistique impliquée dans les phénomènes que nous avons observés. Nous avons vu plus haut que nous n'avons pu qu'émettre des hypothèses. Un monitoring comprenant un débitmètre sur les veines cave inférieure et mésentérique ainsi qu'une échocardiographie transoesophagienne nous permettraient d'analyser finement les mécanismes impliqués.

Enfin, il faut rappeler la difficulté de monitorer le débit cardiaque durant un clampage de l'aorte abdominale. Les techniques les plus utilisées que sont le doppler œsophagien et l'analyse du contour de l'onde de pouls sont défaillants dans cette situation. Alors comment maximaliser le volume d'éjection systolique durant un clampage de l'aorte abdominale ? Le cathéter artériel pulmonaire n'est que très peu utilisé dans cette indication du fait de son invasivité. La meilleure solution paraît être l'échocardiographie transoesophagienne, qui en plus d'offrir une mesure du volume d'éjection systolique, permet une analyse fine de la fonction cardiaque. Cependant, il ne faut pas négliger les difficultés pour s'aligner sur la chambre de chasse, notamment lors des manipulations chirurgicales.

3.2.4. Conclusion

En conclusion de ce travail, nous avons mis en évidence que la réponse à l'expansion volémique ne pouvait pas être prédite durant un clampage de l'aorte abdominale sous rénale, que ce soit avec des indices statiques (pression veineuse centrale ou pression artérielle pulmonaire d'occlusion) ou avec des indices dynamiques (variations respiratoires de la pression pulsée). Une maximalisation du volume d'éjection systolique dans le cadre d'une optimisation hémodynamique péropératoire pourrait être réalisée à l'aide, par exemple, de la mesure du volume d'éjection systolique par une échocardiographie transoesophagienne.

3.3. Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery

3.3.1. Introduction

La chirurgie du rachis est une chirurgie lourde, potentiellement hémorragique. Une stratégie d'optimisation hémodynamique peropératoire dans ce contexte permet de diminuer la morbidité des patients. Une des possibilités de maximaliser le volume d'éjection systolique est d'utiliser les indices dynamiques dérivés des interactions cardiorespiratoires. Cependant, aucun travail n'a encore validé l'utilisation de ces indices chez des patients en décubitus ventral. L'objectif de ce travail était d'évaluer la capacité des indices dynamiques (variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique) à prédire la réponse au remplissage vasculaire chez des patients en décubitus ventral.

3.3.2. L'article

CARDIOVASCULAR

Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery

M. Biais*, O. Bernard, J. C. Ha, C. Degryse and F. Sztark

Université Victor Segalen Bordeaux 2, Service d'Anesthésie et de Réanimation 1, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

*Corresponding author. E-mail: matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

Background. Pulse pressure variation (PPV) and stroke volume variation (SVV) are robust indicators of fluid responsiveness in mechanically ventilated supine patients. The aim of the study was to evaluate the ability of PPV and SVV to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in the prone position (PP) during scoliosis surgery.

Methods. Thirty subjects were studied after the induction of anaesthesia in the supine position [before and after volume expansion (VE) with 500 ml of hetastarch 6%] and in PP (immediately after PP and before and after VE). PPV, SVV, cardiac output (CO), and static compliance of the respiratory system were recorded at each interval. Subjects were defined as responders (Rs) to VE if CO increased $\geq 15\%$.

Results. Three subjects were excluded. In the supine position, 16 subjects were Rs. PPV and SVV before VE were correlated with VE-induced changes in CO ($r^2=0.64$, $P<0.0001$ and $r^2=0.56$, $P<0.0001$, respectively). Fluid responsiveness was predicted by PPV $>11\%$ (sensitivity=88%, specificity=82%) and by SVV $>9\%$ (sensitivity=88%, specificity=91%). PP induced an increase in PPV and SVV ($P<0.0001$) and a decrease in the static compliance of the respiratory system ($P<0.0001$). In PP, 17 patients were Rs. PPV and SVV before VE were correlated with VE-induced changes in CO ($r^2=0.59$, $P<0.0001$ and $r^2=0.55$, $P<0.0005$, respectively). Fluid responsiveness was predicted in PP by PPV $>15\%$ (sensitivity=100%, specificity=80%) and by SVV $>14\%$ (sensitivity=94%, specificity=80%).

Conclusions. PP induces a significant increase in PPV and SVV but does not alter their abilities to predict fluid responsiveness.

Br J Anaesth 2010; 104: 407–13

Keywords: fluids, i.v.; heart, cardiac output; monitoring, intraoperative; surgery, orthopaedic

Intraoperative optimization of cardiac output (CO) using volume expansion (VE) reduces the length of hospital stay, critical care admissions, and mortality after major surgery in various settings.^{1–6} In contrast, inappropriate fluid administration can have deleterious effects. Static indicators of fluid responsiveness such as central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure have been shown to be inaccurate in predicting the effect of fluid administration.⁷ Several clinical studies demonstrate the usefulness of dynamic indices based on heart–lung

interactions for guiding volume resuscitation in patients under mechanical ventilation.^{8–12} Mechanical ventilation induces cyclic changes in intrathoracic and transpulmonary pressures that transiently affect left ventricular preload, resulting in cyclic changes in stroke volume (SV) in preload-dependent, but not in preload-independent patients.^{13 14} These cyclic changes in SV can be evaluated by the cyclic changes in arterial pulse pressure. Several studies have shown that pulse pressure variation (PPV) and SV variation (SVV) are able to predict fluid

responsiveness in patients in the operating theatre and in intensive care units.¹⁵ However, all these studies were performed in supine patients. Prone position (PP) might impact heart–lung interaction owing to a possible decrease in right ventricular preload and a decrease in compliance of the respiratory system.

Scoliosis surgery is a major orthopaedic operation that can involve substantial blood loss, transfusion, and large fluid shifts. In these patients, an adequate preload is of utmost importance for optimizing cardiac performance and organ perfusion.

We hypothesized that PP induces changes in PPV and SVV but maintains the ability of each variable to predict fluid responsiveness. In order to test this hypothesis, PPV and SVV were measured in individual patients before and after PP along with the relationship between each variable and increases in CO produced by a fluid challenge.

Methods

Patients

After obtaining approval from the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III, Bordeaux, France) and written informed consent, 30 consecutive patients undergoing scoliosis surgery were enrolled. Exclusion criteria were the following: age <18 yr, arrhythmias, BMI >40 or <15 kg m⁻², valvular heart disease, left ventricular ejection fraction <50%, or a history of lung disease. Anaesthesia was induced in the supine position with sufentanil and propofol using a target-controlled infusion system.^{16–17} Cisatracurium (0.15 mg kg⁻¹) was used for muscle relaxation. The trachea was intubated and mechanical ventilation was set up using volume-controlled ventilation. Lungs were ventilated with a tidal volume of 8–10 ml kg⁻¹ body weight at a rate of 12–15 min⁻¹ (Felix[®], Taema, Anthony, France). PEEP was set between 0 and 3 cm H₂O by the attending anaesthetist. Anaesthesia was maintained using a target-controlled infusion of propofol and sufentanil adjusted to maintain the bispectral index between 40 and 50 (BIS-XP[™], A2000 monitor; Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA).

Haemodynamic monitoring

Cardiac output

After the induction of anaesthesia, an 8 cm 3 Fr tipped catheter (Vygon, Ecouen, France) was inserted into the right or left radial artery. A dedicated transducer (FloTrac[™], Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) was connected to the radial arterial line on one side and to the Vigileo[™] System (Edwards Lifesciences) on the other. The system enables the continuous monitoring of SV and CO by pulse contour analysis without external calibration. The Vigileo[™] analyses the pressure waveform 100 times per second over 20 s, capturing 2000 data points for analysis

and performing its calculations on the most recent 20 s data. The device calculates SV as $k \times \text{pulsatility}$, where pulsatility is the standard deviation of arterial pressure over a 20 s interval and k a factor quantifying arterial compliance and vascular resistance derived from a multivariate regression model including (i) Langewouter's aortic compliance,¹⁸ (ii) mean arterial pressure (MAP), (iii) variance, (iv) skewness, and (v) kurtosis of the pressure curve. The rate of adjustment of k was 1 min (Software 1.14).

Calculation of SVV

SVV was calculated as the variation of beat-to-beat SV from the mean value during the most recent 20 s data: $\text{SVV} = (\text{SV}_{\text{max}} - \text{SV}_{\text{min}}) / \text{SV}_{\text{mean}}$. The mean values of the three determinations were used for statistical analysis.

Calculation of PPV

Pulse pressure was defined as the difference between systolic and diastolic arterial pressure. Maximal (PP_{max}) and minimal (PP_{min}) pulse pressure values were determined over the same respiratory cycle. PPV was then calculated as: $\text{PPV} = (\text{PP}_{\text{max}} - \text{PP}_{\text{min}}) / [(\text{PP}_{\text{max}} + \text{PP}_{\text{min}}) / 2]$ as previously described.¹⁰ PPV was evaluated in triplicate over each of three consecutive respiratory cycles. The mean values of the three determinations were used for statistical analysis.

Prone positioning

After the induction of anaesthesia, patients were turned to the PP on four pads (two chest and two pelvic supports) to allow the abdomen to hang free.

Study protocol

Measurements

At each step of the study protocol, the following were recorded: systolic arterial pressure, MAP, diastolic arterial pressure, heart rate (HR), CO, PPV, SVV, and the static compliance of the respiratory system [$C_{\text{st,rs}} = \text{tidal volume} / (\text{plateau pressure} - \text{PEEP})$].

Sets of measurements

Patients were studied in the supine position and PP. Two sets of measurements were performed in the supine position (T1 and T2) and three in the PP (T3, T4, and T5). After the induction of anaesthesia, patients received 500 ml of hetastarch 6% (Voluven[®]; Fresenius Kabi, Uppsala, Sweden) given over 10 min. Measurements were performed before (T1) and 3 min after VE (T2). Then, patients were turned to the PP and a third set of measurements was performed 2 min later (T3). Finally, patients received 500 ml of hetastarch 6% given over 10 min during the surgery as decided by the anaesthetist. Measurements were performed before (T4) and after (T5) VE.

During data recording, ventilatory settings were kept constant. Inotropes or vasopressors were not injected and stimulation of the patients was avoided.

Statistical analysis

Results were expressed as median (25–75% inter-quartile range), unless stated otherwise. The effects of VE on haemodynamic parameters were assessed using a non-parametric Wilcoxon rank-sum test. Assuming that a 15% change in CO was required for clinical significance, patients were separated into responders (Rs) and non-responders (NRs) by changes in CO $\geq 15\%$ and $< 15\%$ after the volume challenge, respectively.^{10–19} Haemodynamic parameters before VE (T1 and T4) were compared in Rs and NRs with a non-parametric Mann–Whitney test. The relationships between (i) changes in CO and PPV, SVV, HR, and MAP, (ii) SVV and PPV, (iii) changes in PPV or SVV and changes in CO were evaluated using a Spearman rank test.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated for PPV and SVV varying the discriminating threshold, and areas under the ROC curves [95% confidence interval (CI)] were calculated and compared.²⁰ Values for each area can be between 0 and 1. A value of 0.5 indicates that the screening measure is no better than chance, whereas a value 1 implies perfect performance. In our study, the area under the ROC curve represented the probability that a random pair of Rs and NRs after VE would be correctly ranked by PPV or SVV.

A *P*-value of 0.05 was considered to be statistically significant. Statistical analysis was performed using Statview for Windows, version 5 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and Medcalc (Software 8.1.1.0; Mariakerke, Belgium).

