



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

**ANNÉE 2019 N°177**

# **Couplage ventriculo-artériel chez le patient cirrhotique décompensé**

## **THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le  
**27 Septembre 2019**

En vue d'obtenir le titre de  
Docteur en Médecine

Par  
**Hadrien PAMBET**  
Né le **12/04/1991** à **Annecy (74)**

**Sous la direction du Docteur Paul COSTILLE**

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination Des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE
<b>Secteur Santé :</b>	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
<b>Secteur Sciences et Technologie :</b>	
Directeur de l'UFR Sciences et Technologies	M. Fabien DE MARCHI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yanick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPé)	Pr Alain MOUGNIOTTE

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophthalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophtalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers  
Seconde Classe**

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

## Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

## Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

## Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOULLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers  
Première classe**

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers  
Seconde classe**

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie Clinique Pharmacovigilance
ROLLAND	Benjamin	Psychiatrie d'adultes
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

**Maître de Conférences**

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALON	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

# Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

*« On ne vit réellement que quand on jouit de la bienveillance des autres »*

Johann Wolfgang Goethe (1833)

## Remerciements

**À Monsieur le Professeur Frédéric AUBRUN**, je vous remercie d'avoir accepté d'être le Président du jury de ma thèse. C'est avec un très grand plaisir et une grande motivation que je rejoins en Novembre prochain le département que vous dirigez. L'attention, le respect et l'honnêteté que vous avez envers vos équipes sont pour moi des exemples à suivre. Votre service est l'illustration de la richesse qu'apporte notre spécialité : la synergie entre l'anesthésie et la réanimation. Vous en êtes le principal artisan et je vous en remercie.

**À Monsieur le Professeur Bernard ALLAOUCHICHE**, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté d'apporter votre expertise à la critique de ce travail. Bien que ce sujet soit peut-être éloigné de votre pratique quotidienne je vous remercie de nous faire partager votre riche expérience en termes de recherche clinique.

**À Madame le Professeur Anne-Claire LUKASZEWICZ**, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai pu partager, avec notamment Enzo et Lucas, tes débuts aux HCL au cours de mon premier stage à Lyon en Réa Neuro et cela a créé entre nous un lien particulier. Ça a été un super semestre, et j'ai pu y découvrir ta façon de travailler et d'enseigner et cela m'a beaucoup marqué. J'apprécie particulièrement tes remarques toujours réfléchies et pleines d'enseignements pour nous. Je suis admiratif de ta bienveillance et ton écoute et je te remercie sincèrement pour cela.

**Au Docteur Paul COSTILLE**, je te dois beaucoup, tu as été le directeur de thèse parfait. Tu m'as grandement aidé au cours de la réalisation de ce travail, toujours disponible, toujours réactif. Je peux dire que tu m'as appris à rédiger, à être rigoureux dans la rédaction, et ça n'a pas été facile ! Je te remercie pour ton soutien ta gentillesse à tout épreuve et pour tout le temps passé à relire et relire encore ce petit manuscrit. J'ai passé à tes côtés un semestre charnière pour moi en réa à la Croix-Rousse, j'ai vraiment apprécié travailler avec toi, j'y ai beaucoup appris : à travailler efficacement, à bien manger et bien boire le vendredi aussi ! Je te remercie

pour tout cela et j'espère que l'on sera amené à travailler ensemble rapidement. Car travailler avec des gens brillants et simple comme toi c'est un plaisir.

**Au Docteur Mathieu GAZON**, un grand merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Tu nous apportes ta grande expertise sur le sujet, sur l'échographie et sur l'hémodynamique en général. Merci également pour ta précieuse aide et tes conseils lors de la réalisation de ce projet. Tu as fait partie de l'équipe de mon semestre à le Croix-Rousse en réa. Un semestre haut en couleurs avec une équipe en or. C'était un plaisir de se lever le matin pour aller bosser, parce que je savais qu'on allait se marrer. J'ai beaucoup appris grâce à toi. Tu nous apprends comment fournir un travail de qualité dans la bonne humeur et tout en restant simple et humble. Je trouve cela essentiel et c'est pour cela que je suis ravi de travailler à tes côtés en Novembre. Merci pour tout cela.

**À tous les médecins et à toutes les équipes paramédicales que j'ai rencontrés au cours de mes stages,**

**L'équipe de Montélimar**, mon premier semestre, le plus inoubliable de tous. On a tout appris là-bas. Et on y a découvert des personnes extra à commencer par Olivier MILLET, et toute son équipe. J'ai plein de souvenirs avec vous, entre le cube et le cocoon, merci pour tout.

**L'équipe de la Réa Neuro**, premier stage au CHU. On y a pris les meilleurs petits dej avec nos Kellogg's après la relève. Frédéric, Anne, Thomas, Romain, Carole, Florent, Claudio, et toute l'équipe. Merci pour ce super semestre.

**L'équipe de la Réa de Lyon Sud**, ça a été un semestre qui l'a énormément appris, merci pour tout.

**L'équipe de Villefranche**, tous les médecins, toute l'équipe des IADEs et IBODEs, les meilleures ! Merci pour votre accueil.

**L'équipe de la Croix-Rousse**, Paul et Mathieu bien sûr, Laurent, Pierre G et Pierre J, Camille, Marion, Jérôme, Aurélie, Diego, et tous les autres. Mais aussi Marie-Cécile, Kevin et toute l'équipe infirmière.

**L'équipe du B16**, qui a supporté un éclopé. Merci Mathias, Pipo, Rémi, Isa, Laurent, Nico, Anaïs, Clément, Sabine, et tous les autres pour ce semestre. J'y ai appris comment travailler avec des gens brillants sans oublier de toujours rigoler.

**L'équipe de la Sauvegarde**, j'ai passé avec vous un semestre extraordinaire. Etienne, un grand merci à toi pour tout ce que tu m'as apporté et appris, pour ta compétence, ta bonne humeur et pour ta bienveillance en toute circonstance. C'est une qualité rare que j'apprécie particulièrement. Merci à Jean-Pierre pour tes anecdotes hilarantes que je n'oublierai pas. Merci à chacun l'équipe pour votre générosité, ça a été un réel plaisir de travailler dans de telles conditions.

## **À ma Famille,**

**À mes parents** en premier bien sûr ! À qui je dois tout c'est une évidence. Merci d'abord à tous les deux pour votre soutien, depuis le début et pendant toutes ces années. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté : pour votre éducation, vos conseils, vous m'avez transmis le goût du travail. Merci aussi pour le modèle que vous représentez pour moi. Toujours unis, toujours tournés vers les autres, toujours à prendre soins de nous. Vous avez tous les deux construit une famille exceptionnelle, à votre image.

Merci Maman aussi pour tous tes petits plats que tu me préparais en P1 (et encore aujourd'hui parfois !), pour les trajets Annecy-Lyon que tu faisais le dimanche, pour toutes tes petites attentions et ton dévouement sans faille.

Merci Papa pour ton soutien depuis New-York ou Singapour, tu as toujours été derrière moi. Merci pour ton positivisme qui rend tout plus facile.

**À mon Mat**, le leader de la fratrie, qui nous montre depuis le début le chemin à suivre. Tellement de moments partagés ensemble, tellement de souvenirs... Je suis très fier de ton parcours et de ce que tu construis jour après jour en toute sérénité. De Strasbourg à Boston, de Sciences-Po à l'ESSEC, qui dit mieux ? Un modèle de réussite personnelle, professionnelle, et une machine de sport. 170 km de course, 10 000 m de dénivelé, en toute humilité, normal ! Quand je pense que tout le monde nous prenait pour des jumeaux ahah ! Tu m'impressionnes et je te souhaite tout le bonheur du monde pour tout ce qui reste à venir.

**À mon Benja**, le petit dernier, le petit chouchou ! J'ai l'impression qu'il a bien grandi. Je garde tellement de souvenirs avec toi aussi. Il est loin le temps de la petite crevette qui jouait à la Gameboy ! La petite crevette a fini par aller à HEC et devenir un business man voyageant à travers le globe. Il ne te reste plus qu'à courir 170 bornes du coup !! Je suis très fier de ta réussite, de ton humilité, de ta joie de vivre. J'espère partager encore plein de moments de bonheur avec toi.

**À leurs valeurs ajoutées**, Anne-Claire et Lina, qui les supportent et les inspirent. J'ai adoré tous ces moments déjà partagés avec vous, en attendant tous ceux à venir !

**À mes grands-parents,**

**Ma mamie**, partie bien trop tôt et à qui je dédie ce travail. Tu as inspiré ma vocation et je pense bien à toi aujourd'hui. J'espère que tu aurais été fière de moi, moi je suis fier de tout ce que tu m'as apporté, heureux de tout ce que j'ai partagé avec toi. Je pense à toi très fort.

**Mon Dady**, je suis très heureux que tu sois venu ici aujourd'hui pour partager ce moment avec moi, malgré la distance. Je me remémore tous ces moments passés avec toi à la ferme, à Sillé, à jouer au foot avec toi, à regarder la coupe du monde 98 ! Tant de moments de bonheur que j'espère encore nombreux.

**Ma Mutty**, merci pour tous ces souvenirs d'enfance heureuse que j'ai avec toi et grâce à toi. Ces vacances à Ispe (notre paradis !), ces délicieux couscous, tous ces moments en famille. Je t'embrasse fort.

**Mon Paly**, je suis très heureux que tu aies pu venir aujourd'hui pour partager ce moment avec moi. Je repense à tous ces moments partagés avec toi, tous ces moments de complicité. La pêche et les belles perches que l'on grillait au barbecue, les sorties de ski nautiques à 7 heures du matin, les vacances inoubliables passées avec toi. Tu peux être très fier de la famille que tu as construite avec Mutty, de tous ces moments partagés en famille grâce à vous. Je les espère encore nombreux. Je t'embrasse affectueusement.

**À mes cousines, à mes cousins, mes oncles et tantes,**

**La famille BOULAY**, Stéphanie, Oliver, Martin, Eloi, Émeline, Augustin. Vous formez une super belle équipe, pleine de vie, de projets. Vous êtes pour moi un modèle dans tout ce que vous réalisez. Vos années passées en Pologne, votre magnifique maison construite de vos mains. C'est un bonheur de passer du temps avec vous. Mes quatre cousins qui grandissent et s'épanouissent en suivant chacun leur voie. Que j'ai vu bébé et qui maintenant m'apprennent à parler anglais. J'ai hâte de partager avec vous tous les super moments que la vie vous réserve, et ils seront nombreux j'en suis sûr.

**La famille LEGUY**, les nantais de l'équipe. Flo et Jean-Marie je suis très heureux que vous ayez traversé la France pour partager ce moment avec moi. J'ai toujours eu une relation privilégiée avec mon parrain, même si tes goûts en termes de club de football laissent à désirer ahah ! Je suis donc très heureux de partager ce moment avec tous les deux. Et également avec Marie, Théo et Margot, qui grandissent et s'épanouissent dans la vie chacun de leur côté. Et Marie tu vois finalement une thèse ce n'est pas compliqué hein, donc rendez-vous à la tienne !

**La famille BERNICHON**, Martine et mes trois cousines adorées. Notre famille déclinée au féminin, avec qui nous avons partagé tant d'étapes de nos vies. Merci pour toutes ces vacances passées ensemble, tous ces moments de complicité. Émilie, qui partage avec moi les joies et les difficultés de ces études, qui m'a soutenu pour le concours de l'internat, qui m'a toujours encouragé. Blandin(e), les numéros deux sont toujours les meilleurs n'est-ce-pas ? J'adore ta joie de vivre et ton franc parler, ne les change pas. Et ma Flo, la maîtresse que tout le monde aurait rêvé d'avoir et qui forme avec Ben un magnifique couple dans le 42 (mais allez l'OL quand même hein) !

**La famille JURATIC**, Sylvie ma chère marraine, Laurent notre druide à nous, Carlos, José et Lucie, nos grands cousins qui nous apprenaient la vie à Ispe. Je vous souhaite plein de réussite entre Chambéry, le Canada, la Colombie, bref aux quatre coins du globe !

**La famille CHASTIN**, les catalans de l'équipe, toujours au rendez-vous malgré la distance. En camion ou en 4L, toujours là pour mettre l'ambiance. Je suis très heureux de voir avoir près de nous. Merci pour tous ces messages de soutien que vous m'avez envoyé à chaque échéance de ce long parcours, cela m'a beaucoup aidé.

**La famille PAMBET Thomas,**

Thomas tout d'abord qui a eu un rôle central dans mon orientation dans les études et dans mon choix de spécialité bien sûr. Je me souviens de mon stage de troisième avec toi au Puy, tu m'avais dit en souriant « tu vas voir, l'anesthésie c'est la noblesse de la médecine ». Pas manqué ! Je te dois donc d'énormes remerciements pour l'amour du métier que tu as su me transmettre à moi et aux autres cousins, à Chantal aussi bien sûr pour son soutien dans tout ce parcours.

Je repense à tous ces vacances passées avec vous mes cousins, Max, Math et Tuteur. On en a partagé des moments de fous ensemble. La Corse, Rocbaron, le ski, Ispe, l'Euro 2000, toutes les réunions de famille. Max, la future Palme d'Or de la famille, je te souhaite toute la réussite possible dans ce métier qui te va si bien, je suis très fier de l'homme que tu es devenu et de tous les moments que l'on a passés ensemble. Math, l'atout charme de la famille, tu formes avec Shaam (Icham ? ahah) le couple de l'année, toujours avec le sourire, bravo pour votre réussite votre joie de vivre. Et mon Arthur, le petit chouchou de la famille a trouvé sa voie ! Bravo à toi je suis très fier de toi.

**La famille PAMBET Christophe**, Christophe, Odile, et mes cousines (« ... nan mais en fait ce sont les filles du cousin de mon père donc en théorie c'est vrai qu'on devrait dire... Blablabla »). Bref mes cousines que j'aime tant, à qui je donne encore régulièrement des cours de ski (qu'est-ce que tu veux, elles en ont encore besoin...). Merci pour tous ces moments ensemble. Je repense à tous ce qu'on a partagé avec vous, que des trop bons souvenirs. Toutes ces vacances avec vous, qu'il faut absolument continuer à organiser. Merci pour tout cela. Cilou qui aurait voulu être une artiste, avec un bureau en haut d'une tour. Loul, qui nous fait découvrir la gamme volvic et les pieds de porc à Clermont (je crois que je l'ai encore un peu sur le bide !). Marine, ma Marine, qui m'a gentiment attendu pour m'accompagner sur ces longues études. Ce qui lui a permis de nous faire découvrir le meilleur joueur de rugby de toute la baie d'Ispe : Erwan ! Un coup de foudre pour nous aussi. Et Juju, que l'on a réussi à faire venir à Annecy (en attendant les autres). Une boule d'énergie qui gravit tous les sommets à cent à l'heure.

**La famille CHAPDELAIN**E, Alain, Flo, Léna et Briec. Merci beaucoup de me soutenir dans cette étape marquante. Je suis très heureux de vous avoir parmi nous. Vivement les prochaines vacances que l'on fera ensemble, pour que tu améliores mon swing Alain.

**La famille MASSOT**, Jean-Louis, Agnès, Charlotte et Victor, que j'embrasse en attendant les prochaines courses de chars à voile à Saint Brevin.

**À mes filleuls**, mes chouchous, Augustin et Henri. Les deux beaux gosses de l'assemblée.

## **À mes amis,**

**Pierrot**, on se connaît depuis les tout premiers jours. Chacun a suivi sa voie et 28 ans plus tard on est toujours ensemble tous les deux. Autant dire que des souvenirs ensemble on en a à la pelle, et je suis très heureux de me dire qu'on va encore en écrire un paquet, avec Chloé !  
Merci pour votre soutien à tous les deux.

**Etienne**, la star planches aux pieds. Le kite, le ski, Saint Nicolas de Véroce, les back-flips en ski. Je repense à nos années collège et je me dis que finalement rien n'a changé, on en est toujours au même constat : le ski sur la neige ou le lac, tous ces moments partagés à Annecy, il n'y a que ça de vrai ! Merci pour tout.

**La team Cagette**, mes potos du lycée, et leurs valeurs ajoutées. Toto, Alex, Flo, Hélène, Chachou, Nico, Audrey, Karo, Iris. J'adore tous ces WE passés ensemble, c'est toujours énormissime. Je suis hyper content de partager ce moment avec vous. Mon Toto merci pour ces sessions kite. Alex jamais le dernier à faire la fête. Flo et Hélène, merci pour ces fous rires garantis à chaque fois que l'on se voit. Karo, Chachou Audrey, Nico que de bons moments passés ensemble avec ces WE à Annecy ou dans la drome. Merci à tous pour votre soutien.

## **Les copains de l'internat,**

**Mon Lu et Mon Zo**, sans aucun doute mes meilleures rencontres de l'internat. Un appart miteux au cube et 5 ans plus tard, déguisés en pingouins pour présenter nos thèses. Il s'en est passé des choses entre temps. J'aurais beaucoup de choses à dire...Vous êtes des potes comme on en n'a pas beaucoup dans la vie. J'espère juste que vous n'allez pas partir trop longtemps à l'autre bout de la Terre. Pas sûr qu'il y ait un Cocoon ni à Tahiti, ni à Auckland. Donc revenez vite j'ai encore plein d'idées pour nous !

Adri, mon Rouge, le quatrième lascar, une personnalité incroyable, toujours le sourire, toujours la tchatte ! Reste un peu à Lyon avant d'avoir des envies d'ailleurs comme les deux autres asticots.

A vos valeurs ajoutées les gars, Tchouk, Marie, parce qu'elles ont du mérite de supporter des énervés pareils. Sans oublier Kilian bien sûr, hein Lu'... !

Pierre, le meilleur au Blind test ! Ahah...Tu dors ?

Franki, mon randonneur préféré, merci pour tout et surtout ton humour...normand (je crois que tu as mis le curseur à fond) !

Gus, le premier à nous montrer le chemin à suivre, le padre de la promo ! Dans un mois j'achète mon break promis.

A tous mes co-internes, un très très bon cru :

Du B16 : Tessa, Louis

De la Croix-Rousse (vive les after au parc de la Tête d'Or) : Amélie, Antoine, Enrique.

De la pédiat (spécialistes désormais de la cuisson à l'étouffée) : Flo, Alban, Carole, Axelle, Sabrina, Nico, Aurélien, Faustine, Gilles, Crispin, James, Etienne

De Lyon sud (bon bah la chirurgie s'est bien passée, on l'a rempli de 18 litres): Thibault L, Thomas, Chloé, JB, Maxime

De Valence : la plus belle colonie de vacances de Lyon !

**Les copains de l'externat**, merci pour tous ces moments, ces voyages et tous ceux à venir. A commencer par le trio avec Simon et Théo. Onze ans déjà et l'on se soutient jusqu'au bout. On aurait aimé t'emmener à la Croix-Rousse avec nous Simon, le seul faux pas de ton parcours ! Merci à tous les deux, il n'y a rien de mieux que de partager tout cela avec des potes comme vous.

Marion et Aude, merci de supporter ces deux-là au quotidien (pas facile !), pour votre douceur et votre sérénité !

Marc et Pauline, les deux québécois de l'équipe. J'espère que vous n'oublierez pas de revenir, sinon nous on revient l'hiver prochain !

Marine, qui est alpiniste avant d'être pédiatre. N'hésite pas à me donner un peu de ton énergie sans limite.

Augustin, issu d'un très beau cru toi aussi, merci pour tous ces moments partagés ensemble (si tu vois ce que je veux dire...). Camille je compte sur toi pour prendre soin de cette boule d'énergie !

Béa, la liberté incarnée, qui peut en un clin d'œil aller de Chambéry à l'Ecosse. Facile quand on a tout dans sa voiture ahah !

Clothilde et Mathieu, merci à tous les deux pour votre joie de vivre. Vivement Juillet prochain, je me suis permis d'inviter Bobi.

Arnaud et Odile, qui vivent maintenant une vie de famille nombreuse en Alsace. Vous nous manquez, j'ai l'impression que la choucroute a gagné... Mais n'oublie pas de passer ta thèse ! Nico, tu as fait quelques infidélités à la tartiflette ces dernières années, même si les welshs c'est bon, j'espère que vous arriverez à vous réconcilier tous les deux !

Didier, Alex, Axelle, Jérem, Merci pour votre soutien pendant ces années.

**À Jean-Marie**, le seul chirurgien de Lyon qui aurait pu me faire choisir chirurgie ortho, tellement ces années passées avec toi m'ont passionné. J'ai adoré être un mini chirurgien à tes côtés. Merci à toi et à Christel, et vivement cet hiver que je te challenge avec mon nouveau genou.

**À Adam**, notre kiné préféré à Enzo et moi. Pour tout le temps que tu passes à soigner nos genoux d'éclopés.

**À Johnny**, merci pour ton accueil à Manchester et cette colocation extra avec toi à Lyon. Je te remmène au ski cet hiver c'est promis.

**À ma Caro**, mon soleil, mon plus beau cadeau.

Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien, surtout ces derniers mois. Je suis le plus heureux de t'avoir à mes côtés, d'avoir déjà pu partager avec toi tellement de moments extraordinaires, sans compter tous ceux à venir.

<b>1. Abréviations.....</b>	<b>23</b>
<b>2. Introduction .....</b>	<b>25</b>
<b>A. Contexte.....</b>	<b>25</b>
<b>B. Profil hémodynamique du patient cirrhotique stable.....</b>	<b>26</b>
i. Hypertension portale .....	27
ii. Profil hyperdynamique.....	29
1. Vasodilatation artérielle systémique.....	29
a. Shunts porto systémiques .....	29
b. Agents vasodilatateurs et shear stress .....	30
c. Inflammation .....	31
2. Dysfonction autonome.....	34
3. Hypovolémie relative.....	34
iii. Cardiomyopathie cirrhotique.....	35
1. Définition.....	35
2. Dysfonction systolique .....	38
3. Dysfonction diastolique .....	40
4. Anomalies électro-physiologiques et incompétence chronotrope .....	42
5. Biomarqueurs .....	43
<b>C. Cirrhose décompensée et cardiomyopathie liée au sepsis.....</b>	<b>44</b>
i. Décompensation de cirrhose et sepsis.....	44
1. Diagnostic .....	44
2. Épidémiologie .....	46
3. Physiopathologie .....	46
a. Translocation bactérienne .....	47
b. Statut inflammatoire spécifique .....	47
4. Profil hémodynamique .....	48
ii. Cardiomyopathie et sepsis .....	49
1. Physiopathologie .....	49
a. Théorie ischémique .....	50
b. Endotoxine bactérienne.....	50
c. Facteur dépresseur myocardique circulant .....	50
d. Autres hypothèses .....	50
2. Prévalence .....	51
3. Outils diagnostiques. ....	51
a. Pression veineuse centrale .....	52
b. Cathétérisme artériel pulmonaire .....	52

c.	Scintigraphie ventriculaire .....	53
d.	Marqueurs biologiques .....	53
e.	Thermodilution trans-pulmonaire .....	54
f.	Échographie cardiaque .....	54
<b>D.</b>	<b>Modèles hémodynamiques.....</b>	<b>56</b>
i.	Modèle hémodynamique : Guyton Starling .....	56
ii.	Modèle du couplage ventriculo artériel : .....	59
1.	Définition .....	59
a.	Courbes Pression-Volume.....	59
`	.....	60
b.	Élastance artérielle .....	60
c.	Élastance ventriculaire gauche .....	65
d.	Couplage ventriculo artériel .....	67
2.	Méthodes de mesures .....	68
a.	Méthode de référence.....	68
b.	Méthode single-beat invasive selon Takeuchi .....	69
c.	Méthode single beat non invasive selon Chen .....	71
3.	Travail myocardique .....	73
<b>E.</b>	<b>État des lieux des connaissances du couplage ventriculo artériel .....</b>	<b>77</b>
i.	État des lieux dans la population générale.....	78
1.	Sujet sain .....	78
2.	Sujet hypertendu chronique.....	78
3.	Sujet présentant une cardiopathie chronique.....	78
4.	Sujet cirrhotique .....	79
ii.	État des lieux en réanimation.....	80
<b>F.</b>	<b>Rationnel de l'étude .....</b>	<b>82</b>
i.	Recommandations de prise en charge hémodynamique des décompensations aiguës de cirrhose et du syndrome hépatorénal .....	82
ii.	Intérêts d'un monitoring individualisé .....	83
iii.	Objectifs de l'étude .....	84
<b>3.</b>	<b>Matériel et methodes.....</b>	<b>85</b>
<b>A.</b>	<b>Type d'étude .....</b>	<b>85</b>
<b>B.</b>	<b>Description de la population.....</b>	<b>85</b>
i.	Critères d'inclusion.....	85
ii.	Critères de non inclusion.....	86

C.	Critères de jugements principaux et secondaires .....	86
D.	Procédure .....	87
E.	Recueil des informations .....	88
F.	Calcul des paramètres.....	88
G.	Analyse statistique .....	90
H.	Autorisations .....	90
<b>4.</b>	<b>Resultats .....</b>	<b>92</b>
A.	Population.....	92
B.	Critère de jugement principal .....	94
C.	Critères secondaires .....	95
<b>5.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>99</b>
A.	Validité extrinsèque.....	99
i.	Résultat principal.....	99
ii.	Résultats secondaires.....	100
B.	Validité intrinsèque .....	101
i.	Analyse sur données .....	101
ii.	Biais de mesure .....	103
1.	Variabilité inter opérateur.....	103
2.	Performance de la mesure single beat selon Chen .....	103
3.	Gradient aorto-radial.....	103
C.	Les perspectives de travail : PROVACCI .....	104
<b>6.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>107</b>
<b>7.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>108</b>
A.	ClinicalTrial.....	108
B.	Comité d'éthique.....	114

## 1. ABRÉVIATIONS

ACLF : *acute on chronic liver failure*

AFHGE : association française d'hépatogastro-entérologie

ANP : *atrial natriuretic peptide*

APV : aire pression-volume

ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

BNP : *brain natriuretic peptide*

CAIDS : *cirrhosis associated immune dysregulation syndrom*

CC : cardiomyopathie cirrhotique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CO : monoxyde de carbone

CRGP : *calcitonine-related gene peptide*

CVA : couplage ventriculo-artériel

DA : décompensation aiguë

DC : débit cardiaque

DTDVG : diamètre télé-diastolique du ventricule gauche

DTSVG : diamètre télé-systolique du ventricule gauche

Ea : élastance artérielle

ECG : électrocardiogramme

EER : épuration extra-rénale

Ees : élastance ventriculaire

$E_{nd(avg)}$  : élastance ventriculaire gauche normalisée moyennée au début de l'éjection

$E_{nd(est)}$  : élastance ventriculaire gauche normalisée

EP : énergie potentielle

FC : fréquence cardiaque

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

GPCR : *guanine nucleotide-binding protein coupled receptor*

HAA : hépatite alcoolique aiguë

HTA : hyper-tension artérielle

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion  
IFC : index de fonction cardiaque  
IL-6 : interleukine 6  
IMC : indice de masse corporelle  
ITV : intégrale temps vitesse  
LPS: lipopolysaccharide  
MELD : *model for end-stage liver disease*  
MVO<sub>2</sub> : consommation myocardique en oxygène  
NASH : *non alcoholic steato hepatitis*  
NO : monoxyde d'azote  
PA : pression artérielle  
PAD : pression artérielle diastolique  
PAM : pression artérielle moyenne  
PAMPs : *pathogen-associated molecular patterns*  
PAS : pression artérielle systolique  
Pes : pression télé-systolique du ventricule gauche  
PRRs : *pattern recognition receptors*  
PTDVG : pression télé-diastolique du ventricule gauche  
P(t) : pression intra-ventriculaire gauche en fonction du cycle cardiaque  
RVS : résistance vasculaire systémique  
SHR : syndrome hépatorénal  
SOFA : *sepsis-related Organ Failure Assessment*  
SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone  
SW : *stroke work* = volume d'éjection systolique  
TDI : *tissue doppler imaging*  
VD : ventricule droit  
VEGF : *vascular endothelial growth factor*  
VES : volume d'éjection systolique  
VG : ventricule gauche  
VTD : volume télé-diastolique  
VTS : volume télé-systolique  
V(t) : volume intra-ventriculaire gauche en fonction du cycle cardiaque

## 2. INTRODUCTION

### A. Contexte

La prise en charge hémodynamique en réanimation des patients cirrhotiques décompensés implique d'appréhender les modifications cardio-circulatoires liées à la maladie hépatique décompensée. L'origine de ces décompensations aiguës est par ailleurs majoritairement d'origine septique. L'addition des retentissements hémodynamiques du sepsis au profil dit d'hypercinésie circulatoire du cirrhotique aboutit à une situation complexe qui nécessite une connaissance approfondie des éléments physiopathologiques mis en jeu et le recours à un monitoring hémodynamique adapté. L'évaluation hémodynamique alliant l'évaluation de la pompe cardiaque et de l'appareil vasculaire artériel aura pour objectif de diagnostiquer, guider la prise en charge, et de suivre l'efficacité des thérapeutiques. Elle se base sur des outils de monitoring invasif, mais aussi non invasif au premier rang desquels l'échographie cardiaque apparaît un élément de choix. Il répond aux contraintes d'accessibilité, de performance et de reproductibilité intra observateur. Sa courbe d'apprentissage est relativement rapide.

Nous présentons ici un travail sur le couplage ventriculo-artériel gauche (CVA) dans cette population, outil d'évaluation de l'interaction cardio-circulatoire, accessible de manière non invasive selon la méthode *single beat*. Notre objectif est de décrire le comportement de cet indice chez le patient cirrhotique décompensé, au cours de la prise en charge précoce en réanimation. Pour cela nous présenterons en premier lieu les spécificités hémodynamiques des patients cirrhotiques en situation de décompensation aiguë pour ensuite apporter des éléments explicatifs sur le CVA, son acquisition, et son intérêt en tant qu'outil d'évaluation hémodynamique.

## B. Profil hémodynamique du patient cirrhotique stable

La cirrhose représente le stade ultime du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies hépatiques (alcoolique, toxique, dysmétabolique, virale, secondaire à une maladie de surcharge, à une insuffisance ventriculaire droite etc...).

Elle est définie au plan anatomopathologique par un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par des lésions de fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération.

Il en résulte une insuffisance hépato cellulaire (IHC) et une hypertension portale (HTP) à l'origine de modifications hémodynamiques majeures [1]. Elles sont caractérisées premièrement par une atteinte circulatoire splanchnique et systémique qui se traduit par une vasodilatation artérielle systémique, et également par une atteinte myocardique dite cardiomyopathie du cirrhotique (CC). L'ensemble définit alors l'état dit hyperdynamique ou hyperkinétique, caractéristique du patient cirrhotique, encore appelée hypercinésie circulatoire.

