



La Cardiomyopathie Septique



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Gautier NITEL
DES A-R 3^{ème} année
DESCQ Réanimation Médicale 1^{ère} année

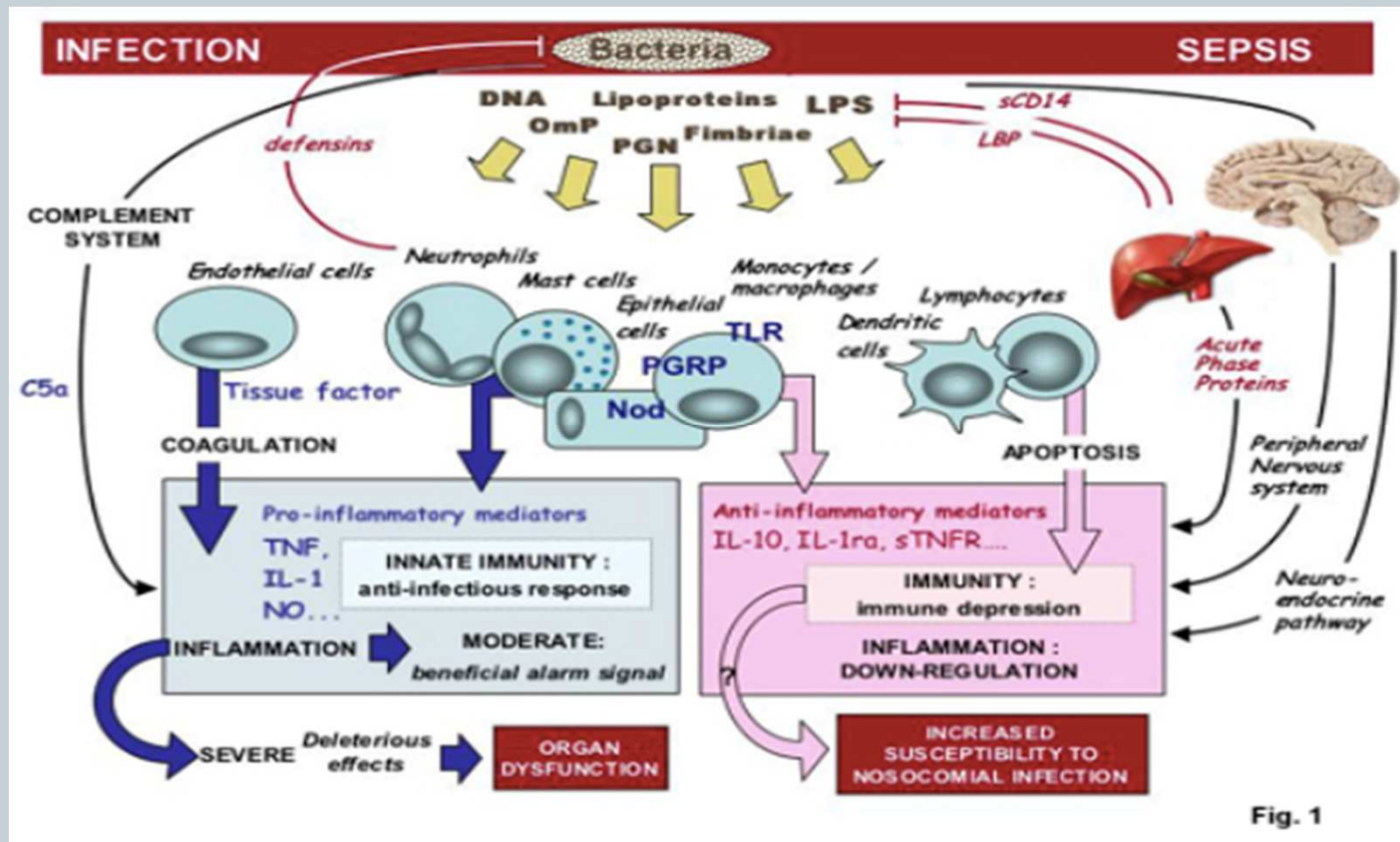
Tuteur : Pr Raphaël FAVORY

Le Plan

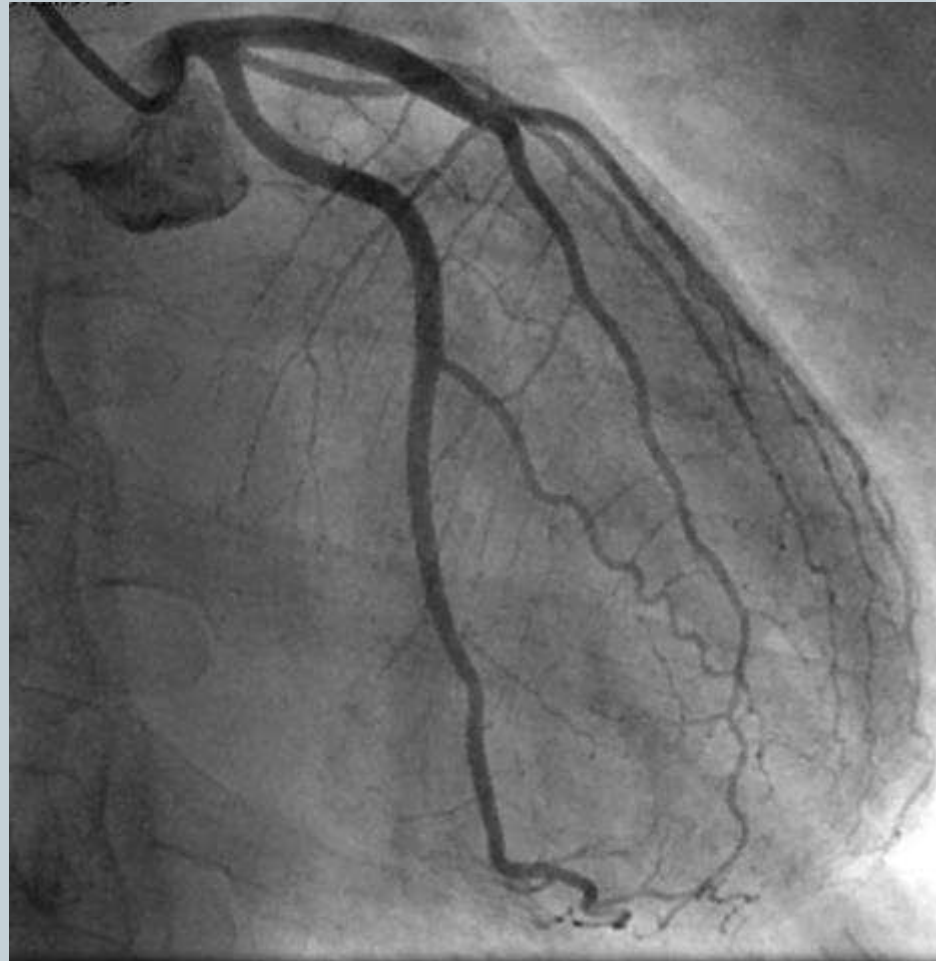


- I) Physiopathologie de la cardiomyopathie septique
 - Altération de la macrocirculation
 - Le sérum du patient septique
 - La dysfonction mitochondriale
 - Les cytokines TNF α et IL 1 - β
 - La voie du calcium
 - La sensibilité des fibres myocardiques au calcium
 - La dysfonction mitochondriale
 - Le système nerveux central
- II) Diagnostic
- III) Ouverture
- IV) Conclusion

I) Physiopathologie de la cardiopathie septique



Altération de la macrocirculation



Altération de la macrocirculation



