



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle
De médecine spécialisée

Par

Julie DELEMAZURE

Le 28/09/2012

**Effets hémodynamiques de l'esmolol (β 1 bloquant) au cours du choc septique.
Modèle de péritonite chez le rat.**

Examineurs de la thèse :

Bruno LEVY
Paul-Michel MERTES
Alexandre DEMOULE
Antoine KIMMOUN

Professeur
Professeur
Maître de conférences
Docteur

Président
Juge
Juge
Directeur

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle
De médecine spécialisée

Par

Julie DELEMAZURE

Le 28/09/2012

**Effets hémodynamiques de l'esmolol (β 1 bloquant) au cours du choc septique.
Modèle de péritonite chez le rat.**

Examineurs de la thèse :

Bruno LEVY
Paul-Michel MERTES
Alexandre DEMOULE
Antoine KIMMOUN

Professeur
Professeur
Maître de conférences
Docteur

Président
Juge
Juge
Directeur

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

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

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

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

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

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

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

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

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

Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur Lina BOLOTINE

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

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

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

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Laure JOLY

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

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

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

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

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

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

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. DUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1990)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIETNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

REMERCIEMENTS

AUX JUGES DE CETTE THESE

Au Professeur Bruno LEVY, Professeur de réanimation médicale,
Qui m'a accueillie dans son équipe clinique et de recherche,
Et qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Au Professeur Paul-Michel MERTES,
Professeur d'anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
Qui me fait l'honneur de juger mon travail.

Au Docteur Alexandre DEMOULE,
Maitre de conférences de pneumologie et de réanimation médicale,
avec qui je me réjouis de travailler avec rigueur et bonne humeur,
Et qui me fait le plaisir de venir pour juger mon travail.

Au Docteur KIMMOUN,
Pour son enthousiasme sans limite, sa disponibilité et sa gentillesse,
Et qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Au Professeur Claude CHOPIN, réanimateur médical, pour son grand savoir et ses qualités humaines, qui a allumé une flamme.

Au Professeur François FOURRIER, réanimateur médical, pour ses connaissances infinies et son enseignement.

Au Professeur Philippe ASSEMAN, cardiologue, qui m'a enseigné le raisonnement médical.

Au Professeur Eric SENNEVILLE, infectiologue, dont le sens clinique et la polyvalence m'ont impressionnée.

A l'équipe des urgences de Tourcoing, pour la considération et la bonne humeur.

A MES MAITRES D'INTERNAT :

Au Docteur ZUCK, pneumologue qui m'a fait confiance. A l'équipe paramédicale, toujours motivée.

Au Professeur François CHABOT, professeur de pneumologie, pour son grand sens clinique, pour sa droiture et sa ténacité à inculquer la rigueur. A son équipe médicale et paramédicale. A Aymann pour sa gentillesse et sa douceur, à Manu pour sa passion et sa pédagogie.

Au Docteur Jean-François POUSSEL, grand patron et grand médecin, qui a fondé un service où il fait bon vivre.

A son équipe : Eric et Béatrice, qui m'ont beaucoup appris et m'ont écouté, au bon Docteur Louis pour sa sensibilité et son amitié, à Yohan pour sa passion communicative, aux infirmiers et aides-soignants, qui rendent les choses possibles.

Au Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT, Professeur de réanimation médicale, preuve que la bienveillance n'est pas un obstacle à la réussite, visionnaire de la réanimation.

A son équipe, notamment : le grand Docteur Damien, pour son humour désopilant et ses connaissances physiologiques ; Marie la maman, pour ses trucs et astuces ; tonton Tato, la grec attitude, les infirmiers dévoués et enjoués, les « paraméd » et surtout CDLR, qui règne avec générosité.

Au Docteur Simon LEMOINE, cardiologue et réanimateur, pour son endurance et ses références, toujours au service des malades.

Au Professeur SIMILOWSKI, Professeur de pneumologie et de réanimation médicale, dont j'admire le raisonnement scientifique et les qualités humaines.

A Jésus GONZALEZ, d'abord pour son prénom et puis par sa vision du patient.

A l'équipe de l'UARD, qui fait reculer le handicap.

A l'équipe des EFR de la Pitié Salpêtrière, pour m'avoir accueillie et offert un nouveau centre d'intérêt.

A l'équipe de réanimation médicale Brabois, Carine THIVILLIER, pour sa rigueur et ses sautes d'humeur, à Pierre PEREZ, pour ses bons conseils, à Jessica PERNY, pour son engagement auprès des malades, à Nicolas DUCROCQ, pour sa franchise et son pouvoir tampon.

A Marek et Mélanie, dont la volonté et la motivation font plusieurs tours de couloir par jour.

Aux infirmiers, aides-soignants, ASH, secrétaires, indispensables.

A Clément, embellisseur de quotidien devenu indispensable et à tous ceux qui l'ont façonné (Marinette et Pascale, No, Sam et Antoine).

A Dad, pour m'avoir inculqué le goût du travail. Pour son courage et sa liberté de penser.

A Maman, pour son amour, pour sa constante et discrète efficacité, pour son intelligence et sa curiosité.

A Flavie, pour son écoute et son ouverture d'esprit qui rendent nos divergences une force. Pour son accueil sans limite, qui a ajouté un frère dans la famille.

A Lou, pour son discernement, et sa générosité qui nous guident, pour son franc parler qui ne fait pas oublier la tendresse.

A Henri, la force tranquille, dont l'humour n'a d'égal que la gentillesse.

A Bonne Mam pour notre complicité, mon premier amour du vintage.

A Bon Pap', être d'exception qui nous a quittés et dont je suis fière d'être la descendance.

Au Docteur Guertnouille, dont le seul défaut est de ne pas savoir rester éveillé pendant ma thèse.

A Jo, Nany et Larry, parce que c'est si bon d'être leur amie.

A No, pour son énergie et sa grandeur d'âme.

A Pascale, pour sa fidèle amitié et les bons conseils.

A Patou, pour son esprit qui fait fête.

A Julie, la Thisse, pour ses descriptions de la métaphysique de la futilité de l'humanité, et pour les apéros du dimanche soir.

A mes co-internes qui m'ont soutenu : Virginie, Jean Ro, Gilles, Vincent, Leslie, Caroline, Théo, Feugeas, Thomas, Max et Caro. On a bien ri, votre amitié est précieuse

A Sarah et son mari que je tiens à remercier dans cette thèse alors qu'ils ne la liront peut être...

A Bobby Watson, et ses frères qui ont servis la science.

A tous ceux qui sont venus et ceux qui auraient voulu.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	p. 15
1.1 Le choc septique	p. 16
1.1.1 Définition	p. 16
1.1.2 Epidémiologie	p. 18
1.1.3 Etats inflammatoires au cours du sepsis	p. 18
1.1.4 Physiopathologie de la dysfonction cardiaque septique	p. 19
1.1.5 Etiologie de la dysfonction cardiaque septique	p. 21
1.1.5.1 L'excès d'inflammation	p. 21
1.1.5.2 La dette en oxygène	p. 22
1.1.5.3 L'apoptose	p. 23
1.1.5.4 La dysautonomie	p. 24
1.1.6 Pronostic de la dysfonction myocardique septique	p. 23
1.2 Le système β adrénergique	p. 25
1.2.1 Couplage excitation-contraction	p. 25
1.2.2 Immunomodulation β adrénergique au cours du choc septique	p. 27
1.2.3 Impact des $\beta 1$ bloquants sur l'hémodynamique du choc	p. 29
1.2.3.1 Restauration de l'activité β agoniste	p. 29
1.2.3.2 Effet anti apoptotique des β bloquants dans le cœur	p. 31
1.2.3.3 Effet des β bloquants sur la balance énergétique au cours du sepsis	p. 31
1.3 Rationnel de l'étude	p. 32
1.3.1 Hypothèses	p. 32
1.3.2 Objectifs	p. 32
2. MATERIEL ET METHODES	p. 33
2.1 Modèle expérimental :	p. 33
2.1.1 Les différents groupes	p. 33
2.1.2 Ligature caecale et ponction	p. 34
2.1.3 Administration des traitements	p. 35
2.1.3.1 la réanimation conventionnelle	p. 35
2.1.3.2 Le traitement β bloquant	p. 35
2.2 Mesure des pressions et volumes ventriculaires gauches	p. 36
2.2.1 Mise en place du cathéter de conductance	p. 36
2.2.2 Calibrations et occlusion	p. 38

2.2.3 Paramètres mesurés	p. 38
2.2.3.1 Mesures hémodynamiques cycles à cycles	p. 38
2.2.3.1.1 Paramètres généraux	p. 38
2.2.3.1.2 Paramètres systoliques	p. 39
2.2.3.1.3 Paramètres diastoliques	p. 39
2.2.3.2 Mesures en s'extrayant des conditions de charge	p. 39
2.3 Prélèvements et dosages	p. 41
2.4 Analyses statistiques	p. 42
3. RESULTATS	p. 43
3.1 Caractéristiques des animaux septiques	p. 43
3.2 Effets de l'esmolol	p. 46
3.2.1 Effets généraux	p. 46
3.2.2 Effet sur la survie	p. 48
3.2.3 Effet sur l'hémodynamique cardiaque	p. 48
3.2.3.1 Fonction systolique	p. 48
3.2.3.2 Fonction diastolique	p. 50
3.2.4 Effet sur l'inflammation	p. 51
4. DISCUSSION	p. 53
4.1 Le modèle de choc septique	p. 53
4.2 La tolérance du traitement	p. 54
4.3 La mortalité	p. 55
4.4 La méthode d'évaluation	p. 56
4.5 L'amélioration de la fonction systolique	p. 59
4.6 L'amélioration de la fonction diastolique	p. 60
4.7 La diminution de l'inflammation	p. 61
4.8 La diminution de la dette en oxygène	p. 62
5. CONCLUSION	p. 64
6. REFERENCES	p. 65

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I : Définition du SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique.....	p. 17
Tableau II : Le système β adrénergique.....	p. 25
Tableau III : Caractéristiques des animaux selon les groupes.....	p. 45
Figure 1 : Réactions des cellules immunes en réponse à un pathogène.....	p. 19
Figure 2 : Balance et régulation des voies Th1 et Th2 des lymphocytes T.....	p. 19
Figure 3 : Dysfonction contractile réversible de cardiomyocytes de rats in vitro à l'adjonction de serum de patients septiques.....	p. 21
Figure 4: Diminution de l'index cardiaque entre J2 et J7 chez les survivants.....	p. 24
Figure 5 : Le récepteur β adrénergique.....	p. 26
Figure 6 : Schéma de la contraction induite par stimulation β adrénergique	p. 26
Figure 7 : Effets des agonistes β_2 adrénergiques sur les voies de l'inflammation.....	p.27
Figure 8 : Effets pro inflammatoires des β bloquants non sélectifs.....	p. 28
Figure 9 : Les β_1 bloquants favorisent la voie Th2 anti inflammatoire.....	p. 28
Figure 10: Down regulation des récepteurs β_1 adrénergiques chez les rats septiques diminuée par l'administration d'esmolol.....	p. 30
Figure 11 : Schéma des électrodes émettrices et réceptrices permettant la mesure des résistances.....	p.37
Figure 12 : Exemple de courbe pression-volume pendant l'occlusion de la veine cave inférieure.....	p. 40
Figure 13 : Variation de la lactatémie selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 46

Figure 14 : Variation de la pression artérielle moyenne selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 46
Figure 15: Variation de la fréquence cardiaque selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 47
Figure 16 : Variation d'ESPVR, paramètre inotropique indépendant des conditions de charges selon les groupes sham, placebo, traité simple dose, traité double dose, et traité toutes doses confondues.....	p. 49
Figure 17 : Variation du volume télédiastolique du ventricule gauche selon les groupes sham, placebo et traité.....	p.50
Figure 18 : Variation du volume d'éjection systolique selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 50
Figure 19 : Variation de la variable Tau, reflet de la fonction diastolique selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 51
Figure 20 : Variation d'EDPVR, paramètre de fonction diastolique indépendant des conditions de charge, selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 51
Figures 21 : Variation dP/dTmin, paramètre de fonction diastolique, selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 51
Figure 22 : Variation du taux d'IL 1 β selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 52
Figure 23 : Variation du taux d'IL10 selon les groupes sham, placebo et traité.....	p. 52
Figure 24 : Fraction d'éjection ventriculaire gauche en fonction du volume télédiastolique à différents niveaux d'inotropisme et de post charge.....	p. 56
Figure 25 : Volume d'éjection systolique, inotropisme et fraction d'éjection en fonction de la précharge.....	p. 57
Figure 26 : Relation entre la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'index cardiaque en fonction du volume télé diastolique du ventricule gauche.....	p. 58

LISTE DES ABREVIATIONS

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
CLP : Caecale Ligature ant Puncture, Ponction et ligature caecale
DC : Débit cardiaque
EDPVR : End Diastolique Pression Volume Relation
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ESPVR : End Systolique Pression Volume Relation
Ea : Elastance artérielle
Ees : End systolic elastance, pente d'élastance de fin de systole
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
FEVG et FEVD : fraction d'éjection du ventricule gauche et droit
IL : interleukine
HMGB1: Human Mobility Group Box 1
MIF: Macrophage migration Inhibitory Factor
PAM: Pression Artérielle Moyenne
PE 50 : cathéter polyéthylène 50
PKA: protéine kinase A
PKC: protéine kinase C
PRSW: Preload Recruited Stroke Work
R-Ry : Récepteurs Ryanodines
RVS : Résistances Vasculaires Systémiques
SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF- α : Tumor Necrosis Factor α
VES: Volume d'éjection Systolique
VTD: Volume Télé Diastolique

1. INTRODUCTION

Le choc septique est une pathologie fréquente grevée d'un pronostic sombre par la survenue de défaillances multi viscérales dont cardiaques. L'avènement des techniques de monitoring hémodynamique a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la défaillance hémodynamique liée au sepsis¹. La recherche a également décrit les implications de l'orage inflammatoire survenant au cours du choc septique². Cependant, jusqu'à présent, les différentes thérapeutiques inhibant les voies de l'inflammation dans le sepsis ont échoué à diminuer la mortalité³.

Les traitements par β bloquants ont été testés dans le choc septique dès les années 1960 avec des effets immunologiques et hémodynamiques intéressants puisque l'administration de propranolol à des chiens a permis de réduire la mortalité dans un modèle de choc endotoxinique⁴.

L'avènement des puces à ADN a permis à l'équipe de D. Annane de préciser les effets immunologiques d'un traitement $\beta 1$ bloquant administré dans un modèle de choc septique murin qui semble diminuer l'excès délétère d'inflammation (étude en soumission).

Dans notre étude, l'esmolol, traitement $\beta 1$ bloquant, a été administré de façon précoce au cours d'un choc septique par péritonite chez des rats. Nous avons cherché à évaluer les effets hémodynamiques et notamment l'inotropisme indépendamment des conditions de charges attribuables à la régulation de la balance inflammatoire.

1.1 Le choc septique

1.1.1 Définition

La conférence de consensus de 2001 de l'*American College of Chest Physicians* et la *Society of Critical Care Medicine* ⁵ s'est attelée à définir précisément le Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique (SIRS), le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique.

Le sepsis est l'association d'une infection et d'un SIRS.

Le SIRS peut être provoqué par différents événements dont l'infection mais aussi un traumatisme, une brûlure ou une pancréatite. Il est défini chez l'homme par la présence d'au moins deux des critères clinico-biologiques repris dans le tableau I.

L'infection, elle, est définie par la présence d'un microorganisme (authentifiée dans 70% des cas) responsable d'un foyer local d'inflammation.

Le sepsis sévère correspond à l'association d'un sepsis et d'au moins une dysfonction d'organe ou signe d'hypoperfusion tissulaire (tableau I).

Le choc septique est un sepsis sévère ne répondant pas à un remplissage vasculaire.

Cette définition inclut la notion d'hypovolémie absolue et relative.

SIRS	Deux ou plus des signes suivants :
	Température > 38,3°C ou < 36,0°C ;
	Fréquence cardiaque > 90/min ;
	Fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO ₂ < 32 mm Hg ou ventilation mécanique ;
	Compte leucocytaire > 12000/mm ³ ou < 4000/mm ³ ou > 10 % de cellules immatures.
Sepsis	SIRS + infection « cliniquement ou microbiologiquement documentée »
Sepsis sévère	Sepsis + au moins un signe d'hypo perfusion ou d'une dysfonction d'organe :
	Fonction circulatoire : hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg ou PAS diminué de 40mmHg ou PAM < 60 mm Hg) ; hyperlactatémie artérielle (lactate > 2 mmol/l) ;
	Fonction respiratoire : hypoxémie (PaO ₂ /FIO ₂ < 300) ;
	Fonctions supérieures : présence d'encéphalopathie ou syndrome confusionnel (score Glasgow < 14) ;
	Fonction rénale : oligurie (débit urinaire < 0,5 ml/kg/h persistant malgré le remplissage) créatinine > 177 µmol/l (20 mg/l) ;
	Coagulation : thrombopénie < 100 000/mm ³ ;
	Fonction hépatique : hyperbilirubinémie > 34 µmol/l ;
Choc septique	Sepsis sévère + persistance, malgré un remplissage vasculaire adapté ;
	hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg, PAM < 60 mm Hg), signes d'hypoperfusion (lactatémie >4 mmol/l, oligurie, troubles de la conscience,...).