Dès les années 1950, Kowalsky et Abelman ont été les premiers à décrire la circulation hyperdynamique constatée chez les patients cirrhotiques porteurs d'une hépatopathie alcoolique avancée associant un débit cardiaque et une fréquence cardiaque augmentés, des résistances vasculaires systémiques abaissées et une pression artérielle normale ou basse [2]. Les nombreuses études publiées alors, attribuaient de façon erronée ces résultats à une toxicité directe de l'alcool [3]. Depuis il a été clairement démontré que ce profil est présent dans toutes les étiologies de cirrhose [4].

La prise en charge en réanimation des patients présentant une cirrhose requiert donc la connaissance des spécificités de ces malades notamment au plan hémodynamique en lien direct avec leur défaillance hépatique chronique.

Le *primum movens* de ces considérations semble être l'apparition au cours de l'anamnèse de la cirrhose, d'une HTP [5]. Dans une étude comprenant 410 patients cirrhotiques, l'analyse primaire a mis en évidence une relation positive continue entre la sévérité d'un état

circulatoire hyper dynamique et le gradient de pression porto-cave, le débit sanguin hépatique ainsi que la présence d'ascite [6].

#### i. Hypertension portale

L'HTP est un élément clé de la physio pathogénie de la maladie cirrhotique et de ses conséquences hémodynamiques. Elle est à l'origine de la libération systémique d'agents vasodilatateurs qui seront les éléments centraux des mécanismes physiopathologiques constatés lors des modifications hémodynamiques chez les patients atteints de cirrhose.

Elle correspond à un syndrome clinique défini par une pression portale supérieure à 15 mmHg et/ou un gradient porto-cave supérieur à 5 mmHg. Elle est le résultat, selon un corolaire de la loi d'Ohm dans le domaine électrique, d'une augmentation des résistances vasculaires portales intra hépatiques en lien avec la maladie fibrosante, ainsi que d'une augmentation du débit sanguin splanchnique[7].

L'augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques s'explique par différents mécanismes.

- Un mécanisme dit « statique » causé par le développement de tissu fibreux et de nodules de régénération associé à des lésions de stéatose et de micro thromboses vasculaires [8]. Ces éléments s'opposent à l'écoulement du flux sanguin hépatiques et augmentent donc les résistances.

- Un mécanisme « dynamique » qui comprend l'activation des cellules aux fonctions endocrine et paracrine telles que les cellules de l'endothélium sinusoidal, et des cellules aux fonctions contractiles telles que les cellules stellaires ou les cellules musculaires lisses intra hépatiques [8]. Les cellules stellaires interagissent avec le contenu plasmatique absorbé au niveau intestinal tel que de l'A.D.N. bactérien ou des antigènes de type lipopolysaccharides (LPS) bactériens. Cette interaction entraîne une cascade inflammatoire qui va activer l'expression de NO synthase (enzyme produisant du monoxyde d'azote) constitutive des cellules endothéliales sinusoidales, et la synthèse de facteurs de croissance de l'endothélium (VEGF). Le développement du lit vasculaire et l'augmentation du calibre des vaisseaux va alors augmenter le débit sanguin intra hépatique. Ce flux augmenté exerce un stress de cisaillement (*shear stress*) sur l'endothélium ce qui stimule également la production de NO. Les résistances

vasculaires intra hépatiques sont donc initialement diminuées. Dans le même temps un rétro contrôle négatif s'opère par le biais de cellules stellaires, qui inhibent alors la synthèse de NO par les cellules endothéliales sinusoidales tout en activant leurs propriétés contractiles. Le résultat *in fine* consiste donc bien en une augmentation des résistances vasculaires.

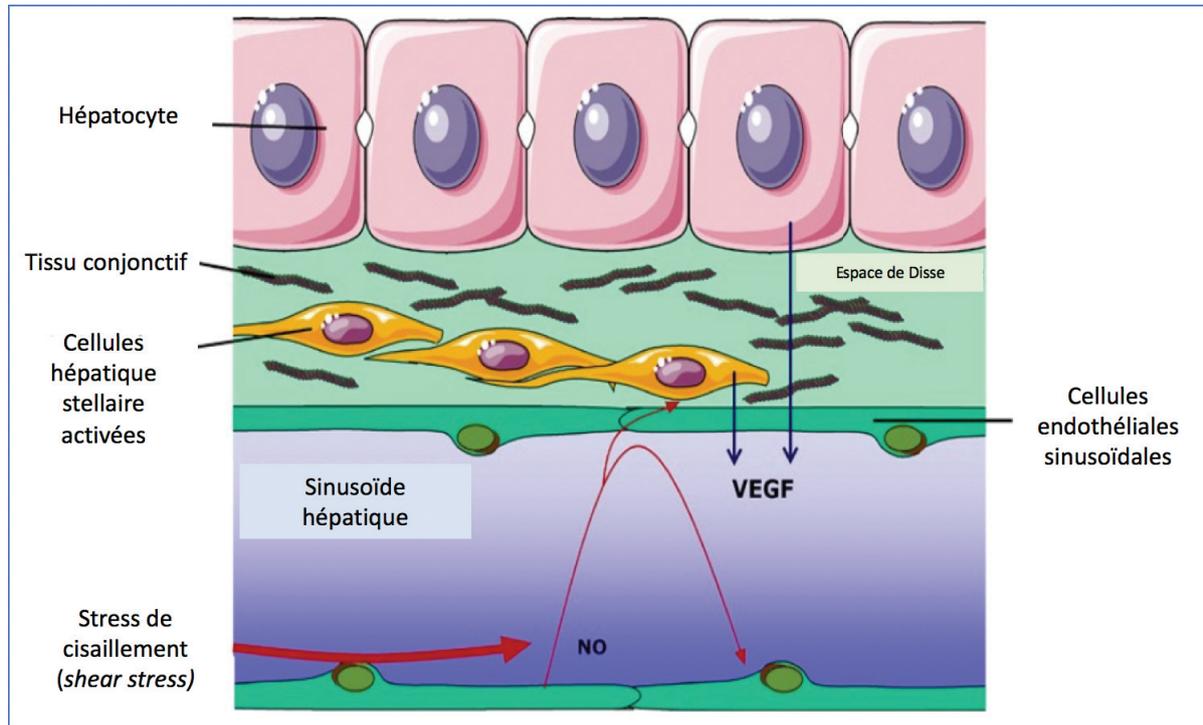


Figure 1 : Rôle des cellules stellaires activées (*activated hepatic stellate cells*) et des cellules endothéliales sinusoidales (*sinusoidal endothelial cells*) dans la fibrogénèse et l'altération de l'homéostasie intra hépatique [8].

L'HTP est physiologiquement à l'origine de modifications hémodynamiques rencontrées chez les patients cirrhotiques. Ces modifications circulatoires concernent le réseau vasculaire splanchnique mais aussi systémique à l'origine de la vasodilatation artérielle systémique décrite chez les patients cirrhotiques, entraînant *in fine* une dysfonction myocardique associée à une atteinte artérielle périphérique. Cette dernière correspond à une « vasodilatation artérielle périphérique » selon Schrier *et al* [9].

## ii. Profil hyperdynamique

### 1. Vasodilatation artérielle systémique

Le profil hémodynamique des patients cirrhotiques, en situation d'équilibre de leur maladie se définit par une vasodilatation initialement splanchnique, et qui va se généraliser au réseau systémique et pulmonaire [1]. L'HTP en est le *primum movens* et entraîne la libération dans la circulation mésentérique de médiateurs vasodilatateurs non adrénergiques et non cholinergiques, dont le plus connu est le monoxyde d'azote (NO) synthétisé par l'endothélium artériel splanchnique [10].

En réalité il existe probablement de nombreux acteurs dans ce phénomène de vasodilatation artérielle, à la fois vasodilatateurs et vasoconstricteurs, dont l'équilibre précaire s'altère au cours du développement de la maladie cirrhotique (Tableau 1).

Parallèlement l'HTP causée par l'augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques mène au développement de shunts porto-systémiques.

#### a. Shunts porto systémiques

Physiologiquement il existe de nombreuses communications directes, ou anastomose, entre les systèmes veineux cave et portal. Le réseau veineux splanchnique se draine par ces deux systèmes veineux. Par exemple les veines œsophagiennes se drainent à la fois par le système cave via le réseau azygos, et par le système portal via la veine gastrique gauche.

Lors de l'augmentation de la pression veineuse portale ces anastomoses physiologiques vont se dilater favorisant ces shunts dits « porto-systémiques ». La majorité du sang portal est alors drainé dans la veine cave inférieure.

Or au cours de la cirrhose les fonctions métaboliques du foie sont altérées. Les shunts porto-systémiques dérivent la vascularisation porte, on parle de déportalisation du foie. Ils majorent l'insuffisance hépato cellulaire déjà présente et dégradent encore plus la clairance hépatique.

Ceci favorise la circulation de substances vasodilatatrices par défaut d'élimination et renforce leur action préférentiellement au niveau splanchnique [11].

b. *Agents vasodilatateurs et shear stress*

L'association d'une défaillance hépato cellulaire et de shunts porto systémiques majore l'inadéquation métabolique au niveau hépatocytaire ce qui accroît la synthèse déjà augmentée d'agents vasodilatateurs comme le NO, des métabolites de l'acide arachidonique, le CGRP (*calcitonine gene-related peptide*) et autres (Tableau 1), dans le but d'augmenter le volume sanguin splanchnique [8].

Cette activité neuro hormonale ne se limite pas au secteur splanchnique mais atteint également l'ensemble du réseau vasculaire artériel systémique et pulmonaire.

Ce climat vasodilatateur est le fruit de l'interaction entre les agents vasodilatateurs suscités et des agents vasoconstricteurs qui sont activés par la vasodilatation splanchnique et l'augmentation de la pression portale (Tableau 1).

Ainsi, la physiopathologie de la vasodilatation artérielle systémique et son rôle dans l'anamnèse de la cirrhose est complexe. Elle est le fruit de nombreux mécanismes neuro hormonaux intriqués les uns aux autres, avec un retentissement certain sur les organes périphériques.

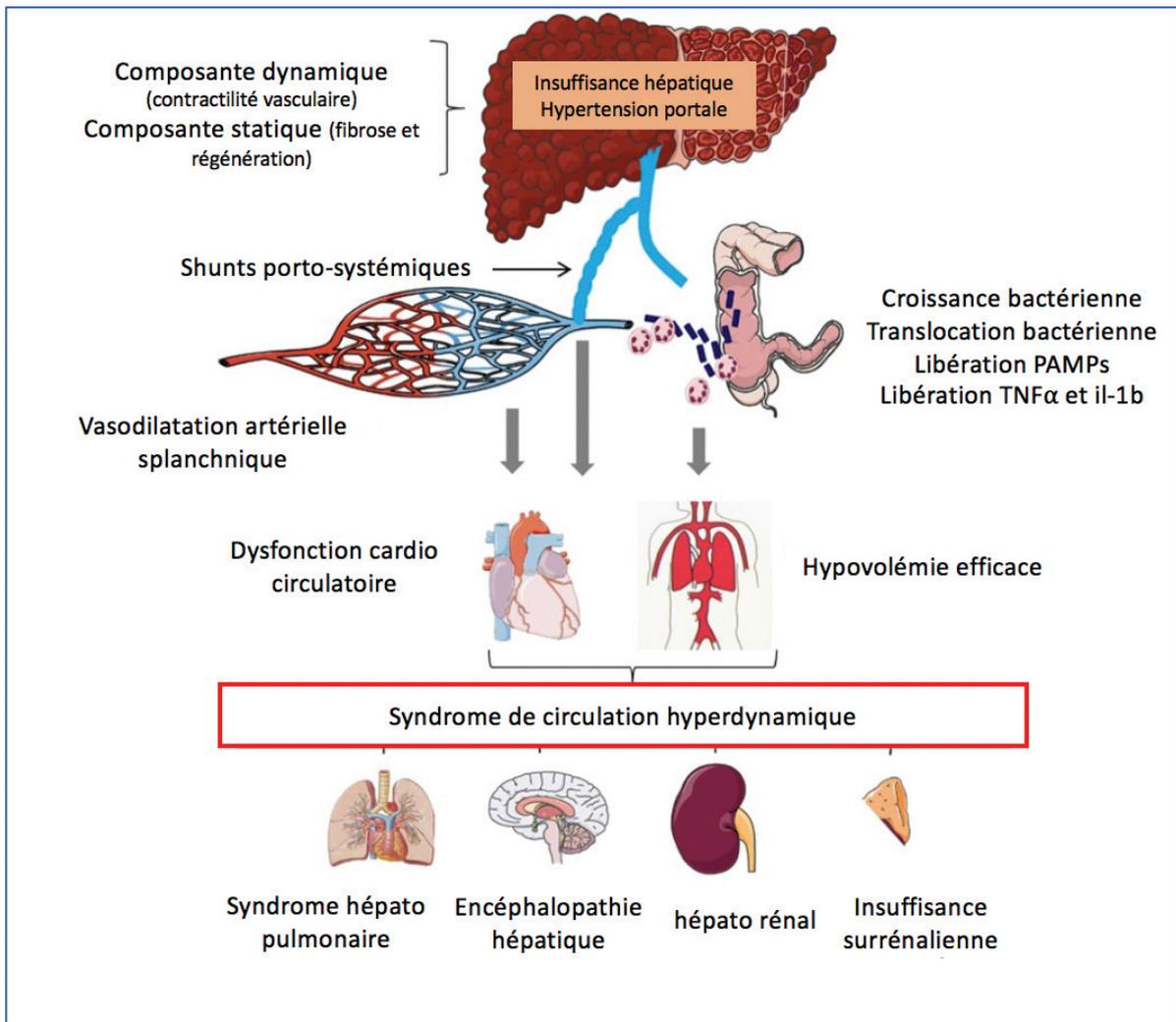


Figure 2 : Mécanismes de développement des altérations hémodynamiques au cours de la cirrhose, et répercussions sur les organes périphériques [8].

### c. Inflammation

Les patients souffrant de cirrhose présentent par ailleurs un état pro inflammatoire chronique expliquant en partie les modifications hémodynamiques constatées. Cela s'explique par une exposition latente aux micro-organismes de type bactérien. En plus d'une dysfonction immune, une augmentation de la perméabilité capillaire intestinale, ainsi que de nombreux shunts porto systémiques, facilitent le passage systémique des bactéries, et leur croissance [12]. Ces mécanismes contribuent à la translocation bactérienne depuis le tissu gastro

intestinal vers le tissu lymphatique et ganglionnaire mésentérique et active en permanence et à bas bruit le système inflammatoire (Figure 2).

En particulier les bactéries Gram négatif et leurs débris cellulaires affectent l'équilibre hémodynamique et participent à la genèse d'un état circulatoire hyper dynamique [13]. En effet que ce soit dans les ganglions lymphatiques splanchniques, le liquide d'ascite, ou le secteur plasmatique, ces bactéries stimulent la production par les cellules monocytaires d'un orage cytokinique composé de cytokines pro inflammatoires comme le *Tumor Necrosis Factor* (TNF) alpha, interleukine 6 (IL-6), et indirectement de NO.

Les bactéries expriment également les *Pathogen associated Molecular Pattern* (PAMPs), marqueur de pathogénicité bactérien, qui s'accumulent dans le plasma en condition de clairance hépatique altérée. Ces marqueurs sont reconnus par le *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) exprimés à la surface des cellules immunes entraînant une réponse inflammatoire qui entretient elle aussi l'état de vasodilatation artérielle périphérique et de profil hémodynamique hyperkinétique.

Ce mécanisme physiopathologique, décrit comme *the systemic inflammation hypothesis* (l'hypothèse d'inflammation systémique) est prouvé par la régression de cet état hémodynamique chez les patients pour qui une décontamination intestinale sélective par NORFLOXACINE a été instaurée [14].

<b><u>Agents vasodilatateurs</u></b>
Adenosine
Adrenomedulin
Métabolites de l'acide arachidonique (Thromboxane A2, leucotriènes, prostacyclines et autres)
<i>Atrial Natriuretic peptide</i>
Bradykinine
<i>Brain natriuretic peptide</i>
<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
Monoxide de carbone
endocannabinoïdes
Endothéline 3
Glucagon
Histamine
Sulphide d'hydrogène
Interleukines
<i>Natriuretic peptide type C</i>
Monoxyde d'azote
Substance P
<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
Polypeptide vasoactif intestinal
<b><u>Agents vasodilatateurs</u></b>
Angiotensine II
Adrénaline et noradrénaline
Endothéline 1
Neuropeptide Y
Système rénine-angiotensine-aldostérone
Système nerveux orthosympathique
Vasopressine

Tableau 1 : Agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs impliqués dans les perturbations hémodynamiques de la cirrhose [8].

## 2. Dysfonction autonome

Une dysfonction autonome est présente dans l'atteinte vasculaire cirrhotique dans 30 à 67 % des cas et participe au profil hyperdynamique des patients cirrhotiques [11]. Elle touche à la fois le système ortho sympathique et le système para sympathique. Cette dysfonction est indépendante de l'étiologie de la cirrhose mais corrélée à sa sévérité. La physiopathologie exacte est encore mal connue mais elle semble liée à la présence de l'hypertension portale et de la circulation hyper dynamique, qu'elle semble entretenir secondairement. L'hyperactivation ortho sympathique réactionnelle à la vasoplégie en présence entrainerait la sécrétion de catécholamines et à plus long terme la *down regulation* des récepteurs adrénergiques ainsi qu'une diminution de leur nombre. A terme la fonction ortho sympathique est donc altérée, tout comme la fonction parasympathique dont la réponse est limitée par l'hyper-sécrétion d'Angiotensine II produite suite à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone SRAA[15]. Elle pourrait également s'expliquer par la présence de lésions nerveuses en lien avec un déficit en vitamine E, par la présence de toxiques non épurés par le foie, ou encore par l'altération du métabolisme lipidique.

## 3. Hypovolémie relative

La vasodilatation artérielle sus décrite organise une redistribution de la volémie participant à la perfusion des organes nobles. Une part de la volémie totale se retrouve marginalisée dans une partie du secteur vasculaire inefficace à la perfusion des organes nobles (il s'agit du volume sanguin non contraint). Cette part de la volémie ne remplit alors plus sa fonction de transport en oxygène vers les tissus : on parle d'hypovolémie efficace.

Cette hypovolémie efficace met en jeu des mécanismes compensateurs avec notamment une activation du système nerveux autonome orthosympathique, une rétention hydro sodée accrue via l'activation du SRAA, et la libération de vasopressine endogène. Leur action sur la pression artérielle systémique est néanmoins limitée du fait de la moindre sensibilité des récepteurs vasculaires aux vasoconstricteurs endogènes (noradrénaline, angiotensine II, vasopressine [16]). Tous les récepteurs aux vasopresseurs appartiennent à la famille des *guanine nucleotide-binding protein protein-coupled receptor* (GPCRs). Cette hypo réactivité ne

serait pas strictement liée à une diminution du nombre ou de l'affinité des récepteurs, mais à une altération de la transmission intra cellulaire du message de contraction cellulaire.

Il existe malgré tout une désensibilisation des récepteurs du fait de concentrations circulantes élevées de catécholamines endogènes et d'Angiotensine II. En effet la désensibilisation des récepteurs GPCR est médiée par des protéines nommées *G-protein-coupled receptor kinase 2* et *béta arrestin 2* retrouvées en concentration élevées au niveau de l'aorte et de l'artère hépatique chez les patients cirrhotiques [17].

Ainsi les mécanismes hormonaux via le SRAA organisant une rétention hydro-sodée importante via le SRAA font face à la défaillance des agents vasoconstricteurs endogènes. La vasodilatation artérielle systémique est donc associée au final à une hypervolémie totale. Le volume d'éjection systolique mais aussi la fréquence cardiaque et donc le débit cardiaque tendent alors à augmenter par le biais de l'activation de ces mécanismes de compensation. On parle donc de circulation hyperdynamique ou d'hypercinésie.

Les altérations hémodynamiques constatées au cours de la cirrhose consistent donc bien en une vasodilatation à la fois splanchnique et systémique, mais également en une atteinte myocardique, la cardiomyopathie cirrhotique (CC). La fonction pompe est en effet concernée par cette dérégulation et participe au profil vasoplégique constaté.

### iii. Cardiomyopathie cirrhotique

#### 1. Définition

On peut considérer le cœur comme une pompe faisant circuler le sang du réseau veineux vers le réseau artériel. Sa performance est liée à quatre déterminants principaux : la précharge, la postcharge, la fréquence cardiaque et la contractilité.

La précharge, ou le volume de fin de diastole entraîne un certain degré d'étirement des fibres myocardiques et donc des sarcomères. Son déterminant principal est le retour veineux systémique.

La postcharge correspond aux forces s'opposant à l'éjection ventriculaire et va être à l'origine de la tension pariétale qui dépend du volume de la chambre ventriculaire et de l'épaisseur

pariétale. Autrement dit elle est l'ensemble des contraintes qui s'exercent sur la paroi ventriculaire pendant la contraction et peut être simplifiée par les résistances vasculaires systémiques et la compliance de l'aorte.

La contractilité myocardique qui dépend de l'interaction du calcium avec les protéines de l'appareil contractile, est quant à elle une approche de la performance intrinsèque de la contraction myocardique.

Enfin la fréquence cardiaque exprimée en battements par minute est le résultat de l'interaction des systèmes nerveux autonomes orthosympathique et parasympathique et constitue un des mécanismes adaptatifs du débit cardiaque.

Initialement attribuée directement à la toxicité de l'alcool, ce n'est qu'à partir des années 1969 que Gould *et al* démontrent la présence d'une altération de la fonction contractile du myocarde dans le cadre de la CC, et ce, de façon indépendante de l'étiologie de la maladie hépatique [3]. La mise en évidence objective de ce défaut de contractilité myocardique a longtemps été mis sur le compte de la seule vasoplégie systémique.

Il s'agit en réalité d'une entité à part entière dont le diagnostic a des conséquences pronostiques certaines puisqu'il est clairement associé à une augmentation la morbi-mortalité chez les patients cirrhotiques.

Cet état pathologique est largement toléré au cours de l'histoire de la maladie hépatique, car il reste très longtemps asymptomatique notamment au repos. Il ne se manifeste que dans des conditions de stress physique ou pharmacologique. Ceci explique que la prévalence reste très difficilement évaluable, l'histoire naturelle mal connue, le pronostic spécifique et l'impact des thérapeutiques très incertains [18]. On estime actuellement sa prévalence à 40-50% des patients bénéficiant de transplantation hépatique [19].

Les principales caractéristiques de la CC sont un état circulatoire hyper dynamique, une altération de la contractilité myocardique, une relaxation diastolique altérée, des modifications électro-physiologiques avec notamment un allongement de l'intervalle QT.

Le *World Congress of Gastroenterology* de Montréal en 2005 a établi des critères diagnostiques consensuels (tableau 2) [20]. Il a défini la CC comme une dysfonction cardiaque

chez des patients cirrhotiques, caractérisée par une réponse contractile altérée au stress ou une altération de la relaxation diastolique associées à des anomalies électrophysiologiques en l'absence d'autre cardiopathie connue.

Ces critères diagnostiques sont encore d'actualité mais des suggestions ont été proposées pour les améliorer avec notamment l'intégration de la dysfonction ventriculaire droite qui apparaît comme un paramètre majeur de dommage myocardique induit par la cirrhose [21].

De nombreux auteurs intègrent également à ces critères l'analyse doppler tissulaire tricuspide et mitral à la recherche de dysfonction diastolique bi ventriculaire au repos, d'une dilatation atriale gauche et droite, une hypertension pulmonaire systolique, et une augmentation de la masse ventriculaire gauche [22].

Enfin l'analyse de la fonction systolique du ventricule gauche en imagerie *Strain (speckle tracking)* semble plus sensible que les indices échographiques usuels pour dépister ces anomalies de la fonction systolique [23].

Définition : dysfonction cardiaque chez des patients cirrhotiques, caractérisée par une réponse contractile altérée au stress ou une altération de la relaxation diastolique associées à des anomalies électrophysiologiques en l'absence d'autre cardiopathie

#### Critères diagnostiques

- Réponse systolique contractile anormale au stress
- Dysfonction diastolique au repos
- Absence d'anomalie cardiopulmonaire significative

#### Dysfonction systolique : au moins 1 des 2 critères suivants

- Augmentation du débit cardiaque atténuée à l'effort, ou en cas de stress volémique ou pharmacologique
- Fraction d'éjection <50%. Absence de signe d'insuffisance cardiaque au repos.

#### Dysfonction diastolique

- $E/A < 1$  (corrige selon l'âge). Sur le profil diastolique en échographie, la vitesse maximale de remplissage du VG, appréciée par le pic de vitesse de l'onde E, et la contraction auriculaire, qui produit une deuxième accélération du flux entrant dans le VG, appelée onde A peuvent être mesurées. Une altération de la relaxation se manifeste par une inversion ( $< 1$ ) du rapport E/A.
- Temps de décélération de l'onde E prolongé ( $> 200\text{ms}$ )
- Temps de relaxation isovolumique prolongé ( $> 80\text{ms}$ )

Tableau 2 : Critères diagnostiques proposés au Congrès internationale de Gastro-entérologie à Montréal en 2005 [24].

## 2. *Dysfonction systolique*

De nombreuses études ont montré que la fraction d'éjection du ventriculaire gauche (FEVG) est normale au repos chez les patients cirrhotiques [8,25]. Néanmoins il a également été démontré que la FEVG augmente significativement moins à l'effort chez cette population de patients en comparaison à des sujets sains [26]. Les capacités aérobie et la fréquence maximale d'effort sont également significativement plus bas que chez les sujets sains, et cette réduction des performances à l'effort semble liée à la moindre adaptation de la fréquence cardiaque [27], une altération de la fonction contractile myocardique, une faiblesse musculaire accrue et une sarcopénie notable (réduction de la masse musculaire squelettique)

qui entraîne une moindre extraction périphérique et une moindre demande périphérique en oxygène [28].

Cette incompetence systolique a été objectivée par des épreuves de stress physique et pharmacologique [29]. Celle-ci s'explique par plusieurs mécanismes, le premier étant une réponse altérée (*down regulation*) au niveau des récepteurs bêta adrénergiques sur la membrane cellulaire des cardiomyocytes. Mais d'autres éléments semblent également jouer un rôle : il a été observé que le système de signalisation cannabinoïde, très faiblement activé chez le sujet sain, est au contraire surexprimé chez les sujets cirrhotiques [30]. Les endocannabinoïdes sont des substances inotropes négatives responsables d'une réponse contractile bêta adrénergique altérée, produites dans de nombreux tissus de l'organisme et notamment au niveau du système nerveux central. Leur synthèse est augmentée lors d'une cirrhose. De même, l'activation de la NO synthase inductible et de l'hème oxygénase promeut la production de NO et de monoxyde de carbone (CO), deux gaz évanescents à l'action inotrope négative. Ils sont responsables d'une augmentation des concentrations en *guanidyl monophosphate cyclique* (GPMc) inhibant le flux intracellulaire de calcium et, par voie de conséquence, la contractilité.

En somme de nombreuses études montrent que la FEVG est dans les normes chez les patients cirrhotiques au repos. En effet la postcharge réduite en lien avec la vasodilatation artérielle périphérique permet de contre balancer la réduction de précharge ainsi que le défaut de contractilité. Cet équilibre précaire est mis en défaut en conditions de stress. Ainsi la CC est caractérisée par un débit cardiaque conservé voire augmenté à l'équilibre, mais est démasquée en situation pathologique avec notamment une altération de la fonction systolique qui rend alors impossible l'adaptation de l'état circulatoire adapté aux besoins métaboliques [19]. Elle est caractérisée également par une dysfonction diastolique. Cette entité de découverte plus récente est également complexe à diagnostiquer mais apparaît clairement corrélée au devenir des patients.

### 3. Dysfonction diastolique

La dysfonction diastolique est caractérisée par une altération de la relaxation ventriculaire gauche, une restriction du remplissage ventriculaire gauche ainsi qu'une augmentation de la pression télé diastolique au sein de la cavité ventriculaire gauche.

Au plan cellulaire il existe selon Glenn *et al* une altération dans la modulation des titine protéines (protéine élastique impliquée dans le contrôle de l'assemblage des protéines sarcomériques et qui régule l'élasticité du sarcomère) et dans la configuration des fibres de collagène (protéine de structure du tissu conjonctif) qui seraient en cause dans la pathogénie de cette dysfonction diastolique chez les patients cirrhotiques. Cela a été mis en évidence notamment sur des modèles animaux chez qui une cirrhose était expérimentalement induite par ligature des voies biliaires [31]. De même certaines études évoquent l'imputabilité du métabolisme du sodium et de la rétention hydrosodée au cours de la cirrhose [32], qui serait à l'origine d'un œdème mural myocardique limitant ses propriétés de relaxation.

La prévalence de cette dégradation de la fonction diastolique est elle aussi probablement sous-estimée car certains auteurs estiment qu'elle est présente, à des degrés de sévérités divers, chez 50 à 100% des patients cirrhotiques[20,33]. Elle est, à la différence de la dysfonction systolique, détectable au repos et semble précéder l'apparition de la dysfonction systolique au cours de l'histoire de la maladie cirrhotique.

Les critères diagnostiques échographiques énoncés lors du congrès international de Gastro entérologie de 2005 (Tableau 2), reposent sur l'analyse en doppler pulsé du flux trans-mitral. Ces critères semblent néanmoins manquer de performances (sensibilité et spécificité médiocre), et sont donc actuellement remis en cause par certains auteurs[34].

D'autres éléments échographiques sont proposés principalement morphologiques :

- épaissement du septum inter ventriculaire et/ou de la paroi postérieure du VG
- dilatation de l'oreillette gauche.

L'*American Society of Echocardiography* se base sur la conjugaison de quatre facteurs pour définir cette dysfonction diastolique [35] :

- doppler tissulaire à l'anneau mitral ( $e'$ ) avec une onde  $e'$  septale  $< 7\text{cm/s}$  ou  $e'$  latérale  $< 10\text{cm/s}$
- son rapport avec l'onde E mitrale :  $E/e' > 14$

- le flux de régurgitation tricuspide : vitesse  $>2.8\text{m/s}$
- la taille de l'oreillette gauche. :  $> 34\text{mL/m}^2$

Le *Tissue Doppler Imaging* (TDI) est en effet également un outil échographique très utile pour quantifier la fonction systolique et diastolique, mais il est limité car « angle dépendant » [36]. Le *speckle tracking* est une technique échographique qui rend possible l'analyse du tissu myocardique dans toutes les directions (longitudinale, radiale, circumférentielle) et permet une analyse plus détaillée de la fonction du ventricule gauche (VG) [37].