- Dans le cœur sain, le flux sanguin est hétérogène sans que la raison en soit complètement élucidée
- Proposition : la dysfonction myocardique septique serait ischémique liée à une inadéquation du débit coronarien
 - *Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. J Groeneveld Cardiovascular Research 1991*

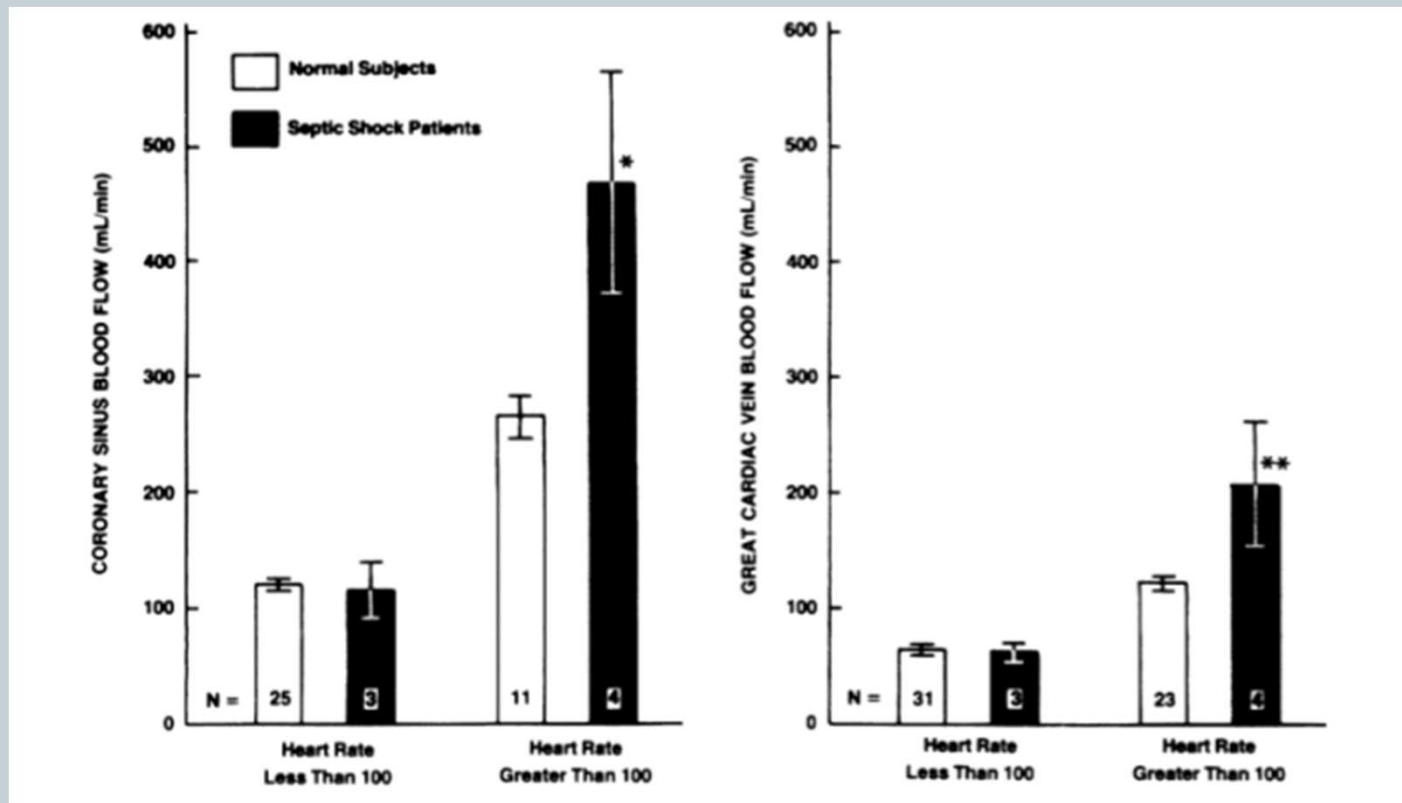
Altération de la macrocirculation



- Dans le cœur sain, le flux sanguin est hétérogène sans que la raison en soit complètement élucidée
- Proposition : la dysfonction myocardique serait ischémique liée à une inadéquation du débit coronarien
 - *Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. J Groeneveld Cardiovascular Research 1991*
- > Résultats : mise en évidence d'une ischémie focale
- Les résultats sont – ils similaires chez l'homme ?