Results

Global analysis

Three subjects were excluded for arrhythmia during the protocol (ventricular extrasystole, *n*=2; incomplete data, *n*=1). The characteristics of the 27 subjects finally studied are reported in Table 1. Two subjects received β -blockers and three patients received angiotensin-converting enzyme inhibitors. Haemodynamic and respiratory variables at different times are shown in Table 2.

Table 1 Characteristics of the subjects. Values are mean (range), mean (sd) or number (*n*). LVEF, left ventricular ejection fraction

Characteristics	
Age (yr)	48 (18–74)
Sex, F/M (<i>n</i>)	19/8
Height (cm)	164 (8)
Weight (kg)	60 (11)
Body mass index (kg m ⁻²)	22 (4)
ASA classification, I/II/III (<i>n</i>)	9/14/4
LVEF (%)	69 (7)
Anaesthesia duration (min)	243 (37)
Levels operated (<i>n</i>)	12 (4)
Blood loss (ml)	1540 (450)

Table 2 Haemodynamic and respiratory variables at different times. Values are median (percentile 25th–75th). T1, supine position, before VE; T2, prone position, before VE; T3, immediately after prone positioning; T4, prone position, after VE; T5, prone position, after VE; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; PPV, pulse pressure variations; SVV, stroke volume variations. P1=T2 vs T1; P2=T3 vs T1; P3=T5 vs T1

	T1	T2	P1	T3	P2	T4	T5	P3
HR (beats min ⁻¹)	67 (57–71)	62 (57–68)	0.01	64 (60–69)	0.05	67 (58–78)	63 (58–75)	NS
MAP (mm Hg)	64 (56–70)	74 (59–80)	0.0001	67 (55–77)	0.05	61 (50–68)	71 (62–84)	0.0001
CO (litre min ⁻¹)	3.7 (3.1–4.5)	4.4 (3.6–5.2)	0.0001	4.2 (3.6–4.8)	0.01	3.7 (3.2–4.4)	4.6 (4.0–5.1)	0.0001
PPV (%)	12 (9–16)	5 (3–5)	0.0001	9 (9–12)	0.0001	18 (15–21)	11 (8–15)	0.0001
SVV (%)	11 (8–15)	5 (3–6)	0.0001	9 (8–10)	0.0001	16 (14–21)	11 (10–14)	0.0001

Fluid responsiveness in the supine position (T1 vs T2)

Sixteen subjects were Rs and 11 were NRs. Before VE, PPV and SVV were correlated ($r^2=0.71$; $P<0.0001$) and were significantly higher in Rs than in NRs ($P<0.0001$ and <0.0005 , respectively) (Fig. 1). After VE, HR, MAP, PPV, SVV, and CO showed significant changes (Table 3). There was no correlation between baseline values of HR or MAP and the VE-induced changes in CO ($P>0.05$). In contrast, the baseline PPV and SVV correlated significantly with VE-induced changes in CO ($r^2=0.64$; $P<0.0001$ and $r^2=0.56$; $P<0.0001$, respectively). VE induced a significant decrease in PPV ($P<0.0001$) and in SVV ($P<0.0001$), which were significantly correlated with the VE-induced increase in CO ($r^2=0.62$; $P<0.0001$ and $r^2=0.66$; $P<0.0001$, respectively). An 11% PPV threshold discriminated between Rs and NRs with a sensitivity of 88% (95% CI: 62–98) and a specificity of 82% (95% CI: 48–97), AUC=0.949 (95% CI: 0.789–0.993). A 9% SVV threshold discriminated between Rs and NRs with a sensitivity of 88% (95% CI: 62–98) and a specificity of 91% (95% CI: 59–99), AUC=0.932 (95% CI: 0.765–0.990)

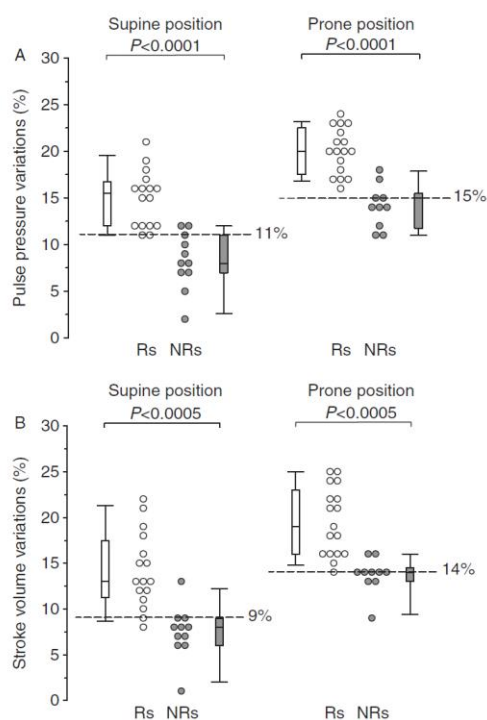


Fig 1 Median values, inter-quartile range, and individual values of PPVs (A) and SVVs (B) before VE in Rs and in NRs, in the supine position and prone position.

(Fig. 2). There was no difference between the area under the ROC curves for PPV and SVV.

Fluid responsiveness in PP

Seventeen subjects were Rs and 10 were NRs. Before VE, PPV and SVV were correlated ($r^2=0.77$; $P<0.0001$) and were significantly higher in Rs than in NRs ($P<0.0001$ and <0.0005 , respectively) (Fig. 1). After VE, MAP, PPV, SVV, and CO showed significant changes (Table 4). There was no correlation between baseline values of HR or MAP and the VE-induced changes in CO ($P>0.05$). In contrast, baseline PPV and SVV correlated significantly with VE-induced changes in CO ($r^2=0.59$; $P<0.0001$ and $r^2=0.55$; $P<0.0005$, respectively). VE induced a significant decrease in PPV ($P<0.0001$) and SVV ($P<0.0001$), which correlated significantly with the VE-induced increase in CO ($r^2=0.57$; $P<0.0001$ and $r^2=0.57$; $P<0.0001$, respectively). A 15% PPV threshold discriminated between Rs and NRs with a sensitivity of 100% (95% CI: 80–100) and a specificity of 80% (95% CI: 44–97), AUC=0.959 (95% CI: 0.803–0.994). A 14% SVV threshold discriminated between Rs and NRs with a sensitivity of 94% (95% CI: 71–99) and a specificity of 80% (95% CI: 44–97), AUC=0.938 (95% CI: 0.774–0.992) (Fig. 2). There was no difference between the area under the ROC curves for PPV and SVV.

Effects of PP on haemodynamic and respiratory variables

PP induced a significant decrease in CO ($P<0.01$) and MAP ($P<0.05$), and a significant increase in PPV ($P<0.0001$), SVV ($P<0.0001$), and HR ($P<0.05$). PPV and SVV values before PP were not correlated with the PP-induced changes in CO ($P>0.05$). PP induced a significant decrease in $C_{st,rs}$ [31 (27–40) vs 25 (22–33) ml (cm H₂O)⁻¹; $P<0.0001$].

Discussion

Our data suggest that PPV and SVV are able to predict fluid responsiveness in prone patients during spine surgery. Recently, Marks and colleagues²¹ studied the changes in systolic pressure variations induced by the PP in 25 subjects undergoing spine surgery. They showed that systolic pressure variations were not different in the PP compared with the supine position. However, changes in the compliance of the respiratory system were not shown and fluid challenge was not done in the PP.

In the present study, we demonstrate a significant increase in PPV and SVV induced by PP. Several mechanisms could explain this phenomenon. Although there are no data directly supporting that right ventricular preload is reduced by prone positioning, we can suggest that the position of the heart at a hydrostatic level above the head and limbs causes a reduction in venous return.^{22–24} The cyclic

Table 3 Haemodynamic variables before and after VE in fluid Rs and NRs in the supine position. Values are median (percentile 25th–75th). T1, supine position, before VE; T2, supine position, after VE; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; PPV, pulse pressure variations; SVV, stroke volume variations. P1, T2 vs T1 in fluid Rs; P2, T1 in fluid NRs vs T1 in fluid Rs; P3, T2 vs T1 in fluid NRs

	Responders (n=16)			Non-responders (n=11)			
	T1	T2	P1	T1	T2	P2	P3
HR (beats min ⁻¹)	68 (62–72)	63 (62–66)	0.01	57 (56–70)	57 (52–69)	NS	NS
MAP (mm Hg)	64 (54–77)	74 (63–88)	0.001	58 (57–70)	64 (56–77)	NS	NS
CO (litre min ⁻¹)	3.3 (2.9–3.9)	4.2 (3.7–4.8)	0.001	4.8 (3.6–5.1)	5.3 (3.8–5.5)	0.005	0.01
PPV (%)	16 (12–17)	5 (4–6)	0.001	8 (7–11)	5 (3–5)	0.0001	0.01
SVV (%)	13 (12–17)	5 (3–8)	0.005	8 (6–9)	5 (3–6)	0.0005	0.001

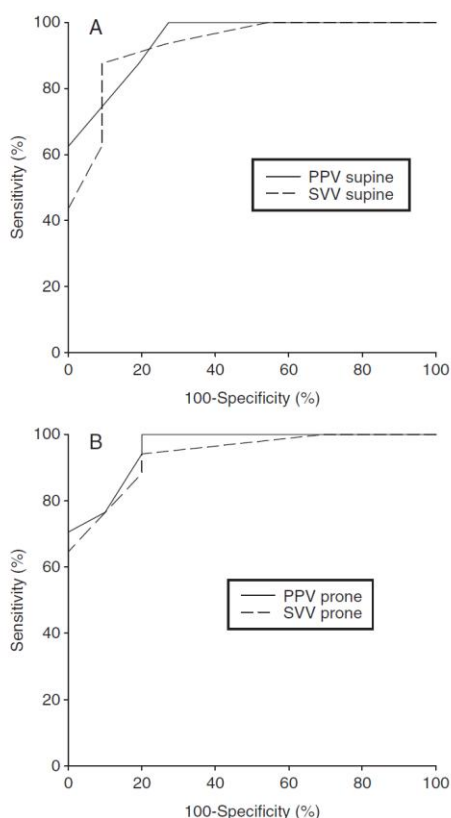


Fig 2 ROC curves showing the ability of PPVs and SVVs to predict fluid responsiveness in the supine position (A) and prone position (B).

effects of mechanical ventilation on the heart would be more pronounced because of a decrease in right ventricular preload. Secondly, we observed a significant increase in plateau pressure during PP as a result of a decrease in the compliance of the respiratory system. It has been shown that reducing chest compliance induces an increase in SVV.^{25–26} An increase in inspiratory pressure should

impede venous return, and hence induce a leftward shift on the Frank–Starling curve.¹⁵ Conversely, it has been shown that an increase in chest wall compliance induced by opening the chest (sternotomy) decreases SVVs.²⁷ In the PP, abdominal compression may induce inferior vena cava compression and a decrease in right ventricular preload. However, the position used in the study (four pads) is not known to induce an increase in intra-abdominal pressure and we made sure that the abdomen hung free because of the risk of bleeding intraoperatively.²³ Unfortunately, we did not measure intra-abdominal pressure and cannot exclude that the increase in PPV and SVV was not due to an increase in intra-abdominal pressure.

Our study suggests that PPV is able to predict fluid responsiveness in the PP, but with a threshold higher than in the supine position (15% vs 11%). This finding is in accordance with a previous experimental study evaluating the ability of PPV to predict fluid responsiveness in the event of a decrease in the compliance of the respiratory system secondary to increased intra-abdominal pressure.²⁸ The authors showed an increase in the absolute value of PPV, although its ability to predict fluid responsiveness in this specific setting remained unchanged. The optimal threshold of PPV for predicting fluid responsiveness increased dramatically (20.5% vs 11.5%).