La mise en évidence d'une dysfonction diastolique a, en tous cas, un intérêt pronostique certain tant elle est corrélée dans la littérature de manière indépendante au développement d'ascite, à la survenue d'un syndrome hépatorénal, à la nécessité de transplantation hépatique et même à la survie [38,39].

#### *4. Anomalies électro-physiologiques et incompetence chronotrope*

Les anomalies électro physiologiques les plus fréquemment observées chez les cirrhotiques sont un allongement de l'intervalle QT, une incompetence chronotrope et une dissociation électro mécanique.

L'allongement de l'intervalle QT est l'une des anomalies les plus courantes en cas de cirrhose évoluée et concerne environ 60% des patients, sa physiopathogénie n'est pas connue [40].

Le présence d'une hypertension portale et de shunts porto-systémiques semble nécessaire [41].

Ce phénomène d'allongement du QT correspond à des troubles de la repolarisation myocardique et expose les patients à des troubles du rythme ventriculaires graves tels que la torsade de pointe. En pratique ce sur-risque reste peu observé chez les cirrhotiques. Le QT allongé dans un contexte d'hémorragie digestive est corrélé à une diminution de la survie. De même il existe une association statistique forte en l'allongement du QT, la sévérité de l'insuffisance hépato cellulaire, l'excès de noradrénaline endogène circulante et une diminution de la survie [40]. Le QT prolongé est un facteur de mauvais pronostic après une transplantation hépatique [42].

L'incompétence chronotrope, ou l'incapacité du cœur à répondre à un stimulus physiologique ou pharmacologique de stress par une augmentation appropriée de la fréquence cardiaque est dû à des altérations au niveau des récepteurs bêta adrénergiques ou post récepteurs [43]. Il en résulte une mauvaise adaptation de la fréquence cardiaque aux situations de stress adrénergique et donc une moins bonne adaptation du débit cardiaque à ces conditions supra physiologiques.

L'asynchronisation électromécanique quant à elle, définie comme un délai existant entre la phase d'excitation électrique et celle de contraction, est évaluée par le temps d'intervalle systolique [44]. Ce temps s'allonge avec l'allongement du QT, mais son importance clinique n'a pas été appréciée.

## 5. Biomarqueurs

Plusieurs biomarqueurs ont été proposés pour détecter la CC. Pateron *et al* ont montré qu'une élévation de la troponine plasmatique chez les cirrhotiques, associée à une diminution du volume systolique et de l'index de masse ventriculaire, indiquait une lésion myocardique infra clinique [45]. L'*Atrial Natriuretic Peptid* (ANP), considéré comme un marqueur de surcharge volémique est fréquemment élevé chez les patients cirrhotiques [46]. Le *Brain Natriuretic Peptid* (BNP) et pro-BNP, marqueurs sensibles (mais peu spécifiques) de surcharge et de dysfonction myocardique, sont souvent élevés chez les patients souffrant de cirrhose, même à l'état stable de leur maladie hépatique [47]. La concentration de ces peptides plasmatiques est corrélé à la sévérité de la cirrhose, au degré de dysfonction et d'hypertrophie myocardique et est associé à une augmentation de la mortalité à 6 mois [48]. Ces peptides apparaissent donc une aide pour le dépistage de la CC.

En somme, la cardiomyopathie cirrhotique, associée à une vasodilatation systémique importante donne naissance à un profil hémodynamique caractéristique du patient cirrhotique appelé circulation hyperdynamique.

## C. Cirrhose décompensée et cardiomyopathie liée au sepsis

Ces dysfonctions myocardique et circulatoire constatées à l'état d'équilibre de la maladie cirrhotique s'exacerbent en situation de décompensation aiguë (DA) et de sepsis. Cela majore nettement la gravité de ces situations critiques.

### i. Décompensation de cirrhose et sepsis

#### 1. Diagnostic

La DA de cirrhose est définie par des paramètres combinés cliniques et biologiques proposés par l'Association Française d'Hépatologie-Gastro-Entérologie (AFHGE) sur la base des résultats d'une étude européenne multi centrique observationnelle prospective appelée CANONIC [49]. Il s'agit donc de l'apparition récente (depuis moins de 4 semaines) chez un patient cirrhotique d'une ascite, d'un épisode d'encéphalopathie hépatique, d'une hémorragie digestive, d'un épisode infectieux, une dégradation du bilan biologique hépatique ou toute combinaison de ces critères.

Ces DA sont ensuite définies selon la sévérité de la situation clinique et biologique : on parle alors de « DA traditionnelle » ou bien *acute on chronic liver failure* (ACLF) selon le nombre de défaillance d'organes associées. Cette nomenclature est associée au pronostic des patients (Tableau 3).

Catégorie	Définition	Mortalité à 28 jours (%)
DA Traditionnelle	Aucune défaillance d'organe ou bien	5
	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumons) associée à une concentration de créatinine sérique < 133 micromoles/L et sans encéphalopathie hépatique Ou bien	
	Défaillance cérébrale isolée associée à une concentration sérique en créatinine < 133 micromoles/L.	

ACLF 1	Défaillance rénale isolée ou bien	22
	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumons) associée à une dysfonction rénale définie par une concentration sérique en créatinine > 133 micromoles/L et < 168 micromoles/L, et/ ou un grade d'encéphalopathie égal à 1 ou 2 <sup>(1)</sup> . Ou bien	
	Défaillance cérébrale associée à une dysfonction rénale telle que définie ci-dessus.	

ACLF 2	Deux défaillances d'organes	32
--------	-----------------------------	----

ACLF 3	Trois défaillances d'organe ou plus	78
--------	-------------------------------------	----

Tableau 3 : Définitions des Décompensations Aigues de cirrhose selon l'Association Française d'Hépatogastro-Entérologie (AFHGE).

<sup>(1)</sup>Selon Classification de West Haven [49]

Ces tableaux de décompensations aiguës de cirrhose sont pour la moitié d'entre eux environ, déclenchés par un processus septique objectivé. Néanmoins une grande partie est sous diagnostiquée et un état septique latent, infra-clinique existe dans de nombreux cas. Cela

s'explique par une sensibilité physiologique accrue aux infections notamment bactériennes, et cela engendre notamment une réaction inflammatoire systémique qui va dégrader l'appareil cardio circulatoire déjà précaire.

## *2. Épidémiologie*

Lors d'une décompensation aiguë de cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire tout comme l'hypertension portale se majorent, et sont à l'origine de dysfonctions d'organes périphériques pouvant être létales. L'élément déclenchant de ces décompensations, est d'origine infectieuse dans 30 à 50% des cas.

Le sepsis, notamment bactérien, est ainsi une complication fréquente chez les patients atteints de cirrhose [50]. Il constitue un facteur déclenchant fréquent de DA de cirrhose. En outre, l'incidence des événements septiques augmente en situation de maladie décompensée y compris dans les cas où le facteur déclenchant de la DA, n'est pas infectieux [51]. Le sepsis représente 0,3 à 1% des admissions à l'hôpital dans la population générale, c'est une cause d'hospitalisation dans 30% des cas chez les patients cirrhotiques [52]. On constate également une incidence accrue des sepsis nosocomiaux chez les patients atteints de cirrhose : 15 à 35% contre 5 à 7 % dans la population générale [53].

Au cours de la prise en charge d'un choc septique, le pronostic est également altéré spécifiquement dans cette population de patients avec une médiane de survie de 9 jours, alors qu'elle est de 30 jours dans la population générale [54].

La prise en charge en réanimation de ces patients fait donc face à un pronostic très sombre. L'optimisation hémodynamique apparaît alors comme un élément central et un enjeu majeur qui conditionne la survenue de défaillances d'organes associées et la survie.

## *3. Physiopathologie*

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le sepsis est un élément central dans la physiopathologie de la DA de cirrhose. C'est à la fois un facteur déclenchant fréquent, mais c'est également un élément couramment surajouté aux DA. Ceci s'explique par le fait que le patient cirrhotique est exposé en permanence au passage systémique de nombreux micro-

organismes pathogènes notamment bactériens. C'est le phénomène de translocation bactérienne.

#### *a. Translocation bactérienne*

La translocation bactérienne se définit par la migration d'agents infectieux bactériens de la lumière intestinale vers la circulation lymphatique mésentérique puis d'autres sites extra-intestinaux. Il a été démontré que cette translocation bactérienne est significativement associée à la sévérité de la maladie hépatique [55].

Même si elle n'est pas la source exclusive de sepsis chez le cirrhotique, la translocation bactérienne peut être responsable de péritonite primaire, de bactériémie, d'infection post opératoire. Elle contribue à la morbi-mortalité liée au sepsis en détériorant les conditions hémodynamiques déjà altérées par la cirrhose.

#### *b. Statut inflammatoire spécifique*

Le second mécanisme physiopathologique constaté lors de DA de cirrhose, et qui explique les modifications hémodynamiques, est le statut inflammatoire spécifique de ces patients.

Comme nous l'avons vu précédemment, à l'état d'équilibre la maladie cirrhotique est associée à un état pro inflammatoire chronique à l'origine d'une vasodilatation artérielle systémique. On constate chez ces patients une présence accrue d'acteurs cellulaires monocytaires et d'éléments protéiques pro inflammatoires tels que TNF-alpha, IL-6, IL-1bêta dans le secteur plasmatique en lien avec des taux élevés d'endotoxines ou LPS agissant par l'intermédiaire de *Toll-like Receptor* (TLR) 2 et 4 [56].

Parallèlement des mécanismes de rétro-contrôle négatif via la production de cytokines anti inflammatoires (IL-10 et protéine IRAK-M) sont libérées chez le sujet sain après stimulation par le LPS et aboutissant à une inhibition de la signalisation pro-inflammatoire de TLR-4. Ce n'est pas le cas chez le patient cirrhotique.

En situation de sepsis une réponse excessive au LPS est retrouvée ex-vivo chez les patients atteints de cirrhose avec une traduction clinique sur le plan hémodynamique à la faveur d'une majoration du profil hyperdynamique décrit précédemment.

Par ailleurs la production monocyttaire de TNF-alpha est plus élevée chez les patients Child C que Child B, ce qui suggère une association entre la sévérité de la maladie hépatique et cette réponse immunitaire innée excessive [57].

De même en situation de sepsis patent, la cirrhose est à l'origine d'une dysfonction immunologique décrit sous le nom de *cirrhosis-associated immune dysregulation syndrome* (CAIDS). Il s'agit d'un état de dysfonction immune d'origine multi factorielle. Les éléments reconnus comme potentiellement en cause sont l'importance des shunts porto-systémique et la réduction du nombre de cellules endothéliales fonctionnelles, conduisant à une clairance diminuée des cytokines dérégulées, des éléments bactériens et autres débris cellulaire [58].

En situation de décompensation de la maladie cirrhotique cela se traduit par une capacité diminuée à mobiliser les neutrophiles, une activité de phagocytose altérée, un chimiotactisme, une capacité de lyse bactérienne moindre.

Ces constatations sont également corrélées à la sévérité de la maladie hépatique [59] et majorent la pathogénicité des micro-organismes à l'origine du sepsis.

#### 4. Profil hémodynamique

Ces éléments physiopathologiques constatés au cours de DA de cirrhose sont à l'origine d'une dégradation de l'état cardio circulatoire hyperdynamique présent à l'état basal chez le patient cirrhotique.

Le sepsis, qu'il soit patent ou latent, joue un rôle certain dans les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. Ainsi au cours d'une DA de nombreuses manifestations cliniques de cirrhose sont exacerbées, notamment au plan hémodynamique. Selon Kumar *et al* les patients en DA de cirrhose présentent une diminution significative du niveau de pression artérielle moyenne (PAM), de résistances vasculaires systémiques (RVS) par rapport aux

patients en situation d'équilibre de leur maladie, ainsi qu'un débit cardiaque relativement augmenté [60].

Au niveau vasculaire, la vasodilatation artérielle périphérique est donc accrue, en lien avec des mécanismes multiples : une sur-expression des agents vasodilatateurs présentés plus haut, une moindre expression des récepteurs aux vasoconstricteurs endogènes ainsi qu'une moindre sensibilité de ceux-ci.

En situation de DA de cirrhose le profil hémodynamique hyperdynamique est donc exacerbé par rapport à la situation d'équilibre.

## ii. Cardiomyopathie et sepsis

Nous avons donc vu que le sujet cirrhotique présente un profil hémodynamique spécifique caractérisé par un état hyperdynamique avec un débit cardiaque augmenté et une charge artérielle globale diminuée. Cet état est aggravé en situation de DA de cirrhose et ce d'autant plus si le facteur déclenchant est un processus septique [61]. Parallèlement, chez des patients pris en charge pour choc septique, des données relativement récentes suggèrent que, contrairement aux données anciennes, l'hyperkinésie myocardique constatée au cours du sepsis masque une dysfonction myocardique fréquente. Cette défaillance semble réversible avec le traitement du sepsis, la physiopathologie est complexe et s'ajoute alors aux modifications déjà présentes chez le patient cirrhotique décompensé.

### 1. Physiopathologie

Le choc septique est caractérisé par une baisse des résistances vasculaires systémiques par vasodilatation périphérique qui entraîne ainsi une hypovolémie relative. On observe également une tachycardie habituellement attribuée à une adaptation réflexe à l'hypovolémie et à une augmentation du tonus adrénergique. Enfin chez certains patients a été décrite une altération de la performance contractile myocardique. Cette dysfonction myocardique liée au sepsis est liée à de nombreux mécanismes physiopathologiques.

#### *a. Théorie ischémique*

Dans les années 1960, la principale hypothèse retenue de la défaillance myocardique au cours du sepsis était celle d'une diminution globale de la perfusion myocardique entraînant des lésions d'ischémie [62]. Cela a été infirmé par la suite avec des données qui attestent d'un débit coronaire conservé au cours du choc septique [62].

Les lésions ischémiques myocardiques ne semblent pas au premier plan mais participent au phénomène d'altération de la fonction contractile, et ce à la faveur de troubles microcirculatoires et d'altération de l'autorégulation coronarienne [63].

#### *b. Endotoxine bactérienne*

Au cours du sepsis bactérien, de nombreux composants immunogènes sont libérés dans la circulation systémique, au premier rang duquel le LPS joue un rôle majeur. Ce composant de la membrane bactérienne entraîne également la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui semblent avoir un rôle dans l'apparition des altérations cardio-circulatoires du sepsis [63]. Le NO joue ici également un rôle majeur par le biais de son action inotrope négative, tout comme les sphingomyélinases acides et neutres [64].

#### *c. Facteur dépresseur myocardique circulant*

L'hypothèse de facteurs dépresseurs myocardiques circulants existe dans la littérature depuis 1947 et a été confirmée depuis par des études animales objectivant la perte de fonction contractile des cardiomyocytes en présence de sérums issus de patients en choc septique [65]. Cette altération est corrélée à l'altération de la fraction d'éjection isotopique, et est réversible à l'arrêt de l'exposition à ces facteurs.

#### *d. Autres hypothèses*

De nombreux autres agents pathogènes semblent jouer également un rôle dans la genèse de cette défaillance avec notamment les anions superoxydes, une altération des récepteurs bêta-adrénergique, des phénomènes apoptotiques et des anomalies calciques passant en particulier par une diminution de la sensibilité des fibres myocardiques [66].

## *2. Prévalence*

L'altération de la fonction contractile du myocarde est présente chez 50 à 60% des patients présentant un choc septique. Elle apparaît après 24 à 48 heures chez un tiers des patients et est théoriquement réversible en 7 à 10 jours [67, 68].

Différentes techniques sont à la disposition du clinicien pour identifier les patients présentant cette dysfonction myocardique liée au sepsis, mais sont toutes imparfaites ce qui illustre la difficulté du diagnostic encore de nos jours, et le manque de critères diagnostiques objectifs.

## *3. Outils diagnostiques.*

La dysfonction myocardique liée au sepsis a connu de nombreuses définitions au cours de l'histoire, liées aux difficultés rencontrées pour en établir le diagnostic.

Les critères diagnostiques ont également évolué au cours du temps, suivant notamment les progrès techniques et des outils permettant l'évaluation de la fonction myocardique.

### *a. Pression veineuse centrale*

Au début des années 1960, la question de la dysfonction myocardique liée au sepsis a été l'objet de nombreux travaux d'études. Ceux-ci la caractérisaient alors par un débit cardiaque diminué, souvent associé à une fonction contractile diminuée, et une pression veineuse centrale (PVC) normale, considérée comme un reflet de la pression télé-diastolique et donc de la précharge du ventricule gauche [69]. Ces considérations ont été ensuite infirmées puisqu'il a été démontré qu'il n'y a aucun lien entre PVC et précharge gauche [70]. La fonction ventriculaire gauche s'apprécie en effet indépendamment de la fonction droite et peut être elle-même le siège d'une défaillance.

Historiquement la description de la dysfonction myocardique liée au sepsis répondait à deux phases successives : la phase hyperkinétique et secondairement la phase hypokinétique [69]. Cette hypothèse semble donc ne pas être vérifiée chez le patient cirrhotique et les données actuelles suggèrent en réalité une dysfonction myocardique précoce et fréquente, parfois masquée par une vasoplégie intense. La PVC n'apparaît donc pas comme un marqueur adapté à l'évaluation de la fonction myocardique au cours du sepsis chez le patient cirrhotique décompensé.

### *b. Cathétérisme artériel pulmonaire*

Le développement du cathétérisme pulmonaire a permis une évaluation plus précise de la précharge gauche via la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) [70]. Mais cet outil n'offre pas la possibilité d'évaluer la contractilité du VG. Il semble donc peu performant en cas de dysfonction myocardique liée au sepsis et chez le patient cirrhotique décompensé.

L'analyse du débit cardiaque apparaît également comme un élément peu pertinent ici puisqu'elle n'est pas corrélée à la survenue d'une dysfonction myocardique et que les valeurs de débit cardiaque sont significativement augmentées chez les patients cirrhotiques décompensés en choc septique [61].

### *c. Scintigraphie ventriculaire*

Les techniques de scintigraphie et ventriculographie ont permis d'apprécier les anomalies de contractilité et de compliance ventriculaire. Dès 1984 Parker *et al* ont montré que les patients survivants au choc septique présentaient une diminution de la FEVG et une dilatation ventriculaire gauche évaluée par l'index de volume télé-diastolique du ventricule gauche [67]. Ces modifications hémodynamiques duraient en moyenne 7 à 10 jours. Ces hypothèses ont ensuite été confirmées par la réalisation d'analyses dynamiques scintigraphiques avec des mesures répétées permettant d'obtenir la relation « travail ventriculaire gauche – volume télé-diastolique » et ainsi apprécier de façon plus précise la contractilité myocardique en s'affranchissant des conditions de charge. Les résultats obtenus retrouvaient une diminution de contractilité dans le groupe choc septique [71].

Malgré tout, l'utilisation de cet outil en pratique courante en réanimation ne semble pas adaptée.

### *d. Marqueurs biologiques*

Parallèlement à la caractérisation des modifications de contractilité ventriculaire au cours du sepsis, différents travaux sur les marqueurs biologiques témoignant de l'intensité de la dysfonction myocardiques ont été menés, notamment dans les années 1990 [72].

Les marqueurs tels que la troponine I et T ont montré leur sensibilité et leur spécificité dans le domaine notamment en cas d'infarctus du myocarde mais également au cours du sepsis. Fernandes *et al* ont démontré une association statistique entre la baisse de la FEVG échographique au cours du sepsis et le taux sérique de troponine I [72]. D'autres travaux ont démontré l'association entre le taux sérique de troponine I, la baisse de la FEVG échographique, le besoin de catécholamines, et la gravité des patients [73]. On retrouve une grande variabilité des valeurs seuils retrouvées dans les différentes études pour diagnostiquer la défaillance myocardique au cours du choc septique, l'application de ce paramètre est donc d'application difficile à l'heure actuelle. Des valeurs très élevées de troponine plasmatique restent néanmoins en faveur d'une défaillance myocardique [74]. Le BNP est également élevé chez les patients présentant une dysfonction myocardique liée au sepsis [75].

L'interaction cardiomyocyte-calcium est régulée par une protéine appelée *Secretoneurin*. Elle est connue comme un marqueur de dysfonction myocardique lors du sepsis et est associée à la mortalité à 90 jours [76]. Le *Neurophil gelatinase-associated Lipocaline* (NGAL) est un autre biomarqueur associé à la dysfonction myocardique liée au sepsis [77].

En somme, les marqueurs biologiques accessibles en pratique courante n'ont d'intérêt que dans des valeurs extrêmes et ne permettant pas de discriminer finement les patients en termes de fonction myocardique. De plus aucune étude n'a étudié cette question spécifiquement chez les patients cirrhotiques décompensés.

#### *e. Thermodilution trans-pulmonaire*

L'évaluation de la fonction contractile du VG par thermodilution trans-pulmonaire permet un monitoring continu accessible au lit du patient. L'index de fonction cardiaque (IFC), ou *cardiac function index*, défini par le rapport du débit cardiaque par le volume télé-diastolique globale, est un marqueur de contractilité du VG [78]. Il présente l'avantage d'apporter un élément de surveillance continu et de pouvoir objectiver l'efficacité des thérapeutiques appliquées aux patients. Nous ne disposons cependant pas de données de ce marqueur en situation de sepsis ou de cirrhose décompensée.

#### *f. Échographie cardiaque*

Les travaux les plus récents d'évaluation de la fonction myocardique au cours du sepsis font référence à l'approche échographique [79]. Cet outil performant et non invasif est le plus accessible au lit du patient.

La FEVG obtenue en échocardiographie permet une première évaluation rapide de la performance systolique du ventricule gauche (VG). Il s'agit même actuellement de la méthode de référence pour évaluer la fonction contractile au lit du patient en pratique quotidienne en réanimation. L'évaluation visuelle et qualitative de la FEVG est suffisante dans la grande majorité des cas avec une performance et une reproductibilité satisfaisante [80][81]. Il est néanmoins désormais largement démontré dans de grandes séries de patients que les

survivants de chocs septiques ont paradoxalement des valeurs de FEVG échographiques diminuées par rapport aux non survivants [82]. Ceci s'explique par deux principaux mécanismes.

- La première explication serait une vasoplégie moindre chez les patients survivants ce qui engendre une postcharge plus haute et par voie de conséquence une FEVG échographique diminuée.

- La seconde explication serait une dysfonction diastolique accrue chez les patients non survivants. En effet un remplissage ventriculaire diastolique diminué en lien avec une altération de la compliance ventriculaire provoque une diminution du VES sans altération de la FEVG. Il a d'ailleurs été démontré que les patients survivants au choc septique présentaient une dilatation ventriculaire gauche plus marquée. Cette dilatation apparaît comme un mécanisme compensateur pour assurer un remplissage ventriculaire adéquat et in fine un débit cardiaque plus adapté aux besoins. La dilatation ventriculaire gauche au cours du sepsis est ainsi associée à une moindre mortalité [83]. Au contraire un défaut de compliance limite ce mécanisme adaptatif.

D'autres paramètres échographiques ont donc été décrits, pour évaluer la fonction myocardique gauche en essayant de s'affranchir des conditions de charge. Aucun d'entre eux n'a néanmoins été évalué en condition de sepsis en réanimation.

- La dérivé primaire de la pression intra VG en fonction du temps, obtenue en doppler continu orienté sur le flux trans-mitral [84].

- L'analyse en doppler tissulaire du mouvements du plan mitral latéral, permet d'obtenir une onde dite « S' », qui apparaît également comme marqueur de contractilité myocardique validé [85].

- Un nouvel outil d'évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche en échographie fait l'objet de publication récente : il s'agit du STRAIN. Il semble être un outil sensible dans la détection précoce de dysfonction myocardique au cours du sepsis et corrélé à la sévérité des patients [86,87].

Enfin, il faut noter que l'échographie cardiaque apporte un atout important dans l'évaluation de la dysfonction myocardique liée au sepsis, elle permet une évaluation performante du ventricule droit, qui peut être également le siège d'une dysfonction systolique et diastolique

avec un impact probable sur le pronostic des patients. Cette dysfonction ventriculaire droite est retrouvée chez 30% des patients en choc septique [88].

**En somme** la dysfonction myocardique liée au sepsis est une entité pathologique fréquente au cours du choc septique et influence fortement le pronostic des patients. A fortiori en situation de DA de cirrhose. L'analyse de la fonction systolique ventriculaire gauche est rendue très difficile dans les conditions d'insuffisance circulatoire aiguë. Elle est largement dépendante des conditions de charge mais également de la fonction diastolique du VG et de la fonction ventriculaire droite. Les outils actuels de mesure de la fonction ventriculaire gauche les plus couramment utilisés sont donc mis en défaut dans ces situations critiques.

#### D. Modèles hémodynamiques

Nous avons donc vu ici les modifications cardio-circulatoires mises en jeu chez les patients cirrhotiques en situations décompensés et chez les patients pris en charge pour choc septique. L'association de ces deux situations est fréquente puisque 50% des admissions en réanimation chez les patients cirrhotiques sont en lien avec un sepsis.

Aussi, l'évaluation hémodynamique de cette catégorie de patient est un enjeu majeur à relever.

De nombreux modèles existent pour essayer de caractériser le système cardiovasculaire. Tous ont le même objectif, appréhender un modèle physiologique intégrant une pompe cardiaque et un réseau vasculaire.

##### i. Modèle hémodynamique : Guyton Starling

Le modèle de Guyton-Starling part du postulat que le débit cardiaque est à tout moment égal au retour veineux. Le débit cardiaque, dans ce modèle, est dépendant, selon la loi de Poiseuille régissant l'écoulement laminaire d'un liquide visqueux dans un contenu cylindrique, des éléments conditionnant le retour veineux [89,90]. Pour le système cardiovasculaire, cela correspond donc aux paramètres suivants :

- La résistance au retour veineux
- Le gradient entre la pression motrice d'amont qui règne dans le réservoir périphérique (c'est la pression systémique moyenne (PSM)) et la Pression de l'oreillette droite intravasculaire (POD). Ce gradient constitue la pression motrice à l'origine du débit cardiaque.

La relation entre le ventricule gauche (VG), le retour veineux et le débit cardiaque est explicitée notamment par Walley *et al* [91].

Dans ce modèle de compréhension du système cardio vasculaire, le retour veineux peut être augmenté par augmentation de la PSM ou par diminution de la résistance au retour veineux (Figure 3). La relation linéaire entre POD et retour veineux définit une droite qui est l'inverse de la résistance au retour veineux.

La volémie totale d'un patient est anatomiquement située pour les 2/3 dans le secteur veineux. Elle peut être définie sur le plan hémodynamique par deux compartiments : la volémie hémodynamiquement active, recrutée de manière endogène ou exogène pour adapter le débit cardiaque aux besoins (volume contraint), et la volémie hémodynamiquement inactive (volume non contraint) [92]. La PSM correspond à la pression régnant dans le compartiment vasculaire veineux défini comme volume contraint. Ainsi une augmentation du volume contraint augmentera la PSM et favorisera le retour veineux. L'action de catécholamines endogènes ou exogènes engendre également une augmentation de la PSM (Figure 3).

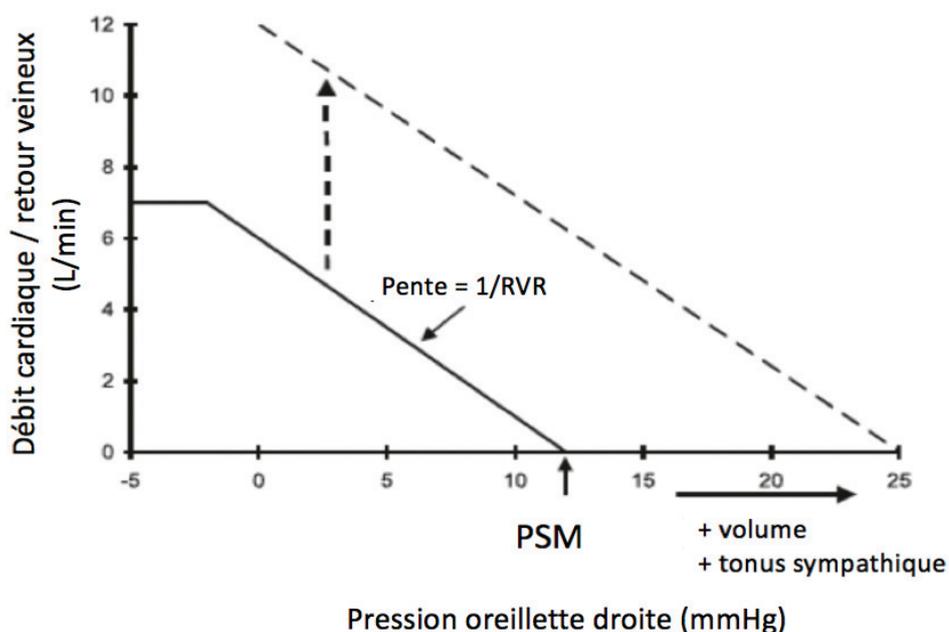


Figure 3 : Relation entre Pression de l'oreillette droite et retour veineux. Une diminution de la pression de l'oreillette droite augmente le retour veineux et le débit cardiaque. Une pression de l'oreillette droite égale à la pression systémique moyenne correspond à un débit cardiaque nul. PSM = pression systémique moyenne. RVR = résistance au retour veineux.

Mais ce modèle a des limites importantes, à savoir qu'il ne prend pas en compte le caractère pulsatile du débit, engendré par la pompe cardiaque, ni les phénomènes de réflexions d'ondes. Il ne considère pas non plus l'interaction entre le muscle cardiaque générateur de pression et le réseau vasculaire artériel d'aval qui a également ses propriétés physico-dynamiques propres.

L'évaluation dynamique de fonction myocardique et des performances myocardiques est un élément majeur dans l'approche hémodynamique macrovasculaire. De nombreux paramètres et méthodes de mesure ont été étudiés. Parmi eux, certains sont accessibles au lit du malade et utilisés en pratique courante. La plupart s'intéresse à l'évaluation et à la quantification de la FEVG, au volume d'éjection systolique, à l'index cardiaque.

Néanmoins ces marqueurs présentent également des limites majeures puisque ces paramètres sont très dépendants des conditions de charge du ventricule gauche. Parmi les principaux déterminants du débit cardiaque, on retrouve en effet la précharge, la postcharge et l'inotropisme. La postcharge est notamment un élément conditionnant la performance contractile du VG. Une postcharge abaissée diminue la contrainte opposée au VG engendre donc une amélioration des performances contractiles ventriculaire gauche. L'évaluation de la FEVG par exemple, est mise en défaut en cas de cirrhose décompensée et de choc septique. Ces deux situations dans lesquelles la vasoplégie artérielle systémique est importante, surestiment artificiellement la performance de contraction myocardique.