Altération de la macrocirculation

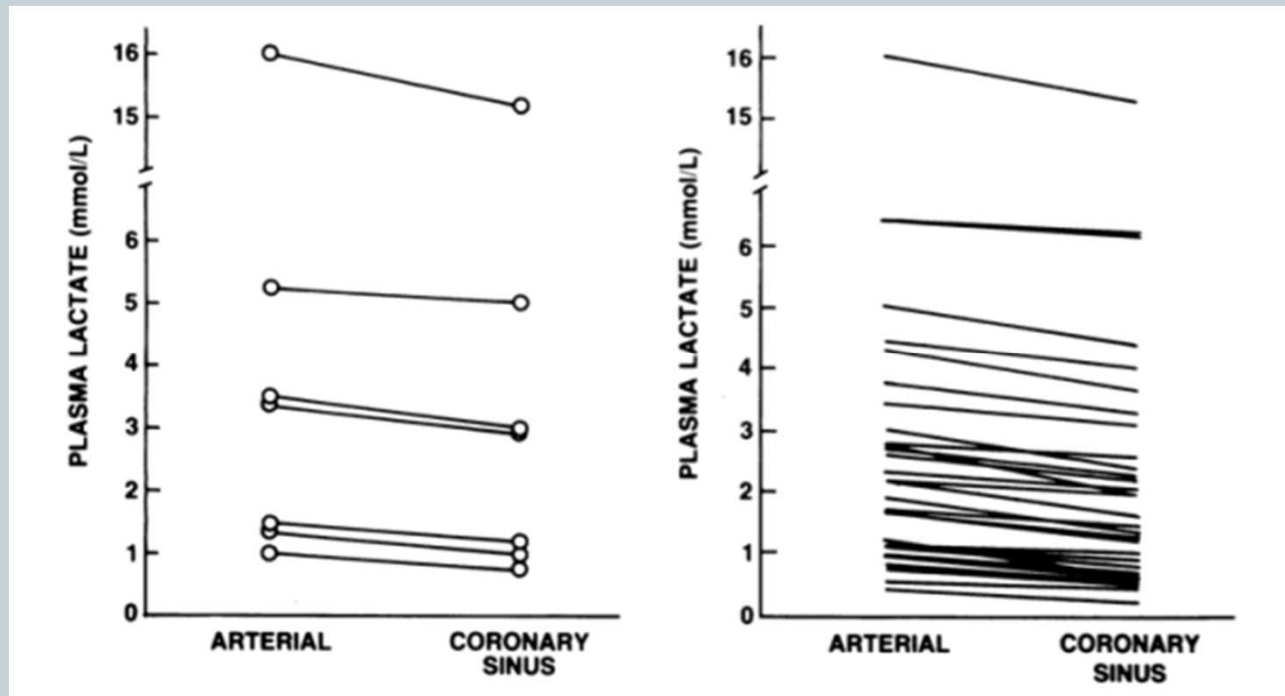
- *The coronary circulation in human septic shock Robert et al. Circulation 1986*



Altération de la macrocirculation



- Le débit coronaire est meilleur et il n'y a pas d'ischémie cellulaire

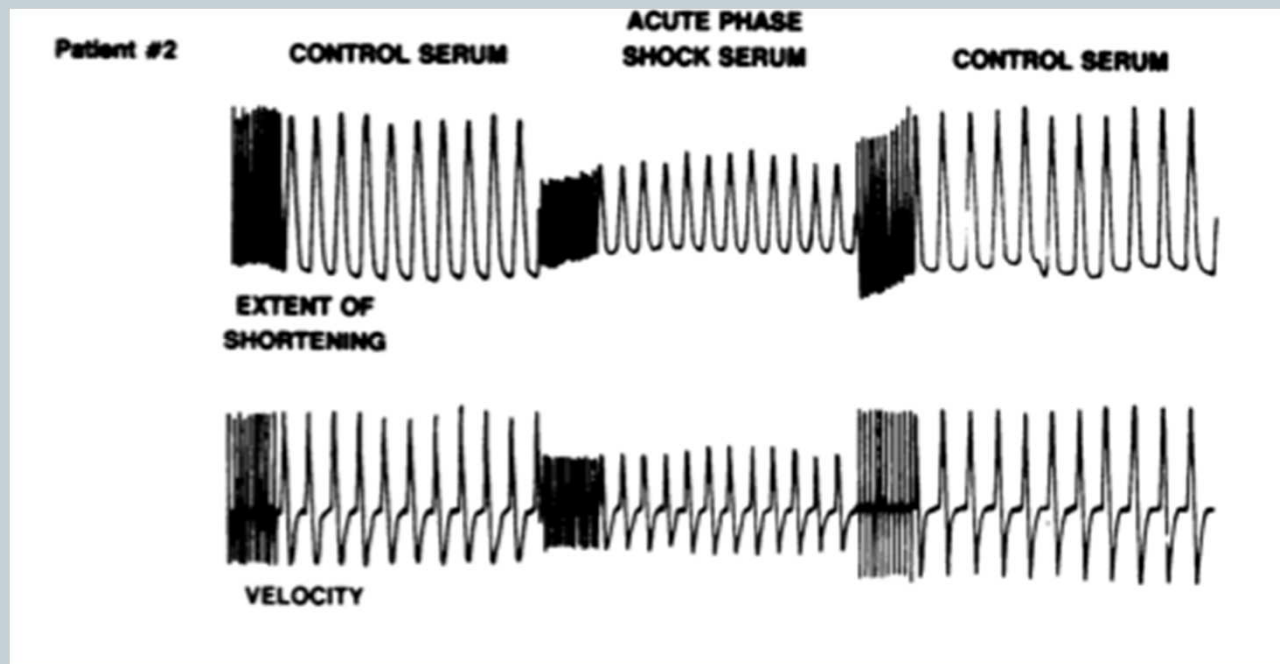


- L'ischémie myocardique n'est donc pas l'un des déterminants de la dysfonction cardiaque septique chez l'homme