1.1.2 Epidémiologie

Le Sepsis est une pathologie fréquente et en constante augmentation. Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle est de 50 à 95 cas pour 100 000 habitants et est en augmentation de 9% par an. Le choc septique totalise 10% des admissions en unités de soins intensifs ou réanimation ⁶.

Le Sepsis et le choc septique sont des pathologies graves : malgré une diminution du taux de mortalité de 28% à 18% entre 1979 et 2000, l'augmentation de l'incidence a entraîné un doublement du nombre de morts de 22 à 44 pour 100 000 habitants aux Etats-Unis⁶.

En France en 2001, la mortalité à 2 mois du choc septique était de 41,9%⁷.

1.1.3 Etats inflammatoires au cours du sepsis

Le sepsis se caractérise par une balance entre des signaux pro-inflammatoires et anti-inflammatoires envoyés aux cellules immunes effectrices : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, monocytes et macrophages. L'excès d'inflammation initial favorise le développement des défaillances d'organes. Alors que les médiateurs anti-inflammatoires et l'apoptose des cellules immunes diminuent les défenses locales⁸.

Les lymphocytes T CD4 activés par le sepsis peuvent emprunter deux voies distinctes (figure 1). La voie Th1 associée à une réponse immune cellulaire, a des propriétés pro-inflammatoires par la sécrétion des cytokines IL1 β , IL6, IL12, du Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), du Human Mobility Group Box 1 (HMGB1) et du Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). Elle favorise la production des monocytes dans la moelle et leur maturation en macrophage.

Les lymphocytes de la voie Th2 associés à une réponse immune humorale, ont des propriétés anti-inflammatoires avec la sécrétion d'IL10, d'IL1 receptor antagonist (IL-1ra) et de récepteurs solubles au TNF- α . La voie Th2 inhibe l'activation macrophagique, la prolifération des lymphocytes T et la synthèse des cytokines pro-

inflammatoires. Les deux voies sont activées de manière presque concomitante à des degrés variables créant une balance inflammatoire régulée (figure 2).

Suite à l'orage cytokinique pro-inflammatoire initial, une apoptose importante des cellules immunitaires survient et participe à la phase secondaire d'anergie immunitaire².

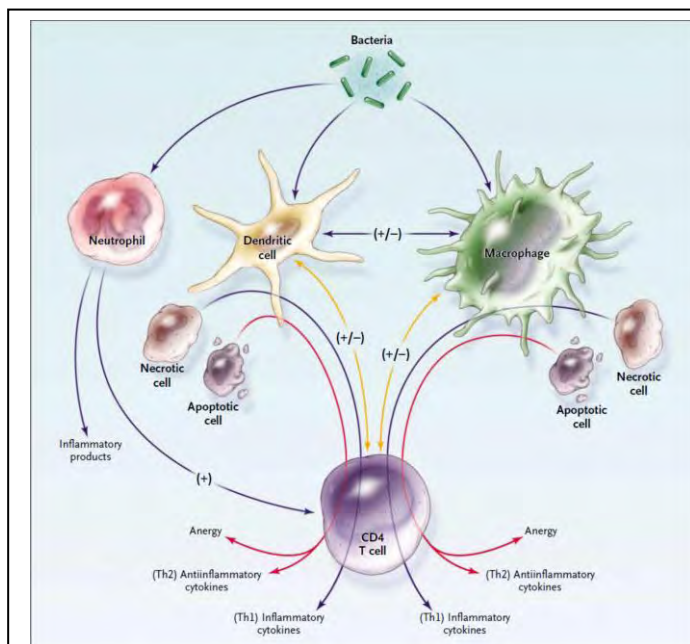


Figure 1 : Réactions des cellules immunes en réponse à un pathogène

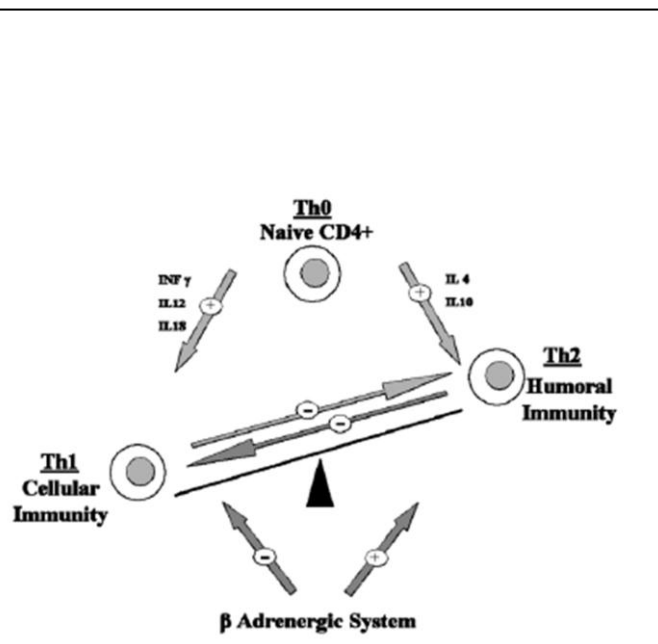


Figure 2 : Balance et régulation des voies Th1 et Th2 des lymphocytes T

1.1.4 Physiopathologie de la dysfonction cardiaque septique

Au cours du choc septique, on observe une hypovolémie relative par diminution du tonus vasculaire artériel mais surtout veineux et une fuite plasmatique. Les résistances vasculaires systémiques sont effondrées. Le débit cardiaque, après remplissage vasculaire est le plus souvent normal ou élevé¹, ce qui n'exclut pas la présence d'une dysfonction cardiaque.

Les résultats des études physiologiques chez l'homme et le chien ont mis en évidence une réduction de la fraction d'éjection biventriculaire. Une expansion

volémique permettrait de compenser la diminution de la fraction d'éjection par une dilatation des deux ventricules. L'augmentation de la fréquence cardiaque induit *in fine* une majoration du débit cardiaque ¹¹.

La fonction systolique définie comme la phase de contraction du cœur est déterminée par trois éléments indépendants : la contractilité ou inotropisme, la postcharge et la précharge.

L'inotropisme cardiaque est défini comme la capacité intrinsèque du cœur à produire une force. Il est indépendant de la précharge, de la postcharge et de la fréquence cardiaque.

La postcharge est la contrainte que doit vaincre le muscle cardiaque pour se raccourcir. Elle est indirectement appréciée par la résistance systémique artérielle qui est le produit de la pression artérielle systolique par le débit cardiaque.

La précharge caractérise les conditions de remplissage des ventricules. Selon la loi de Starling, la longueur initiale pré-activation d'une fibre myocardique est proportionnelle à sa force. La longueur initiale correspond à la précharge et dépend du volume télédiastolique.

Au cours de la réanimation du choc septique, la précharge est optimisée par remplissage vasculaire, la postcharge doit être maintenue pour permettre la perfusion tissulaire. L'optimisation de l'inotropisme est un autre moyen d'améliorer la fonction systolique.¹²

L'évaluation de la fonction inotrope est d'autant plus difficile que les paramètres systoliques mesurés habituellement dépendent d'éléments qui varient au cours du choc et de la réanimation (conditions de charge, fréquence cardiaque...).

Un débit cardiaque normal ou élevé n'exclut pas la présence d'une dysfonction inotrope. En effet une tachycardie et une dilatation des 2 ventricules maintiennent le débit cardiaque malgré une baisse de la fraction d'éjection.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) n'est pas non plus le meilleur indice de l'inotropisme cardiaque car dépend de la compliance myocardique, de la précharge et de la postcharge¹³.

$$DC = FC \times VES = FC \times FEVG \times VTDVG$$

DC : débit cardiaque, FC : fréquence cardiaque,
VES : volume d'éjection systolique, VTDVG : volume télé diastolique du ventricule gauche

Nous avons utilisé la méthode des courbes Pression-Volume à différents niveaux de précharge pour s'affranchir des conditions de charges.

1.1.5 Etiologie de la dysfonction cardiaque septique

Il existe plusieurs hypothèses en cours d'évaluation pour expliquer la dysfonction myocardique au cours du choc septique. Ces différentes voies pourraient devenir des cibles thérapeutiques.

1.1.5.1 L'excès d'inflammation

L'excès d'inflammation à la phase initiale du sepsis aggrave le pronostic par la survenue d'une défaillance multiviscérale¹⁴.

En 1985, Parrillo met en évidence que la perfusion de serum de patients septiques induit une diminution réversible de contractilité de cardiomyocytes de rats sains.¹⁵
(figure 3)



Figure 3: Dysfonction contractile réversible de cardiomyocytes de rats in vitro à l'adjonction de serum de patients septiques ¹⁵

Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages produiraient des protéases et des radicaux libres qui seraient responsables de dommages histologiques.

Les cytokines IL6, IL1 β et le TNF α sont impliquées dans la survenue de la défaillance cardiaque septique.

Cependant, leurs taux sont rapidement indétectables alors que la dysfonction persiste pendant 7 à 10 jours. Elles pourraient être des « triggers » de la dysfonction¹⁶.

1.1.5.2 La dette en oxygène

Une autre hypothèse de l'étiologie de la dysfonction cardiaque septique est l'inadéquation entre les besoins cellulaires et l'apport en oxygène. Ce qui a pour conséquence une « dormance » du cœur à l'instar de la zone d'« hibernation » dans l'infarctus du myocarde. En per-opératoire de chirurgie à risque, le déficit en oxygène serait corrélé à la survenue d'une défaillance multiviscérale et de décès.¹⁷

L'apport en oxygène aux cellules est défini comme l'association du transport et de l'extraction de l'oxygène. Le transport de l'oxygène est le débit d'oxygène disponible pour les tissus. Il dépend du taux d'hémoglobine, du débit cardiaque et de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂). L'extraction peut aussi être un déterminant de l'altération de l'apport en oxygène par dysfonction mitochondriale : au cours du sepsis survient une hypoxie cytopathique où les cellules n'arrivent plus à extraire l'oxygène. La saturation veineuse en oxygène est élevée en raison de cette anomalie de l'extraction (S(a-v)O₂). Les cellules manquent d'oxygène et utilisent le métabolisme anaérobie qu'on peut appréhender en clinique routinière par la survenue d'une hyperlactatémie. Le lactate étant un produit du métabolisme anaérobie.¹³

L'administration des bêtabloquants pourrait diminuer les besoins en oxygène du myocarde et ainsi diminuer la dette en oxygène définie par la différence entre les apports (transport + extraction) et les besoins en oxygène des cellules¹⁸.

$$VO_2 = 1,31 (Hb) \times S(a-v)O_2 \times DC$$

VO₂: consommation en oxygène

S(a-v)O₂: coefficient d'extraction de l'oxygènes

DC : Débit cardiaque

1.1.5.3 L'apoptose

L'apoptose est un phénomène contrôlé de mort cellulaire programmée. Elle fait intervenir des protéases appelées caspases. Le sepsis pourrait favoriser l'apoptose cardiaque. Cette hypothèse pourrait expliquer en partie la dysfonction cardiaque septique. Cependant, l'altération systolique liée au sepsis est réversible en cinq à dix jours alors que la phase protéolytique de l'apoptose est irréversible¹⁹.

1.1.5.4 La dysautonomie :

Annane et al. ont exploré les valeurs et les variations de fréquence cardiaque, pression artérielle, ainsi que des index de réponse sympato-vagale et baro-reflex chez 20 patients en choc septique et sepsis sévère et 6 patients contrôles évalués en tilt test. Au décours du choc septique, des taux élevés de catécholamines sont associés à une diminution de la modulation sympathique cardiaque et vasculaire, suggérant la survenue d'une dysautonomie de mauvais pronostic.²⁰

La voie du NO, l'altération du couplage excitation-contraction calcique, seraient également impliquées dans la dysfonction cardiaque septique²¹.

1.1.6 Pronostic de la dysfonction myocardique septique

Parker et al. ont observé le débit cardiaque et la fraction d'éjection de malades en choc septique et ont mis en évidence que chez les survivants, survenait vers le deuxième jour, une diminution du débit cardiaque et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ainsi qu'une dilatation ventriculaire gauche réversible vers les 7ème à 10ème jours. Dans cette étude, les non survivants mourraient avec une FEVG et un volume télé diastolique normaux.²² (Figure 4)

Cette diminution du débit pourrait être un mécanisme adaptatif à respecter.²³ D'ailleurs une étude cherchant à normaliser le transport en oxygène (à plus de 600ml/min/m²) et l'index cardiaque (à plus de 4,5l/min/m²) par administration systématique de dobutamine a été responsable d'une surmortalité dans une population hétérogène de patients de réanimation²⁴. Cela s'explique probablement parce que le transport n'est pas le déterminant principal de la consommation d'oxygène au cours du choc septique qui est surtout limitée par l'extraction.

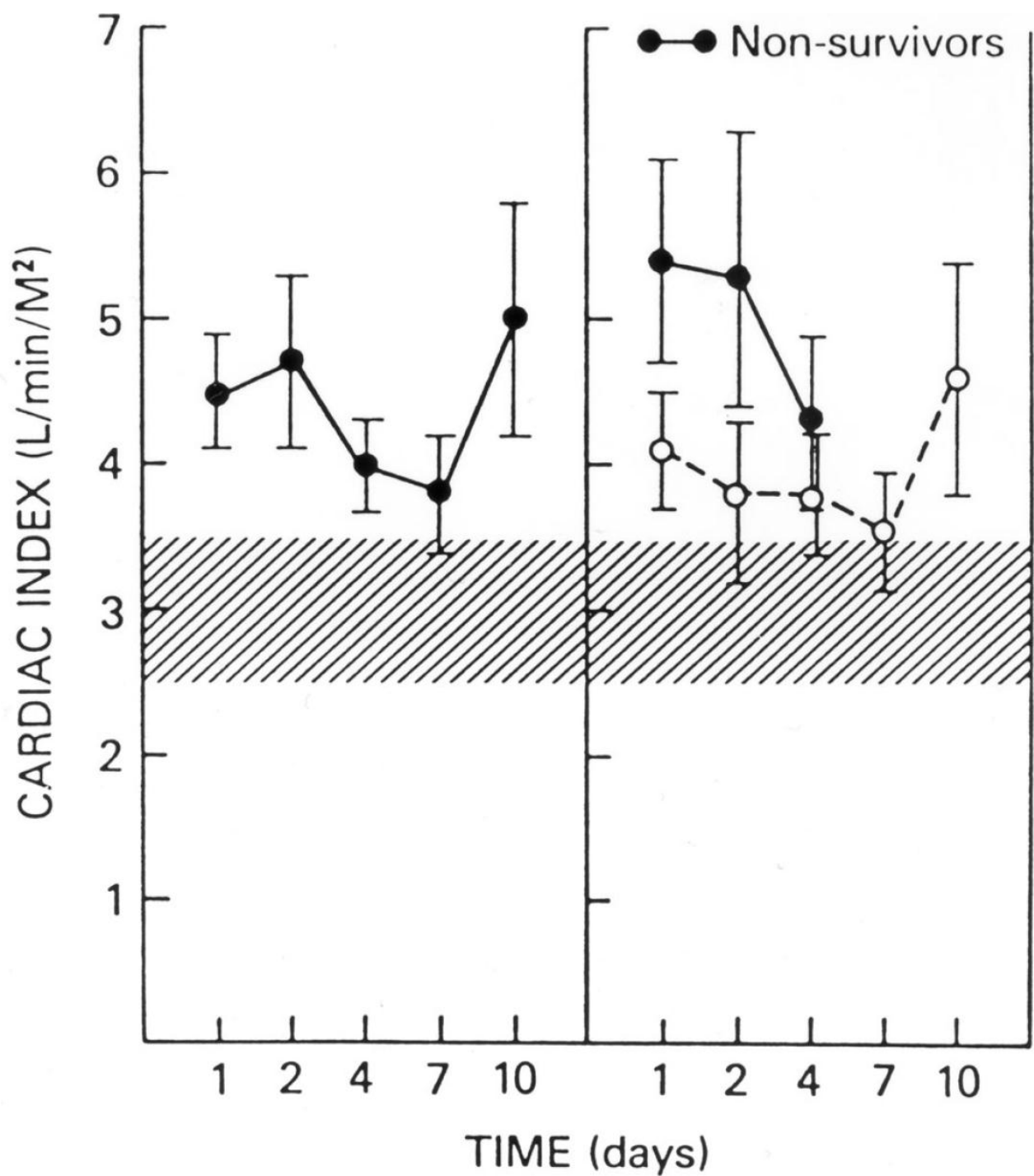


Figure 4: diminution de l'index cardiaque entre J2 et J7 chez les survivants (points pleins) contrairement aux non survivants (points vides) qui meurent avec un index cardiaque normal²²

1.2 Le système β adrénergique

Dans l'organisme humain, le système β adrénergique est ubiquitaire. Le tableau II recense les principaux organes contrôlés, et les effets de leur stimulation. Il existe 3 sous-types de récepteurs β adrénergiques : β_1 , β_2 et β_3 . Les récepteurs β_1 prédominent dans le cœur, les β_2 sont concentrés dans le cœur, les muscles lisses des vaisseaux et des bronches, les récepteurs β_3 sont mineurs²⁵.