Our results confirm that SVV obtained with the Vigileo™ device is able to predict fluid responsiveness in the supine position.^{8–29–31} However, this was the first time that SVV was tested in PP and we found an increase in SVV values in PP probably for the same reasons as for PPV. We did not find any difference between PPV and SVV for predicting fluid responsiveness in PP, so calculation of the SVV algorithm is not or only slightly impacted by body position.

We found a poor relationship between PPV before prone positioning and the change in CO induced by PP. In other words, the PP-induced changes in CO were not only preload-dependent. All subjects received VE before prone positioning and their volume status was optimized, as attested by their low PPV [5% (3–5)]. Despite that, CO decreased significantly in PP. Even if the right ventricular preload is decreased by blood sequestration and by an increase in inspiratory pressure, other mechanisms are involved in the PP-induced changes in CO. However, because our study was not designed to elucidate why CO

Table 4 Haemodynamic variables before and after VE in fluid Rs and NRs in prone position. Values are median (percentile 25th–75th). T4, prone position, before VE; T5, prone position, after VE; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; PPV, pulse pressure variations; SVV, stroke volume variations. P1, T5 vs T4 in fluid Rs; P2, T4 in fluid NRs vs T4 in fluid Rs; P3, T5 vs T4 in fluid NRs

	Responders (n=17)			Non-responders (n=10)			
	T4	T5	P1	T4	T5	P2	P3
HR (beats min ⁻¹)	68 (58–80)	63 (58–75)	NS	65 (58–76)	63 (58–73)	NS	NS
MAP (mm Hg)	61 (52–68)	77 (67–84)	0.001	62 (48–66)	64 (56–68)	NS	0.05
CO (litre min ⁻¹)	3.4 (3.2–4.0)	4.6 (4.1–5.1)	0.001	4.3 (3.4–4.8)	4.6 (3.4–5.3)	NS	0.05
PPV (%)	20 (18–22)	10 (7–12)	0.001	14 (12–15)	11 (10–14)	0.0001	0.05
SVV (%)	19 (16–23)	12 (10–14)	0.0005	14 (13–14)	11 (11–13)	0.0005	NS

decreases during PP, we cannot determine which mechanisms are involved. Furthermore, if a VE had not been given before turning the subjects to the PP, changes in PPV and CO would likely have been greater.

Optimizing SV or CO during major surgery can reduce length of hospital stay, critical care admissions, and mortality.^{1–6} However, all these studies were performed in patients in the supine position. As we demonstrated that PPV is useful in predicting fluid responsiveness in the PP, it would be interesting to perform a study evaluating the impact of CO optimization using PPV or SVV on outcome.

Our study has some limitations. First, Rs and NRs to VE were defined by CO obtained by the Vigileo™/FloTrac™ system. The accuracy of the Vigileo™ device to assess CO has been tested in numerous settings with various results.^{32–35} However, it has been shown that the device is able to track changes in SV and CO induced by VE, PEEP, and mechanical ventilation.^{8, 36, 37} Recent studies evaluating fluid responsiveness used the Vigileo™/FloTrac™ system as the reference to define response to VE.^{38, 39} However, there are no data about the ability of the device to track changes in CO induced by PP, which could induce significant changes in systemic vascular resistance. This could have impacted our results. Secondly, the PP used in the study involves the heart being positioned at a hydrostatic level above the head and limbs, and a four-pad support to allow the abdomen to hang free. Our results might not be extrapolated to other PP with abdominal compression. Thirdly, we excluded subjects with spontaneous breathing activity or cardiac arrhythmias because respiratory variations in haemodynamic signals are ineffective.¹⁵ Fourthly, the study was performed in subjects sedated and mechanically ventilated with a tidal volume of ≥ 8 ml kg⁻¹, and PPV is affected by tidal volume under mechanical ventilation.⁴⁰ Fifthly, Rs were defined by an increase in CO $\geq 15\%$ after VE. A cut-off of 15% is usually used to cope with the intrinsic variability of CO measurements and to define a clinically relevant change.^{10, 41} However, defining this threshold determines the results obtained by the ROC analysis, and different thresholds would provide different results. Finally, our low sample size might limit the interpretation of the results.

In conclusion, our results suggest that PP induces a significant increase in the absolute value of PPV and SVV

but does not affect their ability to predict fluid responsiveness.

Acknowledgement

The authors thank Ray Cooke for assistance with manuscript preparation.

Funding

Only departmental funds were used for this study. No external funds were obtained.

References

- 1 Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 2002; **57**: 845–9
- 2 Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; **97**: 820–6
- 3 Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care* 2005; **9**: R771–9
- 4 Venn R, Steele A, Richardson P, et al. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002; **88**: 65–71
- 5 Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005; **95**: 634–42
- 6 Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; **11**: R100
- 7 Osman D, Ridel C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; **35**: 64–8
- 8 Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2008; **101**: 761–8
- 9 Hofer CK, Muller SM, Furrer L, et al. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2005; **128**: 848–54

- 10 Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**: 134–8
- 11 Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, et al. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 392–8
- 12 Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; **89**: 1313–21
- 13 Pinsky MR. Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. *Intensive Care Med* 2004; **30**: 1008–10
- 14 Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**: 671–6
- 15 Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005; **103**: 419–28
- 16 Gepts E, Shafer SL, Camu F, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; **83**: 1194–204
- 17 Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; **90**: 1502–16
- 18 Langewouters G, Wesseling K, Goedhard W. The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model. *J Biomech* 1985; **18**: 613–20
- 19 Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**: 1001–4
- 20 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; **148**: 839–43
- 21 Marks R, Silverman R, Fernandez R, Candiotti KA, Fu E. Does the systolic pressure variation change in the prone position? *J Clin Monit Comput* 2009; **23**: 279–82
- 22 Dharmavaram S, Jellish WS, Nockels RP, et al. Effect of prone positioning systems on hemodynamic and cardiac function during lumbar spine surgery: an echocardiographic study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; **31**: 1388–93, discussion 1394
- 23 Edcombe H, Carter K, Yarrow S. Anaesthesia in the prone position. *Br J Anaesth* 2008; **100**: 165–83
- 24 Yokoyama M, Ueda W, Hirakawa M, Yamamoto H. Hemodynamic effect of the prone position during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; **35**: 741–4
- 25 Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg* 1989; **68**: 150–6
- 26 Tournadre JP, Allaouchiche B, Cayrel V, Mathon L, Chassard D. Estimation of cardiac preload changes by systolic pressure variation in pigs undergoing pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; **44**: 231–5
- 27 Reuter DA, Goresch T, Goepfert MS, et al. Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; **92**: 808–13
- 28 Renner J, Gruenewald M, Quaden R, et al. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med* 2009; **37**: 650–8
- 29 Cannesson M, Musard H, Desebbe O, et al. The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2009; **108**: 513–7
- 30 Derichard A, Robin E, Tavernier B, et al. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 678–84
- 31 Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care* 2008; **12**: R82
- 32 Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, et al. Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1480–6
- 33 de Waal EE, Kalkman CJ, Rex S, Buhre WF. Validation of a new arterial pulse contour-based cardiac output device. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1904–9
- 34 Mayer J, Boldt J, Wolf MW, Lang J, Suttner S. Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis in patients undergoing cardiac surgery: validity of a second generation device. *Anesth Analg* 2008; **106**: 867–72
- 35 Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N. Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth* 2007; **99**: 337–42
- 36 Biais M, Nouette-Gaulain K, Quinart A, et al. Uncalibrated stroke volume variations are able to predict the hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome after liver transplantation. *Anesthesiology* 2009; **111**: 856–62
- 37 Biais M, Nouette-Gaulain K, Rouillet S, et al. A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography. *Anesth Analg* 2009; **109**: 466–9
- 38 Monge Garcia MI, Gil Cano A, Diaz Monrove JC. Arterial pressure changes during the Valsalva maneuver to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Intensive Care Med* 2009; **35**: 77–84
- 39 Monge Garcia MI, Gil Cano A, Diaz Monrove JC. Brachial artery peak velocity variation to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2009; **13**: R142
- 40 De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005; **31**: 517–23
- 41 Feissel M, Michard F, Mangin I, et al. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001; **119**: 867–73

3.3.3. Discussion

3.3.3.1. Résultats principaux

Dans ce travail clinique, nous avons mis en évidence que le positionnement en décubitus ventral (type « quatre coussins ») :

- Entraînait une augmentation significative des valeurs des indices dynamiques dérivés des interactions cardiorespiratoires (variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique)
- N'altérait pas la capacité de ces indices à prédire la réponse à l'expansion volémique
- Entraînait une augmentation significative du seuil discriminant les répondeurs et les non-répondeurs au remplissage vasculaire

Nos hypothèses émises concernant les mécanismes impliqués dans ces résultats sont :

- Une diminution de la précharge ventriculaire droite liée à une séquestration de sang dans la partie céphalique du corps et les membres (inférieurs et supérieurs) qui étaient positionnés à un niveau hydrostatique inférieur à celui de l'oreillette droite
- Une diminution de la compliance du système respiratoire, connue pour entraîner une augmentation des variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique (124, 239)

L'impact clinique de ce travail pourrait être important car nous avons mis en évidence que le seuil discriminant les répondeurs était 40 à 50% supérieur en décubitus ventral, comparé au décubitus dorsal.

Depuis la publication de ce travail qui était le premier à tester la capacité des indices dynamiques à prédire la réponse à l'expansion volémique en décubitus ventral, un autre travail a été publié dans la même revue (*British Journal of Anaesthesia*). Les auteurs (Yang et al.) ont inclus quarante-quatre patients bénéficiant d'une chirurgie rachidienne (240). Le monitoring hémodynamique était réalisé par un cathéter artériel pour la mesure des variations respiratoires de la pression pulsée (mesure automatique par le moniteur Philips Intelivue MP70 Monitor (Intelivue MP70, Philips Medical Systems, Suresnes, France), un doppler œsophagien (Cardio Q[®], Deltex, Brighton, UK) pour la mesure du volume d'éjection systolique. Le positionnement en décubitus ventral était réalisé sur un cadre de Wilson. Dans ce travail utilisant exactement le même protocole d'étude (de T1 à T5), les auteurs retrouvent des résultats sensiblement différents. Si les auteurs retrouvent une augmentation significative (mais faible) des variations respiratoires de la pression pulsée lors de la mise en décubitus ventral, ils ne retrouvent pas de modification quant au seuil discriminant les répondeurs et les non-répondeurs. Plusieurs éléments peuvent expliquer ces différences :

- Tout d'abord, le type de positionnement est primordial à prendre en compte car il peut entraîner des effets différents sur les systèmes respiratoires et cardiovasculaires des patients (241). Nous avons d'ailleurs pris le soin dans notre travail de noter que nos résultats n'étaient applicables qu'en cas de positionnement type « *quatre coussins* ». En effet, nous observions lors de ce positionnement une diminution significative de la compliance du système respiratoire et une augmentation des pressions ventilatoires, ce qui n'est que partiellement retrouvé dans le travail de Yang et al. avec un positionnement sur cadre de Wilson.
- D'autre part, le monitoring utilisé diffère significativement :
 - Les mesures des variations respiratoires de la pression pulsée sont mesurées de façon automatique dans le travail de Yang. Même si cette technique est validée par rapport à la technique manuelle de référence, il paraît peu licite de l'utiliser dans le cadre d'une étude clinique (242).
 - Le volume d'éjection systolique était mesuré par un doppler œsophagien. Cette technique est largement validée, mais son utilisation en décubitus ventral entraîne un risque de mobilisation de la sonde, et une difficulté à obtenir un signal de qualité.
 - La définition des répondeurs était différente (augmentation du volume d'éjection systolique indexé de plus de 10%).
 - L'expansion volémique était également réalisée avec des colloïdes, mais à une dose qui était indexée au poids (6 ml/kg).