Le sérum du patient septique



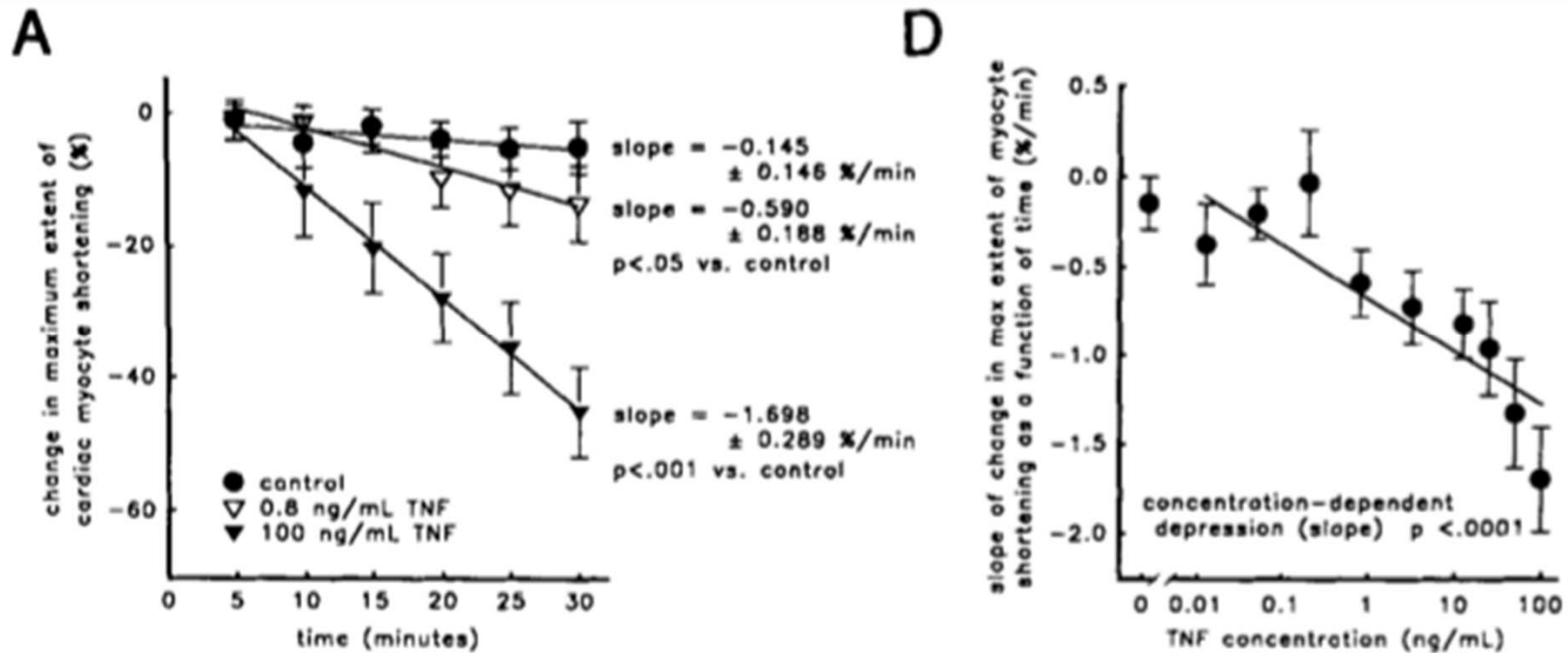
- ***A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance .Parrillo JCI1985***



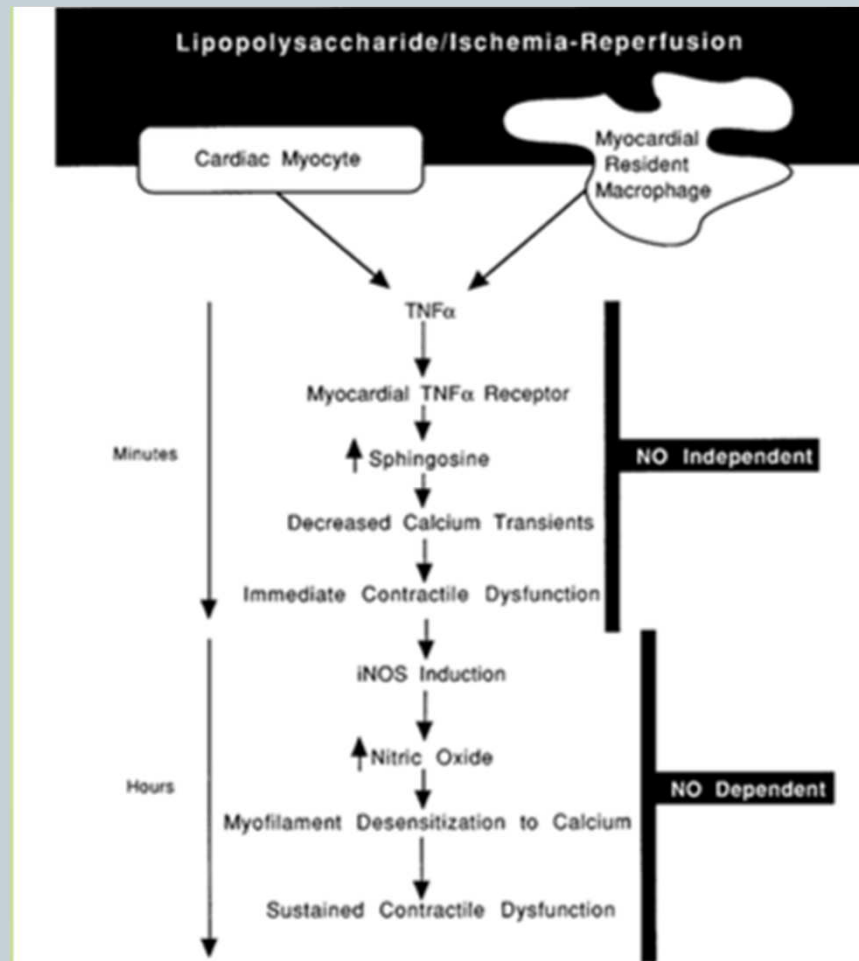
- Le sérum des patients septiques baisse la contractilité in vitro

Les cytokines

- *Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. Kumar and Al. J Exp Med. 1996 Mar*
- TNF α