Fort de ces constatations, le CVA, paramètre d'appréciation globale de l'interaction cœur gauche – vaisseaux systémiques, semble pouvoir être en mesure de limiter ces écueils. Il s'agit d'un outil innovant au motif qu'il permet l'analyse de cette interaction cardio-circulatoire, de manière non invasive en échographie au lit du patient.

ii. *Modèle du couplage ventriculo artériel :*

1. *Définition*

a. *Courbes Pression-Volume*

Étudier la fonction myocardique à travers les performances du VG implique non seulement d'évaluer le VG lui-même mais également le rôle du système artériel sur le fonctionnement du myocarde et ses performances énergétiques. Le CVA représente une expression intégrée de la fonction ventriculaire gauche, de son efficacité en interaction avec le réseau artériel d'aval. Il peut être décrit numériquement par le rapport entre l'élastance artérielle télé-systolique et l'élastance ventriculaire télé-systolique.

$$\text{CVA} = E_a / E_{es}$$

Ea : élastance artérielle télé-systolique (mmHg/mL)

Ees : élastance ventriculaire télé-systolique (mmHg/mL)

CVA = couplage ventriculo-artériel

Cette notion de CVA est connue depuis de nombreuses années, décrite initialement dès les années 1970 [93]. Son évaluation se base sur l'analyse de la courbe pression-volume au cours du cycle cardiaque au niveau de la cavité du VG mesurée en cathétérisme cardiaque gauche ce qui permet d'obtenir ces deux grandeurs : l'élastance artérielle télé-systolique et l'élastance ventriculaire télé-systolique. Voici un modèle de la relation pression-volume du VG mesurée au cours d'un cycle cardiaque.

#### *b. Élastance artérielle*

La charge artérielle globale opposée au VG est définie par l'impédance d'entrée aortique. De nombreuses données de la littérature ont en effet démontré que l'impédance d'entrée de l'aorte ascendante représente la description la plus complète de la charge hydraulique à laquelle le ventricule gauche est confronté car elle caractérise entièrement le réseau vasculaire [94-96]. Mais cette grandeur n'est pas exprimée dans les mêmes unités mathématiques que celle l'élastance ventriculaire ce qui rend impossible toute analyse comparative. Dès lors, Il est nécessaire de parler d'élastance artérielle (Ea). C'est donc l'Ea ou élastance artérielle effective qui est utilisée pour décrire la charge exercée par le système artériel contre laquelle le VG doit lutter lors de son travail éjectionnel.

Il ne s'agit pas d'une propriété spécifique mais d'une grandeur intégrant les différents composants de la charge artérielle opposée au travail du VG [97]. Le modèle de Windkessel (WK) permet de définir les différents éléments composant l'Ea. Pour cela il représente le cœur et les gros vaisseaux sous la forme d'un circuit hydraulique clos, dans lequel un flux pulsé va devenir continu. Il réalise donc une analogie avec un circuit électrique substituant à la loi de Poiseuille qui régit la circulation laminaire des fluides, la loi d'Ohm. Ainsi, le modèle de WK à 4 éléments peut être utilisé pour figurer la circulation du sang au sein du système cardio-vasculaire.

Ce modèle est composé de (Figure 4) :

- Un générateur, représentant le coeur, source de l'énergie transmise
- Une résistance R1, en série, représentant l'impédance d'entrée. Elle correspond à la résistance liée à l'aorte et aux gros vaisseaux. Ces vaisseaux sont caractérisés par une paroi comportant une composante élastique importante. Celle-ci leur permet de se distendre en systole et d'absorber une partie de l'énergie et du sang fournis par le VG. En diastole ils reviennent à leur conformation de base, et restituent l'énergie et le volume sanguin absorbés précédemment. C'est l'effet Windkessel ou onde de réflexion systolique. Elle va avoir pour effet de lisser le flux sanguin.
- Une résistance R2, montée en dérivation, correspondant aux résistances des artéριοles ou résistance vasculaire périphérique (RVP). Celles-ci sont beaucoup plus résistives. La composante élastique des parois artériolaires est moindre. Elles vont poursuivre le lissage du flux sanguin, pour permettre d'amener aux capillaires un flux continu. Ce flux continu facilite les échanges et diminue le *shear-stress* au niveau endothélial.
- Un condensateur C en dérivation. Il représente la compliance du système artériel. La compliance est liée aux propriétés intrinsèques du réseau artériel, et consiste en une variation de volume en fonction d'une variation de pression. Elle s'exprime en mL/mmHg.
- Une inductance L, qui représente l'inertie du système artériel. Néanmoins, l'inductance représente un paramètre difficile à évaluer et peu significatif, souvent négligé au cours de la modélisation du système vasculaire. C'est pourquoi le modèle le plus souvent utilisé est le modèle de Windkessel à 3 éléments, qui ne tient pas compte de l'inductance.

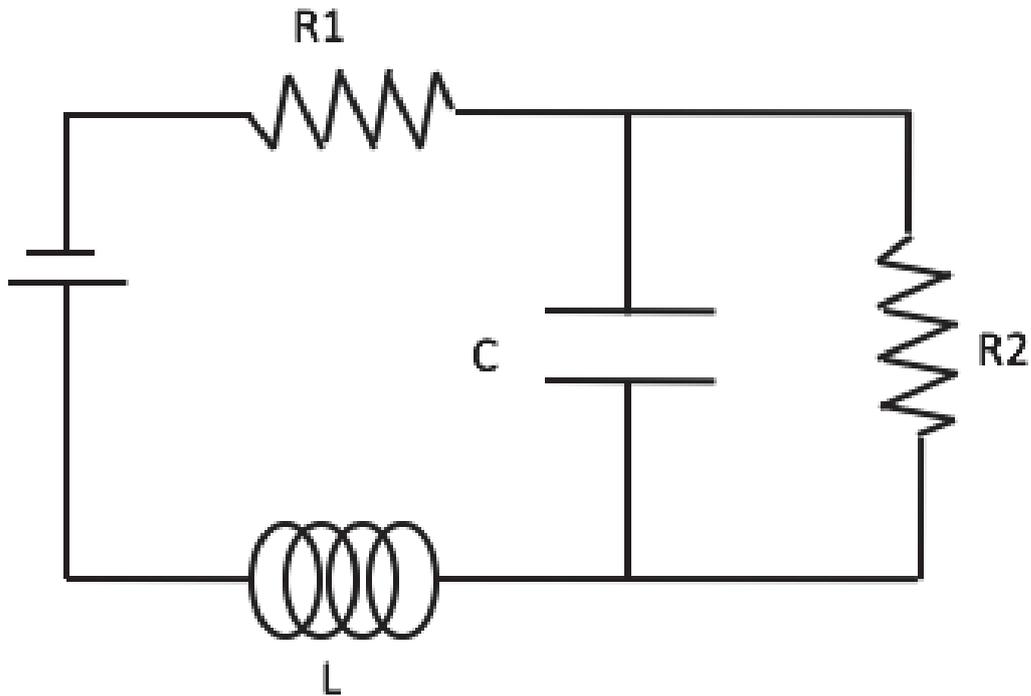


Figure 4 : Analogie du système cardiovasculaire au système artériel avec le modèle de Windkessel à 4 éléments. C : compliance, L : inductance, R1 : résistance en série, R2 : résistance en dérivation.

Cette modélisation permet également d’appréhender le fait que la charge qui s’oppose au travail éjectionnel du VG n’est pas homogène en tout point de l’arbre artériel. Elle est la somme des forces s’opposant à l’éjection du sang sur l’ensemble des points du réseau artériel. Chacun de ces points présentant des propriétés physiques propres. Le modèle de WK illustre cela en segmentant les différents composants de cette charge artérielle. Ils ont tous un rôle propre dans la charge artérielle globale (Figure 5).

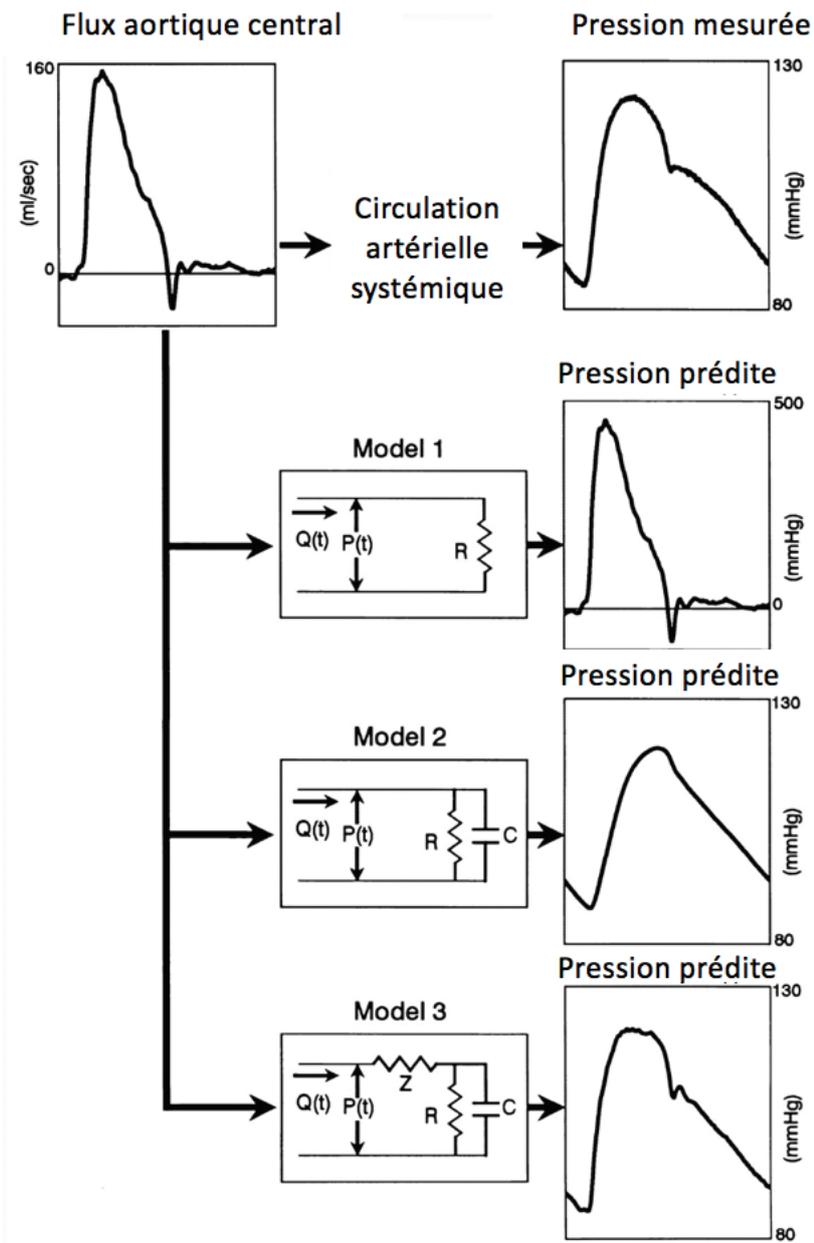


Figure 5 : Représentation schématique du rôle propre de chacun des composants individualisés du modèle de Windkessel [98]. R = résistance vasculaire périphérique, C = compliance, Z = inductance,

En somme, le modèle de WK permet de traduire l'impédance aortique en élastance artérielle et d'obtenir une grandeur comparable à l'élastance ventriculaire.

$$E_a (WK) = RT [t_s + (1 - e^{-t_d/\tau})]$$

$E_a (WK)$  = élastance artérielle selon le modèle de Windkessel

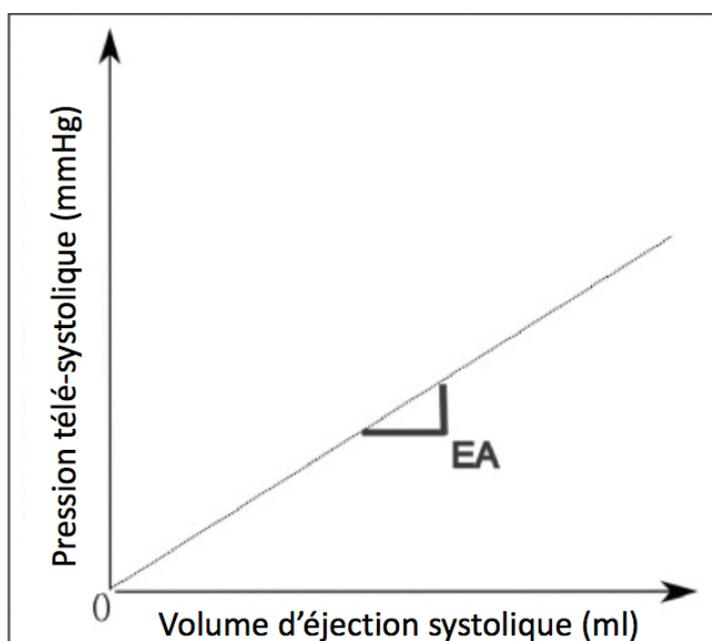
$RT$  = Résistance vasculaire totale

$\tau$  = constante de temps de décroissance diastolique de l'onde de pression égale au produit de  $RT$  et de la compliance vasculaire de l'arbre.

$t_s$  = temps de systole

$t_d$  = temps de diastole

En transposant l' $E_a$  en sur le plan clinique, l' $E_a$  correspond en pratique à la relation entre le volume d'éjection ventriculaire et la pression artérielle centrale télé-systolique [97]. Ainsi elle est définie par le rapport d'une variation de pression et d'une variation de volume et s'exprime en mmHg/mL. Concrètement, plus le volume d'éjection systolique est grand, plus la pression télé systolique est grande. La pente de cette relation représente l' $E_a$  (Figure 6).



**Figure 6** : relation Volume d'éjection systolique et Pression artérielle télé systolique. La pente de cette droite représente l'élastance artérielle.  $E_a$  = élastance artérielle.

En partant du postulat qu'un volume d'éjection systolique (VES) nul engendre une pression télé-systolique nulle, l'Ea peut être obtenue simplement en faisant le rapport de la pression télé-systolique et du VES.

La pression télé systolique peut être estimée par le produit : 0,9 x pression artérielle systolique [94].

$$Ea = 0,9 \times PAS / VES$$

PAS (mmHg) = pression artérielle systolique

VES (mL) = Volume d'éjection systolique

Ea (mmHg/mL) = élastance artérielle

Kelly *et al* ont démontré que l'Ea évaluée par la formule citée ci-dessus, est une approximation très proche de la charge artérielle obtenue par la mesure de l'impédance aortique et de la compliance artérielle selon le modèle des trois éléments de WK [99]. Il a l'avantage de tenir compte la charge représentée par l'onde de réflexion systolique. En pratique clinique l'Ea inclut ainsi :

- La résistance vasculaire périphérique
- La compliance artérielle totale
- L'impédance artérielle d'entrée
- L'onde de réflexion systolique
- La viscosité sanguine.

Elle peut donc être considérée comme la charge nette opposée au VG.

### *c. Élastance ventriculaire gauche*

L'élastance télé systolique ventriculaire gauche (Ees) (ou élastance ventriculaire gauche) est un marqueur robuste d'évaluation de la contractilité ventriculaire gauche [100].

Il s'agit d'un paramètre connu depuis plusieurs années et étudié initialement chez le chien [93, 101]. Sungawa *et al* ont démontré dès 1974, sur un cœur de chien isolé, que la contractilité ventriculaire gauche (ou littéralement la raideur ventriculaire télé-systolique) pouvait être appréciée par l'élastance ventriculaire gauche.

Elle permet d'apprécier la contractilité myocardique du VG de façon indépendante des conditions de charge. En effet comme la relation Pression-Volume est définie par une droite, la pente est donc inchangée quelles que soient les conditions de charge.

Ceci n'est néanmoins valable que pour des valeurs physiologiques de précharge et de postcharge [102,103]. Il s'agit également d'un marqueur de contractilité indépendant de la fréquence cardiaque [91].

Cette Ees est définie par la pente de la relation Pression-Volume télé-systolique du VG, obtenue par une série de boucle pression-volume de différents cycles cardiaque, à niveaux de précharge variables. La contractilité ventriculaire gauche peut être caractérisée par la pente de la relation Pression-Volume télé-systolique du ventricule gauche, appelée élastance télé-systolique (Figure 7) [91].

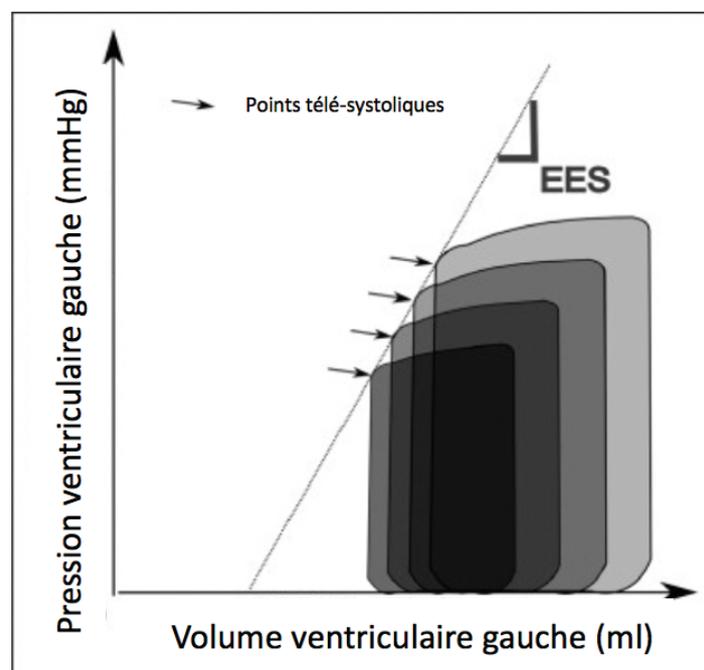


Figure 7 : Relation entre pression ventriculaire gauche télé-systolique et volume ventriculaire gauche télé-systolique. La pente de cette relation définit l'élastance télé-systolique ventriculaire gauche.

Elle peut donc être mathématiquement définie ainsi :

$$E_{es} = \frac{dP_{VGes}}{dV_{VGes}}$$

$E_{es}$  = élastance télé-systolique ventriculaire gauche (mmHg/mL)

$dP_{VGes}$  = dérivée de la Pression télé-systolique du VG

$dV_{VGes}$  = dérivée du Volume télé-systolique du VG.

Mais cette approche nécessite des mesures invasives par cathétérisme cardiaque gauche, que l'on ne peut raisonnablement acquérir en pratique courante. Or comme la droite de la relation pression-volume du VG n'intercepte pas l'origine de ce diagramme (Figure 7),  $E_{es}$  ne peut donc pas être simplement calculée par le rapport Pression télé-systolique et du volume télé-systolique.

De même pour obtenir cette pente de la relation Pression-Volume télé systolique, il est nécessaire de faire varier significativement la précharge. Dans les études expérimentales sur des animaux, les auteurs y parvenaient par des épreuves de clampage partiel de la veine cave, non réalisable en pratique clinique. Des modélisations mathématiques ont néanmoins permis de répondre à ces problématiques.

#### *d. Couplage ventriculo artériel*

Le CVA est donc défini par le rapport de l'élastance artérielle et de l'élastance ventriculaire télé-systolique.

$$CVA = E_a/E_{es}$$

Il s'agit d'un déterminant central de la performance cardiovasculaire globale [104].

Ce rapport peut être exprimé graphiquement par l'intersection des courbes d'élastance artérielle et élastance ventriculaire télé-systolique, sur la courbe pression volume ventriculaire gauche (Figure 8).

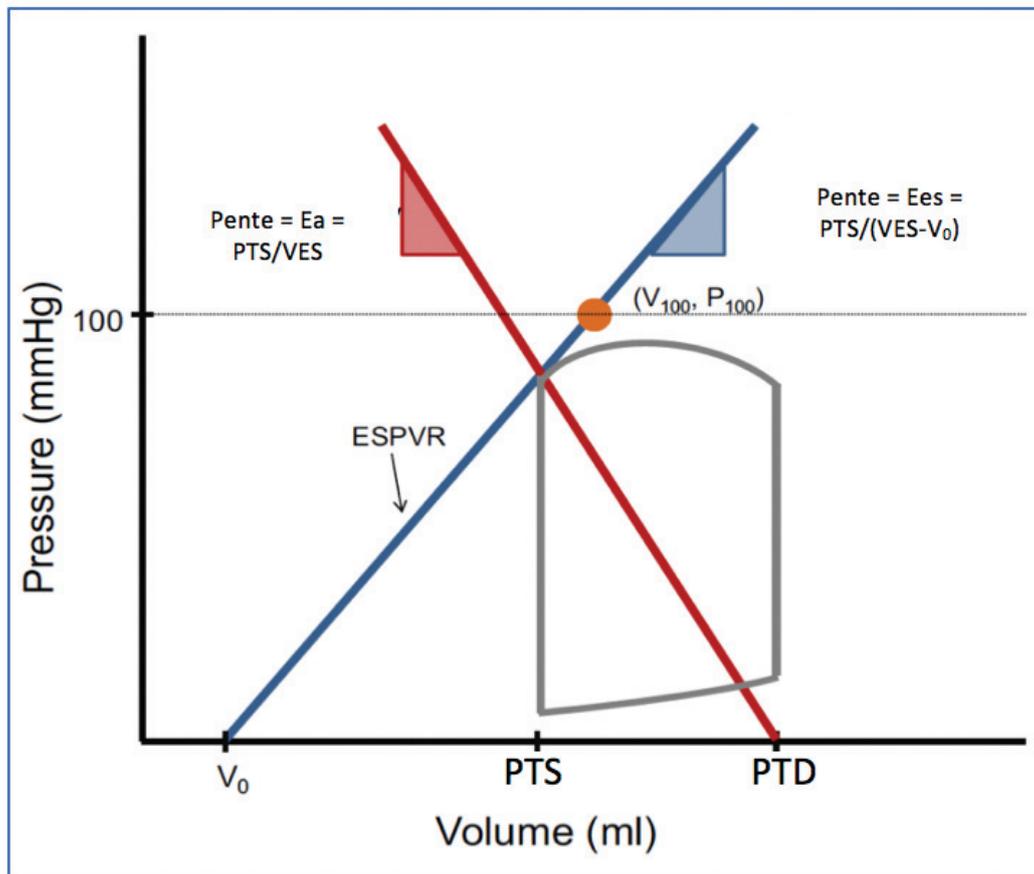


Figure 8 : Représentation construite de la relation Pression-Volume ventriculaire gauche et de la pente d'élastance artérielle. PTS = pression télé-systolique. VES = volume d'éjection systolique. PTD = pression télé-diastolique. ESPVR = *end systolic pressure volume ratio* (rapport pression-volume télé-systolique).

## 2. Méthodes de mesures

### a. Méthode de référence

La méthode de référence de mesure de l'élastance ventriculaire télé-systolique et de l'élastance artérielle, nécessite des mesures invasives de pression par cathétérisme cardiaque

gauche, ainsi que des épreuves de variation de précharge sur différents cycles cardiaques. Ces mesures et épreuves ne sont pas réalisables en pratique clinique au lit du patient.

Ainsi, bien que le concept du CVA soit décrit depuis les années 1970, son application clinique restait limitée par une détermination lourde et invasive.

Il a donc été développé d'autres techniques d'acquisition de ces grandeurs afin de surmonter ces contraintes : les méthodes *single-beat*, c'est à dire à partir d'un cycle cardiaque unique. Elles peuvent alors être obtenues de manière invasive mais aussi non invasive.

#### *b. Méthode single-beat invasive selon Takeuchi*

La méthode *single-beat* proposée par Takeuchi *et al*, consiste à ajuster une sinusoïde sur l'onde de pression ventriculaire [105]. Le maximum de cette sinusoïde (P iso) correspond à la pression maximale qui serait développée par un cycle cardiaque non éjectant (Figure 9). En effet P iso correspond à l'estimation de la pression isovolumétrique maximale du VG obtenue à partir de l'extrapolation des valeurs extrêmes positives et négatives de la dérivée primaire de la courbe de pression du VG en fonction du temps (Figure 10). La dérivée primaire exprimée par  $dP/dt$  permet de construire cette sinusoïde et d'obtenir P iso.

En reportant ce point P iso sur la courbe Pression-Volume on obtient alors le volume télé-diastolique ventriculaire gauche (Figure 11)

La droite d'élastance ventriculaire télé-systolique est donc obtenue en traçant la tangente de la courbe Pression-Volume passant par ce point théorique (Figure 11). Cela correspond également à la droite passant par le point télé-sytolique du cycle unique mesuré.

On obtient ainsi une droite dont la pente est égale à l'élastance ventriculaire télé-systolique et ce, sans variation des conditions de précharge.

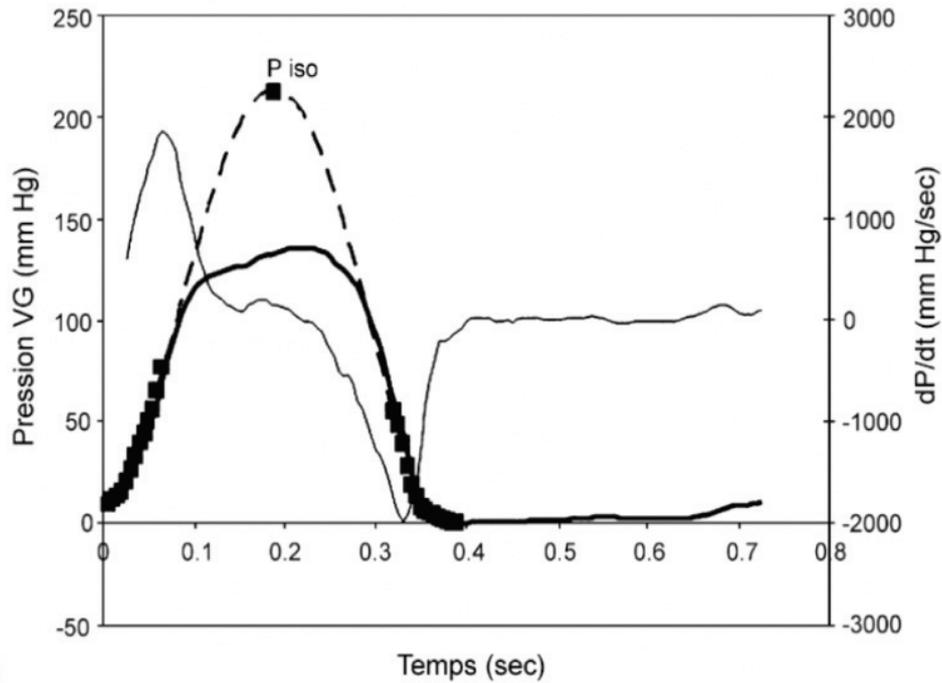


Figure 9 : Pression intraventriculaire gauche en fonction du temps. P iso = Pression maximale théorique iso-volumétrique. VG = ventricule gauche. dP/dt = dérivée primaire de la courbe de pression ventriculaire gauche en fonction du temps.

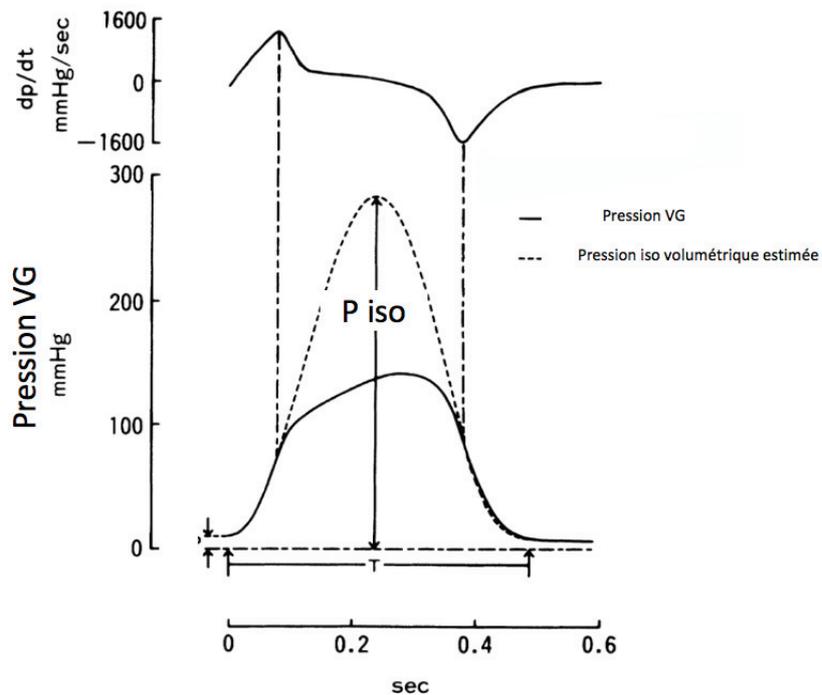


Figure 10 : Courbe de pression intra ventriculaire gauche en fonction du temps avec modélisation du point P iso.

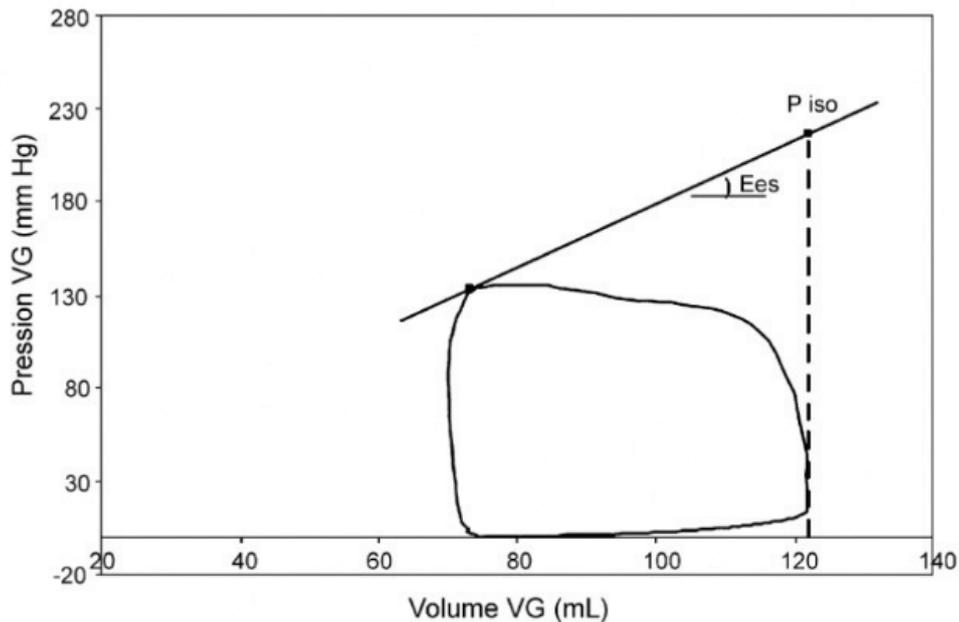


Figure 11 : Relation Pression-Volume du ventricule gauche. P iso = Pression maximale théorique iso-volumétrique. Ees = élastance ventriculaire télé-systolique. VG = ventricule gauche.