Nous pensons que la publication du travail de Yang et al. est importante car elle souligne le fait que nos résultats ne sont applicables que dans les conditions de notre étude, à savoir un positionnement en décubitus ventral de type « quatre coussins ».

3.3.3.2. Limites

Notre travail comporte plusieurs limites qui sont détaillées dans le manuscrit. Il nous semble cependant nécessaire aujourd'hui de rajouter la notion de « *gray zone* » ou « *zone grise* » dans nos limites. En effet, Cannesson et al. ont publié quelques mois après la publication de notre étude un article discutant l'utilisation d'un seuil unique pour définir à priori les patients qui allaient répondre ou non à une expansion volémique. La majorité des travaux étudiant les indices dynamiques de réponse au remplissage ont inclus un faible nombre de patients et utilisent des courbes ROC pour définir un seuil à partir duquel les patients vont répondre au remplissage. Ce seuil (entre 10 et 15% selon les études) est accompagné d'une sensibilité et d'une spécificité ainsi que de leur intervalle de confiance à 95%. En regroupant 413 patients de façon rétrospective et en utilisant une technique statistique assez complexe, les auteurs ont clairement démontré que l'utilisation qu'une approche « binaire », « blanc

ou noir » avec l'utilisation d'un seuil unique n'avait pas beaucoup de sens. Ils ont ainsi défini une « zone grise » correspondant à deux seuils (bornes basse et haute) dans laquelle il n'est pas possible de conclure. Dans ce travail réalisé sur des patients au bloc opératoire, la zone grise pour les variations respiratoires de la pression pulsée était comprise entre 9% et 13%. Ainsi, les auteurs concluaient que chez des patients au bloc opératoire, il n'était pas possible de prédire la réponse à l'expansion volémique lorsque les variations respiratoires de la pression pulsée étaient comprises entre 9% et 13%.

Si on transfère cette approche à notre travail, nous pouvons dire que cette augmentation de 50% du seuil n'est pas si simple à analyser et surtout que l'impact clinique peut être totalement différent. Cependant, nous avons décidé de ne pas réaliser d'analyse de la zone grise chez nos patients car notre petit effectif (27 patients) ne nous permettait pas d'avoir une puissance statistique suffisante pour ce type d'approche.

3.3.3.3. Perspectives

L'étude des indices dynamiques dans différentes positions peropératoires est très intéressante. Après avoir étudié le décubitus ventral, nous sommes actuellement en train de travailler sur l'impact du positionnement en Trendelenburg et en décubitus latéral lors de chirurgies urologiques et du positionnement de Park-Bench en neurochirurgie. Malgré les limites méthodologiques liées à ce type d'études, il paraît intéressant de décrire les variations hémodynamiques et respiratoires induites par ces positionnements, ainsi que la capacité des indices dynamiques (qui sont quotidiennement utilisés dans ces situations) à prédire la réponse au remplissage dans ces circonstances.

3.3.4. Conclusion

En conclusion, nous avons mis en évidence, que le positionnement en décubitus ventral de type « quatre coussins » au cours d'une chirurgie rachidienne :

- Entraînait une augmentation significative des variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique
- N'altérait pas la capacité de ces indices à prédire la réponse à l'expansion volémique
- Entraînait une augmentation significative du seuil discriminant les répondeurs et les non-répondeurs au remplissage vasculaire

PARTIE IV :
SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

1. Synthèse des travaux et perspectives

1.1. Synthèse

Dans ce travail de thèse qui se veut translationnel, nous avons étudié trois situations particulières pouvant modifier les conditions d'application d'une stratégie d'optimisation hémodynamique périopératoire.

Dans notre première étude (réalisée sur muscles papillaires et cardiomyocytes de rats), nous avons mis en évidence que la présence d'une acidose respiratoire induisait une altération de l'inotropie plus marquée que lors de la présence d'une acidose métabolique, mais que la réponse inotrope à une stimulation β -adrénergique était conservée uniquement en cas d'acidose respiratoire (243). Ainsi, la maximalisation du débit cardiaque par du remplissage vasculaire chez des patients présentant une acidose respiratoire doit être particulièrement prudent d'autant plus que les propriétés lusitropes du myocarde sont également altérées dans ce contexte. De plus, une maximalisation du transport en oxygène par l'utilisation d'agents β -adrénergiques en cas d'acidose métabolique doit être raisonnée car leur efficacité sur la fonction inotrope est limitée. On peut penser que certains patients « *non-achievers* » des études de Shoemaker ne pouvaient augmenter leur transport en oxygène malgré une perfusion d'agents inotropes en raison de la présence d'une acidose métabolique. Clairement, cet élément fondamental doit être pris en compte lors de l'administration de ce type de traitements (remplissage vasculaire et inotropes).

Dans notre deuxième étude (réalisée sur animal entier, modèle porcin), nous avons mis en évidence que les indices dynamiques de réponse au remplissage ne sont pas utilisables en cas de clampage de l'aorte abdominale sous-rénale (244). La chirurgie vasculaire majeure est une chirurgie de « choix » pour opter pour une stratégie d'optimisation hémodynamique. La nécessité d'optimiser la volémie avant le déclampage de l'aorte ainsi que la facilité d'utilisation des indices dynamiques les rendent très « populaires ». Ainsi on a pu voir que, dans un essai randomisé évaluant une stratégie d'optimisation hémodynamique basée sur une minimalisation des variations respiratoires du volume d'éjection systolique, de nombreux patients inclus bénéficiaient d'une chirurgie aortique (5). Nos résultats sont donc importants à prendre en compte dans notre pratique clinique, car une gestion du remplissage vasculaire basée sur ces indices en cas de clampage aortique peut conduire à un sur-remplissage (car les valeurs de ces indices augmentent significativement lors du clampage), tout à fait délétère dans ce contexte.

Dans notre troisième étude (clinique), nous avons mis en évidence que le positionnement des patients en décubitus ventral (type « quatre coussins »), entraînait une augmentation des valeurs absolues des indices dynamiques ainsi que le seuil définissant les répondeurs au remplissage, mais n'altérait pas leur capacité à prédire la réponse au remplissage (245). Ce résultat bien qu'important à prendre en compte dans notre pratique clinique, doit être pondéré par une récente étude publiée

utilisant une autre technique de décubitus ventral (Cadre de Wilson) et ne retrouvant pas le même type de résultats. Les auteurs de ce travail ont mis en évidence que ce type de positionnement n'entraînait que peu de modification des seuils définissant les répondeurs.

1.2. Perspectives

Les perspectives à notre travail translationnel sont multiples, que ce soit dans le cadre de la recherche expérimentale et/ou clinique. Si les bénéfices d'une d'optimisation hémodynamique périopératoire, que ce soit à court ou long terme, sont maintenant bien identifiés, beaucoup de questions demeurent quant à son application.

1.2.1. Quelle peut-être la place des indices dynamiques ?

1.2.1.1. La ventilation protectrice au bloc opératoire

Nous avons détaillé dans ce manuscrit les bases physiopathologiques des interactions cardiorespiratoires, et la possibilité d'utiliser des indices dynamiques basés sur ces interactions pour prédire la réponse à l'expansion volémique. Les limites à leur utilisation sont nombreuses (223, 246), parmi lesquelles, l'utilisation d'un volume courant supérieur ou égal à 8 ml/kg.

Récemment, un travail publié par une équipe française a démontré que l'utilisation d'une ventilation protectrice (volume courant compris entre 6 et 8 ml/kg, pression expiratoire positive et manœuvres de recrutement) permettait de diminuer de façon significative les complications post-opératoires (189). Dans ces conditions, il ne semble plus envisageable de ventiler les patients avec un volume courant supérieur à 8 ml/kg et donc une lecture rapide de ce travail pourrait nous inciter à ne plus utiliser ce type d'indices. Pourtant, plusieurs éléments méritent d'être étudiés.

- Tout d'abord, une ventilation à 7 ml/kg ne rend pas forcément les indices dynamiques inefficients, puisque c'est surtout la pression transmise (« driving pressure ») qui importe (247). L'identification de seuils (inférieurs) ont d'ailleurs déjà été décrits
- Une ventilation « protectrice » est définie par un volume courant entre 6 et 8 ml/kg, donc pourquoi ne pas ventiler nos patients avec un volume courant à 8 ml/kg qui resterait sécuritaire, et qui permettrait également d'utiliser les indices dynamiques
- La réalisation fréquente (toutes les 30 minutes) de manœuvres de recrutement peut entraîner des hypotensions fréquentes, liées à une baisse importante du retour veineux. Ne pourrions-nous pas utiliser ces manœuvres comme des manœuvres « dynamiques » nous permettant de connaître l'état de précharge dépendance des patients. En d'autres termes, la chute du volume

d'éjection systolique durant cette manœuvre ne pourrait-elle pas nous permettre de prédire la réponse à une expansion volémique ?

1.2.1.2. La place de ces indices dans les protocoles thérapeutiques

Une autre problématique des indices dynamiques est de savoir identifier leur place au sein d'un algorithme thérapeutique d'optimisation hémodynamique. Même si nous avons vu que des protocoles très simples (type Ramsingh et al. (8) ou Lopes et al. (6)) étaient associés à une amélioration du devenir des patients, une réflexion doit être menée pour identifier de façon précise leur place. Probablement que leur place pourrait se situer dans un algorithme comprenant un monitoring du volume d'éjection systolique et qu'au lieu d'attendre une baisse du volume d'éjection systolique, une analyse des variations respiratoires de ces indices pourrait être utile.

1.2.1.3. L'évaluation de l'élastance artérielle dynamique

Un autre champ d'investigation des indices dynamiques est l'évaluation de l'élastance artérielle dynamique. En effet le ratio variations respiratoires de la pression pulsée/variations respiratoires du volume d'éjection systolique définit le tonus artériel. Ce ratio, étudié lors d'expansions volémiques permettait de prédire la réponse tensionnelle au remplissage. Ces résultats sont d'autant plus intéressants, que ce ratio est utilisable même en cas de ventilation spontanée ou de bas volume courant. On pourrait étudier par exemple, la valeur prédictive de ce ratio avant une manœuvre de recrutement alvéolaire (comme décrit ci-dessus lors d'une ventilation protectrice au bloc opératoire) pour prédire une chute de la pression artérielle. Limiter les périodes d'hypotension artérielle au bloc opératoire est également un des objectifs de prise en charge de nos patients.

1.2.2. Quel type de fluide utiliser lors d'une optimisation hémodynamique péri-opératoire ?

Très peu de données cliniques sont actuellement disponibles sur l'influence du type de fluides utilisés dans le contexte d'optimisation hémodynamique périopératoire (194). En dépit d'arguments physiopathologiques en faveur d'une utilisation de solution colloïde (et plus particulièrement d'hydroxyéthylamidons de faible poids moléculaire) pour la correction des hypovolémies (192), il n'existe actuellement pas de recommandations ni d'arguments consensuels quant au type de fluide (cristalloïdes ou colloïdes) à privilégier en contexte périopératoire et le choix d'une utilisation de colloïde ou de cristalloïde dans ce contexte relève plus d'habitudes de pratique. Il est probable

toutefois que ces classes de produits ne soient pas interchangeables. Par rapport aux colloïdes, l'utilisation de cristalloïdes serait responsable d'une moindre réponse cardiaque (195, 196) et pourrait nécessiter des apports de fluides 2 à 4 fois plus importants pour restaurer le volume intravasculaire (197), même si le niveau de preuve réelle est faible. Dans un travail expérimental récent (193), Hildebrand et coll ont montré que, par rapport à d'une solution de cristalloïde (Ringer Lactate), l'administration de boli d'une solution colloïde (HEA 130/0,4) guidée sur la mesure de la saturation veineuse en oxygène (SvO_2) permettait une réduction du volume total de fluides perfusés mais surtout une amélioration du flux sanguin microcirculatoire et de la pression tissulaire en oxygène intestinale après chirurgie abdominale. De plus, l'utilisation de colloïdes, et plus particulièrement d'hydroxyethylamidon, est incriminée dans la survenue de dysfonctions rénales même si ce risque n'a pas été authentifié en contexte postopératoire (201-203, 205).