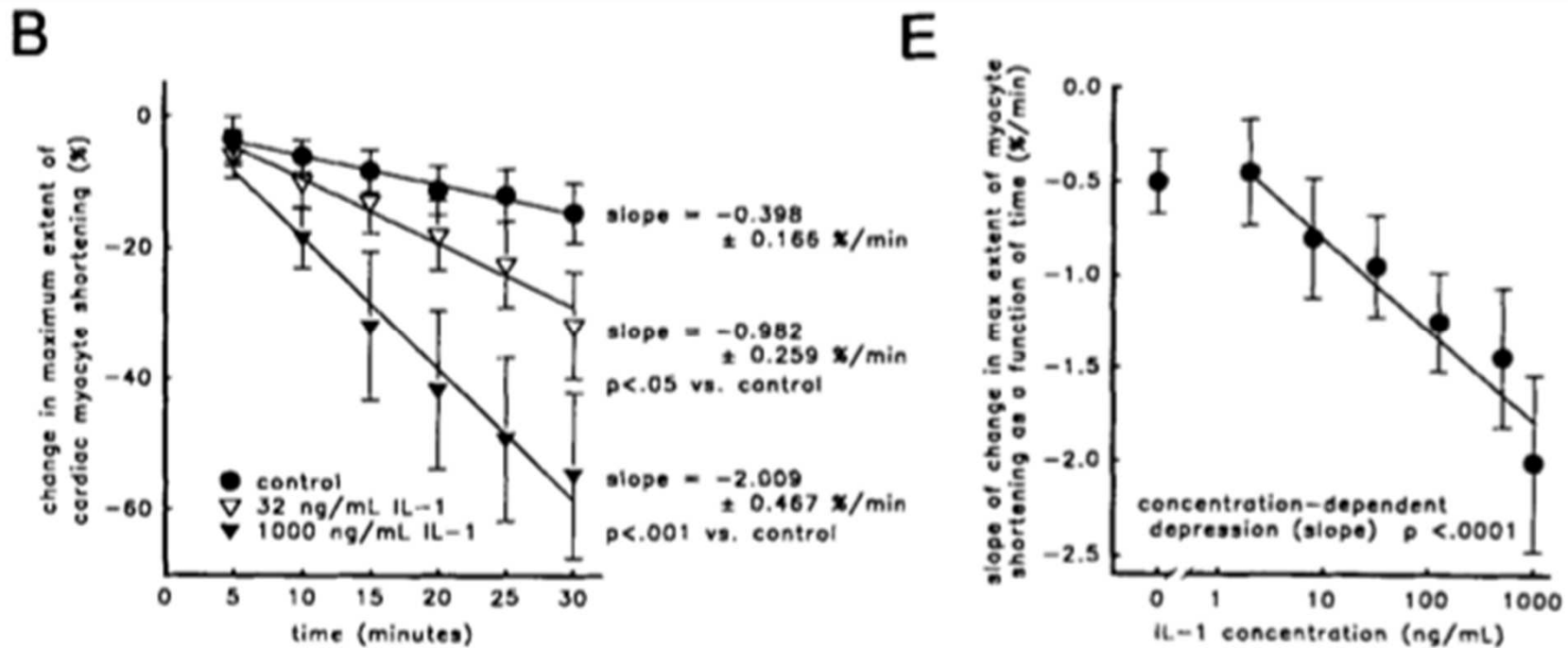


Les cytokines



Les cytokines

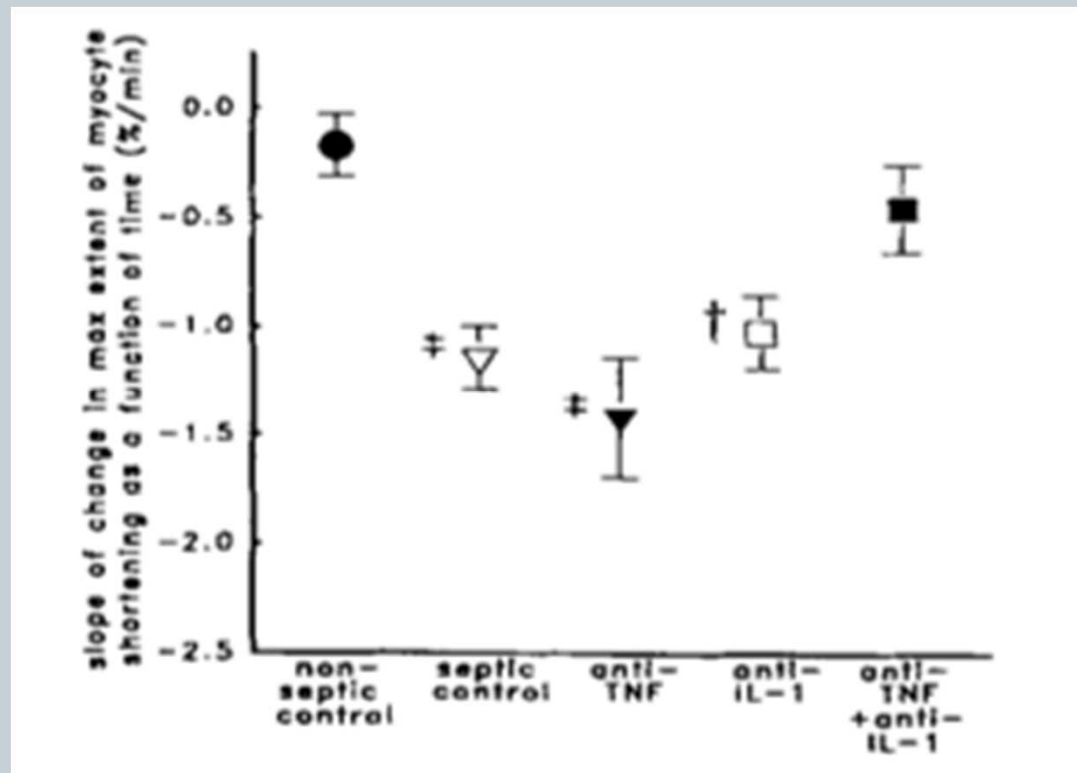
- *Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. Kumar and Al. J Exp Med. 1996 Mar*
- IL 1- β