	Cible	Récepteur
Cœur	Myocarde (contractilité) Fréquence cardiaque	β_1 et β_2 augmentent, β_3 diminue β_1 et β_2 augmentent
Muscle lisse vasculaire	Artères Veines	β_2 et β_3 relâchent β_2 relâche
Système respiratoire	Muscle lisse des bronchioles	β_2 relâche
Appareil digestif	Muscle lisse du tractus gastro-intestinal Sphincters du tractus gastro-intestinal Foie	β_2 relâche β_2 contracte β_2 induit glycogénolyse et néoglucogenèse
Appareil reproductif	Détrusor Sphincter	β_2 relâche β_2 relâche
Système nerveux	Muscles ciliaires	β_2 relâche
Tissus adipeux	Adipocytes	β_3 induit lipolyse et thermogenèse

Tableau II : Le système β adrénergique.

1.2.1 Couplage excitation-contraction

Le récepteur β adrénergique est un récepteur à 7 domaines transmembranaires, couplé aux protéines G (figure 5). Après activation, la protéine G_s augmente la concentration intra cytoplasmique d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) *via* une adénylate cyclase.

L'AMPc active une protéine kinase A (PKA), qui phosphoryle, entre autre, des canaux transmembranaires, et module la transcription de nombreux gènes.

La PKA va phosphoryler les récepteurs ryanodine (R-Ry) situés sur le réticulum sarcoplasmique qui libère alors des ions calcium. Le calcium ionisé se fixe à la troponine C, ce qui modifie la configuration de la tropomyosine liée à l'actine et lève l'inhibition mécanique que cette dernière exerce sur le complexe actine-myosine. La contraction est déclenchée (figure 6).

La PKA et la PKC vont également phosphoryler la troponine I (inhibitrice) qui diminue l'affinité de la troponine C pour le calcium et améliore la relaxation cardiaque.

Le récepteur β peut lui-même être phosphorylé par la PKA, induisant son découplage ou « *down regulation* » des protéines G (réponse aiguë), puis son internalisation et sa dégradation (réponse chronique).

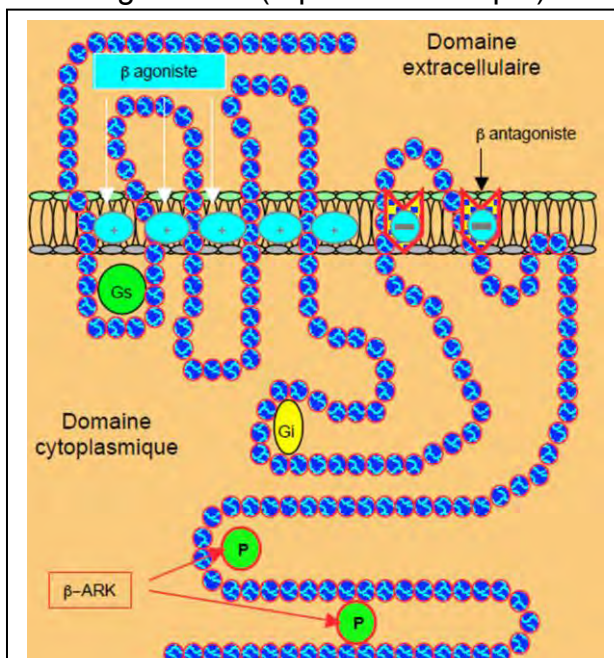


Figure 5 : Le récepteur β adrénergique

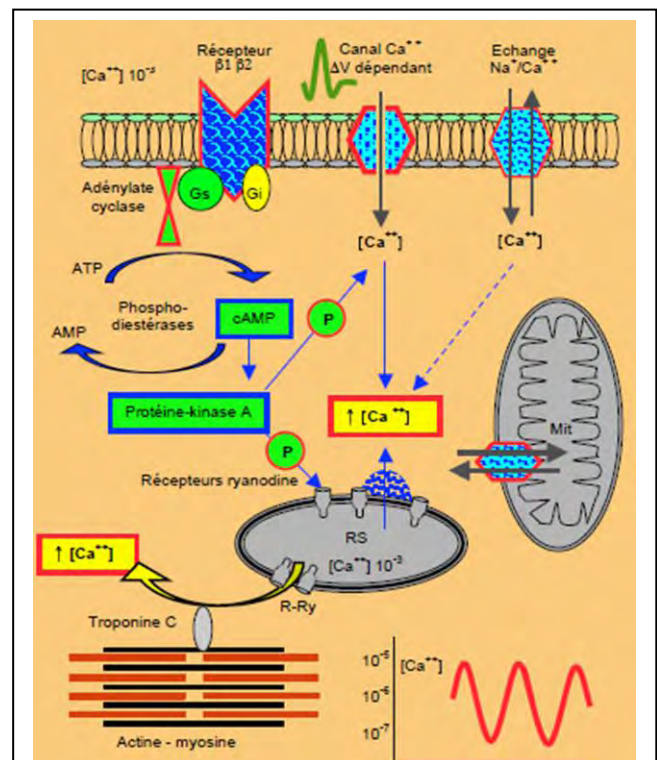


Figure 6 : Schéma de la contraction induite par stimulation β adrénergique

Schémas tirés de *Précis d'anesthésie cardiaque*, Août 2010, Chapitre 5 : Physiopathologie cardio vasculaire. www.precisdanesthesiecardiaque.ch

1.2.2 Immunomodulation β adrénergique au cours du choc septique

Toutes les cellules lymphoïdes expriment des récepteurs β à leur surface à l'exception des lymphocytes T helper type Th2²⁶, ces récepteurs sont du sous type $\beta 2$.

L'activation $\beta 2$ au cours du sepsis inhibe la fonction Th1 pro inflammatoire. La balance penche alors vers l'activité anti inflammatoire type Th2. Cela réduit ainsi la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et augmente la synthèse des cytokines anti-inflammatoires²⁷ (figure 7).

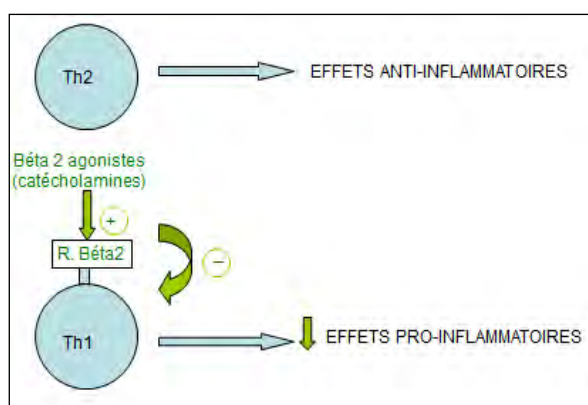


Figure 7 : Effets des agonistes $\beta 2$ adrénergique sur les voies de l'inflammation.

La stimulation des récepteurs $\beta 2$ inhibe les cellules Th1 qui les expriment, les lymphocytes Th2 qui sont dépourvus de récepteurs β s'en trouvent stimulés par effet balance, l'inhibition d'un sous type entraînant la stimulation de l'autre.

Au contraire, les β bloquants non sélectifs (inhibant les récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$) activent la voie Th1 aux dépens de la voie Th2. Cela induit la production de cytokines pro-inflammatoires²⁸. Cet effet est probablement dû à l'excès de stimulation Th1 par blocage $\beta 2$ prédominant (figure 8).

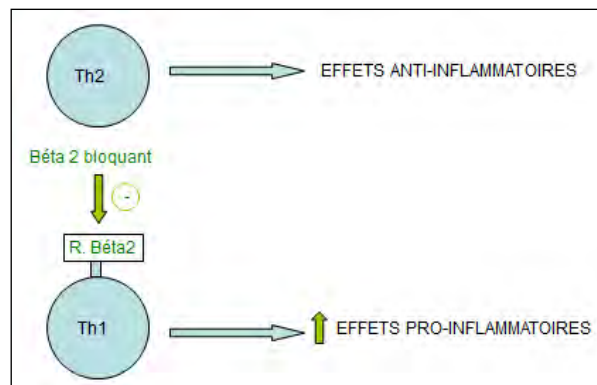


Figure 8 : Effets pro inflammatoires des β bloquants non sélectifs par effet $\beta 2$ prédominant, inhibant l'inhibition de la voie Th1

En revanche, les traitements $\beta 1$ bloquants sélectifs, tel que l'esmolol, seraient régulateurs de l'excès d'inflammation). Le mécanisme exact n'est pas connu mais l'hypothèse et celle d'une balance, où le blocage $\beta 1$ diminue le blocage $\beta 2$ (figure 9).

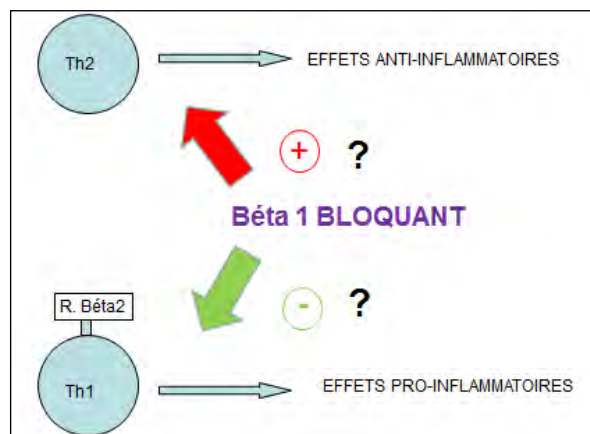


Figure 9 : Les $\beta 1$ bloquants favorisent la voie Th2 anti inflammatoire

Dans une étude conduite par D. Annane sur des souris septiques par ponction et ligature caecale (*Caecale Ligature and Puncture-CLP*) traitées par esmolol ($\beta 1$ bloquant), l'expression génique et la synthèse intra-myocardique des cytokines pro-inflammatoires mais également de certaines cytokines anti inflammatoires étaient diminuées (étude non publiée).

1.2.3 Impact des $\beta 1$ bloquants sur l'hémodynamique du choc

1.2.3.1 Restauration de l'activité β agoniste

La stimulation β adrénergique prolongée induit une diminution des récepteurs dans le cœur. Dans une étude expérimentale, la mise en contact du plasma de patients septiques traités par noradrénaline avec une culture de cardiomyocytes de rats a induit une diminution de 35% du taux des récepteurs β adrénergiques¹⁶. Cela s'explique par un effet de « down regulation » observé dans la plupart des mécanismes ligand-récepteurs et peut induire une pharmacorésistance, ou une pharmacotolérance.

Les mécanismes de down régulation comprennent plusieurs phases : désensibilisation par phosphorylation des récepteurs, translocation par séquestration, puis dégradation des récepteurs.

Chez l'homme comme chez le rat sains, les récepteurs β adrénergiques de type 1 constitue 70 à 80% des récepteurs β adrénergiques et sont les plus touchés par la « down regulation ». Au contraire, le taux de récepteurs $\beta 2$ a tendance à être « up régulé » et peut atteindre jusque 40% en cas de stimulation adrénergique prolongée contre 20 à 30% en physiologie.²⁹

Cela expliquerait la baisse d'efficacité des β agonistes³⁰ et, en partie, la baisse intrinsèque de contractilité cardiaque au cours du sepsis.

L'absence de réponse cardiovasculaire et métabolique à la dobutamine (agoniste $\beta 1$ adrénergique) a été associée à un moins bon pronostic dans une étude chez l'homme au cours du choc septique et du sepsis sévère³¹.

Les $\beta 1$ bloquants pourraient restaurer la réponse contractile aux β agonistes en diminuant la down régulation des récepteurs. Dans l'étude de Suzuki et al, les rats en choc septique par péritonite ont une densité myocardique en $\beta 1$ récepteurs plus basse (-60%) que les animaux shams. L'administration d'esmolol, ré-augmente le taux de récepteur $\beta 1$ (même si cette différence n'est pas statistiquement significative) chez les animaux traités versus les animaux placébos (Figure 10). Dans cette étude, comme dans la nôtre, les animaux ne recevaient pas de traitement par

catécholamine. Il est probable que l'adjonction d'un traitement β stimulant en plus des catécholamines endogènes majorerait la down régulation des récepteurs β .³²

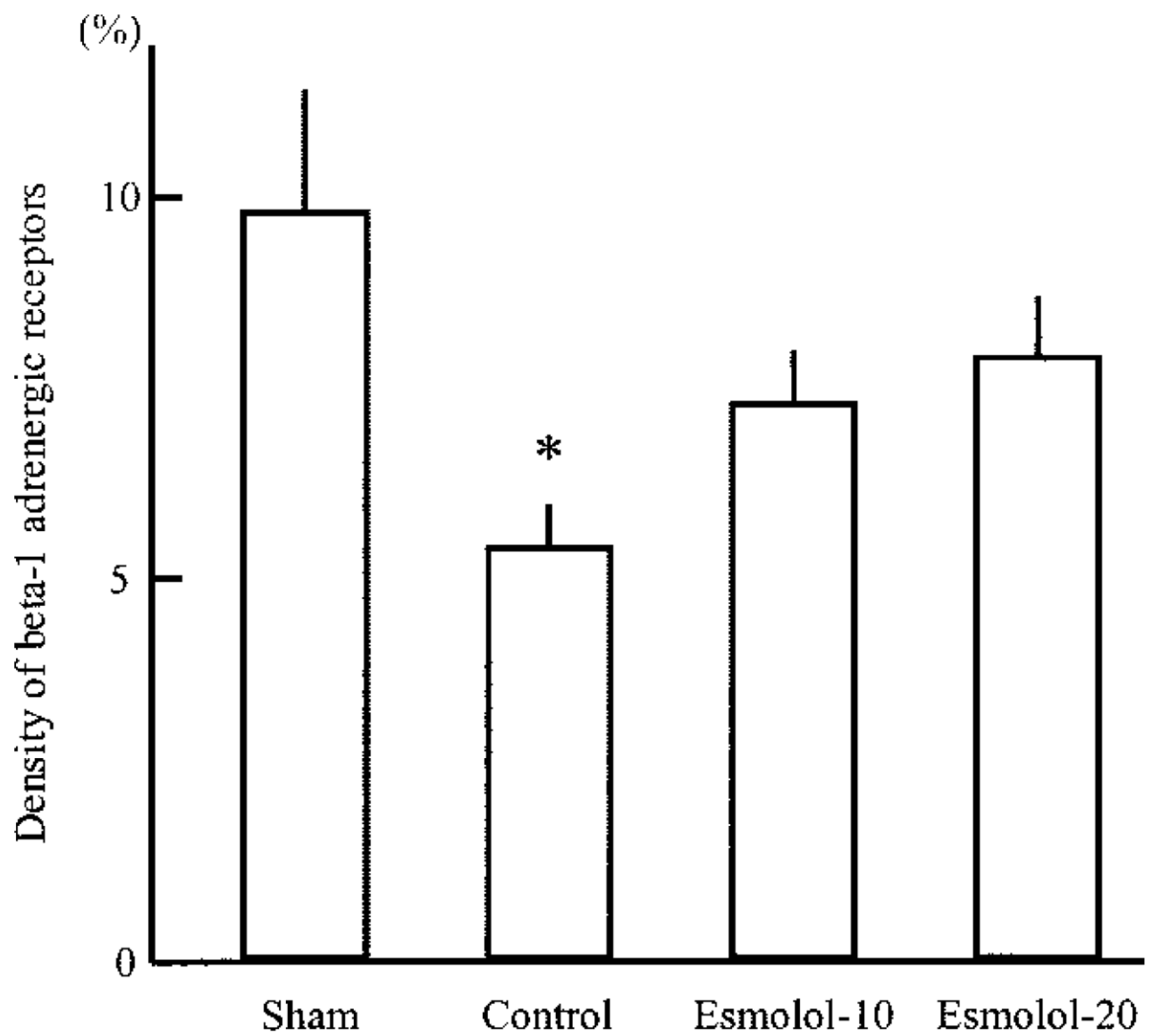


Figure 10: Down regulation des récepteurs β 1 adrénergiques chez les rats septiques diminuée par l'administration d'esmolol³²

1.2.3.2 Effet anti-apoptotique des β bloquants dans le cœur

Les récepteurs β_1 adrénergiques (à l'exclusion des récepteurs de types 2) induisent l'apoptose des cardiomyocytes en cas d'excès de stimulation catécholaminergique. Une étude chez les rats traités par isoproterenol (β_1 et β_2 agoniste) a mis en évidence une majoration de l'apoptose plus importante que la tachycardie seule induite par stimulation électrique chez les animaux contrôles. D'autres études ont confirmé la survenue précoce en seulement quelques heures de phénomènes apoptotiques en cas de stimulation catécholaminergique intense, ce qui participe sans doute à la dysfonction cardiaque septique.²⁵

Chez l'homme en per-opératoire, l'étude de l'apoptose des cardiomyocytes par marquage TUNEL montre une hausse de l'apoptose corrélée aux taux de catécholamines. Cet effet a été atténué chez les patients traités par atenolol (β_1 bloquant)²⁵.