Il convient de rajouter à cette réflexion deux travaux récemment publiés :

- Le premier concerne l'utilisation et plus particulièrement la tolérance des colloïdes chez des patients de réanimation. Contrairement aux études précédemment citées, l'étude CRISTAL ne met pas évidence de surmortalité ou d'augmentation de l'incidence des insuffisances rénales en cas d'utilisation de colloïdes (206). Ce travail remet clairement en question les conclusions des autres travaux
- Le deuxième travail, concerne la comparaison des pouvoirs d'expansion volémique des hydroxyethylamidons de bas poids moléculaire versus le sérum salé à 0,9% (248). Les auteurs maximalisaient le volume d'éjection systolique des patients juste après l'induction de l'anesthésie avec un des deux produits de remplissage pré-cités. L'objectif était de comparer la quantité nécessaire de fluides afin d'obtenir cette maximalisation. De façon surprenante, aucune différence n'était mise en évidence entre les deux types de solutés, suggérant un pouvoir d'expansion volémique identique. Un éditorial associé à cette étude, souligne que les conclusions de ce travail (réalisé juste après l'induction anesthésique et non durant toute la chirurgie) ne peuvent pas être extrapolées à la période opératoire complète (249). Cependant, ce travail très important remet encore plus en question les résultats des premiers travaux *in vitro* mettant en évidence un pouvoir d'expansion volémique quatre fois plus important des colloïdes comparés aux cristalloïdes.

Dans ce cadre, nous sommes en train d'élaborer une étude randomisée, multicentrique, incluant des patients à risque de complications postopératoires, bénéficiant d'une chirurgie majeure et comparant une optimisation hémodynamique réalisée par des cristalloïdes ou par des colloïdes.

D'autre part, des travaux expérimentaux restent nécessaires afin d'évaluer les conséquences respiratoires (analyse de l'eau pulmonaire extravasculaire, VEGF, etc ...) de ces deux types de stratégies.

1.2.3. Quelle est la place de la « Fluid Restriction » ?

Il y a une apparente contradiction entre le concept d'optimisation hémodynamique et les résultats de certaines études qui ont suggéré que la restriction de ces mêmes apports (par opposition à leur administration libérale) était capable de réduire la durée de séjour hospitalier après chirurgie colique (250, 251). Dans ces travaux, deux groupes de patients étaient comparés : un groupe recevait une quantité de liquide calculée pour compenser au plus juste les pertes pré- et peropératoires, alors que l'autre groupe recevait de grandes quantités de remplissage sans aucun contrôle ni objectif. De façon non surprenante, le pronostic était plus mauvais chez les patients qui recevaient des apports non contrôlés. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés par d'autres travaux conduits en chirurgie colique (252) ou orthopédique chez des patients bénéficiant de prothèse du genou (253). On pourrait aussi argumenter que les travaux de Brandstrup et Nisanevich (250, 251) n'ont pas mis en évidence le bénéfice de la restriction des apports liquidiens, mais plutôt qu'ils ont démontré l'effet délétère d'un remplissage non contrôlé aboutissant à une surcharge congestive. Ceci souligne une fois de plus la nécessité de quantifier l'effet du remplissage vasculaire chez les patients chirurgicaux à haut risque. La mesure du volume d'éjection systolique permet la titration des apports intraveineux pour atteindre la valeur maximale pour chaque individu. Ceci pourra requérir des volumes de liquide très variables d'un patient à l'autre, ce qui confirme que des protocoles standardisés sont inadaptés pour cet objectif. La titration des apports doit être faite « sur mesure » pour chaque patient.

Certains auteurs ont essayé de comparer et même d'opposer les stratégies de restriction et de d'optimisation. Dans un travail publié en 2012, Brandstrup a comparé dans un essai randomisé, une stratégie dite restrictive (objectif d'un bilan entrée-sortie nul), à une stratégie classique de maximalisation du volume d'éjection systolique chez 150 patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale réglée (254). Les auteurs concluaient qu'il n'existait aucune différence entre les deux groupes en termes de morbi-mortalité post-opératoire. Cependant, lorsqu'on s'intéresse au groupe de patients les plus graves (ASA III) et ceux présentant une complication majeure (visible sur le « Supplementary Data »), il semble exister un réel bénéfice à une maximalisation du volume d'éjection systolique.

1.2.4. L'optimisation de l'hémodynamique oui, mais pas seulement !

Ce travail de thèse s'est concentré sur des problématiques d'optimisation hémodynamique péri-opératoires. Nous avons vu que cette stratégie était bénéfique pour les patients. Mais il ne faut pas oublier d'identifier le patient dans sa globalité. Ainsi, cette stratégie d'optimisation aussi efficace soit elle doit être associée à un ensemble de mesures de réhabilitation péri-opératoires afin d'améliorer encore plus le devenir des patients. On pourrait citer par exemple le terme anglo-saxon ERAS (« Enhanced Recovery After Surgery »). Ce « programme » initialement conçu pour de la chirurgie

digestive lourde consiste à diminuer la durée de jeûne préopératoire, à ne plus réaliser de façon systématique une préparation colique, à favoriser l'analgésie loco-régionale de type péridurale et à optimiser le statut hémodynamique des patients. En post-opératoire, les patients bénéficient d'un lever précoce, d'une ablation précoce de la sonde naso-gastrique et d'une réalimentation rapide. On voit bien dans ce concept que l'optimisation hémodynamique prend une place importante, mais qu'il ne faut pas négliger les autres aspects de la prise en charge globale des patients.

2. Conclusion générale

2.1. Travail personnel

En conclusion, nous pouvons dire que ce travail est translationnel. Le fil conducteur de nos différents travaux, expérimentaux ou cliniques est la mise en place d'une stratégie d'optimisation hémodynamique périopératoire, que ce soit dans ses aspects métaboliques (acidose), mécaniques (clampage vasculaire), ou pratiques (positionnement péropératoire).

De ce travail de thèse qui aura duré quatre années, nous pouvons retenir que :

- Nous avons intégré au début de ces quatre années une nouvelle unité INSERM (« Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie », U1034). Ceci nous a permis de développer une thématique de recherche en « hémodynamique » propre à l'anesthésie-réanimation et de participer à fédérer des équipes provenant de différents services. Grâce à l'aide de multiples personnes, nous avons pu mettre au point un modèle porcin équipé d'un monitoring cardiovasculaire performant et reproductible. Ce modèle évolue encore beaucoup, mais est la base de tous nos projets de recherche actuels. Il s'agit d'une étape majeure dans la genèse de notre équipe.
- Nous avons réalisé une mobilité de un an dans le laboratoire INSERM U956 sous la direction du Pr Riou. Cette année a été particulièrement enrichissante, nous permettant d'apprendre de nouvelles techniques, de développer des collaborations, et de valoriser cette mobilité par une publication.
- Durant ces quatre années, nous avons continué la recherche clinique, afin de faire en permanence le pont entre les données expérimentales et cliniques.

2.2. Résultats scientifiques

Ce travail de thèse a été valorisé par trois publications didactiques et trois articles originaux.

Les articles didactiques présentés s'intéressaient aux indices dynamiques dérivés des interactions cardiorespiratoires (leur utilisation en pratique et leur limites, leur utilité au bloc opératoire ou en réanimation), et à la rationalisation du remplissage vasculaire au bloc opératoire.

Les trois articles originaux soulevaient les trois hypothèses de travail que nous avons détaillées au début du manuscrit :

- 1- Nous avons mis en évidence que la présence d'une acidose respiratoire induisait une altération de l'inotropie plus marquée que lors de la présence d'une acidose métabolique, mais que la réponse inotrope à une stimulation β -adrénergique était conservée uniquement en cas d'acidose respiratoire

- 2- Nous avons mis en évidence que les indices dynamiques de réponse au remplissage ne sont pas utilisables en cas de clampage aortique abdominale sous-rénale
- 3- Nous avons mis en évidence que le positionnement des patients en décubitus ventral (type « quatre coussins »), entraînait une augmentation des valeurs absolues des indices dynamiques ainsi que le seuil définissant les répondeurs au remplissage, mais n'altérerait pas leur capacité à prédire la réponse au remplissage

2.3. Perspectives

Les perspectives à notre travail de thèse sont nombreuses, tant expérimentales que cliniques. Les collaborations nationales et internationales que nous avons récemment développées vont nous aider à pouvoir débiter ces travaux de recherche.

2.3.1. Expérimentale

2.3.1.1. Encadrement

La dynamique débutée depuis plus d'un an est d'intégrer des internes d'anesthésie-réanimation dans des projets de Master dans l'unité 1034. L'objectif est de poursuivre et d'augmenter la valence expérimentale de notre discipline.

2.3.1.2. Evolution de modèle animal

La poursuite de nos travaux expérimentaux après ce travail de thèse sera axée sur deux points :

- Poursuivre notre collaboration avec les autres équipes de l'unité afin de bénéficier de leur grande expertise, de travailler sur le petit animal (rats, souris), de proposer aux étudiants en Master des sujets « mixtes » et d'étendre nos perspectives de recherche, particulièrement la mécanistique
- Faire évoluer notre modèle de gros animal. Depuis le travail sur les aortes, nous avons intégré à ce modèle un monitoring continu du volume d'éjection systolique par un débitmètre aortique (implanté sur la racine de l'aorte), mis au point l'acquisition et l'analyse des courbes pression/volume du ventricule droit. Nous souhaitons également mettre au point sur ce modèle la thermodilution transpulmonaire qui nous permettrait d'accéder à de nouveaux paramètres comme l'eau pulmonaire extravasculaire. Afin d'avoir une vision plus globale de la circulation, il serait nécessaire de disposer d'un monitoring de la microcirculation. Les techniques existantes sont multiples ; nous avons choisi d'utiliser le laser doppler (technique disponible dans le laboratoire). Cette technique reste à mettre au point sur notre modèle.

2.3.1.3. Axes futurs de recherche

Les axes futurs de recherches sont nombreux, voici trois exemples :

- En utilisant le modèle de gros animal, nous souhaiterions caractériser les effets propres (hémodynamiques macro/microcirculatoires et métaboliques) des solutés balancés. Les controverses sur la toxicité rénale des hydroxyéthylamidons (203, 205, 206) ainsi que l'impact possible de l'acidose hyperchlorémique secondaire à un apport massif de salé à 0,9%, nous conduit naturellement à étudier ces « nouveaux » solutés de remplissage que sont les solutions balancées.
- Chez les patients victimes d'arrêt circulatoire secondaire à un trouble du rythme, l'induction d'une hypothermie thérapeutique permet de diminuer les séquelles neurologiques (255). Cette hypothermie est réalisée par apport de solutés froids. Quel est l'impact sur le cœur et la circulation (micro et macro) de l'apport massif de soluté à 4°C ? Notre modèle animal permettrait de caractériser ces effets.
- Un ratio fréquence cardiaque / fréquence respiratoire supérieur à 3,6 est nécessaire pour pouvoir interpréter les indices dynamiques dérivés du cœur gauche, basés sur les interactions cardiorespiratoires (256). Ce ratio a été établi dans une étude clinique où le ratio fréquence cardiaque / fréquence respiratoire était modifié par augmentation de la fréquence respiratoire. Au bloc opératoire la situation la plus fréquente est une fréquence respiratoire entre 12 et 16 et une possible bradycardie. Quels sont les effets sur les indices dynamiques d'une modification de ce ratio par modification de la fréquence cardiaque (pharmacologique ou par pacing) ?