Les cytokines



- *Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. Kumar and Al. J Exp Med. 1996 Mar*

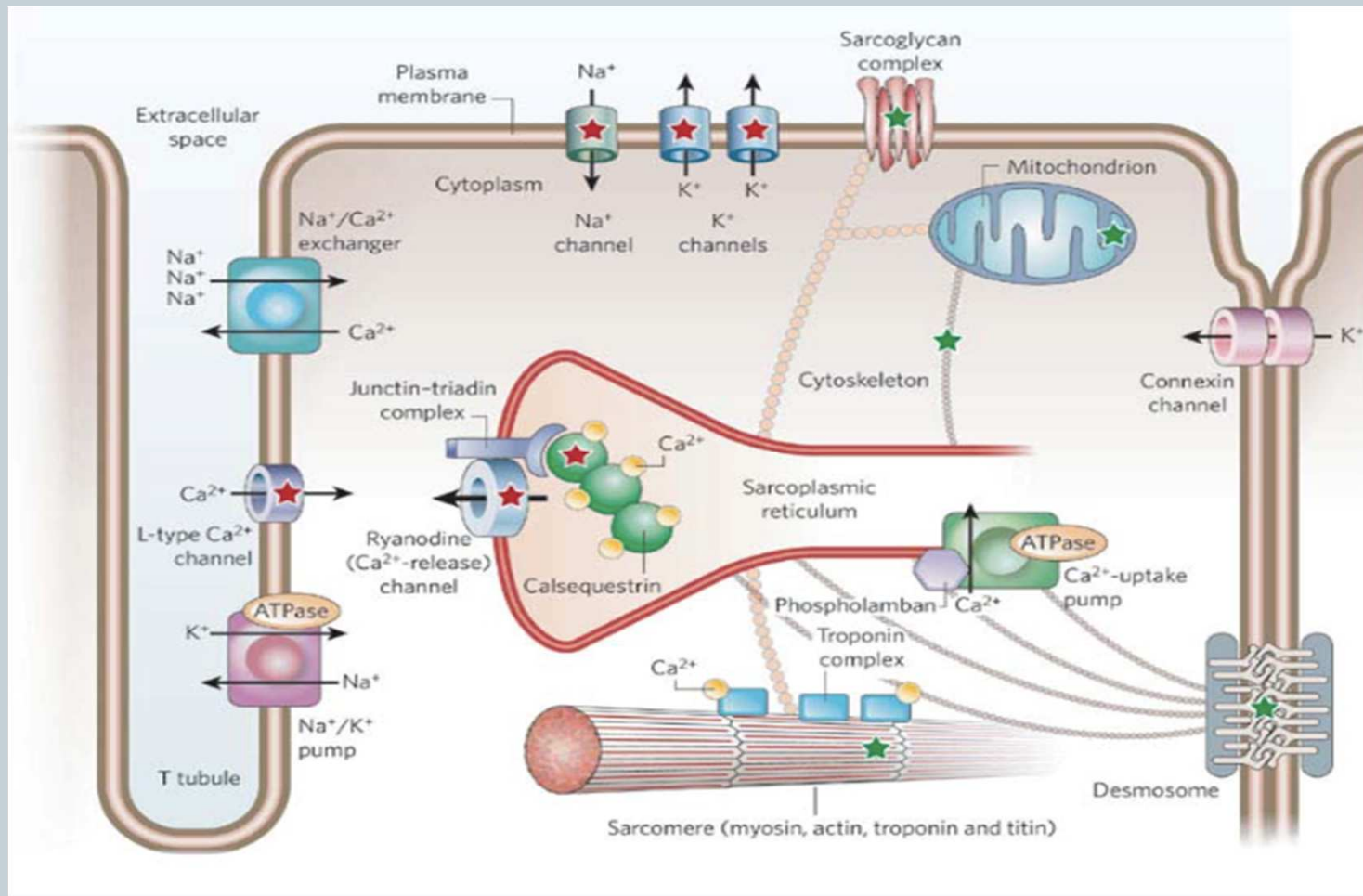


Les cytokines



- Les résultats de l'étude in vitro suggèrent fortement une action synergique entre TNF α et IL 1- β dans la dépression myocardique lors du sepsis
- Cependant TNF α et IL 1- β in vivo sont présentes à des concentrations trop faibles pour induire seules la dépression myocardique, ce qui sous-entend un mécanisme bien plus complexe
- > ***Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy is Associated with Improved Survival in Clinical Sepsis Trials: A Meta-analysis Crit Care 2013***
- Il pourrait y avoir un bénéfice à utiliser un anti-TNF, mais les études à mener pour le prouver semblent non réalisables malgré l'intérêt potentiel