Cette méthode d'extrapolation de la pression ventriculaire gauche isovolumétrique maximale permet donc d'obtenir la courbe d'élastance télé-systolique ventriculaire gauche, et ainsi de calculer le CVA ( $E_a/E_{es}$ ). Cependant elle ne permet pas toujours d'aborder le concept de CVA au lit du malade.

### c. Méthode single beat non invasive selon Chen

C'est en 2001 que Chen *et al* ont décrit une méthode de calcul de l'élastance ventriculaire gauche télé systolique de manière non invasive, autrement dit par mesures échographiques trans-thoracique [106]. Cette méthode s'appuie sur l'analyse de 72 courbes d'élastance ventriculaire humaine normalisées variant dans le temps et obtenues par des mesures invasives réalisées au moyen d'un cathétérisme cardiaque gauche. Ces courbes d'élastance variables dans le temps ont été ajustées à la fois en amplitude et en temps jusqu'au pic d'amplitude. Les courbes résultantes étaient remarquablement cohérentes malgré la pluralité des cardiopathies analysées, des profils de contractilité, des conditions charge et de fréquence

cardiaque. Il a été objectivé que la variabilité de l'ensemble des mesures d'élastance obtenues était minimale pendant les premiers 25% à 35% de la contraction. Sur la base de cette constatation et en supposant la linéarité de la relation pression volume télé-systolique (ESPVR) et un volume à l'intersection constant, les ESPVR ont été estimés à partir d'un temps en utilisant les données pression-volume mesurées au temps ajusté et en télé-systole. Les estimations à un battement (ou *single beat*) étaient fortement corrélées aux valeurs du ESPVR obtenues par une analyse à battements multiples standard. La modélisation mathématique issue de ce travail est fondée sur une intégrale à sept variables normalisées dont la FEVG, le VES, le temps de pré-éjection, le temps d'éjection systolique. Tous ces paramètres sont accessibles de manière non invasive au lit du patient. La modélisation mathématique obtenue est synthétisée ainsi :

$$E_{es} = \frac{PAD - 0,9 \cdot PAS \cdot E_{Nd}}{VES \cdot E_{Nd}}$$

$$\text{Où } E_{Nd} \approx 0.0275 - 0.165 \cdot FEVG + 0.3656 \frac{PAS}{PAD} + 0.515 E_{Nd(avg)}$$

$$\text{Avec : } E_{Nd(avg)} = \sum_{i=0}^7 a_i \cdot t_{Nd}^i \text{ où } t_{Nd} = \frac{t_{\text{onde r à debut du flux aortique}}}{t_{\text{onde r à fin du flux aortique}}}$$

Et  $a_0 = 0.35695$ ,  $a_1 = -7.2266$ ,  $a_2 = 74.249$ ,  $a_3 = -307.39$ ,  $a_4 = 684.54$ ,  $a_5 = -856.92$ ,  $a_6 = 571.9$ ,  $a_7 = -159.1$ .

$E_{es}$  = Elastance ventriculaire gauche télé-systolique

VES = Volume d'éjection systolique

PAD = pression artérielle diastolique

PAS = pression artérielle systolique

FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche

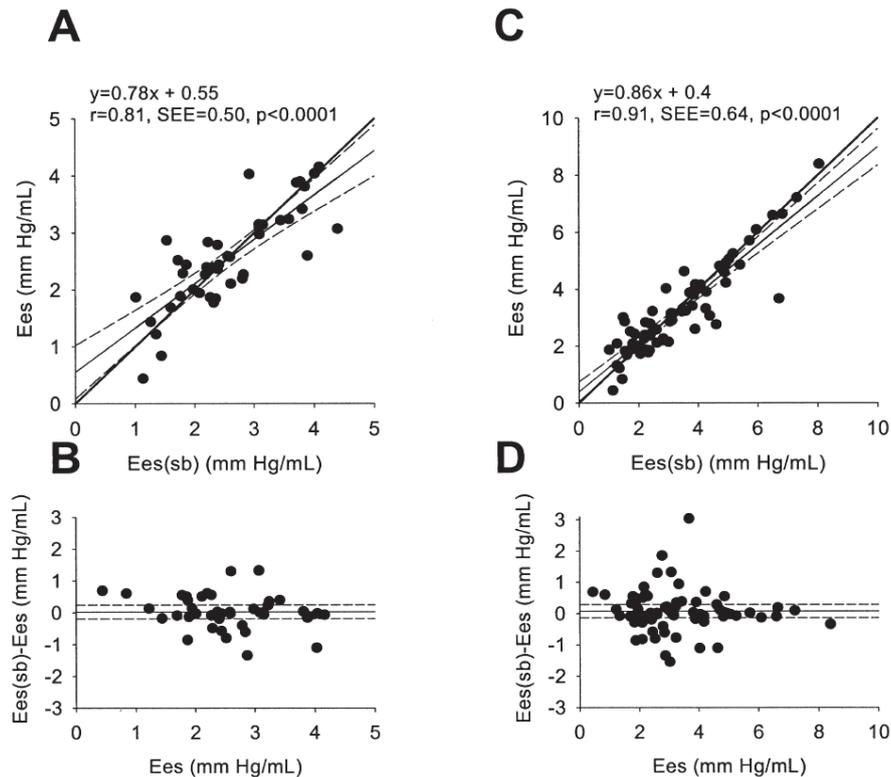
$E_{Nd}$  = Elastance ventriculaire gauche estimée au début de l'éjection ventriculaire

$E_{Nd(avg)}$  = Elastance ventriculaire gauche au début de l'éjection ventriculaire, moyennée.

$T_{Nd}$  = rapport du temps de pré éjection et du temps d'éjection total

Cette méthode de calcul du CVA dite méthode *single beat* selon Chen permet une approximation de la valeur d'élastance ventriculaire télé systolique. Ainsi en faisant le rapport de l'Ea et de l'Ees on obtient une estimation non invasive du CVA.

Cette modélisation a été comparée à une mesure invasive par la même équipe pour en apprécier la corrélation (figure 12) [106]. Cette comparaison sur 43 patients sains en situation de repos aboutit à l'équation de régression suivante :  $Ees = 0,78 \times Ees_{(sb)} + 0,55$  ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,0001$ ). Le taux de corrélation est égal à 0,81 pour un intervalle de confiance à 95%, pour des mesures réalisées en situation de repos. La différence moyenne était de 0,03 mmHg/mL (IC 95% -0,14 ; 0,19).



**Figure 12** : **A** : Régression linéaire (ligne pleine) avec intervalle de confiance à 95% (lignes discontinues) comparant les valeurs à l'état de base de l'élastance ventriculaire gauche télé-systolique par la mesure non invasive ( $Ees_{(sb)}$ ), à la mesure invasive ( $Ees$ ) pour 43 patients.

**B** : Même comparaison après DOBUTAMINE

**C et D** : Différence des valeurs selon les deux méthodes de mesure.

### 3. Travail myocardique

L'analyse du CVA est donc accessible de façon non invasive et permet l'évaluation de l'interaction du ventricule gauche avec le réseau artériel qui lui est opposé. Cette mesure permet l'analyse du rendement énergétique myocardique en lien avec les propriétés

dynamiques de l'arbre artériel. Cette notion d'interaction cœur-vaisseaux et de travail myocardique a été largement étudiée dans les années 1980 et 1990 [107] à grand renfort de modélisations mathématiques, de mesures invasives chez les chiens ou les cochons et d'illustrations schématiques pour vulgariser ce concept .

En effet, en raisonnant à partir du fonctionnement d'un circuit électrique. Une source d'énergie et la charge qui lui est liée sont considérées comme couplées de façon optimale quand un maximum d'énergie est transmis de la source à la charge avec un minimum de perte sous forme de chaleur. Cette loi physique est applicable également au myocarde et au réseau artériel d'aval. Dans le réseau vasculaire systémique cela signifie que la majorité du travail produit par le myocarde est converti en travail éjectionnel produisant le volume d'éjection systolique à chaque cycle cardiaque. Volume d'éjection systolique qui sera lui-même à l'origine d'une pression de perfusion nécessaire à l'oxygénation des organes périphériques. Tout cela avec une déperdition minimale d'énergie [108].

Il apparaît donc qu'un CVA optimal, c'est-à-dire un rendement énergétique myocardique optimal, puisse être un équilibre physiologique souhaitable que ce soit en situation physiologique ou pathologique.

Lorsque l'on applique la notion de travail myocardique au CVA, il est possible de diviser le travail myocardique total, soit l'énergie totale dissipée par le myocarde au cours de chaque cycle cardiaque et illustré par l'Aire Pression-Volume (PVA), en une énergie potentielle (PE) et un travail éjectionnel (SW).

L'énergie potentielle correspond à l'énergie de la contraction isovolumétrique de la systole, le travail éjectionnel à l'énergie consommée lors de l'éjection du VES au cours de la phase éjectionnelle de la systole. L'énergie potentielle est donc une énergie consommée sans rendement propre et le travail éjectionnel correspond à l'énergie efficace (Figure 13).

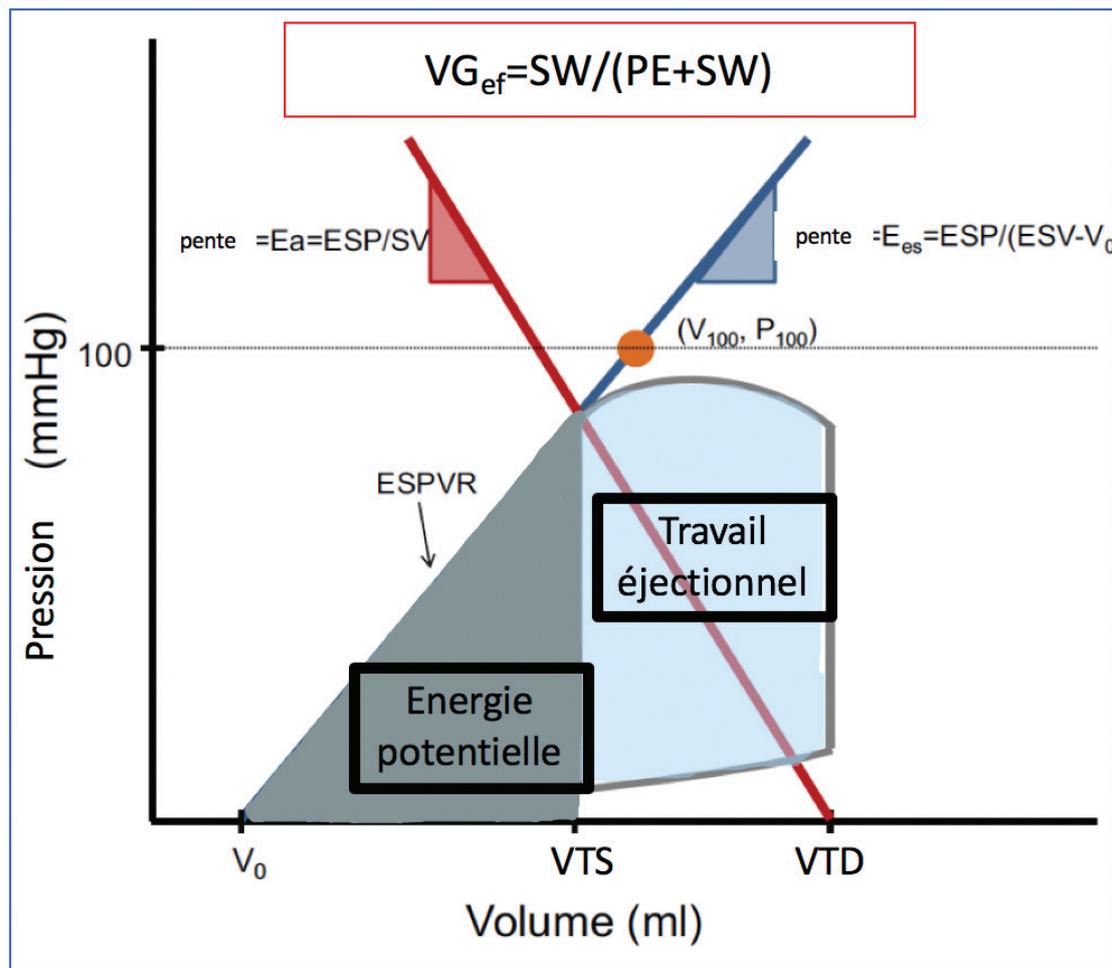


Figure 13 : Représentation schématique de la courbe Pression-volume du cycle cardiaque et de la pente d'élastance artérielle. Le travail myocardique total (PVA) se compose de la somme de l'énergie potentielle (PE) et du travail éjectionnel (SW). ESPVR=relation pression-volume télé-systolique,  $E_a$  = élastance artérielle,  $E_{es}$  = élastance ventriculaire, ESP = Pression télé-systolique, ESV = Volume télé-systolique, SV = volume d'éjection systolique.  $VG_{ef}$  = Efficience énergétique du ventricule gauche.

Le travail myocardique total, en considérant des conditions de métabolisme aérobie pur, est corrélé à la consommation myocardique en oxygène [109]. Il existe en effet une relation linéaire entre la consommation myocardique en oxygène ( $MVO_2$ ) et l'aire Pression-Volume (PVA).

L'efficience métabolique myocardique quant à elle peut être évaluée par le rapport du travail mécanique efficace sur la consommation énergétique totale en oxygène lors du travail myocardique total :  $SW/(PE+SW)$  [109,110].

Dès lors, en s'appuyant sur les règles géométriques appliquées à cette représentation graphique, on obtient un SW maximal lorsque les pentes  $E_a$  et  $E_{es}$  sont égales. Le CVA est alors égal à 1. On obtient un produit mécanique maximal (B Figure 14).

D'un autre côté le rapport  $SW/(PE+SW)$  est maximal lorsque la pente de  $E_a$  est égale à la moitié de l' $E_{es}$ . [110, 111]. Dans ces conditions, l'efficacité énergétique du myocarde est maximale (A Figure 14).

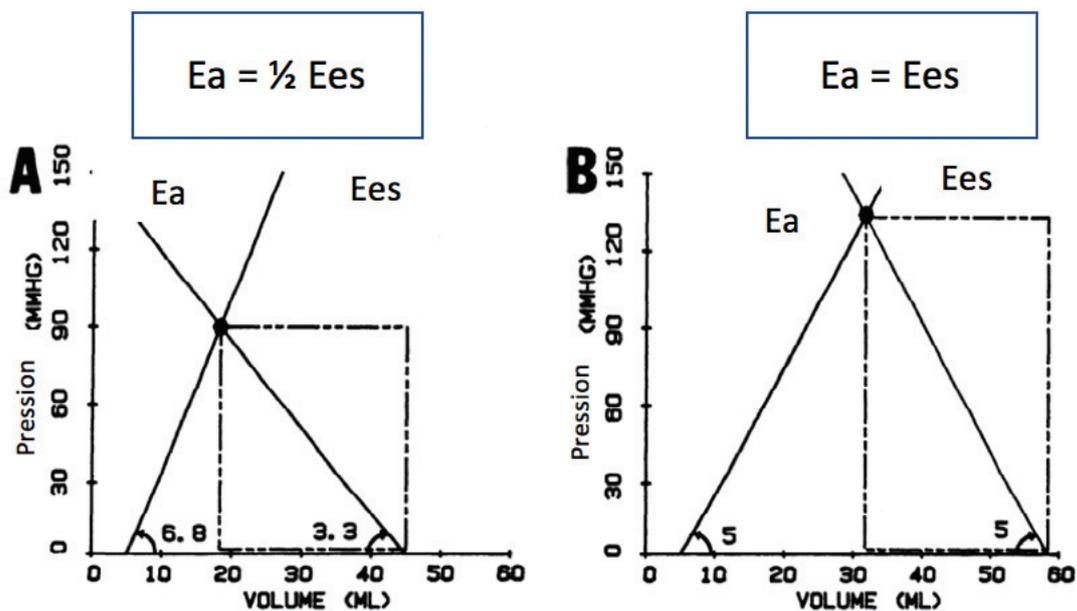


Figure 14 : A : Courbe pression-volume avec élastance artérielle ( $E_a$ ) égale à la moitié de l'élastance ventriculaire ( $E_{es}$ ). B : Courbe pression-volume avec élastance ventriculaire et élastance artérielle égales.

Concernant les autres indices permettant potentiellement d'approcher le travail myocardique, l'isolation isolée du VES du ventricule gauche, correspondant à la différence entre le volume télé-diastolique (VTD) et le volume télé-systolique (VTS), ne rend donc pas compte de l'énergie fournie par le VG pour éjecter ce volume. En comparaison, l'analyse du CVA apporte la notion d'efficacité énergétique qui semble déterminante pour juger du fonctionnement contractile et dynamique du ventricule gauche en interaction avec le réseau artériel qui lui est opposé.

La Fraction d'éjection du Ventricule gauche (FEVG) semble être une représentation simplifiée, pour le clinicien, de cette notion de CVA et d'efficacité énergétique. Définie par la différence entre le volume télé diastolique et le volume télé systolique du VG, la FEVG rend compte du rendement éjectionnel du VG au cours de chaque cycle cardiaque. La FEVG est par ailleurs un marqueur de performance du VG, associé au pronostic des patients [112,113]. Elle est ainsi classiquement utilisée en pratique courante par les cliniciens. Obtenue en échocardiographie de façon accessible et reproductible, par différentes méthodes validées (Méthode de Simson bi plan, Méthode de Teichloz, Méthode visuelle...) [81].

Néanmoins elle est grandement dépendante des conditions de charge opposées au VG ce qui constitue une limite considérable dans sa pertinence et son intérêt [114]. On constate une grande variation selon le niveau de postcharge, et dans une moindre mesure selon le niveau de précharge. Ainsi, ce paramètre est mis en défaut en réanimation notamment dans des conditions de vasoplégie intense, où la postcharge effondrée surestime la performance contractile du ventricule gauche.

Le CVA semble de ce fait présenter un intérêt tout à fait intéressant dans la mesure où d'une part il intègre un paramètre puissant d'évaluation de l'inotropisme, et d'autre part il évalue l'interaction cardio-circulatoire de manière complète.

Il s'agit d'une grandeur dont la mesure est accessible au lit du patient et permet donc d'apporter des éléments objectifs d'appréciation et d'évaluation hémodynamique au clinicien.

#### E. État des lieux des connaissances du couplage ventriculo artériel

Le regain d'intérêt pour le CVA dans la littérature médicale s'explique notamment par les travaux de Chen *et al* qui ont permis une grande avancée dans l'accessibilité de cette mesure en pratique clinique. Nous réalisons ici un état des lieux des connaissances dans différentes situations, physiologiques et pathologiques.

## i. État des lieux dans la population générale

### 1. Sujet sain

Dans l'étude de *Chen et al* de 2001 portant sur 43 patients, il a été montré que chez le sujet sain au repos, l'Ees est de  $2,3 \pm 1,0$  mmHg/mL, et l'Ea de  $2,2 \pm 0,8$  mmHg/mL [106]. La valeur de couplage correspondante est donc de  $1,0 \pm 0,4$ . Ces valeurs chez le sujet sain ont par la suite été confirmées par d'autres études.

Cette valeur n'est influencée ni par l'âge ni par le sexe. Elle correspond alors à un équilibre permettant un produit mécanique maximal, autrement dit un VES maximal. Lorsque cette valeur est inférieure à 1, l'efficacité énergétique augmente (Figure 13). Les mesures in vivo réalisées sur des modèles canins révèlent que le rapport VES/MVO<sub>2</sub> (MVO<sub>2</sub> : consommation myocardique en oxygène) est maximal pour une valeur de CVA entre 0,6 et 1 [115]. Le CVA diminue au cours de l'effort, augmentant ainsi l'efficacité énergétique [116]. Cette diminution est moindre chez le sujet âgé, ce qui pourrait expliquer une moindre tolérance clinique à l'effort chez le sujet âgé.

### 2. Sujet hypertendu chronique

Chez le sujet hypertendu chronique les valeurs de CVA ne sont pas différentes par rapport à une population de sujets sains, mais Ees et Ea sont toutes les deux augmentées même en l'absence de pathologie cardiovasculaire objectivée[117].

L'adaptabilité à l'effort est également diminuée : le CVA diminue moins que chez des sujets sains.

### 3. Sujet présentant une cardiopathie chronique

De nombreuses données existent concernant le CVA au sein des populations de patients suivis pour cardiopathies chroniques avec une association statistique entre la diminution du CVA et la survenue d'événements cardiovasculaires.

Une première étude d'une équipe de Singapour a évalué l'effet d'un traitement anti-hypertenseur chez des patients suivis pour dysfonction diastolique[118]. L'amélioration du

CVA est significative à 24 semaines de l'initiation du traitement cardiotrope avec une diminution significative de l'Ea. Cette diminution est moindre chez les femmes et les patients obèses, avec une plus grande susceptibilité aux évènements cardiovasculaires.

Chez les patients coronariens, la valeur du CVA évaluée en échographie cardiaque trans-thoracique, est un marqueur pronostique performant, associé de façon indépendante à la mortalité cardio vasculaire [119]. L'analyse rétrospective du CVA chez des patients ayant présenté un évènement cardiovasculaire d'origine coronarienne retrouve des valeurs significativement plus hautes que chez les patients sans antécédent d'infarctus du myocarde. Cette différence est expliquée par des valeurs d'Ees significativement plus hautes dans le groupe de patients naïfs d'évènement coronarien aigu, ce qui laisse supposer une moins bonne efficacité énergétique et potentiellement une consommation en oxygène accrue.

Enfin, il a été également retrouvé une association statistiquement significative entre le CVA et le devenir des patients bénéficiant d'une resynchronisation ventriculaire. En effet une valeur de CVA inférieure à 2 est un marqueur indépendant de bon pronostic [120].

#### 4. *Sujet cirrhotique*

Chez les patients cirrhotiques, une seule étude à ce jour a étudié le CVA. Shin *et al* ont étudié rétrospectivement une cohorte de patients présentant une cirrhose hépatique, comparée à un groupe témoin, avec un suivi médian de 30 mois [121]. Si les patients de cette étude ont des indices de CVA basaux comparables à ceux des témoins, Ees est inférieure chez les patients cirrhotiques avant transplantation ( $2,82 \pm 0,96$  vs  $3,53 \pm 1,12$  p < 0,001), de même que Ea ( $1,55 \pm 0,51$  vs  $2,05 \pm 0,54$  p < 0,001). Par ailleurs, le CVA semble être dans cette situation un marqueur pronostique notamment en pré transplantation hépatique. Ainsi selon Shin *et al*, dans cette étude portant sur 914 patients cirrhotiques opérés pour transplantation hépatique, une valeur de CVA supérieure à 0,61 en pré transplantation est associée à une surmortalité (HR, 1,60 ; p = 0,022) en post opératoire, en analyse multivariée (Figure 15). Cette association est plus marquée dans le sous-groupe de patients avec un score de *Model for end-stage liver disease* (MELD) supérieur à 25 (HR, 3.20; p = 0.002) [121]. Ainsi une valeur de CVA supérieure à 0,61 est associée à une surmortalité à 1 an et un sur-risque de dysfonction de greffon seulement dans le sous-groupe de patients avec un score de MELD supérieur à 25 (mortalité à 1 an : HR, 2.57; p = 0.017 et dysfonction de greffon : HR, 2.56; p = 0.007).

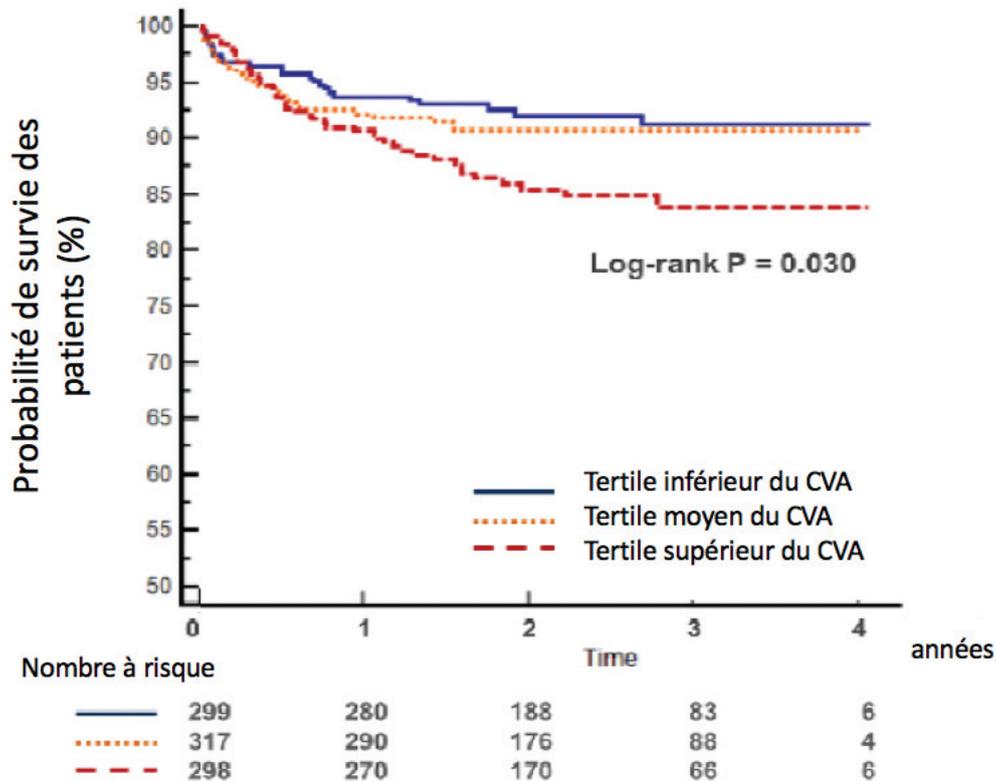


Figure 15 : Courbe de survie en post transplantation hépatique sur l'ensemble de la population analysée [121]. CVA = couplage ventriculo-artériel.

En somme, les différentes données publiées sur le CVA montrent qu'il s'agit d'un marqueur pouvant être obtenu au lit du malade et qu'il permet d'explorer sous une nouvelle approche différentes pathologies. Sa valeur présente en outre un intérêt pronostic dans différentes pathologies avec une altération du pronostic lorsque sa valeur est augmentée.

## ii. État des lieux en réanimation

Le CVA a également été étudié chez les patients de réanimation en situation de défaillance hémodynamique.

Chez les patients admis en service de Réanimation pour la prise en charge d'un choc septique, l'évaluation initiale fait état de valeurs de CVA significativement plus hautes que pour les

patients hors état de choc [122]. Il s'agit d'une modification aiguë du CVA, les patients sont alors dits « découplés ». La prise en charge thérapeutique de patients en défaillance hémodynamique présentant un profil de précharge dépendance, abaisse significativement les valeurs d'Ea lors de la réalisation d'une expansion volémique, sans même modification significative des paramètres macrovasculaires comme la Pression Artérielle Systolique, Diastolique, Moyenne, ou Pulsée [123]. Ceci n'est pas retrouvé en cas de précharge indépendance. La valeur pronostique de la valeur de CVA a été mise en évidence par une équipe chinoise à la phase initiale de la prise en charge en réanimation de patient admis pour choc septique [124]. Cette étude rétrospective retrouve une forte valeur pronostique de la variation de la valeur de CVA (deltaCVA) entre l'admission et la vingt-quatrième heure de réanimation. Dans cette étude la diminution du CVA est significativement plus importante chez les patients survivants. Cela suggère que l'amélioration de l'efficacité énergétique est un marqueur pronostique important. Enfin une étude récente menée par Guarracino *et al* décrit l'évolution de l'Ea, de l'Ees et du CVA au cours de la prise en charge en réanimation avec des mesures séquentielles évaluant consécutivement chaque thérapeutique adoptée (remplissage vasculaire, administration de NORADRENALINE, de DOBUTAMINE) [125]. Les résultats confirment que les valeurs de CVA sont augmentées chez les patients en choc septique, le CVA diminue suite au remplissage vasculaire uniquement chez les patients « répondeurs » (c'est-à-dire présentant une augmentation de 15% du débit cardiaque). De même la NORADRENALINE entraîne une augmentation CVA seulement chez les « non répondeurs » (définition identique celle utilisée pour le remplissage vasculaire). La DOBUTAMINE permet une diminution du CVA chez les patients « répondeurs »

La mesure du CVA en échographie cardiaque trans-thoracique semble donc être une donnée intéressante, qui semble être associée au pronostic des patients. La puissance de ces données reste modeste car elles ne sont issues que de travaux observationnels.

Aucune donnée n'évalue le CVA comme objectif thérapeutique en réanimation.

Chez le patient cirrhotique en situation de décompensation aiguë il n'existe aucune donnée dans la littérature évaluant le CVA, aucune étude ne s'intéresse non plus à son évolution au cours de la prise en charge en réanimation.

## F. Rationnel de l'étude

L'évaluation hémodynamique de patients cirrhotiques décompensés et présentant un sepsis est un défi pour le réanimateur. En effet dans cette situation les différents retentissements cardio-circulatoires vont s'ajouter au profil hémodynamique du cirrhotique.

Le CVA étant un outil d'évaluation hémodynamique complet et accessible en pratique courante au lit du patient de réanimation, il pourrait dans cette situation apporter des éléments de compréhension hémodynamiques et permettre une prise en charge individualisée.

### i. Recommandations de prise en charge hémodynamique des décompensations aiguës de cirrhose et du syndrome hépatorénal

Les recommandations des sociétés savantes au sujet de la prise en charge des patients en défaillance hémodynamique apportent une approche globalisée et macrocirculatoire. Elles s'accordent en effet sur des objectifs standardisés comme celui de la pression artérielle moyenne (PAM) cible qui est défini à 65 mmHg, valeur considérée comme permettant une perfusion d'organe acceptable et le maintien des mécanismes d'autorégulation [67]. Un objectif de PAM supérieur n'est pas associé à une amélioration des défaillances [127] lorsque l'on considère de larges populations de patients non cirrhotiques en réanimation associant des profils physiologiques très variés.

Cela semble néanmoins être la source de certaines limites et l'on considère que cet objectif de PAM peut parfois être mis en défaut avec, pour certains patients, un bénéfice à adapter cet objectif de façon plus individuelle. En effet il a notamment été mis en évidence, que les patients hypertendus chroniques, bénéficient d'objectifs de pression artérielle moyenne plus hauts [127-129]. Ceci diminue notamment significativement le recours à une épuration extra rénale chez ces patients. L'intérêt de personnaliser le niveau de PAM en réanimation est même préconisé dans les recommandations récentes de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), dans le cadre de la prise en charge des défaillance rénales aiguës en réanimation [130].

En ce qui concerne la gestion hémodynamique des décompensations aiguës de cirrhose, les données sont très pauvres et aucun essai contrôlé randomisé n'a été réalisé pour répondre à cette question.