1.2.3.3 Effets des β bloquants sur la balance énergétique au cours du sepsis

Les β_1 bloquants pourraient optimiser de la balance énergétique au cours du choc septique.

Un traitement par esmolol (β_1 bloquant) visant à diminuer de 20% la fréquence cardiaque chez 6 patients en choc septique n'a pas modifié la pression artérielle moyenne malgré une diminution de l'index cardiaque. La consommation d'oxygène et la dépense énergétique totale sont restées inchangées³³.

Dans une autre étude chez le rat septique, l'administration de β_1 bloquant améliorait l'extraction de l'oxygène et la fonction myocardique, la lactatémie était inchangée³².

³⁴.

1.3 Rationnel de l'étude

1.3.1 Hypothèses

L'hypothèse principale est que, au cours du choc septique, l'administration précoce de β_1 bloquants réduirait la dysfonction cardiovasculaire par régulation de la balance inflammatoire.

L'hypothèse secondaire est l'innocuité de ce traitement.

1.3.2 Objectifs

L'objectif de notre étude est de décrire les effets hémodynamiques de l'administration de l'esmolol (β_1 bloquant) chez des rats en choc septique par péritonite.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Modèle expérimental

Des rats Wistars de 350 à 380g sont hébergés en cage individuelle pendant au moins 4 jours après réception du centre d'élevage Dépré (Saint-Doulchard, France). L'eau et la nourriture sont en libre accès. L'expérience se déroule en deux phases séparées de 18 heures à 24 heures.

2.1.1 Les différents groupes

Nous avons étudié 5 groupes d'animaux :

(1) Le groupe sham (dix animaux), est le groupe témoin, permettant de déterminer les valeurs normales. Les animaux du groupe sham subissaient une laparotomie, le caecum était manipulé mais ni ligaturé ni perforé. Ils recevaient par ailleurs les mêmes traitements que les autres groupes : expansion volémique, antibiotique.

(2) Le groupe placebo (dix-neuf animaux), permet, comparativement au groupe sham, de décrire les effets de la péritonite sur les animaux. Ils recevaient du serum physiologique à la place de l'esmolol.

Les groupes traités recevaient outre l'expansion volémique et les antibiotiques, de l'esmolol à deux doses différentes :

(3) à la dose de 10mg/kg/h (groupe traité simple dose) (vingt-quatre animaux)

(4) à la dose de 20mg/kg/h (groupe traité double dose) (neuf animaux).

Ces groupes permettent, comparativement au groupe placebo, de décrire les effets de l'esmolol dans le choc septique. La comparaison de groupes traités simple et double dose permet d'évaluer un éventuel « effet dose ». Cet « effet dose » qui permet de donner plus de crédibilité pharmacologique à l'imputabilité du traitement sur les effets observés. L'intérêt de tester des doses est également de jauger les effets.

(5) Lorsqu'il n'y avait pas de différence statistique entre les valeurs observées, les groupes traités simple et double doses ont été poolés dans un grand groupe appelé « groupe traité » ou « traité toutes doses confondues » (trente-trois animaux).

2.1.2 Ligature caecale et ponction

Les animaux sont anesthésiés par de l'isoflurane (induction 4% puis 1,5%) en oxygène pur (0,8l/min). A visée analgésique, 0,2 ml de chlorhydrate de lidocaïne 0,5% est injecté en sous cutané aux niveaux abdominal et cervical. L'animal est rasé sur toute sa face ventrale.

La méthode de péritonite par ligature et ponction caecale est un modèle de sepsis reproduisant une pathologie pluri-microbienne humaine. Elle a été décrite par Rittirsch et al³⁵ et a été utilisée à plusieurs reprises dans notre laboratoire.

Une incision abdominale médiane de trois centimètres permet d'exposer le caecum. Les matières fécales sont ramenées vers le cul de sac caecal. Le caecum est ligaturé sous pression, à mi-distance entre la valvule de Bauhin et la partie distale. Le nœud n'est pas trop serré pour éviter la survenue d'une ischémie. Une ponction unique à l'aiguille de 21 gauge est réalisée pour extruder des matières fécales. Le caecum et les fèces sont réintroduits dans la cavité abdominale. Le muscle puis la peau sont suturés. L'abdomen est massé pour remettre les intestins en place.

Pour les animaux sham, le caecum est exposé, manipulé avec précaution puis remis en place sans ligature ni ponction.

Cette étape dure 10 minutes peau à peau.

2.1.3 Administration des traitements

2.1.3.1 La réanimation conventionnelle

Un cathéter de polyéthylène 50 est tunnélisé en sous cutané de la partie cervicale ventrale jusqu'au dos de l'animal. La veine jugulaire interne gauche est cathétérisée avec ce cathéter qui est solidement fixé. Un remplissage vasculaire de 3ml/kg/h de sérum salé isotonique est immédiatement débuté. Un traitement par nalbuphine (0,1mg/kg) est administré par voie systémique à visée antalgique. Cette étape dure 15 minutes.

L'animal est réchauffé et réveillé puis replacé en cage individuelle. Les mouvements, l'eau et la nourriture sont libres.

À la quatrième heure, un antibiotique à large spectre est administré par voie intraveineuse lente (Imipenème, Tienam®, à la posologie de 10mg/kg).

Les animaux ne recevaient pas de traitement par catécholamine.

Nous avons choisi un modèle de choc « réanimé » par l'administration d'une expansion volémique et les antibiotiques pour être au plus près des réalités cliniques. Cela induit probablement une perte de puissance puisque les animaux sont moins sévèrement malades.

2.1.3.2 Le traitement β bloquant

Après randomisation en aveugle, de l'esmolol à simple dose (10mg/kg/h), double dose (20mg/kg/h) ou du placebo (sérum salé isotonique) sont administrés en continu. La dilution des deux posologies d'esmolol sont respectivement de 10mg/3ml et 20 mg/3ml afin que tous les groupes reçoivent la même quantité de liquide.

L'esmolol est un antagoniste des récepteurs β adrénergique avec une sélectivité β_1 importante puisque l'administration de 500 μ g/kg/min (soit 30mg/kg/h) permet de détecter 84,7% de récepteurs β_1 occupés et aucun récepteur β_2 . Son délai d'action est très court avec une demi-vie d'élimination de 9 min. Il est nécessaire de l'administrer par voie intraveineuse continue si on souhaite un effet soutenu.

Contrairement à d'autres molécules β bloquantes, il n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque ni d'effet stabilisant de membrane.

2.2 Mesure des pressions et volumes ventriculaires gauches

2.2.1 Mise en place du cathéter de conductance

Entre H18 et H24 de la chirurgie, les animaux sont de nouveaux anesthésiés à l'isoflurane (même protocole). Un remplissage par 3ml/kg de sérum salé isotonique est administré en bolus sur 15 minutes par voie intraveineuse pour permettre aux animaux une meilleure tolérance de l'expérimentation.

Une injection sous cutanée de 0,2ml de Chlorydrate de lidocaïne à 0,5% au niveau cervical et fémoral assure l'anesthésie locale. La sonde de Millar® (ou cathéter de conductance) est immergée dans 1ml de sérum salé isotonique tiède jusqu'à sa mise en place. Une trachéotomie chirurgicale est mise en place avec un cathlon de 14 gauges. La ventilation est débutée sur respirateur réglé selon les formules : fréquence respiratoire = $53,5 \times \text{poids}^{-0,26} \text{ min}^{-1}$, volume courant = $6,2 \times \text{poids}^{1,01} \text{ ml.kg}^{-1}$, en oxygène 100% et isoflurane 1,5%. Un cathéter PE 50 est placé dans l'artère fémorale gauche, permettant une mesure invasive continue de la pression artérielle et dosage des gaz du sang et de la lactatémie.

Le cathéter de conductance Millar® (Mikro-Tip® Ultra-Miniature, EMKA) est inséré dans le ventricule gauche via l'artère carotide droite. Il permet une mesure instantanée continue des pressions et volumes ventriculaires gauches et d'en déduire les paramètres hémodynamiques. Le volume est mesuré par conductance selon le principe suivant : un volume d'un conducteur électrique est proportionnel à sa conductance électrique et inversement à sa résistance. Un courant constant de faible amplitude, de fréquence 20kHz, émis par deux électrodes extrêmes excitatrices, crée un champ électrique à l'intérieur du ventricule gauche. Les variations de résistance dans la propagation du champ électrique au cours du cycle

cardiaque, sont perçues par deux électrodes réceptrices internes (figure 11), permettant de déduire le volume sanguin.

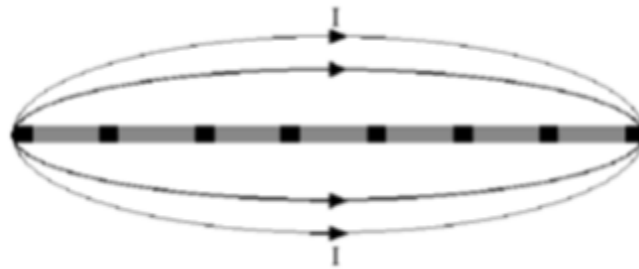


Figure 11 : Schéma des électrodes émettrices et réceptrices permettant la mesure des résistances. Les volumes sanguins sont calculés à partir de ces résistances

Le calcul du volume sanguin cavitaire dépend de l'équation suivante :

$$V(t) = \rho \times L^2 \times (G(t) - G_p) / \alpha$$

$V(t)$: volume ventriculaire, ρ : résistivité du sang, L : distance entre les électrodes internes, $G(t)$: conductance instantanée mesurée, G_p : conductance « parallèle », α : facteur de calibration donné par le constructeur.

ρ est déterminé par la calibration « externe ». On place du sang hépariné dans des cuvettes de volumes connus et on les compare aux volumes mesurés par conductance.

L'animal est maintenu à une température entre 36 et 38°C, grâce à une table chauffante. La température rectale est contrôlée toutes les 10 minutes.

L'animal est curarisé par du bromure de pancuronium (pavulon®), 0,2mg/kg en bolus répété si nécessaire. Ce qui permet d'éviter tout mouvement notamment respiratoire pendant les mesures.

2.2.2 Calibrations et occlusion

Une calibration dite "saline" est réalisée par injection intra veineuse de 0,3 ml de sérum salé à 10%. Cette calibration in vivo modifie rapidement et transitoirement la conductance sans faire varier significativement la volémie. Cette mesure est réalisée en apnée. Elle permet de déterminer le "Volume parallèle" correspondant aux éléments adjacents du contenu ventriculaire gauche (paroi, ventricule droit, vaisseaux). Par soustraction, cette mesure permet d'établir le volume ventriculaire. Cette calibration est répétée à trois reprises.

Un fil est placé sous la veine cave inférieure par voie trans-diaphragmatique via une laparotomie latérale sous diaphragmatique. L'utilisation d'un bistouri électrique pour cette étape permet de limiter les saignements. Une période de repos de 20 minutes est débutée pour permettre aux rats de revenir aux conditions basales pré chirurgie.

2.2.3 Paramètres mesurés

2.2.3.1 Mesures hémodynamiques cycles à cycles

Le cathéter de conductance mesure toutes les millisecondes les paramètres de pressions et de volumes ventriculaires gauches. Ceci permet de construire en continu, pour chaque cycle cardiaque, une courbe pression-volume ventriculaire gauche. Parmi les paramètres mesurés, nous avons choisi d'analyser les paramètres suivants :

2.2.3.1.1 Paramètres généraux

FC : Fréquence Cardiaque (bpm)

VES (μ l) : Volume d'Ejection Systolique = volume télédiastolique – volume télésystolique.

2.2.3.1.2 Paramètres systoliques

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, représente le pourcentage du volume télédiastolique éjecté à chaque systole.

$FEVG = \text{Volume systolique} / \text{Volume télédiastolique}$

DC : Débit Cardiaque ($\mu\text{l}/\text{min}$) : quantité de sang éjecté par le cœur en une minute.

$DC = VES \times FC$

2.2.3.1.3 Paramètres diastoliques

dP/dt min : diminution maximale de pression par unité de temps durant la phase de relaxation isovolumétrique

Tau (msec) : constante de relaxation, dérivée première monoexponentielle de la courbe de pression entre la pression systolique maximale et la pression protodiastolique suivante. Ces paramètres sont influencés par les conditions de charge (précharge ou postcharge) du ventricule gauche³⁶.

2.2.3.2 Mesures en s'extrayant des conditions de charge

Durant 13 cycles cardiaques, la veine cave inférieure est progressivement occluse pour diminuer le retour veineux, ce qui diminue la précharge. L'objectif est de diminuer la pression intraventriculaire maximale d'au moins 10 mmHg, le volume ventriculaire gauche diminue proportionnellement. On peut tracer une droite entre les points télédiastoliques de 13 courbes consécutives. La pente de cette droite est appelée « relation pression-volume de fin de systole », ou ESPVR ou élastance de fin de systole (*Elastance end systolique-Ees*) ou encore Emax. EDPVR ou « relation pression-volume de fin de diastole » ou élastance de fin de diastole (*Elastance end diastolique-Eed*) est la pente de la droite passant par tous les points télédiastoliques (figure 12).

Ces paramètres sont indépendants des conditions de charge puisque mesurés à différents niveau de charge et représentent respectivement l'inotropisme pour ESPVR et la compliance du ventricule gauche pour EDPVR

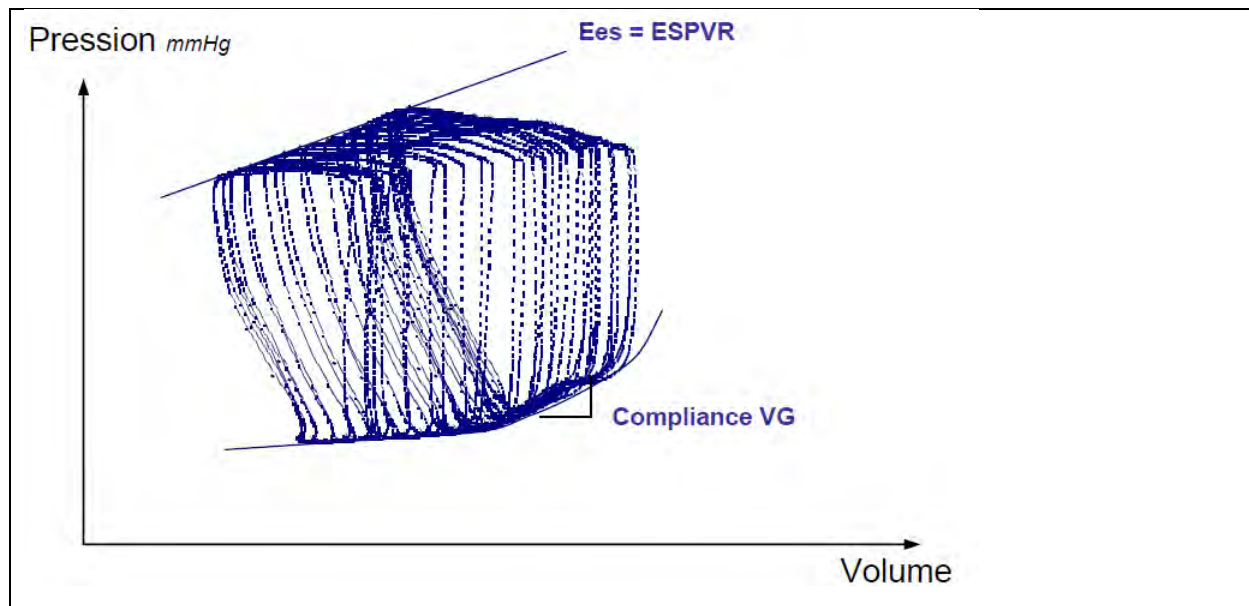


Figure 12 : exemple de courbe pression-volume pendant l'occlusion de la veine cave inférieure.