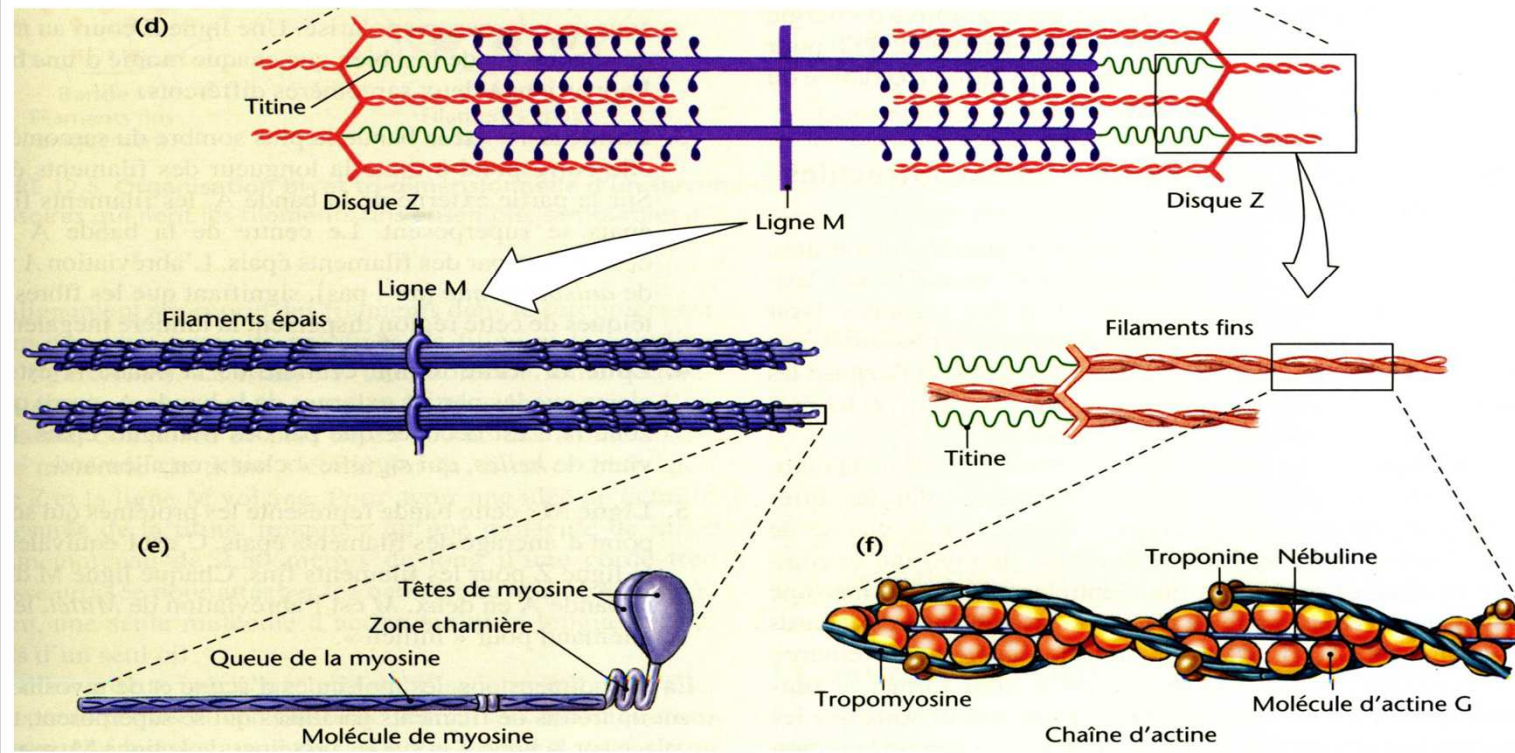
La voie du calcium



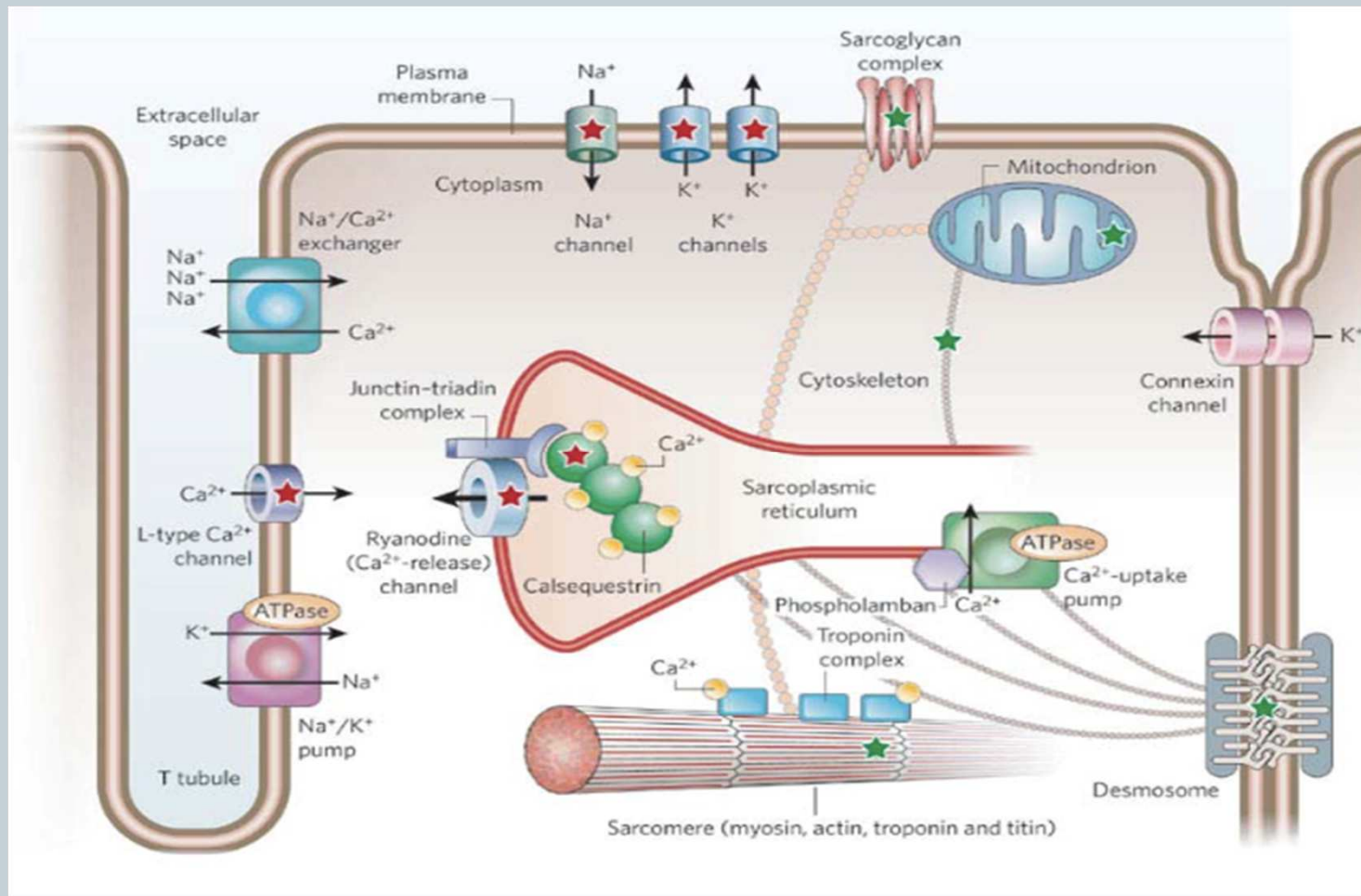
La voie du calcium



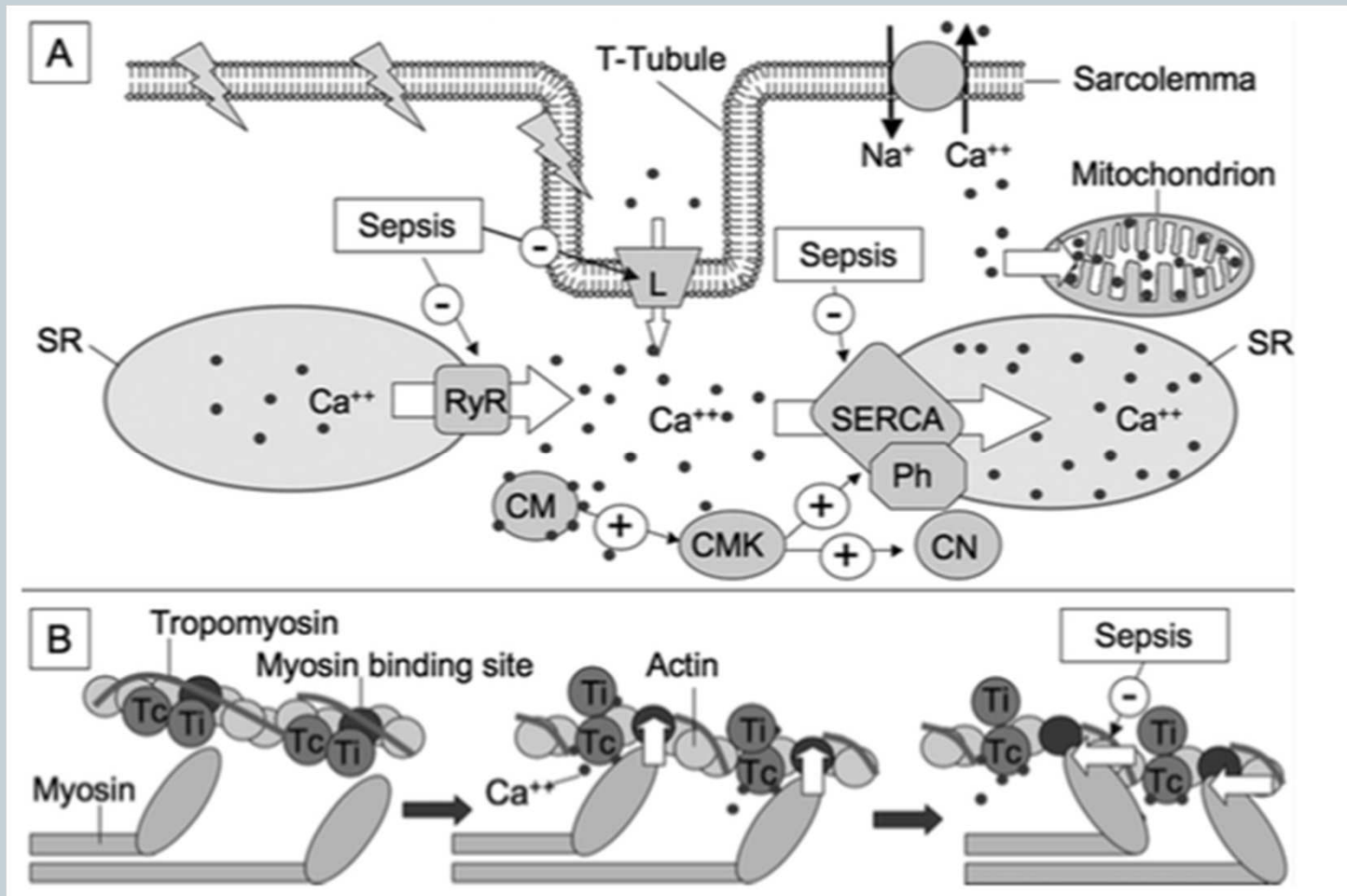