Les recommandations de prise en charge du syndrome hépatorénal sont également empiriques et ne donnent pas de cible de PAM. En pratique courante les objectifs de PAM sont classiquement situés entre 65 et 85 mmHg avec une évaluation individuelle de la réponse clinique et biologique. Ces valeurs hautes de PAM ne sont associées dans la littérature, à aucun sur-risque en termes de morbi-mortalité [129]. Dans un étude évaluant l'efficacité des vasoconstricteurs dans la prise en charge du SHR, les objectifs de réduction de créatininémie plasmatique étaient obtenus grâce aux vasoconstricteurs pour des valeurs de PAM variant de 62 à 86 mmHg au troisième jour de la prise en charge [131].

Les objectifs d'optimisation hémodynamique chez les patients cirrhotiques ne sont pas clairement définis, en raison d'un manque de données dans la littérature.

#### ii. Intérêts d'un monitoring individualisé

Les paramètres de monitoring utilisés en routine selon les recommandations tels que la PAM et le débit cardiaque sont des éléments imparfaits et ne peuvent pas toujours rendre compte de la bonne adéquation des apports en oxygène et des besoins des tissus périphériques [132]. Vieillard-Baron *et al*, dans une cohorte de 200 patients présentant un choc septique, a mis en évidence que de nombreux patients avec une FEVG dégradée conservaient un index cardiaque supérieur aux valeurs considérées comme minimales chez un patient en état de choc [133].

Il apparaît dès lors légitime de se demander si l'analyse traditionnelle macrovasculaire de l'hémodynamique par le chiffre de pression artérielle moyenne ou du débit cardiaque ne peut pas être complétée par d'autres éléments d'appréciation hémodynamique, permettant notamment d'appréhender la fonction myocardique dans sa performance contractile énergétique et son interaction avec le réseau artériel d'aval. Le CVA pourrait de répondre à ces questions. Le CVA en permettant une approche différenciée de l'inotropisme myocardique et de la charge artérielle globale opposée au VG, pourrait apporter des éléments

de réponse à ces questions. Ceci semble d'autant plus intéressant dans la population des patients cirrhotiques décompensés dont le profil hémodynamique hyperdynamique est difficile à évaluer. Le comportement du CVA dans cette population lors de la prise en charge en soins critiques n'est cependant pas décrit dans la littérature.

### iii. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'évolution du CVA selon le niveau de PAM imposé par un support vasopresseur, chez les patients en décompensation de cirrhose admis en soins critiques chirurgicaux.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Évaluer l'évolution des valeurs d'élastance ventriculaire télé-systolique et de l'élastance artérielle télé-systolique mesurées par la méthode *single beat* selon le niveau de PAM.
- Évaluer l'évolution du CVA selon l'administration de NORADRENALINE.
- Évaluer les dysfonctions d'organes associées (clairance rénale, la diurèse, lactatémie artérielle, fonction de synthèse hépatique évaluée par le facteur V, fonction de clairance hépatique évaluée par la bilirubinémie, l'équilibre acido basique évalué par la concentration plasmatique en bicarbonate) selon la valeur de CVA.
- Évaluer le débit cardiaque aux quatre temps de mesure.

### 3. MATERIEL ET METHODES

#### A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique dans le service de Soins Critiques chirurgicaux de l'Hôpital de la Croix-Rousse. Les données analysées correspondaient à des séjours du 01/06/2018 au 31/05/2019. Un avis favorable du comité d'éthique a été obtenu (n°19-05).

#### B. Description de la population

##### i. Critères d'inclusion

Nous avons conduit une étude d'analyse sur données, rétrospective, concernant les patients ayant été hospitalisés en soins critiques chirurgicaux de l'Hôpital de la Croix-Rousse. Nous avons inclus les patients adultes, cirrhotiques de toute étiologie, de tout niveau de sévérité, en décompensation aiguë. La décompensation aiguë était définie par l'AFHGE par l'apparition récente d'une ascite, un épisode d'encéphalopathie hépatique, d'un sepsis, d'une dégradation du bilan biologique hépatique ou de toute combinaison de ces critères. Les patients inclus remplissaient donc les critères ACLF grade 1 à 3 de l'étude CANONIC mais également des décompensations aiguës hors ACLF [49].

Les patients devaient nécessiter une optimisation hémodynamique par instauration de NORADRENALINE sur voie veineuse centrale en perfusion continue, avec titration de la posologie pour obtenir les objectifs de PAM selon un protocole de service.

Ils devaient être équipés de cathéter de mesure de pression artérielle invasive fémoral ou radial, ainsi que d'une sonde urinaire à demeure trans-urétrale quel que soit le type de sonde ou un dispositif non invasif permettant le recueil total des urines sans perte.

Les patients, ou les personnes de confiance, ont reçu une note d'information les informant de la réalisation de cette analyse sur données. Les patients ayant communiqué le refus d'utilisation de leurs données pour l'étude ont été exclus.

## ii. Critères de non inclusion

Nous avons exclu les hémorragies pour ne pas considérer les profils hypovolémiques vrais. Un tableau hémorragique était défini cliniquement par une extériorisation de sang ou une hémoglobinémie à l'admission en soins critiques inférieure à 70g/L. En pratique nous nous intéressons donc aux décompensations aiguës dont le facteur déclenchant était un processus septique, ou aux SHR.

Nous avons également exclu les patients bénéficiant d'épuration extra rénale, d'une ventilation mécanique invasive, les patients présentant une pathologie rendant non valide la mesure du CVA (patients anéchogènes, rythme non sinusal, pathologie valvulaire cardiaque sévère selon les critères *European Society of Cardiology* [134]).

Les patients n'ayant pas pu avoir d'évaluation échographique avant l'initiation du support vasopresseur étaient exclus.

Enfin, les patients anéchogènes et les patients présentant une arythmie cardiaque étaient également exclus, l'analyse des données échographiques ne pouvant être faite.

## C. Critères de jugements principaux et secondaires

Le critère de jugement principal correspondait à la valeur du CVA mesuré par la méthode échographique de *single beat* à l'admission puis respectivement à 6, 12 et 18 heures de l'admission en soins critiques.

Les critères de jugement secondaires étaient l'Ees, l'Ea calculés par la méthode échographique de *single beat*, le débit cardiaque calculé en échographie, la dose de NORADRENALINE.

## D. Procédure

Nous avons recueilli les données de l'étude chez des patients ayant reçu une titration de la NORADRENALINE. Cette titration était basée sur des objectifs progressivement croissants de PAM à intervalles de temps régulier, afin d'en juger l'efficacité clinique et biologique. Il s'agit d'un protocole de service qui permet l'obtention progressive d'objectifs de PAM élevés chez les patients cirrhotiques décompensés, de manière proche de ce qui était déjà fait chez les patients ayant développé un SHR. Des échographies sont réalisées systématiquement pour s'assurer de la bonne tolérance de la thérapeutique appliquée. Un premier recueil de données était donc réalisé concernant les mesures réalisées avant toute administration de NORADRENALINE (T0), puis à trois temps successifs (T1 à T3) correspondant à des cibles de PAM progressivement croissantes respectivement de 65, 75 et 85 mmHg (Figure 16). Les mesures recueillies (T0 à T3) devaient respecter un intervalle de temps de 6 heures. Il y a donc quatre temps de mesure pour chaque donnée recueillie.

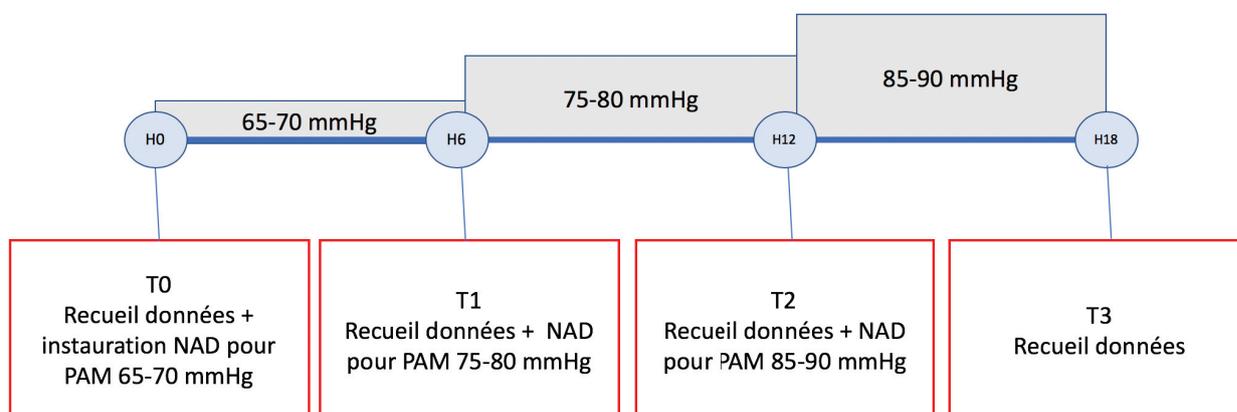


Figure 16 : Schéma des données recueillies chez les patients ayant bénéficié d'une titration de NORADRENALINE, par intervalle de 6 heures. NAD = NORADRENALINE, PAM = pression artérielle moyenne.

Les données recueillies étaient l'Ees et l'Ea obtenues par la méthode non invasive *single beat*, avec les mesures de la FEVG, des temps de contraction, de l'ITV sous aortique pour calculer le débit cardiaque. Le recueil des mesures échocardiographiques ainsi que de la PAM et de la fréquence cardiaque devaient correspondre aux quatre temps de mesures prédéfinis : T0, T1, T2, T3. Le CVA était calculé à partir de ces données.

#### E. Recueil des informations

Les données échocardiographiques étaient enregistrées sur l'échographe (Général Electric modèle Vivid™ S6 ou Vivid™ S70 sonde cardiaque M4S) au moment de l'introduction de la NORADRENALINE et après chaque modification de posologie. L'analyse était réalisée a posteriori à partir des boucles et des mesures enregistrées aux différents temps.

L'ensemble des informations cliniques des patients étaient obtenues à l'aide du dossier informatique du patient via les logiciels Easily® (Hospices civils de Lyon, France) et IntelliSpace Critical Care ans Anesthesia Version H.02.01 (Honinklijke Philips N.V., Hollande).

#### F. Calcul des paramètres

L'Ea était calculée selon la formule développée par Kelly *et al* [94].

$$Ea = 0,9 \times PAS / VES$$

L'Ees était calculée d'après des mesures échocardiographiques réalisées par la méthode non invasive *single beat* de Chen *et al*. [106].

$$Ees = \frac{PAD - 0,9 \cdot PAS \cdot E_{Nd}}{VES \cdot E_{Nd}}$$

$$\text{Où } E_{Nd} \approx 0.0275 - 0.165 \times FEVG + 0.3656 \frac{PAS}{PAD} + 0.515 E_{Nd(avg)}$$

$$\text{Avec : } E_{Nd(avg)} = \sum_{i=0} a_i \cdot t_{Nd}^i \text{ où } t_{Nd} = \frac{t_{onde r \text{ à debut du flux aortique}}}{t_{onde r \text{ à fin du flux aortique}}}$$

$$\text{Et } a_0 = 0.35695, a_1 = -7.2266, a_2 = 74.249, a_3 = -307.39, a_4 = 684.54, a_5 = -856.92, a_6 = 571.9, a_7 = -159.1.$$

Ees = Elastance ventriculaire gauche télé-systolique

VES = Volume d'éjection systolique

PAD = pression artérielle diastolique

PAS = pression artérielle systolique

FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche

$E_{Nd}$  = Elastance ventriculaire gauche estimée au début de l'éjection ventriculaire

$E_{Nd(avg)}$  = Elastance ventriculaire gauche au début de l'éjection ventriculaire, moyennée.

$T_{Nd}$  = rapport du temps de pré éjection et du temps d'éjection total

Le CVA était obtenu en faisant le rapport de  $E_a$  et de  $E_{es}$ .

Concernant les mesures échographiques, la FEVG était calculée par la méthode de Simpson Biplan [134]. L'ITV sous aortique était mesurée en traçant le contour du flux d'éjection sous aortique en doppler pulsé. Le temps de systole était mesuré à partir du pied du complexe QRS jusqu'au début du clic d'ouverture de la valve aortique ; le temps total de systole était mesuré entre le pied du complexe QRS et le début du clic de fermeture de la valve aortique (Figure 17).

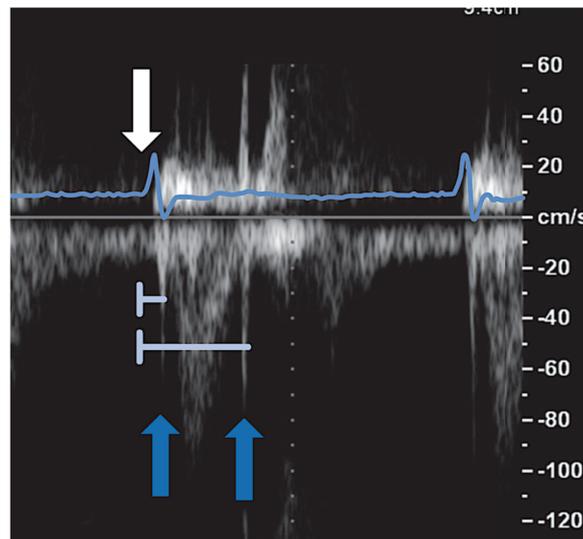


Figure 17 : Mesure du temps de pré-éjection (flèche blanche à la première flèche bleue) et du temps d'éjection systolique (flèche blanche à la seconde flèche bleue).

Concernant les mesures de pression artérielle, les valeurs étaient obtenues par mesure invasive par cathéter artériel radial ou fémoral.

Le débit cardiaque a été mesuré d'après Huntsmann *et al* [135] soit :

$$DC = SV * \frac{FC}{1000}$$

$$SV = \pi * \frac{\text{diametre.chambre.de.chasse}^2}{4} * ITV$$

SV = *stroke volume* (volume d'éjection systolique)

DC = débit cardiaque

FC = fréquence cardiaque

ITV = intégrale temps vitesse de la chambre de chasse aortique

### G. Analyse statistique

Étant donné le faible effectif analysé, nous avons établi le postulat d'une répartition non normale des données, suggérant donc une analyse non paramétrique de l'échantillon. Les valeurs étaient donc exprimées en valeurs médianes et extrêmes pour les variables continues, en pourcentage pour les valeurs discrètes.

L'effet des changements de PAM sur le CVA a été évalué par un modèle mixte de régression linéaire générale et d'un test de corrélation de Pearson. La relation de la PAM sur les autres paramètres a été effectuée par une ANOVA à mesure répétée. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les groupes avec une correction selon la méthode de Bonferroni lors de comparaison multiple. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

### H. Autorisations

Cette étude est enregistrée sur ClinicalTrial.gov sous le numéro : NCT03948659.

L'étude est inscrite au registre CNIL des HCL sous le numéro 19-076.

Le Comité d'Éthique du CHU de Lyon a examiné ce projet (N°19-05) et a donné un avis favorable pour sa réalisation. Le formulaire MR004 a été complété et validé par le délégué à la protection des données.

## 4. RESULTATS

### A. Population

51 patients ont été admis dans notre centre pour DA « traditionnelle » ou ACLF sur la période du 01/06/2018 au 31/05/2019. Notre analyse a finalement porter sur 13 patients après application des critères d'exclusion (Figure 18).

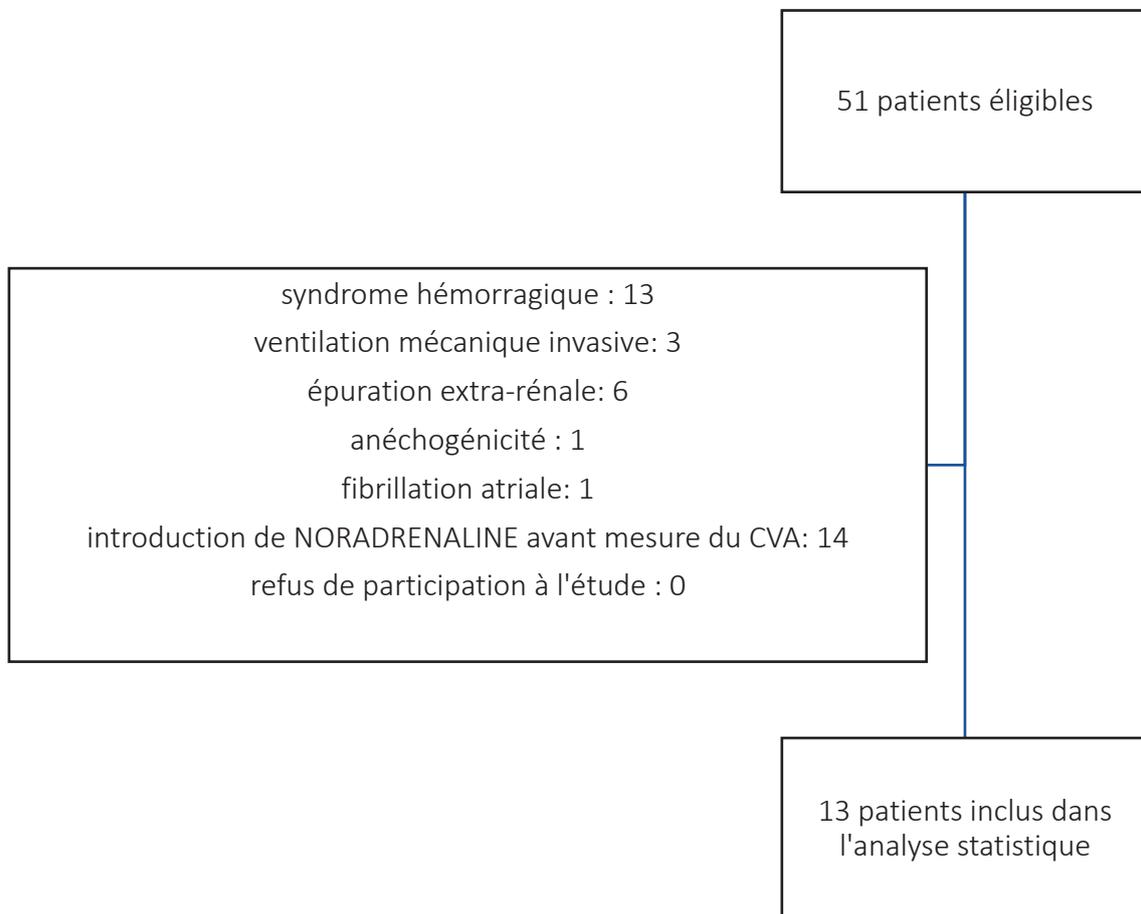


Figure 18 : Diagramme de flux. CVA = couplage ventriculo-artériel.

Un seul patient présentait une fibrillation atriale ce qui a rendu les mesures du CVA ininterprétables. Nous l'avons donc retiré de l'analyse finale.

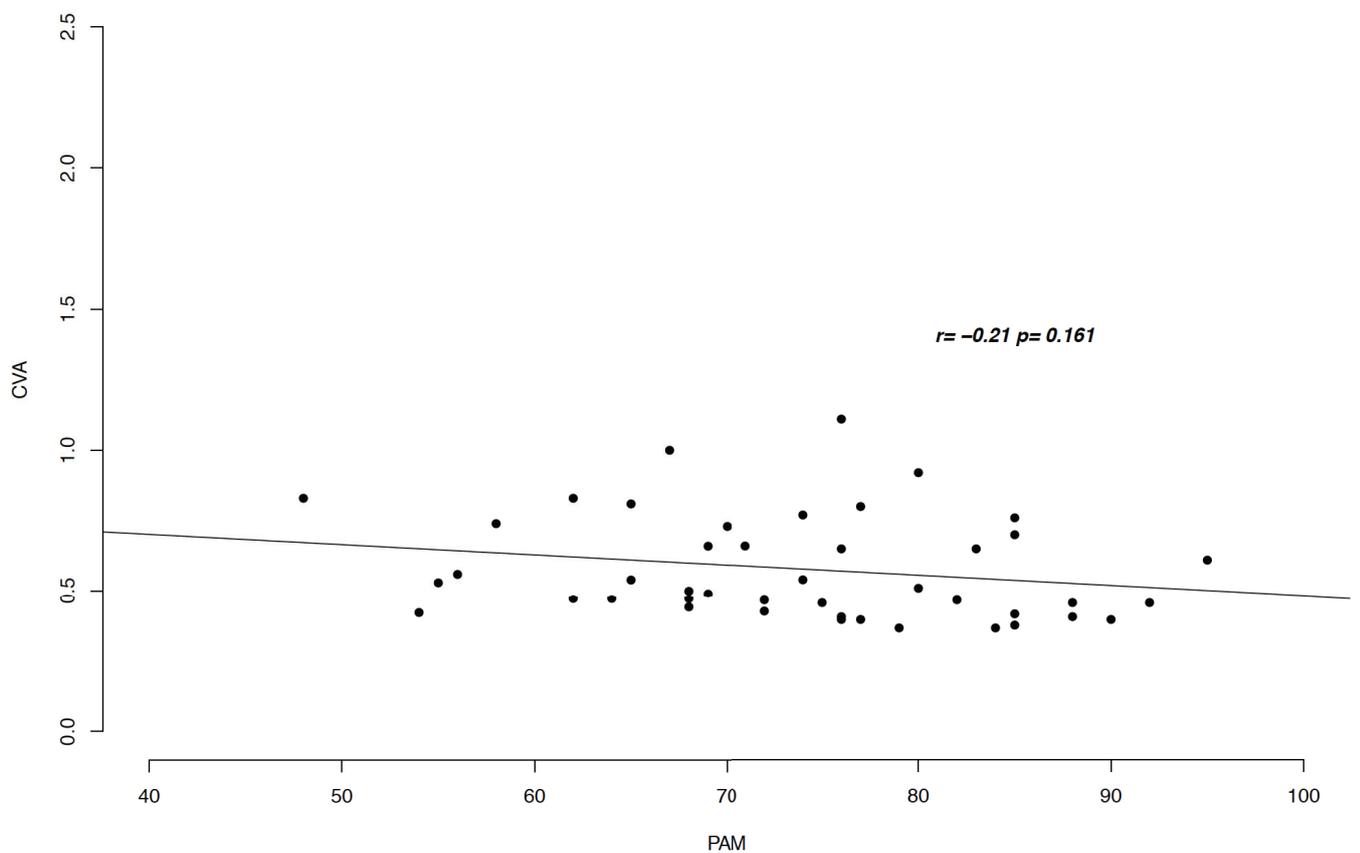
Les caractéristiques des patients sont présentées ci-dessous.

Variable		
<b>Caractéristiques démographiques et</b>		
<b>sévérité</b>	Age (années)	64 [37-79]
	Sexe masculin	10 (76)
	SOFA à l'inclusion	12 [8-15]
	Child-Pugh inclusion	12 [7-13]
	MELD à l'inclusion	27 [18-40]
<b>Étiologies des cirrhoses</b>	Cirrhose alcoolique	7 (54)
	Cirrhose NASH	2 (15)
	Cirrhose virale	3 (23)
	Hémochromatose	0 (0)
	Cirrhose biliaire primitive	1 (8)
<b>Étiologies des décompensations aiguës</b>	Sepsis documenté ou suspecté	11 (85)
	HAA	1 (8)
	SHR	1 (8)
<b>Caractéristiques biologiques à l'admission</b>	Créatinine (µmol/L)	175 [59-409]
	Facteur V (%)	41 [12-93]
	Lactatémie artérielle (mmol/L)	2,4 [1,2-6,7]
	Bicarbonate (mmol/L)	16 [12-26]
<b>Expansion volémique pendant la période de recueil des données</b>		
	Cristalloïdes (mL)	500 [0-2000]
	Albumine 20% (mL)	0 [0-100]

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse. Les données sont en effectif (%) et médianes [valeurs extrêmes]. HAA = hépatite alcoolique aiguë. SHR = syndrome hépatorénal. SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment*. MELD = Model for end-stage liver disease. NASH = *Non alcoholic steato hepatitis*.

## B. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'évolution du CVA selon le niveau de PAM. Cette relation est exprimée par une droite de corrélation dont la pente est négative  $r = -0,21$   $p = 0,16$  (Figure 19). Il n'est donc pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre le CVA et la PAM.



**Figure 19** : Corrélation entre le couplage ventriculo-artériel et la pression artérielle moyenne.

Les valeurs de CVA et de PAM à chaque temps de mesure sont présentées dans le Tableau 5.

Variables	Médianes	Valeurs extrêmes
<u>- CVA</u>		
T0	0,61	[0,42-1]
T1	0,47	[0,37-0,92]
T2	0,49	[0,38-1,11]
T3	0,46	[0,37-0,76]
<u>- PAM (mmHg)</u>		
T0	62	[48-65]
T1	69	[67-74]
T2	76	[72-80]
T3	85	[76-95]

Tableau 5 : Valeurs de couplage ventriculo-artériel et de pression artérielle moyenne recueillies à chaque temps de mesure. Valeurs exprimées en médianes et [valeurs extrêmes].

### C. Critères secondaires

L'analyse de l'évolution de l'Ea selon la PAM ne met pas en évidence de corrélation significative avec  $r=0,27$   $p=0,08$  (Figure 20).

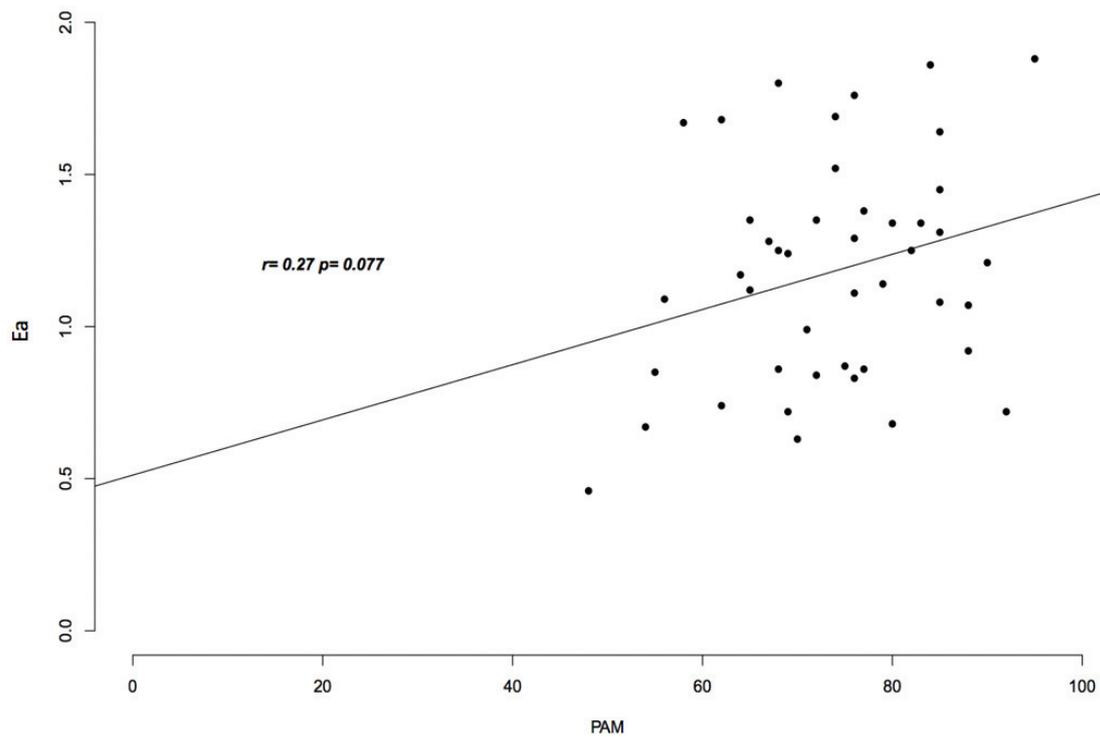


Figure 20 : Corrélation entre l'élastance artérielle et pression artérielle moyenne.

Ea = élastance artérielle. PAM = pression artérielle moyenne.

L'analyse de l'évolution de l'Ees selon la PAM met en évidence une relation positive significative avec  $r=0,37$   $p=0,01$  (Figure 21).

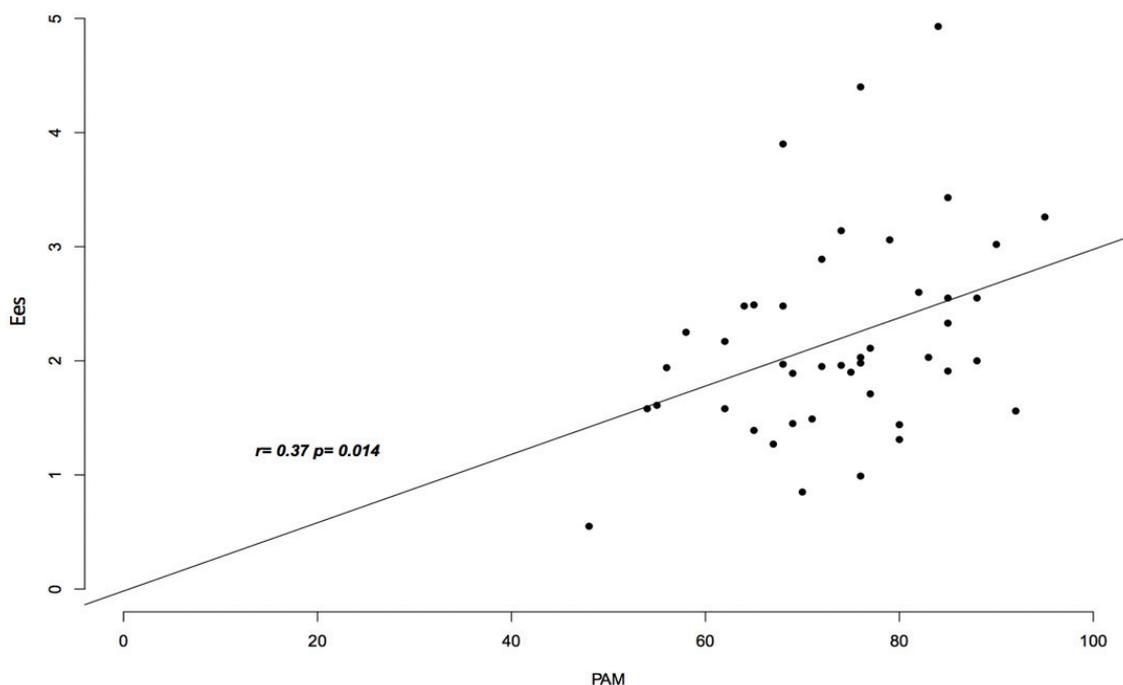


Figure 21 : Corrélation entre l'élastance ventriculaire télé-systolique et la pression artérielle moyenne. Ees = élastance ventriculaire télé-systolique. PAM = pression artérielle moyenne

Variabes	Médianes	Valeurs extrêmes
<u>- Ees (mmHg/mL)</u>		
T0	1,58	[0,55-2,25]
T1	1,97	[0,85-3,90]
T2	2,01	[0,99-4,40]
T3	2,44	[0,60-4,93]
<u>- Ea (mmHg/mL)</u>		
T0	1,04	[0,67-1,68]
T1	1,17	[0,63-1,80]
T2	1,30	[0,68-1,76]
T3	1,30	[0,72-1,88]

Tableau 6 : Valeurs l'élastance artérielle et d'élastance ventriculaire télé-systolique recueillies à chaque temps de mesure. Valeurs exprimées en médianes et [valeurs extrêmes].Ees = élastance ventriculaire télé-systolique, Ea = lastance artérielle.