L'élastance artérielle (E_a) est définie par le rapport de la pression ventriculaire de fin de systole (P_{es}) par le volume d'éjection systolique (VES).

$$E_a = P_{es}/VES$$

E_a caractérise les propriétés de l'arbre vasculaire (résistance vasculaire mais aussi la compliance et le temps de diastole de l'arbre vasculaire).

Le couplage ventriculo artériel est défini par E_{es}/E_a et représente l'efficacité du système cardio vasculaire qui est maximale quand le rapport est proche de 2 et minimale quand il est proche de 1. Il permet d'apprécier l'efficacité du transfert d'énergie du myocarde vers le système artériel et ainsi de déterminer la performance myocardique.

2.3 Prélèvements et dosages

Un millilitre de sang artériel est prélevé via le cathéter inséré dans l'artère fémorale gauche en fin d'expérimentation. La seringue est conservée à 4°C le temps d'effectuer le reste des prélèvements, le sang est analysé par un automate (ABL 800) afin d'évaluer la lactatémie artérielle.

Cinq millilitres de sang sont également prélevés puis immédiatement centrifugés à 3000 tours/min pendant 15 min à 4°C pour séparer le plasma des cellules. Le plasma est ensuite prélevé à la pipette, stocké dans des tubes eppendorfs plongés dans l'azote liquide puis conservés à -80°C.

Lorsque tous les prélèvements des tous les groupes ont été réalisés, un dosage des cytokines IL1 β et IL10 a été réalisé par la technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Cette technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat (ici, les interleukines 1 β et 10) d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

2.4 Analyses statistiques

La saisie des données a été réalisée avec le logiciel GraphPad.prim.v.0.prim.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS/9.2.

La conception du protocole, l'analyse statistique et l'interprétation des résultats ont été réalisées avec l'aide du Dr Thilly, épidémiologiste et Madame Erpelding, statisticienne au service d'Epidémiologie et Evaluation Clinique du CHU de Nancy.

Une approche non paramétrique a été utilisée car elle permet de s'affranchir d'un certain nombre d'hypothèses « à priori » dont la normalité (ou répartition gaussienne) des variables et la taille de l'échantillon. Les caractéristiques biologiques et cliniques sont exprimées à partir de la médiane, des 1er et 3ème quartiles.

Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer deux groupes, et celui de Kruskal Wallis pour comparer plus de deux groupes. Les pourcentages de mortalité ont été comparés en utilisant un test de Fisher exact.

Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à $p < 0,05$.

Les groupes de rats CLP traités ont été comparés selon l'heure d'évaluation (H18 et H24). L'absence de différence significative a permis de regrouper les effectifs pour les autres analyses.

De la même façon, l'analyse n'a pas mis en évidence de différences sur les paramètres étudiés entre les groupes placebos à 18 et 24h exceptés pour les paramètres Ea et Tau. Ils ont donc été regroupés pour l'analyse.

La comparaison des paramètres des groupes traités simple et double dose n'a pas montré de différence significative par test de Wilcoxon hormis pour le paramètre ESPVR.

Nous avons comparé le groupe de rats traités toutes doses confondues au groupe placebo. L'analyse en sous-groupe en fonction de la dose d'esmolol permet de déterminer un « effet dose » sur certains paramètres.

3. RESULTATS

3.1 Caractéristiques des animaux septiques

Le groupe placebo est constitué d'animaux ayant eu la CLP mais non traités par esmolol. L'étude de ce groupe permet, comparé au groupe sham, de décrire les conséquences de la péritonite (tableau III).

Cliniquement les animaux malades (placebos et traités) présentent tous des stigmates de maladie : poils hérissé, apathie, hémorragie autour des yeux et narines.

Les animaux placébos présentent une hyperlactatémie à 3,2 mmol/l (2,4 – 3,8) vs. les rats shams 1,6 mmol/l (1,0 – 2,5), $p=0,013$ (figures 13).

La pression artérielle moyenne est plus basse chez les animaux placebos que chez les rats shams : 95mmHg (73 – 115) vs. 142 mmHg (117 – 147), $p=0,0003$ (figure 14).

Le dosage des interleukines IL 1 β et IL10, respectivement pro et anti inflammatoire, augmentent chez les animaux placébos par rapport aux animaux shams.

IL 1 β est mesurée à 0,22 ng/ml (0,13-0,33) chez les rats malades placébos versus 0,07 ng/ml (0,43-0,19) chez les animaux shams, $p=0,04$.

IL 10 est dosée chez les rats malades placébos à 0,31 ng/ml (0,046-0,50) versus -0,007 ng/ml (0,075-0,039) chez les rats shams, $p=0,013$.

Nous avons mis en évidence une altération de la fonction cardiaque systolique dans le groupe placebo déterminée par une diminution de 40% d'ESPVR par rapport aux animaux shams : 0,9 mmHg/ μ l (0,7 – 1,3) versus 1,5 mmHg/ μ l (1,1 - 2,2), $p=0.0082$ (figure 8). En revanche, la fraction d'éjection du ventricule gauche n'est pas différente entre les groupes shams (60% (47-79)) et placebos (62%(48-71)), $p=0,9641$. Il n'y a pas non plus de différence de débit cardiaque entre les groupes shams : 41ml/min (25-64) et placebos 41ml/min (25-54), $p=0,78$. La fréquence cardiaque est significativement plus élevée chez les animaux placébos 481 bpm (436-501) que chez les animaux shams 430 bpm (401-455), $p=0,03$.

L'élastance artérielle, reflet des résistances vasculaires systémiques, n'est pas statistiquement différente chez les animaux malades placébos 1,02 mmHg/ μ l (0,82-2,24), versus les animaux shams 1,30 mmHg/ μ l (0,89-1,94), ($p=0,45$).

La constante de relaxation Tau (reflet de la fonction diastolique) est significativement réduite chez les rats placebos 6,1 ms (5,9 – 6,3) versus shams 6,6 ms (6,4 – 7,3), $p=0,001$ (figure 19). Cependant EDPVR (paramètre diastolique indépendant des conditions de charge) n'est pas statistiquement différent dans les groupes shams : 0,04 (0,03-0,06) et placebo 0,03 (0,01-0,05), $p=0,58$.

		SHAMS N=10	Placebos N=19	Traités simple dose N=24	Traités double dose N=9	Traités toutes doses confondues N= 33
Paramètres généraux	Lactate (mmol/l)	1,6 (1,0-2,5)	3,2 (2,4-3,8) * (0,013)	3,3 (2,4-4,3) Ns (p=0,43)	3,6 (2,5-4,0) Ns (p=0,42)	3,5 (2,5-4,2) ns (p=0,63)
	PAM (mmHg)	142 (117-147)	95 (73-115) * (p=0,0003)	95 (71-106) ns p=0,9	76 (62-104) Ns (p=0,18)	85 (68-106) ns (p=0,68)
	FC (bpm)	430 (401-455)	481 (436-501) * (p=0,03)	401 (364-434) * (p<0,0001)	377 (367-411) * (p=0,005) p=0,30	397 (367-425) ** (p<0,0001)
	Ea (mmHg/μl)	1,02 (0,82-2,24)	1,30 (0,89-1,94) ns (p=0,45)	1,9(1,2-2,7) ns (p=0,06)	3,02 (2,04-3,61) *(p=0,017)	2,2 (1,3-3,1 ** (p=0,016)
	Mortalité(%)	0	20	9,7	16,7	11,6
Paramètres systoliques dépendant de la charge	VES (μl)	86(56-120)	87 (70-120)ns (p=0,75)	213 (97-253) * (p=0,007)	273 (141-280) * (=0,004)	236(98-273) ** (p=0,0011)
	DC (ml/min)	41 (25-65)	41 (25-55)ns	20 (15-31)	15 (8-18) ns p=0,0638	18 (13-30) ** (p=0,0018)
	FEVG (%)	60(47-79)	62 (48-71) ns	51(38-61)	33 (18-45) Ns p=0,1085	50 (31 – 59) ** (p=0,015)
	dP/dTmax (mmHg/s)	10210 (8597-12579)	9111,5 (6013-10197)	5251 (4315-6008)	5192 (4034-5666)	5200 (42000- 5720) ** (p<0,0001)
Paramètres systoliques indépendant de la charge	PRSW (mmHg)	107,5 (96-115)	94 (69-128)	94 (64-116)	85 (52-162)	89 (59-121) ns (p=0,67)
	Ees = ESPVR	1,5 (1,1-2,2)	0,9 (0,7-1,3) * (p=0,04)	1,2 (0,9-1,6) ns(p=0,)	2,0 (1,7-2,4) * (p=0,04) versus double dose	1,4 (1,0-2,0) ** (p=0,01)
	E _{max} (mmHg/μl)	2,5 (1,5-4)	3,0 (1,6-3,7)	2,8 (1,6-3,8)	4,3 (2,9-7,5)	3,0 (2,0-4,9) ns (p=0,63)
Paramètres diastoliques dépendant de la charge	Tau (ms)	6,6 (6,4-7,3)	6,1 (5,9-6,3) * (p=0,0006)	7,3 (6,4-7,7) * (p=0,0004)	7,4 (7,1-7,5) *(p=0,0007)	7,3 (6,5-7,6) **(p<0,0001)
	dP/dTmin (mmHg/s)	-9119 (-11844 ; -6983)	-8603 (-10071 ; -5573)	-5817 (-7033 ; -5008)	-6152 (-6714 ; -3849)	-6032 (-6966; -4954) ** (p=0,004)
	VTD VG (μl)	149 (109 – 172)	139 (110-206) ns p=1	275 (109-325)* p=0,0005	312 (297-343) *p=0,0003	299 (199- 331) **p<0,0001
Paramètre diastolique indépendant de la charge	E _{ed} = EDPVR	0,04 (0,03-0,06)	0,03 (0,01mmHg/s- 0,05) ns (p=0,58)	0,07 (0,04-0,10) * (p=0,024)	0,05 (0,04-0,21) ns (p=0,20)	0,07 (0,04-0,10) ** (p=0,024)
Dosage cytokines	IL 10 (ng/ml)	-0,007 (-0,075- 0,039)	0,31(0,046-0,50) * (p=0,013)	0,13 (-0,0035- 0,27) ns p=0,23)	0,10 (0,04-0,24) ns (p=0,22)	0,12 (0,015-0,24) ns (p=0,14)
	IL 1β (ng/ml)	00,07 (0,043- 0,19)	0,22 (0,13-0,33) * (p=0,04)	0,11 (0, 07-0,30) ns (p=0,14)	0,09 (0,07-0,12) * (p=0,026)	0,10 (0,07-0,16) ** (p=0,03)

Tableau III : Caractéristiques selon les groupes

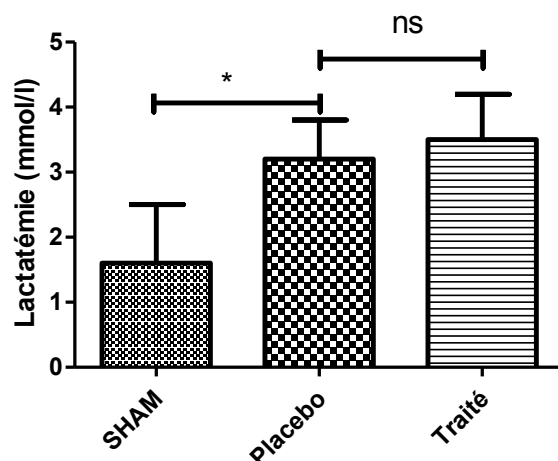


Figure 13 : Variation de la lactatémie selon les groupes sham, placebo et traité

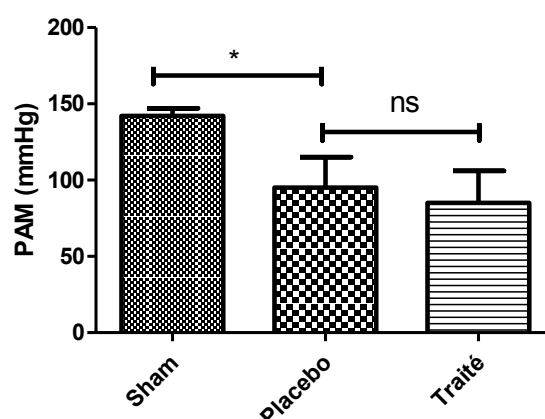


Figure 14 : Variation de la pression artérielle moyenne selon les groupes sham, placebo et traité

3.2 Effets de l'esmolol

3.2.1 Effets généraux

La comparaison des animaux traités aux animaux placebos évalue les effets du traitement. Les rats dits « traités » regroupent les rats traités toutes doses confondues.

Les animaux traités par esmolol avaient une fréquence cardiaque plus basse que les rats placebos: 401 bpm (364 – 434) pour les animaux traités par 10 mg/kg/h et 377 bpm (367 – 411) pour ceux recevant 20 mg/kg/h soit 397bpm (367-425) pour les animaux traités toutes doses confondues, versus 481 bpm (436 – 501) pour le groupe placebo, $p < 0,0001$ (figure 15).

Il n'y a pas de différence statistique entre la lactatémie et la tension artérielle moyenne des rats placebos versus celle des rats traités. La lactatémie chez les rats placebos est à 3,2 mmol/l (2,4 – 3,8) versus 3,5 mmol/l (2,5 – 4,2) chez les rats traités, $p = 0,6346$ (figure 13). La pression artérielle moyenne est à 95 mmHg (73 – 115) chez les animaux placebos versus 85 mmHg (68 – 106) chez les traités, $p = 0,68$ (figures 14).

En revanche, l'élastance artérielle, reflet des résistances vasculaires est augmentée chez les animaux traités à 2,2mmHg/ μ l (1,3-3,1) versus 1,30 mmHg/ μ l (0,89-1,94), ($p=0,016$), ce qui suggère que la composante vasculaire est améliorée.

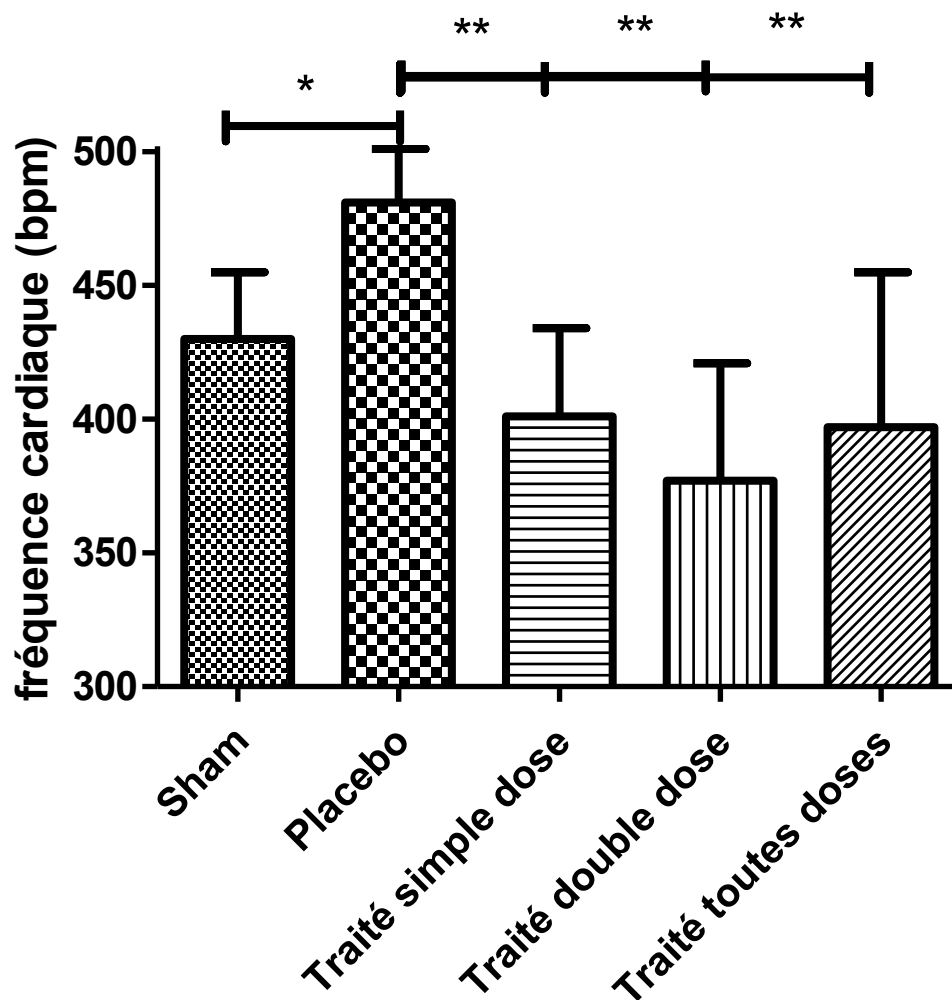


Figure 15: Variation de la fréquence cardiaque selon les groupes sham, placebo et traité

* : $p = 0,03$

** : $p < 0,0001$

La fréquence cardiaque augmente chez les animaux malades placébos et diminue chez les animaux malades traités d'autant plus qu'ils reçoivent des doses importantes.