2.3.2. Clinique

2.3.2.1. Encadrement

L'encadrement d'internes d'anesthésie-réanimation pour des thèses d'exercice ou des mémoires de spécialité permettra de poursuivre cette dynamique de recherche clinique.

2.3.2.2. Patients étudiés

L'évolution de notre activité de soins (Neuroréanimation et réanimation du patient brûlé) nous ouvre de très nombreuses perspectives sur le plan de la recherche clinique, axée sur l'hémodynamique.

2.3.2.3. Thèmes de recherche futurs

2.3.2.3.1. Monitoring hémodynamique

Après avoir étudié et mis en évidence certaines limites des dispositifs semi-invasifs de monitoring du débit cardiaque, nous souhaitons axer notre recherche sur une approche non invasive du monitoring. Ceci est possible par des avancées technologiques récentes. Ce caractère non invasif permettrait de diminuer la morbidité liée à l'invasivité des techniques mais aussi de « démocratiser » le monitoring hémodynamique, notamment au bloc opératoire ou celui-ci n'est que rarement utilisé malgré des recommandations récentes. Il sera également important d'identifier les limites d'utilisation de ce type de dispositifs. Nos recherches actuelles et futures se porteront sur la photopléthysmographie infra-rouge ainsi que les échographes miniaturisés.

2.3.2.3.2. Prédiction de la réponse à l'expansion volémique

Le travail récemment publié par Futier et al. (189) va nous conduire à repenser la façon dont on peut utiliser les indices dynamiques au bloc opératoire. Une des possibilités, serait de se « servir » des manœuvres de recrutement comme manœuvre dynamique. En effet, cette manœuvre entraîne une baisse du retour veineux et de la précharge du ventricule droit. Le monitoring des effets de cette manœuvre sur le volume d'éjection systolique (importance de la chute), pourrait permettre de connaître l'état de précharge dépendance des patients. Cette hypothèse est à confirmer par une étude clinique. De plus, le principal effet secondaire de ces manœuvres de recrutement est une chute de la pression artérielle. L'analyse du ratio entre les variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique nous permet d'approcher l'élastance artérielle dynamique. Ce paramètre serait capable de prédire la réponse « tensionnelle » à un remplissage vasculaire. L'analyse de l'élastance artérielle dynamique avant une manœuvre de recrutement nous permettrait-elle de prédire une chute tensionnelle ? Le monitoring du volume d'éjection systolique et de l'élastance artérielle dynamique avant et pendant ces manœuvres de recrutement permettrait d'optimiser l'état hémodynamique des patients en diminuant les épisodes d'hypotension et d'hypovolémie.

2.3.2.3.3. Couplage macrocirculation-microcirculation-circulation cérébrale

Si plusieurs travaux démontrent qu'une optimisation de la macrocirculation n'est pas toujours associée à une amélioration de l'état microcirculatoire, il pourrait être intéressant de poursuivre cette réflexion à l'étage cérébral. Un remplissage vasculaire ou l'administration d'amines sont susceptibles d'augmenter le débit cardiaque et la pression artérielle moyenne. L'étude de l'hémodynamique intra-

cérébrale (pression intra-crânienne, doppler transcrânien et PtiO₂) permettrait de différencier les effets systémiques et « locaux » des agents précités.

RÉFÉRENCES

1. Pearse R, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 days cohort study. *Lancet* 2013; 380:1059-65
2. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, et al. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982; 10:398-403
3. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-86
4. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130:423-9
5. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010; 14:R118
6. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; 11:R100
7. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Rohm KD, et al. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R18
8. Ramsingh DS, Sanghvi C, Gamboa J, Cannesson M, et al. Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to moderate risk patients: a randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput* 2013; 27:249-57
9. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, et al. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care* 2011; 15:R197
10. Jaussaud J, Biais M, Calderon J, Chevaleyre J, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells improve cardiac function in a swine model of chronic myocardial ischaemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43:1050-7
11. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Vallet A, et al. Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 2008; 106:1480-6
12. Crozatier B. Physiologie de la contraction cardiaque. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-001-D-10 2008;
13. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952; 117:500-44
14. Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA. Voltage-gated sodium channels: action players with many faces. *Ann Med* 2006; 38:472-82

15. Mitra R, Morad M. Two types of calcium channels in guinea pig ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:5340-4
16. Barry DM, Nerbonne JM. Myocardial potassium channels: electrophysiological and molecular diversity. *Annu Rev Physiol* 1996; 58:363-94
17. Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001; 110:50-9
18. Schwinger RH, Bundgaard H, Muller-Ehmsen J, Kjeldsen K. The Na, K-ATPase in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003; 57:913-20
19. MacLennan DH, Rice WJ, Green NM. The mechanism of Ca²⁺ transport by sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPases. *J Biol Chem* 1997; 272:28815-8
20. Schulze D, Kofuji P, Hadley R, Kirby MS, et al. Sodium/calcium exchanger in heart muscle: molecular biology, cellular function, and its special role in excitation-contraction coupling. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1726-34
21. Pedersen SF, O'Donnell ME, Anderson SE, Cala PM. Physiology and pathophysiology of Na⁺/H⁺ exchange and Na⁺ -K⁺ -2Cl⁻ cotransport in the heart, brain, and blood. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:R1-25
22. Opie L. *The Heart: Physiology, from cell to circulation*. Lippincott-Raven, editor 1998.
23. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415:198-205
24. Allen DG, Blinks JR. Calcium transients in aequorin-injected frog cardiac muscle. *Nature* 1978; 273:509-13
25. Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB. Calcium sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science* 1993; 262:740-4
26. Fabiato A, Fabiato F. Contractions induced by a calcium-triggered release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of single skinned cardiac cells. *J Physiol* 1975; 249:469-95
27. Marx SO, Gaburjakova J, Gaburjakova M, Henrikson C, et al. Coupled gating between cardiac calcium release channels (ryanodine receptors). *Circ Res* 2001; 88:1151-8
28. MacLennan DH, Kranias EG. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4:566-77
29. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev* 1986; 66:710-71
30. Brutsaert DL, Paulus WJ. Loading and performance of the heart as muscle and pump. *Cardiovasc Res* 1977; 11:1-16
31. Brutsaert DL, Sonnenblick EH. Force-velocity-length-time relations of the contractile elements in heart muscle of the cat. *Circ Res* 1969; 24:137-49
32. Crozatier B. Force-frequency relations in nonfailing and failing animal myocardium. *Basic Res Cardiol* 1998; 93:46-50

33. Lakatta EG. Starling's law of the heart is explained by an intimate interaction of muscle length and myofilament calcium activation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:1157-64
34. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69:190-6
35. Lecarpentier YC, Chuck LH, Housmans PR, De Clerck NM, et al. Nature of load dependence of relaxation in cardiac muscle. *Am J Physiol* 1979; 237:H455-60
36. Streeter DD, Jr., Hanna WT. Engineering mechanics for successive states in canine left ventricular myocardium. I. Cavity and wall geometry. *Circ Res* 1973; 33:639-55
37. Sonnenblick EH, Ross J, Jr., Covell JW, Spotnitz HM, et al. The ultrastructure of the heart in systole and diastole. Changes in sarcomere length. *Circ Res* 1967; 21:423-31
38. LeWinter MM, Kent RS, Kroener JM, Carew TE, et al. Regional differences in myocardial performance in the left ventricle of the dog. *Circ Res* 1975; 37:191-9
39. Sagawa K. The ventricular pressure-volume diagram revisited. *Circ Res* 1978; 43:677-87
40. 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; 32:314-22
41. Su JB, Crozatier B. Preload-induced curvilinearity of left ventricular end-systolic pressure-volume relations. Effects on derived indexes in closed-chest dogs. *Circulation* 1989; 79:431-40
42. Ezzaher A, el Ouazzani T, Crozatier B. Timing and velocity of ejection as major determinants of end-systolic pressure in isolated rabbit hearts. *Circulation* 1994; 90:3055-62
43. Ross J, Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18:255-64
44. Bove AA, Santamore WP. Ventricular interdependence. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23:365-88
45. Huxley AF, Simmons RM. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature* 1971; 233:533-8
46. Crozatier B. Stretch-induced modifications of myocardial performance: from ventricular function to cellular and molecular mechanisms. *Cardiovasc Res* 1996; 32:25-37
47. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002; 415:206-12
48. Clark AL, Cleland JG. The control of adrenergic function in heart failure: therapeutic intervention. *Heart Fail Rev* 2000; 5:101-14
49. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999; 99:1265-70
50. Godfraind T. Calcium-channel modulators for cardiovascular disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11:49-73
51. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004; 32:S271-9
52. Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967; 20:99-111

53. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* 1985; 5:19-34
54. Wolinsky H. Comparison of medial growth of human thoracic and abdominal aortas. *Circ Res* 1970; 27:531-8
55. Lévy B, Martineaud J-P. La Circulation. In: Pradel E, editor. *Physiologie Humaine* 1996.
56. Vadot I. La Circulation. edn S-EV, editor 1976.
57. Durand P, Chevret L, Essouri S, Haas V, et al. Respiratory variations in aortic blood flow predict fluid responsiveness in ventilated children. *Intensive Care Med* 2008; 34:888-94
58. Yoshida T, Owens GK. Molecular determinants of vascular smooth muscle cell diversity. *Circ Res* 2005; 96:280-91
59. Bomberger RA, Zarins CK, Taylor KE, Glagov S. Effect of hypotension on atherogenesis and aortic wall composition. *J Surg Res* 1980; 28:402-9
60. Vayssairat P, Carpentier P. *Microcirculation Clinique*. Masson, editor 1996.
61. Knowlton FP, Starling EH. The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J Physiol* 1912; 44:206-19
62. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, et al. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* 2000; 88:926-32
63. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1734-9
64. Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* 1990; 69:1961-72
65. Permutt S, Riley RL. Hemodynamics of Collapsible Vessels with Tone: The Vascular Waterfall. *J Appl Physiol* 1963; 18:924-32
66. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of Blood Flow in Isolated Lung; Relation to Vascular and Alveolar Pressures. *J Appl Physiol* 1964; 19:713-24
67. Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN. Alveolar pressure, pulmonary venous pressure, and the vascular waterfall. *Med Thorac* 1962; 19:239-60
68. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90:47-112
69. Sheriff DD, Rowell LB, Scher AM. Is rapid rise in vascular conductance at onset of dynamic exercise due to muscle pump? *Am J Physiol* 1993; 265:H1227-34
70. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957; 189:609-15
71. Funk W, Endrich B, Messmer K, Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion as a determinant of peripheral vascular resistance. *Int J Microcirc Clin Exp* 1983; 2:11-25
72. Fahraeus R. The suspension stability of the blood. *Physiol Rev* 1929; 9:241-74