Nous avons analysé le CVA selon la présence ou non de NORADRENALINE (Figure 22). Pour cette analyse nous avons réalisé un Wilcoxon rank sum test avec correction de continuité. Nous obtenons le résultat suivant :  $W = 252,5$   $p = 0,04$ . Il existe donc une association statistiquement significative entre la valeur de CVA et l'administration ou non de NORADRENALINE.

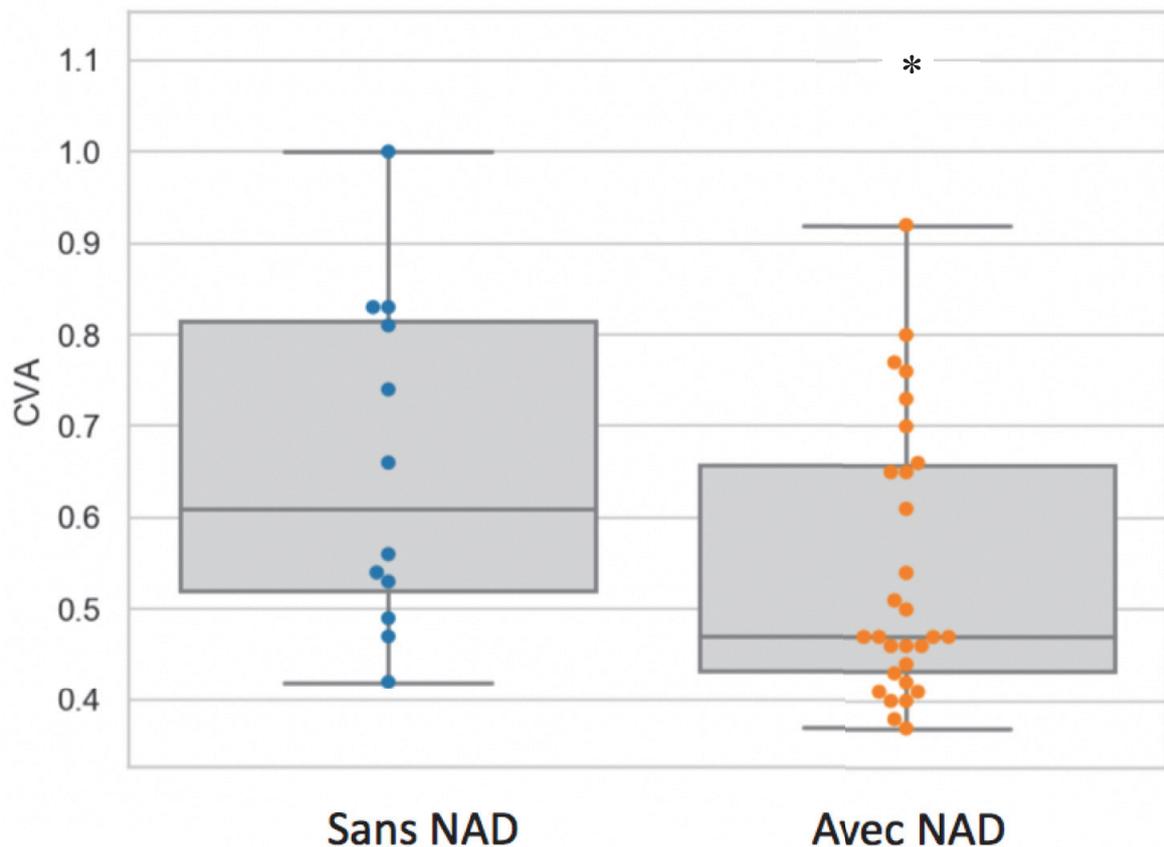


Figure 22 : Couplage ventriculo-artériel mesuré sans et avec NORADRENALINE. \* =  $p < 0,05$ .  
CVA = couplage ventriculo-artériel. NAD = NORADRENALINE.

Le débit cardiaque (DC) calculé selon la méthode de Huntsmann *et al* n'est pas statistiquement différent selon les différents temps de mesure ( $p = 0,69$ ).

## 5. DISCUSSION

Il s'agit de la première étude décrivant le CVA chez le patient présentant une décompensation aiguë de cirrhose en utilisant la méthode échographique *single-beat*.

Notre travail est un travail préliminaire sur un outil d'évaluation hémodynamique non décrit chez le patient cirrhotique en soins critiques. Cette étude de faible effectif (13 patients inclus dans l'analyse statistique) permet donc simplement une description du comportement de ce marqueur qu'est le CVA.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre CVA et PAM. L'analyse de l'Ees selon la PAM objective une corrélation positive entre les deux grandeurs, en revanche la relation qui lie l'Ea et la PAM, n'est quant à elle pas significative. Le CVA étant défini par le rapport de l'Ea et de l'Ees, une corrélation négative entre le CVA et la PAM aurait été attendue. Une diminution du CVA avec l'augmentation des niveaux de PAM aurait traduit une amélioration du CVA et donc de l'efficacité myocardique. Nous ne sommes parvenus à démontrer cela dans notre étude, potentiellement par manque de puissance. Une étude prospective de plus large effectif permettrait d'atteindre la puissance statistique nécessaire à l'évaluation du comportement de ces marqueurs (CVA, Ea, Ees), mais également d'étudier leur valeur pronostique et leur association aux dysfonctions d'organes.

### A. Validité extrinsèque

#### i. Résultat principal

Notre analyse du comportement du CVA selon le niveau de PAM ne permet pas de conclure sur une quelconque corrélation. Nos résultats présentent néanmoins des éléments cohérents avec certaines données constatées dans la littérature chez les patients en état d'insuffisance circulatoire aiguë.

Les valeurs de CVA constatées à l'admission pour les patients de notre étude, sont proches de 0,60 et sont en cohérence avec les données connues du cirrhotique, c'est-à-dire des valeurs inférieures à celles retrouvées chez le sujet sain [121]. Un travail préalable réalisé au sein de l'Hôpital de la Croix-Rousse et évaluant la valeur du CVA chez le patient cirrhotique en situation d'équilibre de la maladie hépatique, retrouvait des valeurs similaires [137]. Dans ce travail, les valeurs de CVA étaient plus basses chez les patients cirrhotiques que chez les sujets sains (0,58 [0,55-0,72] vs 0,93 [0,83-1,08],  $p < 0,05$ ). Les valeurs de CVA des patients cirrhotiques décompensés semblent proches de celles décrites en dehors de décompensation. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature sur la corrélation entre le CVA et la PAM. Une étude sur un échantillon plus large pourrait tester l'hypothèse de la correction du CVA, c'est-à-dire la diminution de celui-ci, lors de l'augmentation des chiffres de PAM.

## ii. Résultats secondaires

À l'inclusion et avant l'administration de NORADRENALINE les valeurs d'Ea retrouvées étaient proches de 1. Ces valeurs basses illustrent l'état de vasoplégie intense présent chez ces patients. L'Ea n'augmente pas significativement avec les niveaux croissants de PAM, atteints après administration de NORADRENALINE ( $p = 0,08$ ). Guarracino *et al* retrouvent une augmentation significative de l'Ea par l'initiation d'un support vasopresseur chez le patient en choc septique [124]. L'augmentation de l'Ea selon le niveau de PAM est liée à l'effet  $\alpha$ -adrénergique de la NORADRENALINE avec une vasoconstriction artérielle périphérique. Cette hypothèse physiologique n'est donc pas confirmée sur notre échantillon. Si le profil cardio-circulatoire particulier des patients cirrhotiques avec un certain degré de dysautonomie et une baisse de la réponse à la stimulation  $\alpha$ -adrénergique pourrait être impliqué sur cette différence de résultats, là encore l'absence de corrélation retrouvée entre Ea et le niveau de PAM peut être simplement dû à un manque de puissance.

L'augmentation significative de l'Ees selon le niveau de PAM ( $p = 0,01$  dans notre étude) n'est pas décrite dans la littérature en cas d'insuffisance circulatoire aiguë. Guarracino *et al* objectivent une Ees augmentée par l'introduction de NORADRENALINE chez les patients dits « répondeurs » (augmentation du débit cardiaque supérieure à 15%) et une diminution également significative de l'Ees chez les patients « non répondeurs » [124]. Ces résultats sont

en cohérence avec ceux de notre étude et révèlent qu'il pourrait exister une association entre inotropisme et PAM élevée chez certains patients. La hausse de PAM étant obtenue par administration de NORADRENALINE il semblerait que l'augmentation de l'Ees associée, illustre l'effet  $\beta_1$ -adrénergique de la NORADRENALINE et donc son action inotrope positive [138]. C'est un élément intéressant sur le plan physiologique et pourrait expliquer un des mécanismes d'action macrovasculaire de la NORADRENALINE chez les patients en insuffisance circulatoire aiguë comme les cirrhotiques. Cet élément ne peut être extrapolé et d'autres études sont nécessaires pour évaluer le lien PAM – inotropisme ou NORADRENALINE – inotropisme chez le cirrhotique décompensé.

Si l'on ne retrouve pas d'effet significatif du niveau de PAM sur le CVA il semble exister un impact de l'introduction de NORADRENALINE sur les valeurs de CVA. Si l'on analyse les valeurs de CVA en présence ou en l'absence de NORADRENALINE (Figure 22), il existe une différence significative ( $p = 0,04$ ). Le CVA semble abaissé dès lors que l'on introduit de la NORADRENALINE. L'étude de Guarracino *et al* sur 55 patients en choc septique retrouvait en revanche une augmentation significative du CVA après introduction de la NORADRENALINE, mais uniquement chez les patients dits « non-répondeurs », c'est-à-dire pour lesquels l'introduction de NORADRENALINE n'entraînait pas une augmentation de plus de 15% du débit cardiaque [125].

## B. Validité intrinsèque

### i. Analyse sur données

Notre travail rétrospectif monocentrique sur le CVA est un travail préliminaire. Nous évaluons rétrospectivement le comportement de CVA selon le niveau de PAM atteint au cours de la prise en charge des patients inclus dans l'étude. Cela nécessite que les patients aient bénéficié d'un schéma similaire de titration de la NORADRENALINE, avec des intervalles de temps fixes de 6 heures.

Nous n'avons pu analyser que peu de données correspondant à ce schéma thérapeutique. Notre étude consiste en effet en une analyse sur données, avec par définition un recueil rétrospectif des données analysées. Elle fait état de choix thérapeutiques basés sur des données de la littérature et réalisés en pratique courante, sans protocole défini en amont si ce n'est des protocoles de service. Il existe alors une hétérogénéité des prises en charges. Le faible nombre de patients ayant reçu le schéma thérapeutique étudié a donc limité le nombre d'inclusions dans notre étude. Ce manque de puissance peut être une des principales explications à l'absence de significativité statistique de nos résultats.

Nous avons sélectionné les patients pour qu'ils soient le plus comparable possible sur le plan hémodynamique. Ainsi nous avons exclu les patients en situation d'hémorragie aiguë afin d'exclure les hypovolémies absolues. Nous avons également exclu les patients ayant eu recours à une EER. Nous souhaitons tout d'abord ne pas avoir à faire face à des modifications aiguës de volémie ni à des mouvements osmotiques aigus liés au branchement au dialyseur. Les machines d'EER utilisées en réanimation fonctionnent avec un abord veino-veineux et le branchement de la machine au patient provoque, selon la technique utilisée, une hémodilution ou une hémodéplétion d'un volume égal au volume du circuit [139]. Les mouvements osmotiques induits par la mise en place d'une EER peuvent également engendrer des perturbations hémodynamiques, dus en particulier au passage d'eau du secteur interstitiel vers le secteur intracellulaire par baisse de l'osmolarité plasmatique. La seconde raison est que nous souhaitons pouvoir monitorer les marqueurs de fonction rénale (urée plasmatique, créatinine plasmatique, diurèse), et qu'ils auraient été mis en défaut en cas de recours à l'EER.

Enfin, nous avons exclu les patients ayant eu recours à la ventilation mécanique invasive, par souci d'homogénéité dans l'analyse des profils hémodynamiques des patients. En effet l'interaction cardio-pulmonaire induit par la ventilation mécanique invasive engendre des modifications du travail myocardique qui perturberait l'analyse du CVA. Il a été démontré que l'effet de la ventilation mécanique invasive, caractérisée par définition par une ventilation en pression intra-thoracique positive, améliore les performances contractiles du VG. Elle diminue la contrainte pariétale ou *wall stress* notamment sur les VG défaillants par diminution de la pression transmurale du VG [140-141]. Il en résulte alors une augmentation de la contractilité

du VG, du VES et du débit cardiaque. Ce phénomène est un facteur confondant dans l'analyse du CVA, raison pour laquelle nous avons décidé d'exclure les patients concernés.

ii. Biais de mesure

1. Variabilité inter opérateur

Notre recueil de données est fondé sur des mesures échographiques réalisées par des opérateurs différents. La littérature ne fait pas état de données chiffrées quant à la variabilité inter observateur de la mesure échographique du CVA selon la méthode *single beat*. Mais cela constitue un biais de mesure. Cette méthode nécessite l'acquisition de la FEVG biplan selon la méthode Simpson, les temps de pré-éjection et d'éjection totale, le diamètre de la chambre de chasse aortique ainsi que l'ITV sous aortique. La FEVG Simpson biplan en échographie trans-thoracique présente une variabilité inter-observateurs de l'ordre de 15%, et d'une variabilité intra-observateurs de l'ordre de 5% [142]. S'ajoute à cela la variabilité de mesure des quatre autres paramètres listés ci-dessus, non décrite dans la littérature.

2. Performance de la mesure *single beat* selon Chen

La méthode de mesure du CVA dite *single beat* selon Chen ne représente pas le gold standard de l'acquisition du CVA. Elle a néanmoins l'avantage d'être accessible en pratique courante au lit du malade. Les performances restent imparfaites car cette méthode présente un taux de corrélation de  $r = 0,81$  ( $p < 0,0001$ ) par rapport à la méthode invasive de référence, chez un sujet sain en situation de repos. Il existe donc de fait, une imprécision liée à la méthode d'acquisition. Il est nécessaire d'en tenir compte lors de l'interprétation de résultats liés à cette valeur de CVA. Néanmoins les études récentes sur le sujet notamment chez le patient en insuffisance circulatoire aiguë, ont recours à cette méthode [125].

3. Gradient aorto-radial

La mesure du CVA nécessite des valeurs de PAS et PAD. Dans notre étude ces valeurs sont mesurées de manière invasive par l'intermédiaire d'un cathéter artériel radial dans 100% des

cas. Ceci présente un intérêt pratique du fait de la faible variabilité anatomique de l'artère radiale. Le faible taux de complications liées au geste, en font un site de choix [143].

Il existe néanmoins fréquemment chez le patient hospitalisé en soins critiques bénéficiant de vasopresseurs comme la NORADRENALINE, un gradient significatif entre la valeur de PAS mesurée au niveau radial et la valeur de PAS mesurée au niveau central [144]. La valeur de PAS mesurée en radial est fréquemment sous-estimée chez ces patients, et ce d'autant plus que les doses de NORADRENALINE sont importantes. Ce gradient aorto-radial, peut donc également fausser la mesure du CVA. Son incidence, plus largement décrite en post opératoire de chirurgie cardiaque, n'est pas connue chez le patient cirrhotique [145].

Notre étude présente donc des résultats sur un faible échantillon de patients et des limites méthodologiques pouvant impacter la validité des résultats. Nous apportons néanmoins une première description du CVA chez le patient cirrhotique décompensé. Forts de ces constatations et conscients des éléments importants à optimiser, nous allons débiter une étude pilote monocentrique prospective avec l'objectif de décrire de façon plus robuste le CVA chez le patient cirrhotique décompensé.

### C. Les perspectives de travail : PROVACCI

Cette étude, intitulée PROVACCI pour *PROspective study of Ventricular Arterial Coupling about Cirrhotics in Intensive care unit*, prévoit l'analyse du CVA selon la méthode *single beat* réalisée dans le cadre d'un protocole de titration de la NORADRENALINE standardisé et prospectif. Il s'agit d'une étude pilote de catégorie 1 menée avec le Comité de Recherche Clinique de la Croix-Rousse et réalisée en Soins critiques chirurgicaux de l'Hôpital de la Croix-Rousse. Le protocole ainsi que la note d'information patient sont rédigés et sont en cours de soumission à la Commission Nationale Informatique et Liberté avant soumission au Comité de Protection des Personnes. Nous avons également présenté notre dossier à l'Appel d'offre Jeune chercheur des Hospices Civils de Lyon. Le protocole prévoit l'inclusion de 38 patients. Ce chiffre est calculé de façon empirique pour répondre aux problématiques d'une étude pilote, avec une estimation de 25% de mesures non exploitables. Cette étude menée sur un plus large

effectif et basée sur un protocole défini, a pour but d'augmenter la puissance de l'analyse statistique et d'homogénéiser la prise en charge des thérapeutiques hémodynamiques.

L'objectif principal est de mesurer la valeur de CVA par la méthode *single beat* selon le niveau de PAM aux quatre temps de l'étude (T0 à T3), chez les patients en décompensation de cirrhose admis en soins critiques nécessitant un support par NORADRENALINE, titrée selon trois paliers. Chaque palier dure six heures avec des objectifs de PAM respectivement de 65, 75, 85 mmHg. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les fonctions d'organes (clairance rénale, hypoxie tissulaire, fonction de synthèse hépatique, équilibre acido-basique), le débit cardiaque, la dose de NORADRENALINE administrée et d'étudier le devenir des patients à J2, J3 et J7.

Le critère de jugement principal correspond à la valeur du CVA mesuré par la méthode échographique de *single beat* à l'admission puis respectivement à 6, 12 et 18 heures de l'admission. Les critères de jugement secondaires sont les marqueurs de dysfonction d'organes par intervalles de 6 heures à savoir : la clairance urinaire de la créatinine, la diurèse spontanée, la concentration plasmatique de bicarbonates, la lactatémie artérielle, le gradient artério-veineux en CO<sub>2</sub>, le dosage de facteur V, la concentration plasmatique en bilirubine totale. Ils comprennent également les valeurs d'Ea et d'Ees. Il s'agira enfin de recueillir le devenir des patients à savoir le statut du patient (vivant ou décédé) et le recours à l'EER à J2, J3, J7, mais aussi le débit cardiaque mesuré en échographie cardiaque et la dose de NORADRENALINE administrée au patient.

La procédure générale de l'étude est résumée dans la figure présentée ci-dessous (Figure 23).

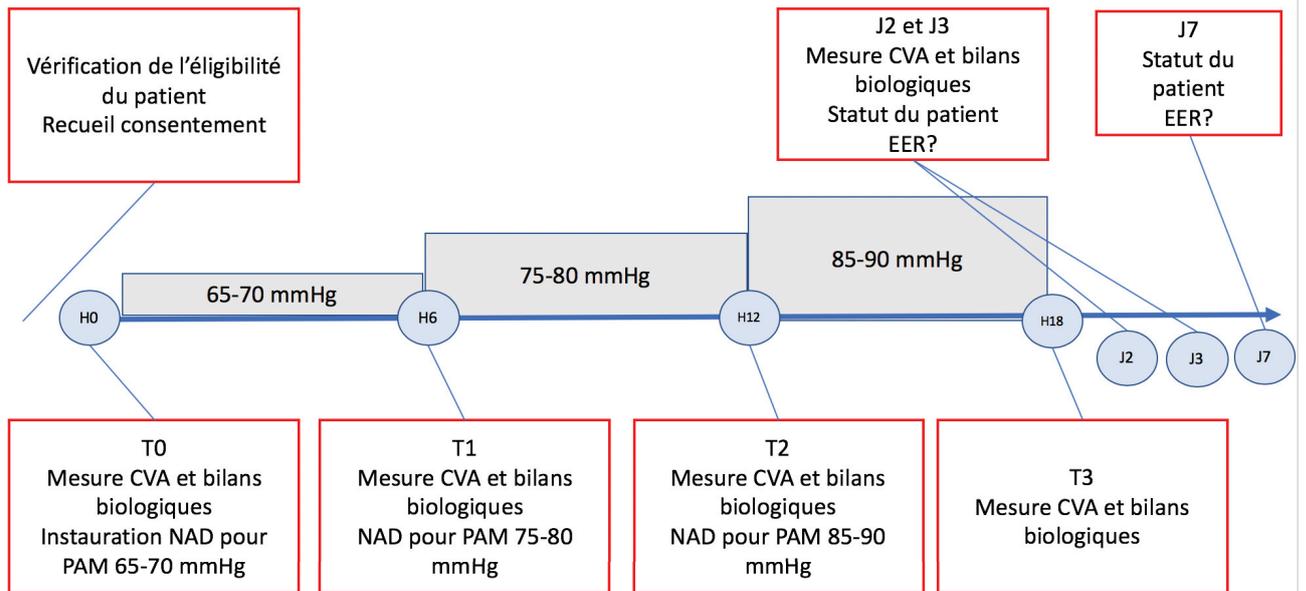


Figure 23 : Schéma récapitulatif du déroulement de l'étude PROVACCI. CVA = couplage ventriculo-artériel. NAD = NORADRENALINE. PAM = pression artérielle moyenne. EER = épuration extra-rénale.

La recherche de financements est en cours afin de permettre le début des inclusions au début de l'année 2020.

## 6. CONCLUSION

Nom, prénom du candidat : PAMBET Hadrien

### CONCLUSIONS

Le couplage ventriculo artériel, rapport de l'élastance artérielle télé-systolique et de l'élastance ventriculaire télé-systolique apporte une approche du rendement énergétique de l'interaction cœur gauche – système vasculaire artériel systémique. Mesurable en échographie, il offre un outil d'évaluation hémodynamique accessible au lit du patient.

Les patients cirrhotiques décompensés, population cible de notre étude, présentent des profils hémodynamiques hyperdynamiques qui mettent en défaut les outils actuels d'évaluations cardio-circulatoires.

Nous avons analysé de façon rétrospective l'évolution du couplage ventriculo-artériel selon la pression artérielle moyenne au cours de la prise en charge initiale en soins critiques de patients cirrhotiques en état de décompensation aiguë, dans le but de décrire le comportement de cet indice, non connu dans cette population de patients.

Nous n'avons pas mis en évidence de relation statistiquement significative entre le couplage ventriculo-artériel et la pression artérielle moyenne. Notre étude met néanmoins évidence une relation positive entre la pression artérielle moyenne et l'élastance ventriculaire télé systolique. L'étude prospective PROVACCI portant sur un effectif plus large est en cours de mise en œuvre, ce qui permettra d'obtenir la puissance statistique nécessaire à l'évaluation de ces résultats.

**Le Président de la thèse,**  
*Nom et Prénom du Président*  
*Signature*  
Professeur Frédéric AUBRUN



**Vu :**  
Pour le Président de l'Université,  
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



*Professeur Gilles RODE*  
**Professeur Gilles RODE**

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **23 JUIL. 2019**

## 7. ANNEXES

### A. ClinicalTrial

 Hospices Civils de Lyon Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation	<b>Formulaire</b> <b>DONNEES A SAISIR DANS CLINICALTRIAL POUR UNE</b> <b>RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE</b>	
	<b>R2.0/FO/002</b> – version 03 du 17/05/2017	Page 108/127

**BRIEF TITLE:** Ventriculo arterial coupling in cirrhotics

**OFFICIAL TITLE:**

Non-invasive assessment of ventriculo arterial coupling among cirrhotics in intensive care unit

**ACRONYM :** VACCI

**BRIEF SUMMARY:**

Cirrhotic in intensive care unit (ICU) have a very specific haemodynamic status.

Cardiovascular abnormalities in advanced liver cirrhosis (LC) are characterized by a hyperdynamic circulation featuring increased heart rate and high cardiac output, concomitant with decreased systemic vascular resistance. As LC progresses, cardiac dysfunction, known as cirrhotic cardiomyopathy, is associated with prognosis of these patients.

Specifically, diastolic dysfunction has been more emphasized for estimating clinical outcome in cirrhotic patients, whereas systolic dysfunction has limited prognostic implications in hepatorenal syndrome patients.

However, in most cirrhotic patients, cardiac dysfunction is latent and only manifests under stressful conditions because reduced ventricular contractility in these patients is masked by pronounced arterial vasodilation and increased arterial compliance. Therefore, a load-dependent index such as left ventricular ejection fraction (LVEF) is insensitive to detect systolic cardiac impairment in the resting state in cirrhotic patients.

Hence, a more appropriate index is required to evaluate the integration of the ventricular and arterial systems in cirrhotic cardiovascular disorders.

Interaction between the left ventricle and the arterial system has been explained on the basis of end-systolic pressure-volume relation. Left ventricular end-systolic elastance (Ees), as quantified by the ratio of end-systolic pressure (ESP) to end-systolic volume (ESV), is an index of the load-independent ventricular contractile state. Given this pressure-volume relationship, effective arterial elastance (Ea) can be calculated by the ratio of ESP to stroke volume (SV), indicating a net measure of arterial load. The ratio of these values (Ea/Ees), designated ventriculo-arterial coupling (VAC), represents the integrated interaction of the ventricular and arterial systems.

We can evaluate it with non-invasive echocardiographic method.

We analyse ventriculo-arterial coupling (VAC) among cirrhotic patients admitted in ICU, with non-invasive échographic method thanks to records made from August 2018 to April 2019.

Hypothesis: VAC decrease from the baseline value when mean arterial pressure is improved.

#### **STUDY STATUS:**

**Overall Recruitment Status:**  Not yet recruiting  
 Recruiting  
 Completed  
 Suspended

**Study start date (month/year):** May 2019. Datas are from August 2018 to April 2019

**Primary completion date (month/year)** August 2018

**Study completion date (month/year)** April 2019

#### **MEDICAL CONDITIONS STUDY or FOCUS OF STUDY:**

This study is cirrhotic patients admitted in ICU in Croix Rousse Hospital, Lyon.

We analyse ventriculo arterial coupling (VAC) among cirrhotic patients admitted in ICU, with non-invasive échographic method thanks to records made from August 2018 to April 2019.

For each patient we get 4 records of the VAC: the first before NORADRENALINE, and then every 6 hours during the first 24 hours.

#### **STUDY DESIGN:**

**Observation Study Model:**    x Cohort

- Case-Control
- Case-Only
- Case-Crossover
- Ecologie or Community
- Family-Based
- Other

**Time Perspective:**             Retrospective

Prospective

Cross-Sectional

Other

**Biospecimen Retention:**     None retained

Samples With DNA

Samples without DNA

**Biospecimen Description** *(May be left blank if no biospecimens are to be retained):*

**Number of Subjects: minimum 12**

**Number of Groups (minimum1): 1**

**GROUPS AND INTERVENTIONS:**

**Group description:**

Inclusion criteria :

- Liver cirrhotic patients (any cause, any level)
- With acute decompensation (according to AFGHE, ACLF criteria)
- Admitted in intensive care unit in La Croix Rousse Hospital, Lyon, France
- Who receive NOREPINEPHRINE as hemodynamic therapy
- Blood pressure monitoring thanks to an arterial line (radial, humeral or femoral)
- Urinary catheter, suprapubic catheter or any comparable device to monitor urine output.
- The patient did not object to take part of the study.

Exclusion criteria :

- Acute hemorrhage (Clinical definition or hemoglobin lower than 70g/L for admission)
- Patient requiring kidney replacement therapy
- Patient requiring invasive mechanical ventilation
- Any pathology that make impossible non-invasive VAC assessment (non-sinus rhythm, severe valvular disease (according to ESC criteria))
- Patient who object to take part of the study.

**Intervention Description:**

Data collected:

Retrospective collection of clinical, biological and ultrasound data taken at 4 different times during patient hospitalization.

T0: values before administration of NOEPINEPHRINE

T1, T2, T3: every 6 hours after the start of administration of NOREPINEPHRINE

The data collection is therefore maximum on the 24 hours following the introduction of NOREPINEPHRINE.

Analyzed data:

- Ultrasound measurements collected in the hard disk of ICU scanners (Vivid S6 GE and Vivid S70 GE)
- Biological data collected in the electronic medical record via the software used at the Lyon Civil Hospitals (ICCA Phillips, Easily, CristalNet.). It deals with routine biological data like blood biochemical tests etc...
- Clinical data collected via the ICCA Phillips medical file.

Data analysis:

Qualitative data will be described in terms of size and percentage and quantitative data in terms of mean and standard deviation but also in terms of median and range (Min-Max). A graphical representation of the CVA and PAM data will be performed and the association between the 2 variables will be measured by a Pearson correlation test. The potential association between CVA and the occurrence of organ failure will be tested by ROC curve.

**OUTCOME MEASURE:**

**Title:**

The primary outcome is the non-invasive evaluation of VAC.

This is performed thanks to a trans-thoracic echography (Vivid S6 GE and Vivid S70 GE), with Ultrasound imaging probe M4.

**Time Frame:**

Each parameter, especially VAC, is estimated at T0 (before norepinephrine) every 6 hours then, during the first 24 hours.

Safety issue?  Yes x  No

**ELIGIBILITY:****Study Population Description:**

Sampling Method:  Probability Sample //  Non-Probability Sample

Gender:  Male //  Female //  Both

Age limits: Minimum: 18 Maximum: no limit

Accepts healthy volunteers.  Yes x  No

**Eligibility Criteria****--- Inclusion Criteria:**

- Liver cirrhotic patients (any cause, any level)
- With acute decompensation (according to AFGHE, ACLF criteria)
- Admitted in intensive care unit in La Croix Rousse Hospital, Lyon, France
- Who receive NOREPINEPHRINE as hemodynamic therapy
- Blood pressure monitoring thanks to an arterial line (radial, humeral or femoral)
- Urinary catheter, suprapubic catheter or any comparable device to monitor urine output.
- The patient did not object to take part of the study.

**--- Exclusion Criteria:**

- Acute hemorrhage (Clinical definition or hemoglobin lower than 70g/L for admission)
- Patient requiring kidney replacement therapy
- Patient requiring invasive mechanical ventilation
- Any pathology that make impossible non-invasive VAC assessment (non-sinus rhythm, severe valvular disease (according to ESC criteria))
- Patient who object to take part of the study.