3.2.2 Effet sur la survie

Les taux de mortalité selon les groupes étaient respectivement de 0% pour le groupe sham, 20% pour le groupe placebo et de 11,6% dans le groupe traité, $p=0,23$. Il n'existe pas de différence statistique, en raison de la faible puissance.

3.2.3 Effet sur l'hémodynamique cardiaque

3.2.3.1 Fonction systolique

La fonction systolique est améliorée par le traitement, avec un « effet dose ». La valeur d'ESPVR est augmentée de 55% chez les rats traités de 1,4 (1,0-2,0) versus 0,9 (0,7-1,3) chez les rats placebos ($p=0,01$). Il existe un effet dose avec une différence significative entre la valeur d'ESPVR dans le groupe traité par simple dose : 1,2 (0,9-1,6) versus le groupe traité par double dose 2,0 (1,7-2,4) ($p=0,04$) (figure 16).

La fraction d'éjection du ventricule gauche est statistiquement réduite chez les rats traités : 50% (31-59) versus rats placebos: 62% (48-71), $p=0,015$. Il existe une augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche chez les rats traités : 299 μ l (199-331) versus 139 μ l (110-206) chez les placebos ($p<0,0001$) (figure 17).

Il y a une majoration significative ($p=0,0011$) du volume d'éjection systolique dans le groupe traité : 236 μ l/min (98-273) versus dans le groupe placebo : 87 μ l (70-120) (figure 18).

Le débit cardiaque est réduit dans le groupe traité : 18 ml/min (12-30) versus placebo : 41 ml/min (25-55), $p=0,0018$.

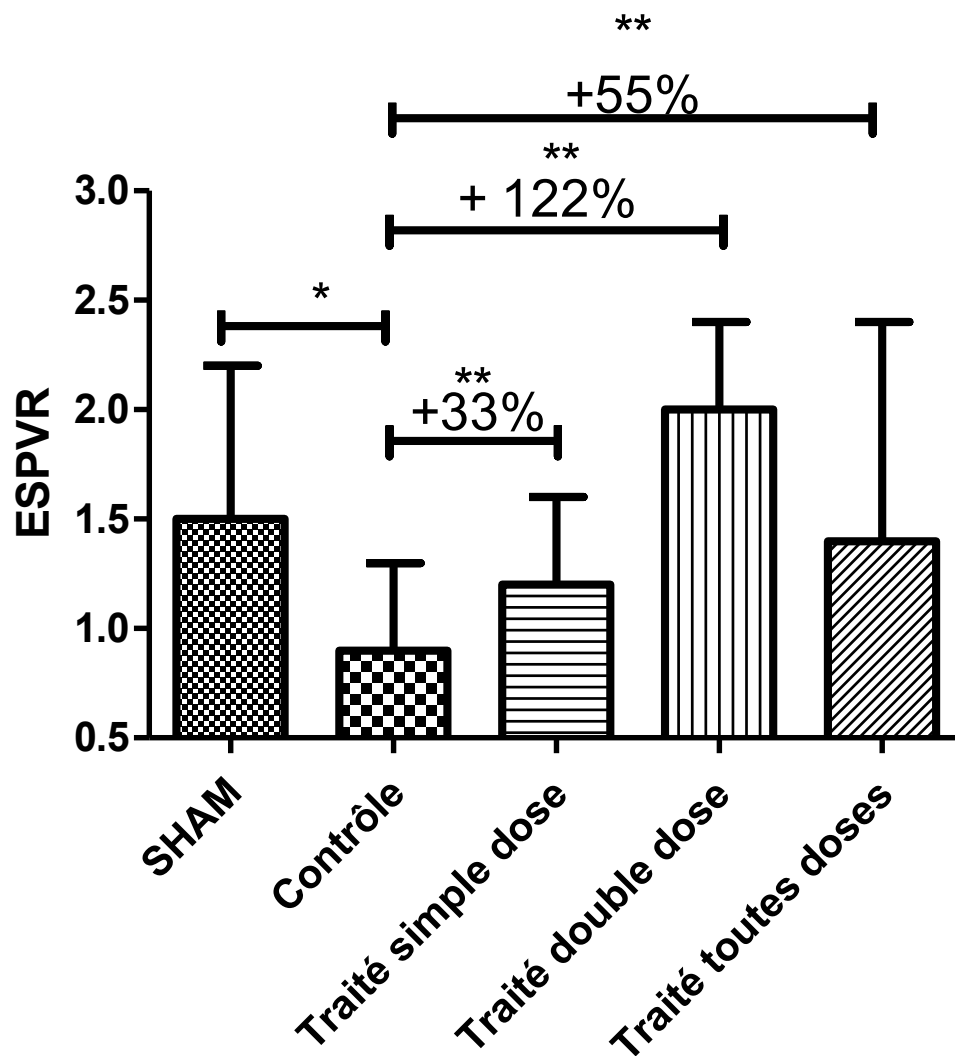


Figure 16 : Variation d'ESPVR, paramètre inotropique indépendant des conditions de charges selon les groupes sham, placebo, traité simple dose, traité double dose, et traité toutes doses confondues

ESPVR est diminué chez les animaux placébos et augmente avec l'administration du traitement d'autant plus que la dose administrée est importante.

* : statistiquement significatif versus sham

** : statistiquement significatif versus placébos

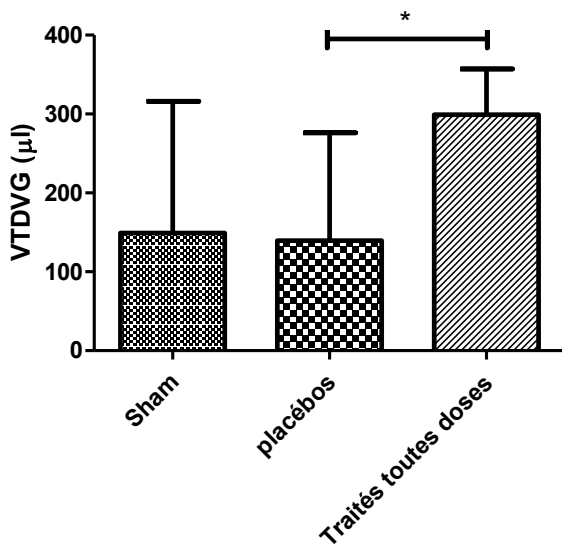


Figure 17: Variation du volume télédiastolique du ventricule gauche selon les groupes sham, placebo et traité

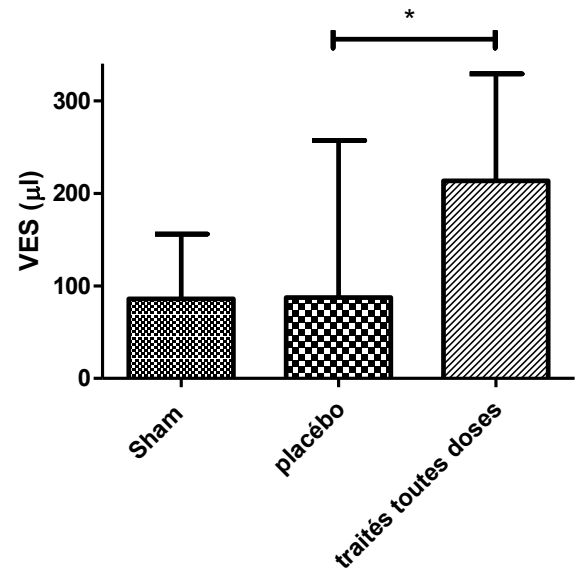
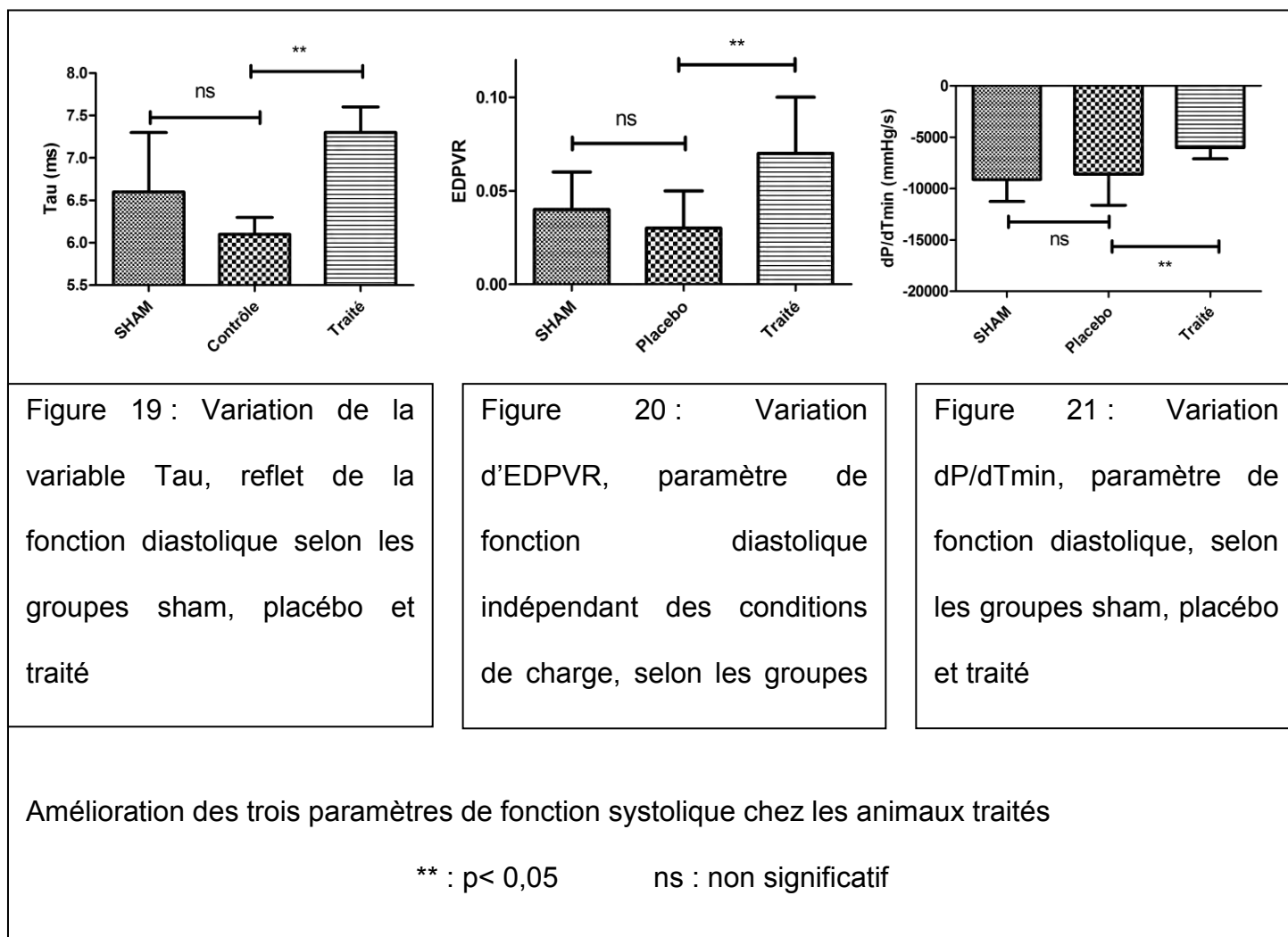


Figure 18 : Variation du volume d'éjection systolique selon les groupes sham, placebo et traité

3.2.3.2 Fonction diastolique

Les paramètres de fonction diastolique que sont Tau (figure 19), EDPVR (figure 20) et dP/dTmin (figure 21) sont améliorés par l'administration du traitement sans « effet dose ».

EDPVR est à 0,07 (0,04-0,10) dans le groupe traité versus 0,03 (0,01-0,05) dans le groupe placebo, $p=0,02$. La constante de relaxation Tau augmente chez les rats traités de 7,3 (6,5-7,6) versus 6,1 (5,9-6,3) chez les rats placebos, $p<0,0001$. dT/dTmin est de -8603 (-10071 ; -5573) dans le groupe placebo et de -6032 (-6966 ; -4954) dans le groupe traité, $p=0,0047$. Pour ses trois paramètres, il n'y a pas « d'effet dose ».



3.2.4 Effets sur l'inflammation

Le taux plasmatique d'interleukine 1 β est statistiquement diminué chez les animaux traités 0,10 ng/ml (0,07-0,16) versus chez les animaux placés 0,22 ng/ml (0,13-0,33), $p = 0,03$) (figure 22).

La concentration en interleukine dix est réduite de moitié chez les traités par rapport aux animaux placés : 0,12 ng/ml (0,015-0,24) chez les animaux traités versus, chez les animaux placés 0,31 ng/ml (0,046-0,50), sans que cette différence ne soit statistiquement significative, $p = 0,14$ (figure 23).

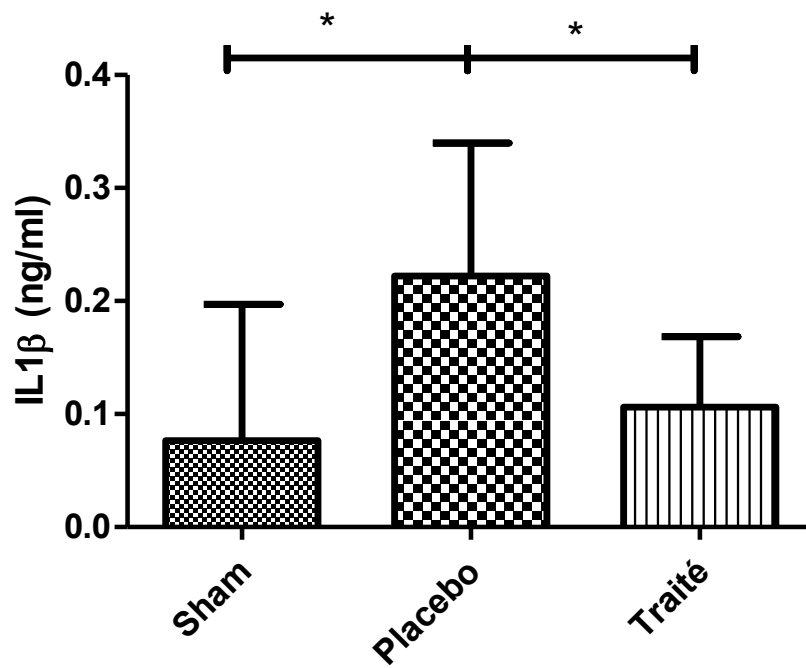


Figure 22 : Variation du taux d'IL 1 β selon les groupes sham, placebo et traité

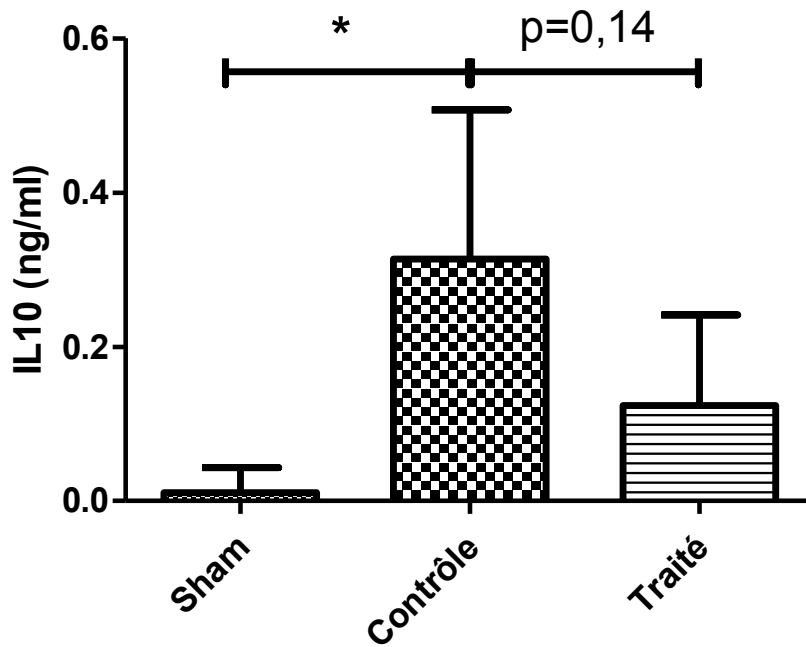


Figure 23 : Variation du taux d'IL10 selon les groupes sham, placebo et traité

4. DISCUSSION

Le résultat principal de ce travail est que l'administration d'esmolol, β 1 bloquant, permet, dans un modèle expérimental de sepsis sévère, une amélioration des fonctions systolique et diastolique indépendantes des conditions de charge.