73. Albrecht KH, Gaehtgens P, Pries A, Heuser M. The Fahraeus effect in narrow capillaries. *Microvasc Res* 1979; 18:33-47
74. Kanzow G, Pries AR, Gaehtgens P. Analysis of the hematocrit distribution in the mesenteric microcirculation. *Int J Microcirc Clin Exp* 1982; 1:67-79
75. Desjardins C, Duling BR. Microvessel hematocrit: measurement and implications for capillary oxygen transport. *Am J Physiol* 1987; 252:H494-503
76. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic Biol Med* 2004; 36:707-17
77. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208-17
78. Duling BR, Berne RM. Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow. *Circ Res* 1970; 27:669-78
79. Swain DP, Pittman RN. Oxygen exchange in the microcirculation of hamster retractor muscle. *Am J Physiol* 1989; 256:H247-55
80. Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev* 2003; 83:933-63
81. Kindig CA, Richardson TE, Poole DC. Skeletal muscle capillary hemodynamics from rest to contractions: implications for oxygen transfer. *J Appl Physiol* 2002; 92:2513-20
82. Poole DC, Copp SW, Hirai DM, Musch TI. Dynamics of muscle microcirculatory and blood-myocyte O₂ flux during contractions. *Acta Physiol* 2011; 202:293-310
83. Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, et al. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology* 2009; 24:107-16
84. Ellsworth ML, Forrester T, Ellis CG, Dietrich HH. The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am J Physiol* 1995; 269:H2155-61
85. Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 1996; 380:221-6
86. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* 1997; 276:2034-7
87. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003; 9:1498-505
88. Cabrales P, Vazquez BY, Tsai AG, Intaglietta M. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *J Appl Physiol* 2007; 102:2251-9
89. Reggiori G, Occhipinti G, De Gasperi A, Vincent JL, et al. Early alterations of red blood cell rheology in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37:3041-6
90. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, et al. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:H156-64

91. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, et al. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 1996; 61:190-6
92. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994; 94:2077-83
93. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1526-30
94. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1825-31
95. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403-8
96. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1661-8
97. Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:893-900
98. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, et al. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:191-5
99. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002; 360:1395-6
100. Boerma EC, van der Voort PH, Ince C. Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1387-90
101. Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Anane S, et al. Effect of vasopressin on sublingual microcirculation in a patient with distributive shock. *Intensive Care Med* 2003; 29:1020-3
102. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:19-24
103. Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, et al. Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology* 2001; 95:1083-8
104. Whittenberger JL, Mc GM, Berglund E, Borst HG. Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1960; 15:878-82
105. Permutt S, Howell JB, Proctor DF, Riley RL. Effect of lung inflation on static pressure-volume characteristics of pulmonary vessels. *J Appl Physiol* 1961; 16:64-70

106. Permutt S. Relation between pulmonary arterial pressure and pleural pressure during the acute asthmatic attack. *Chest* 1973; 63:25S-8S
107. Motley HL, Tomaszefski JF. Effect of high and low oxygen levels and intermittent positive pressure breathing on oxygen transport in the lungs in pulmonary fibrosis and emphysema. *J Appl Physiol* 1950; 3:189-96
108. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:671-6
109. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, et al. Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 1985; 58:954-63
110. Morgan BC, Abel FL, Mullins GL, Guntheroth WG. Flow patterns in cavae, pulmonary artery, pulmonary vein, and aorta in intact dogs. *Am J Physiol* 1966; 210:903-9
111. Morgan BC, Dillard DH, Guntheroth WG. Effect of cardiac and respiratory cycle on pulmonary vein flow, pressure, and diameter. *J Appl Physiol* 1966; 21:1276-80
112. Denault AY, Gorcsan J, 3rd, Pinsky MR. Dynamic effects of positive-pressure ventilation on canine left ventricular pressure-volume relations. *J Appl Physiol* 2001; 91:298-308
113. Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Rande JL, et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:500-5
114. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Mechanism of reduced LV afterload by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 1988; 65:1244-50
115. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1985; 58:1189-98
116. Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, Permutt S, et al. Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1983; 54:950-5
117. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:1725-31
118. Daudel F, Tuller D, Krahenbuhl S, Jakob SM, et al. Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study. *Crit Care* 2010; 14:R122
119. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, et al. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med* 2009; 37:2570-5
120. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, et al. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology* 1966; 27:584-90

121. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, et al. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology* 1990; 72:966-70
122. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 1983; 68:266-74
123. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Hemodynamic effects of positive-pressure inflation. *J Appl Physiol* 1980; 49:124-31
124. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg* 1989; 68:150-6
125. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642-7
126. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000-8
127. Jeleazcov C, Krajcinovic L, Munster T, Birkholz T, et al. Precision and accuracy of a new device (CNAPTM) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring: assessment during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 105:264-72
128. Biais M, Stecken L, Ottolenghi L, Rouillet S, et al. The ability of pulse pressure variations obtained with CNAP device to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2011; 113:523-8
129. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, et al. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89:1313-21
130. Crampin EJ, Smith NP. A dynamic model of excitation-contraction coupling during acidosis in cardiac ventricular myocytes. *Biophys J* 2006; 90:3074-90
131. Fabiato A, Fabiato F. Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 1978; 276:233-55
132. Nakanishi T, Okuda H, Kamata K, Seguchi M, et al. Influence of acidosis on inotropic effect of catecholamines in newborn rabbit hearts. *Am J Physiol* 1987; 253:H1441-8
133. Orchard CH. The role of the sarcoplasmic reticulum in the response of ferret and rat heart muscle to acidosis. *J Physiol* 1987; 384:431-49
134. Orchard CH, Houser SR, Kort AA, Bahinski A, et al. Acidosis facilitates spontaneous sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in rat myocardium. *J Gen Physiol* 1987; 90:145-65
135. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990; 258:C967-81
136. Philipson KD, Bersohn MM, Nishimoto AY. Effects of pH on Na⁺-Ca²⁺ exchange in canine cardiac sarcolemmal vesicles. *Circ Res* 1982; 50:287-93

137. Sperelakis N, Lee EC. Characterization of (Na + ,K +)-ATPase isolated from embryonic chick hearts and cultured chick heart cells. *Biochim Biophys Acta* 1971; 233:562-79
138. Komukai K, Brette F, Pascarel C, Orchard CH. Electrophysiological response of rat ventricular myocytes to acidosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H412-22
139. Choi HS, Trafford AW, Orchard CH, Eisner DA. The effect of acidosis on systolic Ca²⁺ and sarcoplasmic reticulum calcium content in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol* 2000; 529 Pt 3:661-8
140. DeSantiago J, Maier LS, Bers DM. Phospholamban is required for CaMKII-dependent recovery of Ca transients and SR Ca reuptake during acidosis in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36:67-74
141. Komukai K, Pascarel C, Orchard CH. Compensatory role of CaMKII on I_{Ca} and SR function during acidosis in rat ventricular myocytes. *Pflugers Arch* 2001; 442:353-61
142. Andersen MN, Border JR, Mouritzen CV. Acidosis, catecholamines and cardiovascular dynamics: when does acidosis require correction? *Ann Surg* 1967; 166:344-56
143. Camilion de Hurtado MC, Argel MI, Cingolani HE. Influence of acid-base alterations on myocardial sensitivity to catecholamines. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 317:219-24
144. Ford GD, Cline WH, Jr., Fleming WW. Influence of lactic acidosis on cardiovascular response to sympathomimetic amines. *Am J Physiol* 1968; 215:1123-9
145. Schaer H. Influence of respiratory and metabolic acidosis on epinephrine-inotropic effect in isolated guinea pig atria. *Pflugers Arch* 1974; 347:297-307
146. Schotola H, Sossalla S, Rajab TK, Toischer K, et al. Influence of mild metabolic acidosis on cardiac contractility and isoprenaline response in isolated ovine myocardium. *Artif Organs* 2011; 35:1065-74
147. Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, et al. Mild metabolic acidosis impairs the beta-adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care* 2012; 16:R153
148. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10:R22
149. Barton M, Lake CR, Rainey TG, Chernow B. Is catecholamine release pH mediated? *Crit Care Med* 1982; 10:751-3
150. Huang YG, Wong KC, Yip WH, McJames SW, et al. Cardiovascular responses to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. *Br J Anaesth* 1995; 74:583-90
151. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009; 67:202-8; discussion 8-9
152. Caples SM, Rasmussen DL, Lee WY, Wolfert MZ, et al. Impact of buffering hypercapnic acidosis on cell wounding in ventilator-injured rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296:L140-4

153. Jaber S, Jung B, Sebbane M, Ramonatxo M, et al. Alteration of the piglet diaphragm contractility in vivo and its recovery after acute hypercapnia. *Anesthesiology* 2008; 108:651-8
154. Luo H, Chang Y, Cai H, Zou W, et al. The effect of hypercapnic acidosis preconditioning on rabbit myocardium. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28:706-10
155. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 2007; 115:1895-903
156. Flacke JP, Kumar S, Kostin S, Reusch HP, et al. Acidic preconditioning protects endothelial cells against apoptosis through p38- and Akt-dependent Bcl-xL overexpression. *Apoptosis* 2009; 14:90-6
157. Inserte J, Barba I, Hernando V, Abellan A, et al. Effect of acidic reperfusion on prolongation of intracellular acidosis and myocardial salvage. *Cardiovasc Res* 2008; 77:782-90
158. Lopez D, Rodriguez-Sinovas A, Agullo L, Inserte J, et al. Acidic reoxygenation protects against endothelial dysfunction in rat aortic rings submitted to simulated ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295:H2409-16
159. Thatte HS, Rhee JH, Zagarins SE, Treanor PR, et al. Acidosis-induced apoptosis in human and porcine heart. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1376-83
160. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30:1686-92
161. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009; 37:2079-90
162. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009; 103:637-46
163. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, et al. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15:R154
164. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112:1392-402
165. Gurgel ST, do Nascimento P, Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2011; 112:1384-91
166. Parker SJ, Boyd O. Haemodynamic optimisation: are we dynamic enough? *Crit Care* 2011; 15:1003
167. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, et al. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:454-62
168. Schultz RJ, Whitfield GF, LaMura JJ, Raciti A, et al. The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma* 1985; 25:309-16

169. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med* 1985; 13:85-90
170. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; 16:1117-20
171. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 102:208-15
172. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28:3396-404
173. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, et al. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care* 2005; 9:R687-93
174. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007; 132:1817-24
175. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77
176. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, et al. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth* 2008; 11:27-34
177. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, et al. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000; 90:1052-9
178. Shepherd SJ, Pearse RM. Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care. *Anesthesiology* 2009; 111:649-56
179. Turek Z, Sykora R, Matejovic M, Cerny V. Anesthesia and the microcirculation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 13:249-58
180. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, et al. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R151
181. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 1997; 315:909-12
182. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, et al. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002; 88:65-71
183. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:820-6
184. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, et al. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ* 2004; 329:258

185. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnar P, et al. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; 11:R24
186. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review. *J Am Coll Surg* 2008; 207:935-41
187. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, et al. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth* 2007; 101:194-9
188. Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. *Anesth Analg* 2010; 111:910-4
189. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428-37
190. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care* 2011; 15:R132
191. Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, et al. Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2006; 10:R72
192. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109:723-40
193. Hildebrand LB, Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, et al. Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. *Crit Care* 2009; 13:R40
194. Morris C, Rogerson D. What is the optimal type of fluid to be used for peri-operative fluid optimisation directed by oesophageal Doppler monitoring? *Anaesthesia* 2011; 66:819-27
195. Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, Girbes AR, et al. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med* 2010; 36:697-701
196. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006; 32:1030-8
197. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Crit Care* 2012; 16:R86
198. Marjanovic G, Villain C, Juettner E, Hausen A, et al. Impact of different crystalloid volume regimens on intestinal anastomotic stability. *Ann Surg* 2009; 249:181-5
199. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89:622-32
200. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, et al. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104:17-24

201. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007594
202. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-39
203. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901-11
204. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD000567
205. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124-34
206. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA* 2013;
207. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991; 78:355-60
208. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013; 17:209
209. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995; 82:1026-60
210. Birenbaum A, Tesse A, Loyer X, Michelet P, et al. Involvement of beta 3-adrenoceptor in altered beta-adrenergic response in senescent heart: role of nitric oxide synthase 1-derived nitric oxide. *Anesthesiology* 2008; 109:1045-53
211. Amour J, Loyer X, Michelet P, Birenbaum A, et al. Preservation of the positive lusitropic effect of beta-adrenoceptors stimulation in diabetic cardiomyopathy. *Anesth Analg* 2008; 107:1130-8
212. Amour J, Loyer X, Le Guen M, Mabrouk N, et al. Altered contractile response due to increased beta3-adrenoceptor stimulation in diabetic cardiomyopathy: the role of nitric oxide synthase 1-derived nitric oxide. *Anesthesiology* 2007; 107:452-60
213. Hanouz JL, Riou B, Massias L, Lecarpentier Y, et al. Interaction of halothane with alpha- and beta-adrenoceptor stimulations in rat myocardium. *Anesthesiology* 1997; 86:147-59
214. Riou B, Lecarpentier Y, Viars P. Inotropic effect of ketamine on rat cardiac papillary muscle. *Anesthesiology* 1989; 71:116-25
215. David JS, Ferretti C, Amour J, Vivien B, et al. Effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on myocardial relaxation. *Can J Anaesth* 2007; 54:208-17
216. David JS, Amour J, Duracher C, Ferretti C, et al. Comparison of the effects of mepivacaine and lidocaine on rat myocardium. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:190-7

217. Rozenberg S, Besse S, Amour J, Vivien B, et al. Effects of desflurane in senescent rat myocardium. *Anesthesiology* 2006; 105:961-7
218. Amour J, David JS, Vivien B, Coriat P, et al. Interaction of halogenated anesthetics with alpha- and beta-adrenoceptor stimulations in diabetic rat myocardium. *Anesthesiology* 2004; 101:1145-52
219. Vivien B, David JS, Hanouz JL, Amour J, et al. The paradoxical positive inotropic effect of sevoflurane in healthy and cardiomyopathic hamsters. *Anesth Analg* 2002; 95:31-8
220. Ren J, Porter JE, Wold LE, Aberle NS, et al. Depressed contractile function and adrenergic responsiveness of cardiac myocytes in an experimental model of Parkinson disease, the MPTP-treated mouse. *Neurobiol Aging* 2004; 25:131-8
221. Sassi Y, Lipskaia L, Vandecasteele G, Nikolaev VO, et al. Multidrug resistance-associated protein 4 regulates cAMP-dependent signaling pathways and controls human and rat SMC proliferation. *J Clin Invest* 2008; 118:2747-57
222. Buckler KJ, Vaughan-Jones RD. Application of a new pH-sensitive fluoroprobe (carboxy-SNARF-1) for intracellular pH measurement in small, isolated cells. *Pflugers Arch* 1990; 417:234-9
223. Biais M, Ouattara A, Janvier G, Sztark F. Case Scenario: Respiratory Variations in Arterial Pressure for Guiding Fluid Management in Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesiology* 2012; 116:1354-61
224. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:134-8
225. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83:1194-204
226. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90:1502-16
227. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, et al. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2008; 101:761-8
228. Blank PS, Silverman HS, Chung OY, Hogue BA, et al. Cytosolic pH measurements in single cardiac myocytes using carboxy-seminaphthorhodafluor-1. *Am J Physiol* 1992; 263:H276-84
229. Palpant NJ, D'Alecy LG, Metzger JM. Single histidine button in cardiac troponin I sustains heart performance in response to severe hypercapnic respiratory acidosis in vivo. *FASEB J* 2009; 23:1529-40
230. Perez NG, Mattiazzi AR, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Myocardial contractility recovery during hypercapnic acidosis: its dissociation from recovery in pHi by ryanodine. *Can J Cardiol* 1995; 11:553-60

231. Hulme JT, Orchard CH. Effect of acidosis on Ca²⁺ uptake and release by sarcoplasmic reticulum of intact rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1998; 275:H977-87
232. Ghanouni P, Schambye H, Seifert R, Lee TW, et al. The effect of pH on beta(2) adrenoceptor function. Evidence for protonation-dependent activation. *J Biol Chem* 2000; 275:3121-7
233. Steenbergen C, Deleeuw G, Rich T, Williamson JR. Effects of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart. *Circ Res* 1977; 41:849-58
234. David JS, Vivien B, Lecarpentier Y, Coriat P, et al. Interaction of protamine with alpha- and beta-adrenoceptor stimulations in rat myocardium. *Anesthesiology* 2001; 95:1226-33
235. Coudray N, Beregi JP, Lecarpentier Y, Chemla D. Effects of isoproterenol on myocardial relaxation rate: influence of the level of load. *Am J Physiol* 1993; 265:H1645-53
236. Paradise NF, Schmitter JL, Surmitis JM. Criteria for adequate oxygenation of isometric kitten papillary muscle. *Am J Physiol* 1981; 241:H348-53
237. Swietach P, Vaughan-Jones RD. Spatial regulation of intracellular pH in the ventricular myocyte. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1047:271-82
238. Toompong P, Suksompong S. Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000991
239. Tournadre JP, Allaouchiche B, Cayrel V, Mathon L, et al. Estimation of cardiac preload changes by systolic pressure variation in pigs undergoing pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:231-5
240. Yang SY, Shim JK, Song Y, Seo SJ, et al. Validation of pulse pressure variation and corrected flow time as predictors of fluid responsiveness in patients in the prone position. *Br J Anaesth* 2013; 110:713-20
241. Dharmavaram S, Jellish WS, Nockels RP, Shea J, et al. Effect of prone positioning systems on hemodynamic and cardiac function during lumbar spine surgery: an echocardiographic study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31:1388-93
242. Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, Bauer C, et al. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2008; 106:1195-200
243. Biais M, Jouffroy R, Carillion A, Feldman S, et al. Interaction of metabolic and respiratory acidosis with alpha and beta-adrenoceptor stimulation in rat myocardium. *Anesthesiology* 2012; 117:1212-22
244. Biais M, Calderon J, Pernot M, Barandon L, et al. Predicting Fluid Responsiveness During Infrarenal Aortic Cross-Clamping in Pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;
245. Biais M, Bernard O, Ha JC, Degryse C, et al. Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104:407-13

246. Ouattara A, Biais M. Indices prédictifs d'une réponse au remplissage: volontiers dynamiques mais pas sans limites ... ! *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:544-5
247. Muller L, Louart G, Bousquet PJ, Candela D, et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2010; 36:496-503
248. L'Hermite J, Muller L, Cuvillon P, Bousquet PJ, et al. Optimisation du volume d'éjection systolique après induction : étude prospective randomisée comparant chlorure de sodium 0,9% *versus* hydroxyéthylamidon 130/0,4. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; doi:pii: S0750-7658(13)00212-8
249. Cannesson M. Optimisation hémodynamique peropératoire: les colloïdes prennent-ils l'eau ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;
250. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238:641-8
251. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103:25-32
252. Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007; 99:500-8
253. Holte K, Kristensen BB, Valentiner L, Foss NB, et al. Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2007; 105:465-74
254. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth* 2012; 109:191-9
255. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 2011; 123:877-86
256. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, et al. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 2009; 110:1092-7

Liste des publications en rapport avec le travail de thèse

- 1- **Biais M**, Ouattara A, Janvier G, Sztark F. Case Scenario : Respiratory Variations in Arterial Pressure fo Guiding Fluid Management in Mechnaically Ventilated Patients. *Anesthesiology* 2012 ;116 :1354-61
- 2- **Biais M**. Stroke Volume Variations : Just a fancy tool or a therapeutic goal ? *Crit Care Med* 2012; 40: 335-336
- 3- Michard F, **Biais M**. Rational fluid management: dissecting facts from fiction. *Brit J Anaesth* 2012; 108 : 369-71
- 4- **Biais M**, Jouffroy R, Carillion A, Feldman S, Jobart-Malfait A, Riou B, Amour J. Interaction of metabolic and respiratory acidosis with α and β -adrenoceptor stimulation in rat myocardium. *Anesthesiology*. 2012; 117: 1212-22
- 5- **Biais M**, Calderon J, Pernot M, Barandon L, Couffinhal T, Ouattara A, Sztark F. Predicting Fluid Responsiveness During Infrarenal Aortic Cross-Clamping in Pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Sep 20. doi:pii: S1053-0770 (13)00174-2
- 6- **Biais M**, Bernard O, Ha JC, Degryse C, Sztark F. Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery. *Br J Anaesth*. 2010; 104 :407-13

Résumé

L'optimisation hémodynamique péri-opératoire est une stratégie qui vise à maximaliser le transport artériel en oxygène et/ou le volume d'éjection systolique lors de chirurgie à risque. Ce concept a beaucoup évolué lors de ces trente dernières années, vers une approche plus simple, plus réalisable en pratique clinique et moins invasive. Les principales thérapeutiques utilisées dans les différents protocoles d'optimisation hémodynamique sont le remplissage vasculaire, l'administration d'agents inotropes et de vasopresseurs. Cependant, les conséquences physiopathologiques de l'agression chirurgicale peuvent impacter grandement les modalités d'administration et l'efficacité des thérapeutiques précitées. Dans la première étude, nous avons décrit l'impact de l'acidose respiratoire et métabolique (fréquemment rencontrées lors de chirurgie majeure et/ou de coelioscopie) sur l'efficacité des agents α et β -adrénergiques sur le myocarde sain de rat. Dans un deuxième travail nous avons mis en évidence que le remplissage vasculaire ne pouvait pas être guidé par des indices dynamiques de précharge dépendance lors du clampage chirurgicale de l'aorte abdominale sous-rénale, dans un modèle porcin. Enfin, dans la troisième étude, nous avons montré dans un modèle clinique, que le positionnement en décubitus ventral lors d'une chirurgie du rachis entraînait des modifications majeures des interactions cardiorespiratoires et que les indices dynamiques devaient être interprétés avec prudence pour guider le remplissage vasculaire dans ce contexte. Ces études translationnelles soulignent trois situations fréquentes impactant l'efficacité et/ou les modalités d'administration des thérapeutiques nécessaires à une optimisation hémodynamique peropératoire

Mots Clés : Optimisation hémodynamique, débit cardiaque, acidose, remplissage vasculaire, précharge dépendance, indices dynamiques, vasopresseurs, inotropes

Abstract

The aim of perioperative haemodynamic optimization is to maximize oxygen delivery and/or stroke volume during high risk surgery. This concept has evolved during the last thirty years, to a simpler, more feasible and less invasive approach. Main treatments used in different hemodynamic optimization protocols are fluid loading, inotropes and vasopressors administration. However, pathophysiological consequences of surgical stress can greatly impact the mode of administration and the efficacy of the above therapeutics. In the first study, we described the impact of respiratory and metabolic acidosis (frequently encountered during major surgery and/or laparoscopic surgery) on the effectiveness of α and β -adrenergic agents in healthy rat myocardium. In a second work, we demonstrated that intravenous fluids cannot be guided by dynamic indices of preload dependency during surgical clamping of the infrarenal abdominal aorta in a porcine model. Finally, in the third study, we demonstrated in a clinical model, that positioning in prone position during spine surgery induced major changes in cardiorespiratory interactions and dynamic indices should be interpreted with caution to guide fluid therapy in this context. These translational studies highlight three common situations impacting the effectiveness and/or administration of therapeutic necessary for intraoperative hemodynamic optimization.

Key Word

Haemodynamic optimization, Cardiac output, Acidosis, Intravenous fluids, Preload dependency, Dynamic index, Vasopressors, Inotropes