**CONTACT PERSON FOR THE STUDY:****Central contact**

Hadrien PAMBET. Interne des Hospices civils de Lyon, 5<sup>ème</sup> année.

Réanimation chirurgicale

Hôpital Croix Rousse Groupe Hospitalier Nord

103 grande rue de la Croix Rouse

Tél : 04.26.10.92.54 ; Fax : 04.72.07.29.47

Email : [hadrien.pambet@chu-lyon.fr](mailto:hadrien.pambet@chu-lyon.fr)

**Central contact backup**

Paul COSTILLE Chef de Clinique Assistant

Réanimation chirurgicale

Hôpital Croix Rouse Groupe Hospitalier Nord

103 grande rue de la Croix Rouse

Tél : 04.26.10.93.68 ; Fax : 04.72.07.29.47

Email : paul.costille@chu-lyon.fr

**LOCATIONS :**

Surgical intensive car unit. Croix Rouse Hospital. Northern Hospital center

## B. Comité d'éthique



### Comité d'Éthique du CHU de Lyon

**Président :**  
Jean-François GUÉRIN

Groupement Hospitalier Est  
Hôpital Femme Mère Enfant  
Service de médecine de la reproduction  
59 boulevard Pinel  
69677 Bron  
Tél : 04 72 12 95 75  
Mail : [hcl.comite-ethique@chu-lyon.fr](mailto:hcl.comite-ethique@chu-lyon.fr)

**Bureau**  
Patrick Carlioz  
François Chapuis  
Brigitte Comte  
Fabienne Doiret  
Nathalie Brousse (conseillère juridique)

Lyon le 14/01/2019

Hadrien PAMBET  
Interne des HCL  
Service de Réanimation Chirurgicale de la  
Croix Rousse.  
103 grande rue de la Croix rousse  
69 317 LYON cedex

Monsieur,

Vous avez soumis pour avis au Comité d'Éthique, le protocole intitulé :  
« **Couplage ventriculo artériel chez le cirrhotique en ACLF.** »

Le Comité d'Éthique a examiné votre projet (N°19-05) et a donné un **avis favorable** pour sa réalisation, dans la mesure où il s'agit d'une étude non interventionnelle, concernant des données cliniques, biologiques et d'imagerie acquises dans le cadre du soin courant, qui ne modifient pas la prise en charge du patient.

Cette étude ne soulève pas de problème éthique.

En vous remerciant d'avoir sollicité le Comité d'Éthique, je vous prie de croire, Monsieur à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

**Professeur J.F. GUERIN**  
**Président du Comité d'éthique**

- [1] S. Marchetta, J. Delwaide, et P. Lancellotti, « la cardiomyopathie du cirrhotique », *Rev Med Liège*, p. 6.
- [2] H. J. Kowalski et W. H. Abelmann, « The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis », *J. Clin. Invest.*, vol. 32, n° 10, p. 1025-33, octobre 1953.
- [3] L. Gould, M. Shariff, M. Zahir, et M. D. Lieto, « Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop », *J. Clin. Invest.*, vol. 48, n° 5, p. 860-8, mai 1969.
- [4] T. J. Bayley, N. Segel, et J. M. Bishop, « the circulatory changes in patients with cirrhosis of the liver at rest and during exercise », *Clin. Sci.*, vol. 26, p. 227-235, avril 1964.
- [5] C. Villanueva *et al.*, « Development of hyperdynamic circulation and response to  $\beta$ -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 63, n° 1, p. 197-206, janvier 2016.
- [6] S. Møller, L. Hobolth, C. Winkler, F. Bendtsen, et E. Christensen, « Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis », *Gut*, vol. 60, n° 9, p. 1254-1259, septembre 2011.
- [7] S. A. Al-Busafi, J. McNabb-Baltar, A. Farag, et N. Hilzenrat, « Clinical Manifestations of Portal Hypertension », *Int. J. Hepatol.*, vol. 2012, 2012.
- [8] S. Møller et F. Bendtsen, « The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 38, n° 4, p. 570-580, 2018.
- [9] R. W. Schrier, V. Arroyo, M. Bernardi, M. Epstein, J. H. Henriksen, et J. Rodés, « Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 8, n° 5, p. 1151-1157, octobre 1988.
- [10] R. Wiest, V. Shah, W. C. Sessa, et R. J. Groszmann, « NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats », *Am. J. Physiol.*, vol. 276, n° 4, p. 1043-51, 1999.
- [11] C. Di Stefano, V. Milazzo, A. Milan, F. Veglio, et S. Maule, « The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of the literature », *Liver Int.*, vol. 36, p. n/a-n/a, mars 2016.
- [12] R. Wiest, M. Lawson, et M. Geuking, « Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 60, n° 1, p. 197-209, janvier 2014.
- [13] T. Reiberger *et al.*, « Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 58, n° 5, p. 911-21, mai 2013.

- [14] B. Rasaratnam, D. Kaye, G. Jennings, F. Dudley, et J. Chin-Dusting, « The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial », *Ann. Intern. Med.*, vol. 139, n° 3, p. 186-93, août 2003.
- [15] C. W. Dümcke et S. Møller, « Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension », *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 68, n° 6, p. 437-47, janvier 2008.
- [16] P. Ginès, Éd., *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment*, 2nd ed. Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Publishing, 2005.
- [17] M. Martell, M. Coll, N. Ezkurdia, I. Raurell, et J. Genescà, « Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension », *World J. Hepatol.*, vol. 2, n° 6, p. 208-20, juin 2010.
- [18] E. M. Zardi *et al.*, « Cirrhotic cardiomyopathy », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 56, n° 7, p. 539-49, août 2010.
- [19] M. V. H. Carvalho, P. C. Kroll, R. T. M. Kroll, et V. N. Carvalho, « Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart », *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.*, vol. 52, n° 2, p. 7809, février 2019.
- [20] S. Wiese, J. D. Hove, F. Bendtsen, et S. Møller, « Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, n° 3, p. 177-86, mars 2014.
- [21] Y. Chen *et al.*, « A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation », *J. Cardiol.*, vol. 67, n° 2, p. 140-6, février 2016.
- [22] R. C. Rimbaş *et al.*, « New Definition Criteria of Myocardial Dysfunction in Patients with Liver Cirrhosis: A Speckle Tracking and Tissue Doppler Imaging Study », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 44, n° 3, p. 562-74, 2018.
- [23] M. Farr et P. C. Schulze, « Recent advances in the diagnosis and management of cirrhosis-associated cardiomyopathy in liver transplant candidates: advanced echo imaging, cardiac biomarkers, and advanced heart failure therapies », *Clin. Med. Insights Cardiol.*, vol. 8, n° Suppl 1, p. 67-74, 2014.
- [24] S. Møller et J. H. Henriksen, « Cardiovascular complications of cirrhosis », *Gut*, vol. 57, n° 2, p. 268-78, février 2008.
- [25] H. S. Friedman et H. Fernando, « Ascites as a marker for the hyperdynamic heart of Laennec's cirrhosis », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 16, n° 5, p. 968-70, octobre 1992.
- [26] S. S. Lee, « Cardiac abnormalities in liver cirrhosis », *West. J. Med.*, vol. 151, n° 5, p. 530-5, novembre 1989.

- [27] R. D. Grose *et al.*, « Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 22, n° 3, p. 326-32, mars 1995.
- [28] S. K. Epstein, M. D. Zilberberg, C. Jacoby, R. L. Ciubotaru, et L. M. Kaplan, « Response to symptom-limited exercise in patients with the hepatopulmonary syndrome », *Chest*, vol. 114, n° 3, p. 736-41, septembre 1998.
- [29] S. Møller, C. W. Dümcke, et A. Krag, « The heart and the liver », *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 3, n° 1, p. 51-64, février 2009.
- [30] P. Caraceni, M. Domenicali, et M. Bernardi, « The endocannabinoid system and liver diseases », *J. Neuroendocrinol.*, vol. 20 Suppl 1, p. 47-52, mai 2008.
- [31] T. K. Glenn, H. Honar, H. Liu, H. E. D. J. ter Keurs, et S. S. Lee, « Role of cardiac myofilament proteins titin and collagen in the pathogenesis of diastolic dysfunction in cirrhotic rats », *J. Hepatol.*, vol. 55, n° 6, p. 1249-55, décembre 2011.
- [32] N. G. Fields, B. X. Yuan, et F. H. Leenen, « Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load », *Circ. Res.*, vol. 68, n° 3, p. 745-55, mars 1991.
- [33] M. Cazzaniga *et al.*, « Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt », *Gut*, vol. 56, n° 6, p. 869-75, juin 2007.
- [34] D. S. Karagiannakis, G. Papatheodoridis, et J. Vlachogiannakos, « Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 60, n° 5, p. 1141-51, mai 2015.
- [35] S. F. Nagueh *et al.*, « Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging », *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 29, n° 4, p. 277-314, avril 2016.
- [36] N. P. Nikitin, K. K. A. Witte, S. D. R. Thackray, R. de Silva, A. L. Clark, et J. G. F. Cleland, « Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler tissue imaging », *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 16, n° 9, p. 906-21, septembre 2003.
- [37] M. Galderisi *et al.*, « Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study », *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 23, n° 11, p. 1190-8, novembre 2010.
- [38] F. Wong, A. Villamil, et M. Merli, « Prevalence of diastolic dysfunction in cirrhosis

and its clinical significance », *Hepatology*, vol. 54, p. 475-6, janvier 2011.

[39] E. W. Holt, G. Woo, M. Trilesskaya, E. A. Haeusslein, R. E. Shaw, et R. T. Frederick, « diastolic dysfunction defined by e/a ratio <1 on 2-d echo is an independent predictor of liver transplantation or death in patients with cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 54, p. 245-6, mars 2011.

[40] M. Bernardi *et al.*, « Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 27, n° 1, p. 28-34, janv. 1998.

[41] J. S. Bal et P. J. Thuluvath, « Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 23, n° 4, p. 243-8, août 2003.

[42] A. Zambruni, F. Trevisani, P. Caraceni, et M. Bernardi, « Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 44, n° 5, p. 994-1002, mai 2006.

[43] M. J. Ramond, E. Comoy, et D. Lebrech, « Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 21, n° 2, p. 191-6, février 1986.

[44] J. H. Henriksen, S. Fuglsang, F. Bendtsen, E. Christensen, et S. Møller, « Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 36, n° 4, p. 513-20, avril 2002.

[45] D. Pateron *et al.*, « Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 29, n° 3, p. 640-643, mars 1999.

[46] F. Wong, « Cirrhotic cardiomyopathy », *Hepatology. Int.*, vol. 3, n° 1, p. 294-304, mars 2009.

[47] F. H. Saner *et al.*, « High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients », *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, vol. 24, n° 5, p. 425-32, mai 2011.

[48] J. Pimenta, C. Paulo, A. Gomes, S. Silva, F. Rocha-Gonçalves, et P. Bettencourt, « B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 30, n° 7, p. 1059-66, août 2010.

[49] R. Moreau *et al.*, « Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis », *Gastroenterology*, vol. 144, n° 7, p. 1426-1437, juin 2013.

[50] M. G. Foreman, D. M. Mannino, et M. Moss, « Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey », *Chest*, vol. 124, n° 3, p. 1016-20,

septembre 2003.

- [51] M. Borzio *et al.*, « Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study », *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 33, n° 1, p. 41-8, février 2001.
- [52] A. P. Wheeler et G. R. Bernard, « Treating patients with severe sepsis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, n° 3, p. 207-14, janvier 1999.
- [53] J. Fernández *et al.*, « Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 35, n° 1, p. 140-8, janvier 2002.
- [54] C. Brun-Buisson *et al.*, « Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis », *JAMA*, vol. 274, n° 12, p. 968-74, septembre 1995.
- [55] I. Cirera *et al.*, « Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis », *J. Hepatology*, vol. 34, n° 1, p. 32-7, janvier 2001.
- [56] A. J. Lechner, A. R. Velásquez, K. R. Knudsen, C. A. Johanns, T. F. Tracy, et G. M. Matuschak, « Cholestatic liver injury increases circulating TNF-alpha and IL-6 and mortality after Escherichia coli endotoxemia. », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 157, n° 5, p. 1550-8, 1998.
- [57] A. Galbois *et al.*, « Ex vivo effects of high-density lipoprotein exposure on the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in patients with severe cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 49, n° 1, p. 175-84, janvier 2009.
- [58] C. A. Philips et S. K. Sarin, « Sepsis in cirrhosis: emerging concepts in pathogenesis, diagnosis and management », *Hepatology. Int.*, vol. 10, n° 6, p. 871-82, nov. 2016.
- [59] P. A. Berry *et al.*, « Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis », *Intensive Care Med.*, vol. 37, n° 3, p. 453-60, mars 2011.
- [60] A. Kumar, K. Das, P. Sharma, V. Mehta, B. C. Sharma, et S. K. Sarin, « Hemodynamic studies in acute-on-chronic liver failure », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 54, n° 4, p. 869-78, avril 2009.
- [61] R. Moreau *et al.*, « Septic shock in patients with cirrhosis: hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome », *Crit. Care Med.*, vol. 20, n° 6, p. 746-50, juin 1992.
- [62] J. F. Dhainaut *et al.*, « Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock », *Circulation*, vol. 75, n°

3, p. 533-41, mars 1987.

- [63] A. B. Groeneveld, A. A. van Lambalgen, G. C. van den Bos, W. Bronsveld, J. J. Nauta, et L. G. Thijs, « Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock », *Cardiovasc. Res.*, vol. 25, n° 1, p. 80-8, janvier 1991.
- [64] H. Oral, G. W. Dorn, et D. L. Mann, « Sphingosine mediates the immediate negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian cardiac myocyte », *J. Biol. Chem.*, vol. 272, n° 8, p. 4836-42, février 1997.
- [65] J. E. Parrillo, C. Burch, J. H. Shelhamer, M. M. Parker, C. Natanson, et W. Schuette, « 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.*, vol. 76, n° 4, p. 1539-53, octobre 1985.
- [66] S. Krishnagopalan, A. Kumar, J. E. Parrillo, et A. Kumar, « Myocardial dysfunction in the patient with sepsis », *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 8, n° 5, p. 376-88, octobre 2002.
- [67] M. M. Parker *et al.*, « Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock », *Ann. Intern. Med.*, vol. 100, n° 4, p. 483-90, avril 1984.
- [68] A. Vieillard-Baron, V. Caille, C. Charron, G. Belliard, B. Page, et F. Jardin, « Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 36, n° 6, p. 1701-6, juin 2008.
- [69] L. D. MacLean, W. G. Mulligan, A. P. McLean, et J. H. Duff, « Patterns of septic shock in man--a detailed study of 56 patients. », *Ann. Surg.*, vol. 166, n° 4, p. 543-62, octobre 1967.
- [70] M. I. Packman et E. C. Rackow, « Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 11, n° 3, p. 165-9, mars 1983.
- [71] F. P. Ognibene, M. M. Parker, C. Natanson, J. H. Shelhamer, et J. E. Parrillo, « Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock », *Chest*, vol. 93, n° 5, p. 903-10, mai 1988.
- [72] C. J. Fernandes, N. Akamine, et E. Knobel, « Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis », *Intensive Care Med.*, vol. 25, n° 10, p. 1165-8, octobre 1999.
- [73] Y. Thiru, N. Pathan, S. Bignall, P. Habibi, et M. Levin, « A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 28, n° 8, p. 2979-83, août 2000.
- [74] R. Favory et R. Neviere, « Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 10, n° 4, p. 224, 2006.

- [75] J. Papanikolaou, D. Makris, M. Mpaka, E. Palli, P. Zygoulis, et E. Zakyntinos, « New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 18, n° 3, p. 94, mai 2014.
- [76] H. Røsjø *et al.*, « Prognostic Value of Secretoneurin in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: Data From the Albumin Italian Outcome Sepsis Study », *Crit. Care Med.*, vol. 46, n° 5, p.404-10, mai 2018.
- [77] B. Wang, G. Chen, J. Li, Y. Zeng, Y. Wu, et X. Yan, « Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts myocardial dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock », *Int. J. Cardiol.*, vol. 227, p. 589-94, janvier 2017.
- [78] A. Combes, J.-B. Berneau, C.-E. Luyt, et J.-L. Trouillet, « Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution », *Intensive Care Med.*, vol. 30, n° 7, p. 1377-83, juillet 2004.
- [79] P. E. Walley, K. R. Walley, B. Goodgame, V. Punjabi, et D. Sirounis, « A practical approach to goal-directed echocardiography in the critical care setting », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 18, n° 6, p. 681, décembre 2014.
- [80] A. Vieillard-Baron, C. Charron, K. Chergui, O. Peyrouset, et F. Jardin, « Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? », *Intensive Care Med.*, vol. 32, n° 10, p. 1547-52, octobre 2006.
- [81] J. H. McGowan et J. G. F. Cleland, « Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods », *Am. Heart J.*, vol. 146, n° 3, p. 388-97, septembre 2003.
- [82] K. R. Walley, « Sepsis-induced myocardial dysfunction », *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 24, n° 4, p. 292-9, 2018.
- [83] S. J. Huang, M. Nalos, et A. S. McLean, « Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 17, n° 3, p. 96, mai 2013.
- [84] C. Chen *et al.*, « Noninvasive estimation of the instantaneous first derivative of left ventricular pressure using continuous-wave Doppler echocardiography », *Circulation*, vol. 83, n° 6, p. 2101-10, juin 1991.
- [85] A. K. Hameed *et al.*, « Clinical utility of tissue Doppler imaging in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock », *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 6, p. 11, mars 2008.
- [86] X. Wang, L. Su, R. Yang, H. Zhang, et D. Liu, « Myocardial strain/stress changes identified by echocardiography may reveal early sepsis-induced myocardial dysfunction », *J.*

*Int. Med. Res.*, vol. 46, n° 4, p. 1439-54, avr. 2018.

[87] B. Haileselassie, E. Su, I. Pozios, T. Fiskum, R. Thompson, et T. Abraham, « Strain Echocardiography Parameters Correlate With Disease Severity in Children and Infants With Sepsis », *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 17, n° 5, p. 383-90, 2016.

[88] A. Vieillard Baron *et al.*, « Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study », *Anesthesiology*, vol. 94, n° 3, p. 400-6, mars 2001.

[89] J. Werner, D. Böhringer, et M. Hexamer, « Simulation and prediction of cardiotherapeutical phenomena from a pulsatile model coupled to the Guyton circulatory model », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, n° 5, p. 430-9, mai 2002.

[90] A. C. Guyton, T. G. Coleman, et H. J. Granger, « Circulation: overall regulation », *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 34, p. 13-46, 1972.

[91] K. R. Walley, « Left ventricular function: time-varying elastance and left ventricular aortic coupling », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 20, p. 270, octobre 2016.

[92] A. Vieillard-Baron, F. Michard, et D. Chemla, « Définitions et rappels physiologiques concernant les déterminants du statut volémique », *Réanimation*, vol. 13, p264-7, juin 2004.

[93] H. Suga et K. Sagawa, « Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle », *Circ. Res.*, vol. 35, n° 1, p. 117-26, juillet 1974.

[94] R. P. Kelly *et al.*, « Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans », *Circulation*, vol. 86, n° 2, p. 513-521, août 1992.

[95] P. D. Chantler et E. G. Lakatta, « Arterial-ventricular coupling with aging and disease », *Front. Physiol.*, vol. 3, p. 90, 2012.

[96] K. Sunagawa, W. L. Maughan, et K. Sagawa, « Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle », *Circ. Res.*, vol. 56, n° 4, p. 586-95, avr. 1985.

[97] F. Antonini-Canterin, S. Poli, O. Vriz, D. Pavan, V. D. Bello, et G. L. Nicolosi, « The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory », *J. Cardiovasc. Echography*, vol. 23, n° 4, p. 91-5, décembre 2013.

[98] B. Cholley, « differential effects of chronic oral antihypertensive therapies on systemic arterial circulation and ventricular energetics in african-american patients », *Circulation*, vol. 95, p. 1052-62, février 1995

[99] K. Sagawa, L. Maughan, H. Suga, et K. Sunagawa, *Cardiac Contraction and the*

*Pressure-Volume Relationship*, 1 edition. New York: Oxford University Press, 1988.

[100] K. Sagawa, H. Suga, A. A. Shoukas, et K. M. Bakalar, « End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility », *Am. J. Cardiol.*, vol. 40, n° 5, p. 748-53, novembre 1977.

[101] K. Sunagawa, W. L. Maughan, D. Burkhoff, et K. Sagawa, « Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle », *Am. J. Physiol.*, vol. 245, n° 5 Pt 1, p. 773-80, novembre 1983.

[102] D. Burkhoff, I. Mirsky, et H. Suga, « Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers », *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 289, n° 2, p. 501-12, août 2005.

[103] D. A. Kass et R. P. Kelly, « Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications », *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 20, n° 1, p. 41-62, 1992.

[104] C. Y. Shim, G.-R. Hong, et J.-W. Ha, « Ventricular Stiffness and Ventricular-Arterial Coupling in Heart Failure: What Is It, How to Assess, and Why? », *Heart Fail. Clin.*, vol. 15, n° 2, p. 267-74, avril 2019.

[105] M. Takeuchi *et al.*, « Single-beat estimation of the slope of the end-systolic pressure-volume relation in the human left ventricle », *Circulation*, vol. 83, n° 1, p. 202-12, janvier 1991.

[106] C. H. Chen *et al.*, « Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, n° 7, p. 2028-34, décembre 2001.

[107] D. Burkhoff et K. Sagawa, « Ventricular efficiency predicted by an analytical model », *Am. J. Physiol.*, vol. 250, n° 6 Pt 2, p. 1021-27, juin 1986.

[108] B. Cholley et A. Le Gall, « Ventriculo-arterial coupling: the comeback? », *J. Thorac. Dis.*, vol. 8, n° 9, p. 2287-2289, septembre 2016.

[109] H. Suga, « Ventricular energetics », *Physiol. Rev.*, vol. 70, n° 2, p. 247-277, avr. 1990.

[110] H. Asanoi, S. Sasayama, et T. Kameyama, « Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans », *Circ. Res.*, vol. 65, n° 2, p. 483-93, août 1989.

[111] K. Hayashida, K. Sunagawa, M. Noma, M. Sugimachi, H. Ando, et M. Nakamura, « Mechanical matching of the left ventricle with the arterial system in exercising dogs », *Circ. Res.*, vol. 71, n° 3, p. 481-89, sept. 1992.

[112] R. J. al et, « Ejection fraction revisited », *Anesthesiology*, vol. 74, n°1, p. 172-83, janvier 1991.

[113] « Prognosis in medically-treated coronary artery disease: influence of ejection fraction

- compared to other parameters », *Circulation*, vol 52, n°3, p. 408-12, septembre 1975
- [114] J. L. Robotham, M. Takata, M. Berman, et Y. Harasawa, « Ejection fraction revisited », *Anesthesiology*, vol. 74, n° 1, p. 172-83, janvier 1991.
- [115] P. P. De Tombe, S. Jones, D. Burkhoff, W. C. Hunter, et D. A. Kass, « Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading », *Am. J. Physiol.*, vol. 264, n° 6 Pt 2, p. 1817-24, juin 1993.
- [116] S. S. Najjar *et al.*, « Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, n° 3, p. 611-617, août 2004.
- [117] M. M. Redfield, S. J. Jacobsen, B. A. Borlaug, R. J. Rodeheffer, et D. A. Kass, « Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study », *Circulation*, vol. 112, n° 15, p. 2254-62, octobre 2005.
- [118] C. S. P. Lam *et al.*, « Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency », *Eur. Heart J.*, vol. 34, n° 9, p. 676-683, mars 2013.
- [119] F. Antonini-Canterin *et al.*, « Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study », *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 22, n° 11, p. 1239-1245, novembre 2009.
- [120] F. Zanon *et al.*, « Ventricular-arterial coupling in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy: may we predict the long-term clinical response? », *Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.*, vol. 10, n° 1, p. 106-111, janvier 2009.
- [121] W.-J. Shin *et al.*, « Effect of ventriculo-arterial coupling on transplant outcomes in cirrhotics: Analysis of pressure-volume curve relations », *J. Hepatol.*, vol. 66, n° 2, p. 328-337, février 2017.
- [122] F. Guarracino, B. Ferro, A. Morelli, P. Bertini, R. Baldassarri, et M. R. Pinsky, « Ventriculoarterial decoupling in human septic shock », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 18, n° 2, p. R80, avril 2014.
- [123] M. I. M. García *et al.*, « Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 18, n° 6, p. 626, novembre 2014.
- [124] S.W. Li, « Left ventricular-arterial coupling in the resuscitation of refractory septic shock », *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 92, n°15, p. 1012-6, avril 2012
- [125] F. Guarracino, P. Bertini, et M. R. Pinsky, « Cardiovascular determinants of resuscitation from sepsis and septic shock », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 23, n° 1, p. 118, avril

2019.

- [126] A. Rhodes *et al.*, « Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 », *Intensive Care Med.*, vol. 43, n° 3, p. 304-377, mars 2017.
- [127] D. LeDoux, M. E. Astiz, C. M. Carpati, et E. C. Rackow, « Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 28, n° 8, p. 2729-2732, août 2000.
- [128] P. Asfar *et al.*, « High versus low blood-pressure target in patients with septic shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 17, p. 1583-1593, avril 2014.
- [129] P. Asfar, J.-L. Teboul, et P. Radermacher, « High versus low blood-pressure target in septic shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 3, p. 283-284, 17 2014.
- [130] « Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (A l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale) - La SFAR », *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*, 16-sept-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://sfar.org/insuffisance-renale-aigue/>. [Consulté le: 22-juill-2019].
- [131] C. Duvoux *et al.*, « Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 36, n° 2, p. 374-380, août 2002.
- [132] M. Cecconi *et al.*, « Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine », *Intensive Care Med.*, vol. 40, n° 12, p. 1795-1815, décembre 2014.
- [133] A. Vieillard-Baron, S. Prin, K. Chergui, O. Dubourg, et F. Jardin, « Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 168, n° 11, p. 1270-1276, décembre 2003.
- [134] H. Baumgartner *et al.*, « Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice », *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 10, n° 1, p. 1-25, janvier 2009.
- [135] M. St John Sutton *et al.*, « Quantitation of left ventricular volumes and ejection fraction in post-infarction patients from biplane and single plane two-dimensional echocardiograms. A prospective longitudinal study of 371 patients », *Eur. Heart J.*, vol. 19, n° 5, p. 808-816, mai 1998.
- [136] L. L. Huntsman, D. K. Stewart, S. R. Barnes, S. B. Franklin, J. S. Colocousis, et E. A. Hessel, « Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation », *Circulation*, vol. 67, n° 3, p. 593-602, mars 1983.

- [137] C. Vigliano, « Couplage ventriculo-artériel chez les patients cirrhotiques », thèse d'exercice en Médecine, sous la direction du Dr Guillaume Boulay, Lyon, Université Claude Bernard, thèse n° 16, 89 pages, 2019.
- [138] J.-L. Fellahi, M.-O. Fischer, G. Daccache, J.-L. Gerard, et J.-L. Hanouz, « Positive Inotropic Agents in Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury A Benefit/Risk Analysis », *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.*, vol. 118, n° 6, p. 1460-1465, juin 2013.
- [139] D. Journois, « Hémodilution continue en réanimation, des aspects très pratiques », p. 12.
- [140] MR Pinsky, "Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure", *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 54(4):950-5, avril 1983
- [141] F Lenique, "Ventilatory and haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure", *Am J Respir Crit Care Med.*;155(2):500-5, février 1997.
- [142] J. Garot *et al.*, « Évaluation de la fonction ventriculaire gauche : échocardiographie, IRM ou scanner ? », *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, vol. 100, n° 12, p. 1042-7, décembre 2007.
- [143] B. Scheer, A. Perel, et U. J. Pfeiffer, « Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 6, n° 3, p. 199-204, juin 2002.
- [144] T. Dorman *et al.*, « Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients », *Crit. Care Med.*, vol. 26, n° 10, p. 1646-1649, octOBRE 1998.
- [145] R. Mohr, J. Lavee, et D. A. Goor, « Inaccuracy of radial artery pressure measurement after cardiac operations », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 94, n° 2, p. 286-290, août 1987.

## **Hadrien PAMBET - Couplage ventriculo artériel chez le patient cirrhotique décompensé.**

### **RESUME**

**Introduction :** L'évaluation hémodynamique du patient cirrhotique décompensé est un enjeu majeur en Réanimation. Le couplage ventriculo-artériel (CVA), rapport de l'élastance artérielle (Ea) et de l'élastance ventriculaire télé-systolique (Ees), présente l'intérêt principal d'étudier l'hémodynamique au sein de l'interaction cœur-vaisseaux et en évaluant son rendement énergétique. Son utilisation, initialement limitée par la nécessité d'employer des techniques invasives est désormais possible en routine grâce à l'apport de l'échographie. Ce travail avait pour objectif de décrire le CVA selon le niveau de pression artérielle moyenne (PAM) au cours de la prise en charge précoce des patients cirrhotiques décompensés en Réanimation.

**Matériels et méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective d'analyse sur données portant sur des patients cirrhotiques décompensés admis dans le service de Soins critiques chirurgicaux de l'Hôpital de la Croix Rousse. La méthode échographique *single beat* a permis d'analyser le CVA, l'Ea et l'Ees à quatre temps de mesure espacés de six heures, correspondant à des niveaux progressivement croissants de PAM.

**Résultats :** Sur 51 patients admis pour décompensation aiguë de cirrhose, 13 patients ont été inclus dans l'analyse statistique. L'analyse de notre échantillon de patients ne permet pas de mettre en évidence de corrélation significative entre le CVA et la PAM  $r=-0,21$   $p=0,16$ . Il existe une corrélation positive statistiquement significative entre l'Ees et le niveau de PAM  $r=0,37$   $p=0,01$ .

**Conclusion :** Nous avons décrit le comportement du CVA selon la PAM sur un échantillon de patients cirrhotiques décompensés. Cet outil innovant d'évaluation hémodynamique n'est pas connu dans cette population de patients. L'étude prospective PROVACCI portant sur un effectif plus large est en cours de mise en œuvre, ce qui permettra d'obtenir la puissance statistique nécessaire à l'évaluation de ces résultats.

**MOTS CLES :** Couplage ventriculo-artériel, élastance artérielle, élastance ventriculaire télé-systolique, pression artérielle moyenne, décompensation aiguë de cirrhose.

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur Frédéric AUBRUN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bernard ALLAOUCHICHE  
Madame le Professeur Anne-Claire LUKASZEWICZ  
Monsieur le Docteur Paul COSTILLE

Membre invité : Monsieur le Docteur Mathieu GAZON

**DATE DE SOUTENANCE :** 27 Septembre 2019

**ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR :** 32 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon

**VOTRE EMAIL :** hadrien.pambet@chu-lyon.fr