4.1 Le modèle de choc septique

La péritonite stercorale par ligature et ponction caecale selon la méthode décrite par Rittirsch ³⁵ est un modèle de sepsis sub létal. La mortalité attendue est de 45% à 24h sans traitement. Dans notre étude, la mortalité des animaux placebos est de 20%. Cela s'explique par l'administration précoce (à H4) d'un traitement antibiotique et d'une expansion volémique. Le choix d'un modèle de choc septique réanimé nous permet d'être au plus près des réalités cliniques, mais a pu aussi minorer l'effet du traitement par β bloquant, notamment en termes de mortalité.

La pression artérielle moyenne (reflet de la perfusion des organes) des rats placebos est diminuée de 47 mmHg par rapport aux animaux shams (figure 14).

La lactatémie (reflet de l'hypoxie tissulaire) est deux fois plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe sham (figure 13). Ces deux éléments de la dysfonction circulatoire permettent, après expansion volémique, d'affirmer le diagnostic de choc septique secondaire à la péritonite.

L'intérêt du modèle de péritonite est sa proximité avec la réalité clinique.

La ponction et ligature caecale (CLP) reproduit le sepsis plurimicrobien par péritonite stercorale sur obstacle. Ce modèle est maîtrisé par notre équipe depuis des années. Il s'agit également d'un choc « réanimé », puisque qu'une expansion volémique et des antibiotiques sont administrés.

4.2 La tolérance du traitement

Notre étude a permis de mettre en évidence une bonne tolérance de l'esmolol au cours du choc septique. En effet, l'administration de ce traitement hypotenseur et bradycardisant n'a pas entraîné d'altération de la pression artérielle moyenne ni de la lactatémie (figures 13 et 14).

Peu d'études ont évalué les β bloquants au cours du choc septique chez l'homme. Une étude chez six patients en sepsis sévère traités par esmolol n'a pas non plus retrouvé de diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) malgré une baisse du débit cardiaque (DC)³³.

Un autre travail a évalué l'administration d'esmolol à dose titrée chez 10 patients en choc septique et présentant une tachycardie supérieure à 120 bpm et un haut débit cardiaque. L'index cardiaque, la quantité de noradrénaline administrée, la consommation en oxygène, le transport de l'oxygène et la lactatémie n'étaient pas significativement différents, prouvant la bonne tolérance.³⁷

Dans notre étude, l'élastance artérielle (Ea) qui est l'inverse de la compliance vasculaire, augmente de 1,3 mmHg/ μ l (0,9-1,9) dans le groupe placebo, à 2,2 mmHg/ μ l (1,3-3,1) dans le groupe traité ($p=0,016$), reflétant une augmentation des résistances vasculaires systémiques.

Suzuki et *al.* ont étudié des rats septiques par CLP traités par les mêmes doses d'esmolol que celles que nous avons utilisées. Ils n'ont pas non plus mis en évidence de différence de lactatémie chez les rats traités et l'expliquent par une amélioration de l'extraction de l'oxygène et d'une amélioration de l'efficacité cardiaque mesurées sur un cœur isolé perfusé³².

L'étude d'Annane et *al.* a mis en évidence une bonne tolérance chez le cochon septique de l'administration d'esmolol à des doses comparables aux nôtres puisque la posologie était titrée pour une réduction de fréquence cardiaque de 20%³⁸. Le débit cardiaque et la pression artérielle n'étaient pas modifiés.

Dans notre étude, la réduction du débit cardiaque ne semble pas avoir de conséquence délétère sur l'oxygénation cellulaire puisque la lactatémie n'est pas différente chez les animaux traités versus les rats placebos.

4.3 La mortalité

Dans notre étude, la mortalité des animaux traités par $\beta 1$ bloquant (esmolol) n'est pas augmentée. Il y a même une tendance à la réduction de mortalité dans le groupe traité qui n'est pas statistiquement significative en raison d'une puissance trop faible.

Différentes études sur la modulation β -adrénergique ont démontré des résultats divergents sur la mortalité. Ces différences peuvent s'expliquer par les spécificités d'action des $\beta 1$ et $\beta 2$ bloquants sur les cellules immunitaires.

A l'inverse, un traitement par propranolol (β bloquant non sélectif), chez des souris septiques a entraîné une activation de la voie Th1 pro-inflammatoire aux dépens de la voie Th2, dû à un effet $\beta 2$ bloquant prédominant. Une hausse de mortalité a été observée²⁸.

Dans notre étude, nous avons utilisé un traitement β bloquant très sélectif agissant quasi exclusivement avec les récepteurs $\beta 1$ adrénergique, ce qui explique des effets observés très différents, et même inversés. En effet, il existe un effet balance entre les effets $\beta 1$ et $\beta 2$, la stimulation de l'un inhibant les effets de l'autre et réciproquement.

A l'inverse, chez l'homme, l'administration de dobutamine, agoniste $\beta 1$, chez des patients médico-chirurgicaux en soins intensifs, a été responsable d'une hausse de mortalité de 34 à 54%³⁹.

Une large étude, certes rétrospective, mais évaluant 9.465 patients admis en réanimation pour sepsis a décrit un plus bas taux de mortalité à J28 chez les 1.061 qui prenaient un traitement chronique par bêtabloquant : 17,7% versus 22,1% ($p=0,005$)⁴⁰.

Dans notre étude, une tendance à la réduction de la mortalité est observée sans différence statistiquement significative. Cette réduction de mortalité a été observée dans d'autres études humaines et animales.

4.4 La méthode d'évaluation

L'évaluation hémodynamique par cathéter de conductance permet d'évaluer l'inotropisme cardiaque indépendamment des conditions de charge.

En pratique courante, l'évaluation de la fraction d'éjection et du débit cardiaque sont souvent utilisés comme reflet de la contractilité. Cependant, Robotham explique très bien que ces paramètres sont très dépendants des conditions de pré charge et de post charge et qu'une même FEVG peut être observée pour des inotropismes différents. ⁴¹(figure 24 et 25)

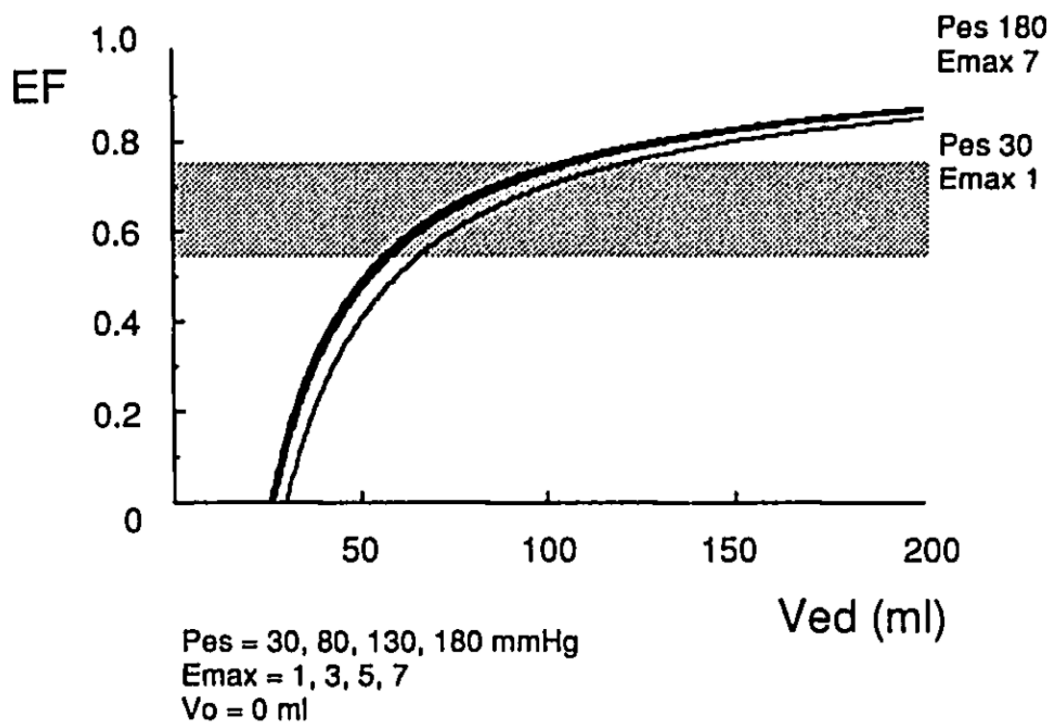


Figure 24 : Fraction d'éjection ventriculaire gauche en fonction du volume télédiastolique à différents niveaux d'inotropisme et de post charge.

EF = FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Ved = volume télédiastolique

Emax = ESPVR

Pes = pression de fin de systole

A précharge égale (Ved), la FEVG est la même dans les 2 courbes alors que celle en gras reflète un inotropisme (Emax) supra normal avec une post charge (Pes) élevée, et l'autre, un inotropisme très altéré avec une post charge très basse. ⁴¹

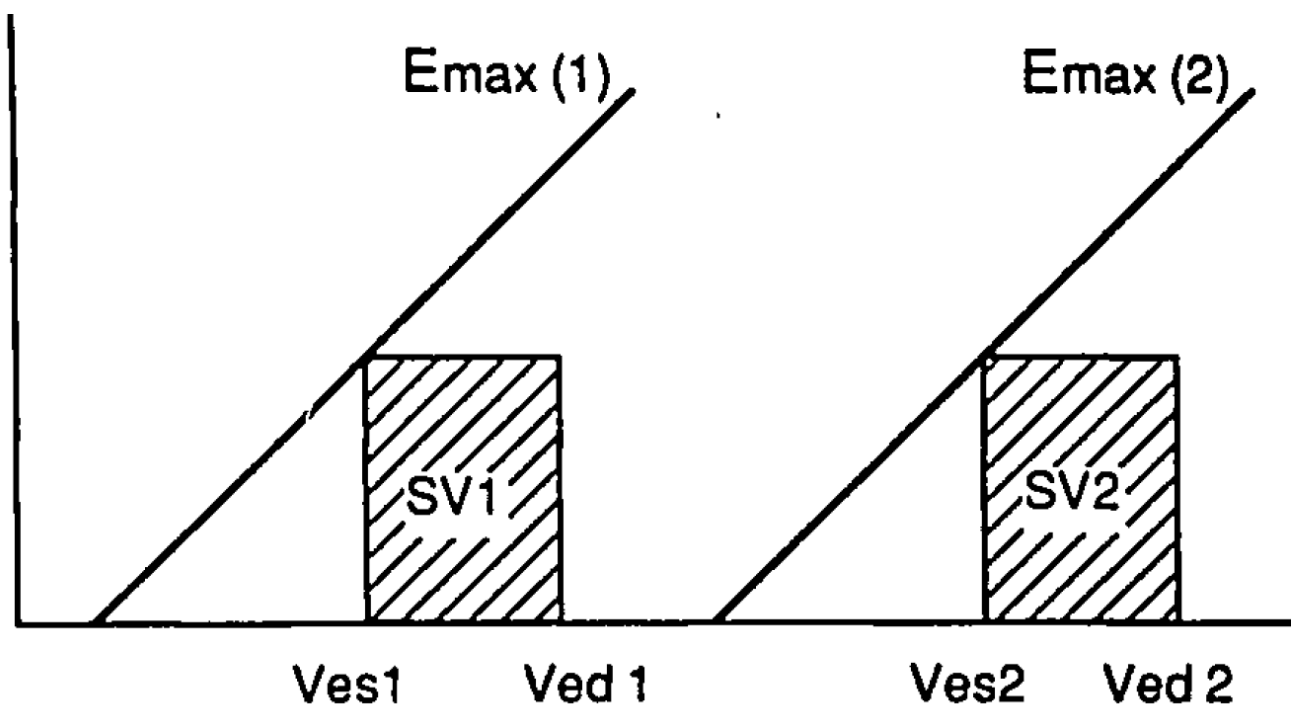


Figure 25 : Volume d'éjection systolique, inotropisme et fraction d'éjection en fonction de la précharge.

Ici l'inotropisme ($E_{max1}=E_{max2}$) et le volume d'éjection systolique (SV) sont identiques dans les deux cas. Cependant, la fraction d'éjection est plus basse pour 2, du simple fait que le volume télédiastolique (Ved) est plus grand. Car $FEVG = SV/Ved$. Cette figure permet de bien comprendre les limites de la mesure de la FEVG.⁴¹

Les paramètres de fonction cardiaque que sont la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'index cardiaque étaient très variables chez 183 patients en choc septique dans une étude de Vieillard Baron. En présumant la dysfonction de l'inotropisme constante, il classe les profils hémodynamiques en quatre types en fonction des résistances vasculaires systémiques (LV afterload), la volémie, l'existence d'une dysfonction diastolique (RV), et la compliance ventriculaire gauche évaluée par le volume télé diastolique du ventricule gauche (Figure 26).⁴²

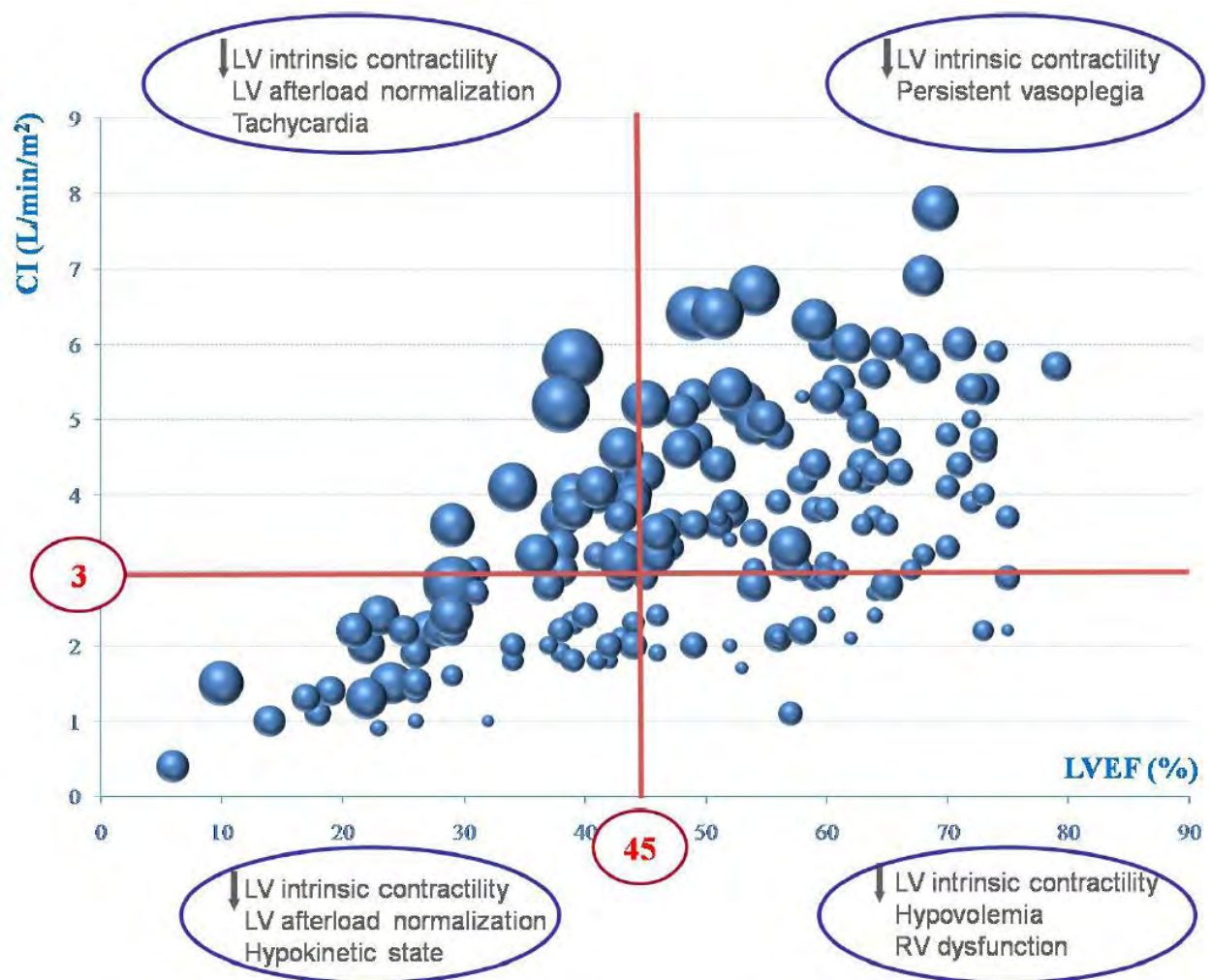


Figure 26 : Relation entre la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'index cardiaque en fonction du volume télé diastolique du ventricule gauche (taille des points représentant les volumes variant de 35 à 135 ml)⁴²

Au cours du choc septique et de la réanimation, de grandes variations de la précharge et de la postcharge rendent difficiles la caractérisation de la fonction contractile elle-même.

L'élastance ventriculaire (ESPVR) est le paramètre le plus fiable pour évaluer l'inotropisme in vivo.

Notre analyse a décelé chez les animaux malades une dysfonction non diagnostiquée par les paramètres « habituels », puisque le débit cardiaque et la fraction d'éjection ne sont pas statistiquement différents entre les groupes placebo et sham. En revanche, le paramètre ESPVR diminue de 40% dans le groupe placebo par rapport au groupe sham.

4.5 L'amélioration de la fonction systolique

Pendant longtemps la dysfonction myocardique septique a été ignorée car les méthodes d'évaluation de la fonction cardiaque étaient surtout une évaluation des pressions. Or, la dysfonction cardiaque septique est caractérisée par sa survenue aiguë, sa réversibilité mais aussi par le fait que les pressions restent basses. Vieillard-Baron dans une revue publiée en 2011 l'explique par l'association d'une dysfonction cardiaque droite et de trouble de la compliance ventriculaire gauche, en plus de la dysfonction systolique gauche.⁴²

Dans notre étude, chez les animaux traités par esmolol, le débit cardiaque et la fraction d'éjection sont diminués mais l'inotropisme est lui augmenté comme en témoigne l'augmentation de 40% du paramètre ESPVR.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est réduite chez les animaux traités. En revanche, le volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG) est augmenté. Il en résulte que le volume d'éjection systolique (VES) est augmenté chez les animaux traités, comparativement aux animaux placebos.

La baisse du débit cardiaque n'est donc pas due à une moindre capacité contractile mais à un ralentissement de la fréquence cardiaque et à l'augmentation de la postcharge (augmentation de l'élastance artérielle, reflet des résistances vasculaires systémiques).

$$DC = FC \times VES = FC \times FEVG \times VTDVG$$

DC : débit cardiaque, FC : fréquence cardiaque,
VES : volume d'éjection systolique, VTDVG : volume télé diastolique du
ventricule gauche

Une étude échocardiographique a mis en évidence que l'administration de métoprolol ($\beta 1$ bloquant) restaurait de la contraction cardiaque et le volume d'éjection systolique de rats septiques par CLP.⁴³ Les taux de cytokines pro et anti inflammatoires étaient diminués par l'administration du traitement $\beta 1$ bloquant.

Une autre étude a évalué la fonction systolique indépendamment des conditions de charge la méthode du cœur isolé perfusé en mode dit « cœur travaillant ». Elle a mis en évidence une amélioration de la contraction avec augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique par l'administration d'esmolol. Dans cette étude de rats septiques (CLP), l'efficacité myocardique définie par le ratio du travail myocardique par la consommation myocardique en oxygène était augmentée par l'administration d'esmolol³². Cela s'explique par une amélioration de l'utilisation de l'oxygène par le myocarde.

Une augmentation de la densité de $\beta 1$ récepteurs a été observée dans le tissu myocardique des rats traités par esmolol suggérant que l'esmolol inhiberait la « down régulation » des récepteurs $\beta 1$ par les catécholamines. (Figure 10).

Un autre élément qui pourrait expliquer cette amélioration de la fonction cardiaque serait la réduction de l'apoptose cardiomyocytaire induite par les catécholamines. Cet effet a été observé chez l'homme en post-opératoire par l'administration d'atenolol ($\beta 1$ bloquant)²⁵.

Les $\beta 1$ bloquants améliorent l'inotropisme, indépendant des conditions de charge. Les hypothèses qui l'expliquent sont une amélioration de l'utilisation de l'oxygène, une re-sensibilisation aux catécholamines par diminution de la down régulation et une réduction de l'apoptose cardiomyocytaire.

4.6 L'amélioration de la fonction diastolique

La fonction myocardique diastolique est elle aussi améliorée. Les paramètres de fonction diastolique sont améliorés (Tau, EDPVR, dP/dTmin) (figure 19, 20 et 21). L'amélioration de la diastole est également suggérée par l'augmentation du remplissage ventriculaire : le volume télé diastolique est plus grand chez les animaux traités 299 μ l (199-331) versus 139 μ l (110-206) chez les animaux du groupe placebo ($p < 0,0001$) (figure 17). L'effet bradycardisant a probablement compensé l'effet lusitrope négatif des β bloquants, la diastole étant très dépendante de la fréquence cardiaque.

4.7 La diminution de l'inflammation

La diminution de cytokine pro inflammatoire qu'est IL1 β chez les animaux traités 0,10ng/ml (0,07-0,16) versus 0,22ng/ml (0,13-0,33) chez les animaux placébos ($p=0,03$) dans notre étude est également suggéré dans l'étude de Montmolin. Où l'administration d'esmolol à des souris septiques réduisait la production des gènes des cytokines pro inflammatoires mais également des gènes intervenant dans la diapédèse leucocytaire. Dans cette étude par puce à ARN, IL 10 était également sous exprimé comme dans notre étude même si cette tendance n'est pas statistiquement significative (étude non publiée).

Une autre étude in vitro de cardiomyocytes murins mis en contact avec des cytokines a cherché le mécanisme de la dysfonction contractile induite par IL 1 β et TNF α . Une diminution de la réponse contractile à l'isopoterénol (agoniste β adrénergique) a été mise en évidence sans modification de la densité de ces récepteurs ni leur affinité pour leur ligand. Cela s'explique par une diminution de la concentration intracytoplasmique en AMPc qui est médiateur de la réponse contractile induite par les récepteurs β adrénergiques.⁴⁴ (figure 6)

Kumar et al. ont étudié la capacité contractile et la production d'influx électriques de cardiomyocytes de rats mises en contact avec des cytokines humaines. Le TNF α et l'IL1 β induisent une diminution de la vitesse de l'influx et un moindre raccourcissement des fibres myocardiques. Le retrait de ces cytokines par immunoabsorbance, a permis un retour à l'état contractile initial.⁴⁵

Une autre étude évaluant l'impact des cytokines sur des cardiomyocytes humains prélevés au décours d'une chirurgie, met en évidence que la diminution de l'inotropisme cardiaque induite par IL1 β , seule et en synergie avec le TNF α , est due à une modification de la transduction du signal des récepteurs β adrénergiques transmembranaires. L'inhibition de la sphingosine ou de la voie du NO abolit cet effet suggérant leur implication⁴⁶.

Une étude chez 65 patients en sepsis sévère non immunodéprimés, a également mis en évidence une élévation des cytokines à la fois pro et anti inflammatoire. Le taux

d'IL10 était corrélé à la mortalité et sa persistance était le meilleur facteur pronostique⁴⁷.

Différentes études animales et humaines ont relatés l'augmentation des cytokines IL1 β et IL10 au cours du sepsis et leur implication dans la dysfonction cardiaque, ce qui nous amène à penser que la diminution des cytokines (IL1 β) dans notre modèle chez les animaux traités pourrait expliquer l'amélioration de l'inotropisme observée.

4.8 La diminution de la dette en oxygène

La dette en oxygène, définie par la différence entre les apports (transport + extraction) d'oxygène aux cellules et les besoins, est corrélée en per opératoire à la survenue de défaillances multiviscérales et de décès¹⁷

Une étude visant à augmenter l'apport d'oxygène aux cellules en augmentant le débit cardiaque de patients hospitalisés en réanimation par l'administration de dobutamine (β 1 agoniste) a mis en évidence une surmortalité dans le groupe traité (+20%)²⁴.

Une étude chez 43 souris septiques par CLP a mis en évidence la survenue d'un phénomène d'hibernation myocardique caractérisé par une moindre consommation d'oxygène. Ce phénomène est mis en parallèle avec celui observé au cours de l'ischémie et de l'hypoxie, mais au cours du sepsis, la diminution de consommation n'est pas associée à une diminution des apports.⁴⁸ Dans cette dernière situation, l'administration de β bloquant permet de « mettre au repos » le cœur et de diminuer ses besoins en oxygène.

L'altération de la consommation d'oxygène sans diminution des apports est secondaire à un phénomène appelé « hypoxie cytopathique » observé par certains tissus exposés au LPS ou à des cytokines comme IL1 β , TNF ou IFN γ . Ce phénomène est dû à une dégradation de la respiration cellulaire qui peut être due à une inhibition du cytochrome a, a3 par le NO ou l'inhibition d'au moins un des complexes de la respiration mitochondriale par le peroxy-nitrite. Cette hypoxie cytopathique est impliquée dans la physiopathologie de la défaillance multiviscérale du choc septique.

L'une des pistes expliquant l'effet positif des β bloquants sur la consommation d'oxygène au cours du sepsis est l'amélioration de la fonction mitochondriale et l'optimisation de la production énergétique.⁴⁹

Dans une étude chez six patients septiques, l'administration d'esmolol titré pour diminuer la fréquence cardiaque de 20%, diminuait le transport de l'oxygène par diminution du débit cardiaque mais la consommation d'oxygène restait la même par amélioration de l'extraction.³³

Une autre piste est de diminuer les besoins en oxygène pour rétablir un équilibre entre les besoins et les apports en oxygène.

La sédation, la curarisation, la ventilation mécanique et le refroidissement sont déjà utilisés en réanimation pour leurs capacités à diminuer le métabolisme. Les bêta bloquants sont utilisés pour cette propriété dans l'insuffisance cardiaque chronique et les ischémies coronaires.⁵⁰

Les β bloquants pourraient avoir un effet myocardique positif en réduisant la dette en oxygène de mauvais pronostic non pas en augmentant les apports, mais en réduisant les besoins et en rétablissant l'extraction par amélioration de la respiration cellulaire.

5. CONCLUSION

Les paramètres l'hémodynamique d'animaux en choc septique sont améliorés par l'administration précoce d'esmolol (β_1 bloquant) dans notre modèle de choc septique. ESPVR, reflétant l'inotropisme cardiaque indépendamment des conditions de charge, est amélioré par l'esmolol, avec un effet dose. Cette amélioration est due à un rééquilibrage de la balance inflammatoire avec diminution de l'augmentation du taux d'IL1 β . L'atténuation de la down régulation des récepteurs β adrénergiques et une moindre consommation de l'oxygène sont également probablement impliquées et nécessitent une étude spécifique.

6. REFERENCES

1. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med* 2006;32(6):799-807.
2. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885-91.
3. Angus DC. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *JAMA* 2011;306(23):2614-5.
4. Berk JL, Hagen JF, Beyer WH, Gerber MJ, Dochat GR. The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade. *Ann Surg* 1969;169(1):74-81.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
7. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(4):580-8.
8. Pinsky MR. Pathophysiology of sepsis and multiple organ failure: pro- versus anti-inflammatory aspects. *Contrib Nephrol* 2004;144:31-43.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138-50.
10. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009;13(5):230.
11. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35(6):1599-608.

12. Muller-Werdan U, Buerke M, Ebelt H, et al. Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol* 2006;11(3):226-36.
13. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328(20):1471-7.
14. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35(10):2408-16.
15. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985;76(4):1539-53.
16. Reithmann C, Hallström S, Pilz G, Kapsner T, Schlag G, Werdan K. Desensitization of rat cardiomyocyte adenylyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline-treated patients with septic shock. *Circ Shock* 1993;41(1):48-59.
17. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988;16(11):1117-20.
18. Meldrum DR. Beta-blockade during sepsis: inspired or insane? *Crit Care Med* 2005;33(10):2433-4.
19. Nevière R, Fauvel H, Chopin C, Formstecher P, Marchetti P. Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):218-25.
20. Annane D, Trabold F, Sharshar T, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):458-65.
21. Gibot S, Lévy B, Nevière R, Cariou A, Lesur O. [Myocardial dysfunction and septic shock]. *Med Sci (Paris)* 2004;20(12):1115-8.

22. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100(4):483-90.
23. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(3):526-35.
24. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest* 1993;103(3):886-95.
25. Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR. Modulation of beta-adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *Br J Anaesth* 2002;88(1):101-23.
26. Ramer-Quinn DS, Baker RA, Sanders VM. Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor: a mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production. *J Immunol* 1997;159(10):4857-67.
27. Muthu K, Deng J, Romano F, et al. Thermal injury and sepsis modulates beta-adrenergic receptors and cAMP responses in monocyte-committed bone marrow cells. *J Neuroimmunol* 2005;165(1-2):129-38.
28. Schmitz D, Wilsenack K, Lendemanns S, Schedlowski M, Oberbeck R. beta-Adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 2007;72(2):286-94.
29. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990;4(11):2881-9.
30. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock:

association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. Crit Care Med 1993;21(1):31-9.

31. Kumar A, Schupp E, Bunnell E, Ali A, Milcarek B, Parrillo JE. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care 2008;12(2):R35.

32. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. Crit Care Med 2005;33(10):2294-301.

33. Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. Surgery 2006;139(5):686-94.

34. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. Shock 2008;30(4):417-21.

35. Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, Ward PA. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. Nat Protocols 2008;4(1):31-6.

36. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. Circ Res 1973;32(3):314-22.

37. Balik M, Rulisek J, Leden P, et al. Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. Wiener klinische Wochenschrift [Internet] 2012 [cité 2012 août 29];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815003>

38. Aboab J, Sebille V, Jourdain M, et al. Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. Intensive Care Med 2011;37(8):1344-51.

39. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330(24):1717-22.
40. Macchia A, Romero M, Comignani PD, et al. Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Critical care medicine* [Internet] 2012 [cité 2012 juill 31];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824934>
41. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 1991;74(1):172-83.
42. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):6.
43. Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al. Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of β 1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats*. *Critical Care Medicine* 2010;38(2):388-94.
44. Gulick T, Chung MK, Pieper SJ, Lange LG, Schreiner GF. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(17):6753-7.
45. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996;183(3):949-58.
46. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999;27(7):1309-18.
47. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181(1):176-80.

48. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 2005;33(12):2752-6.
49. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6(6):491-9.
50. Stephens J, Hayward R, Ead H, Adams L, Hamer J, Spurrell R. Effects of selective and non-selective beta-adrenergic blockade on coronary dynamics in man assessed by rapid atrial pacing. *Br Heart J* 1978;40(8):856-63.

VU

NANCY, le **4 septembre 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **4 septembre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur B.LEVY

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 4071

NANCY, le 07/09/2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION : Le choc septique est une pathologie fréquente et grave secondaire à un orage inflammatoire. L'esmolol Les $\beta 1$ bloquants joueraient un rôle clé dans la régulation de la balance inflammatoire et diminueraient dysfonction cardiaque septique.

MATHERIEL ET METHODE : Nous avons induit des chocs septiques par péritonite chez des rats Wistar. A 4 heures, de l'esmolol ($\beta 1$ bloquant de courte durée d'action) ou un placebo (sérum physiologique) est administré. Après 18h à 24h d'évolution les paramètres hémodynamiques sont recueillis grâce à un cathéter de conductance introduit dans le ventricule gauche. Ce dispositif permet de recueillir des paramètres de fonction systolo-diastolique indépendants des conditions de charges.

RESULTATS : Les rats traités par esmolol ont une fréquence cardiaque diminuée de 17% (simple dose) et 22% (double dose) par rapport aux rats contrôles ($p < 0,0001$). La lactatémie et la pression artérielle moyenne ne sont pas statistiquement différentes.

Le paramètre ESPVR est une mesure de l'inotropisme indépendante des conditions de charge, est significativement améliorée avec un « effet dose » lorsque les rats reçoivent le traitement : +33% (simple dose) et +122% (double dose) versus rats placebos ($p = 0,003$).

Le paramètre indépendant des conditions de charges de fonction diastolique que sont EDPVR est significativement amélioré.

Le taux de cytokine pro inflammatoire IL1 β majoré diminue avec l'administration d'esmolol : 0,10ng/ml vs 0,22ng/ml chez les animaux placebos ($p = 0,03$)

CONCLUSION : Dans notre modèle, l'administration esmolol est bien toléré. Les paramètres hémodynamiques systolo-diastoliques étudié par cathéter de conductance intracardiaque sont améliorés par le traitement. Cet effet est dû à une rééquilibration de la balance inflammatoire par les $\beta 1$ bloquants.

TITRE EN ANGLAIS

Hemodynamic effect of esmolol ($\beta 1$ adrenergic blockade) infusion in septic shock. A rat model of peritonitis.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : Choc septique, sepsis, péritonite, rat, expérimental, cathéter de conductance, évaluation hémodynamique indépendante des conditions de charge, dysfonction myocardique septique, réanimation

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