Filaments d'actine et de myosine



La voie du calcium



La voie du calcium



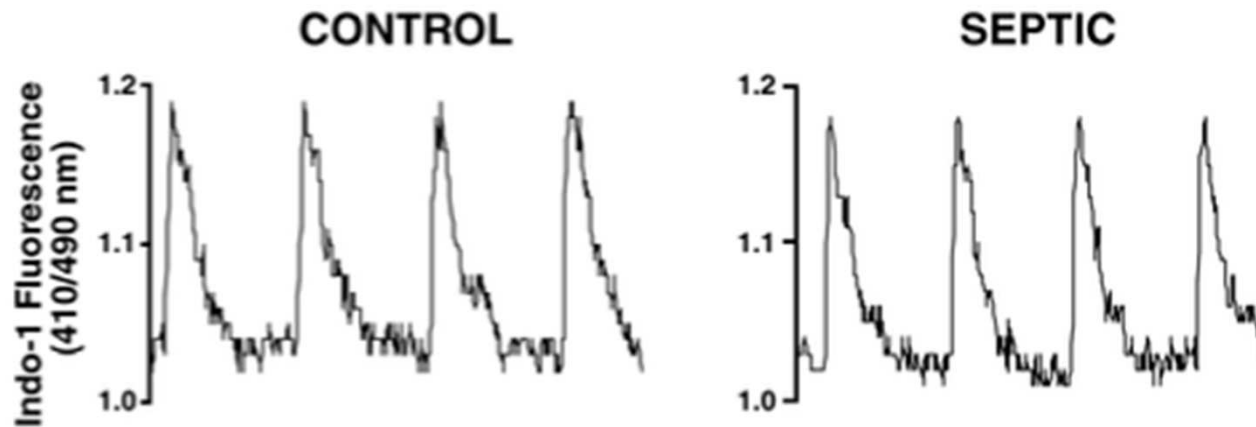
La sensibilité des fibres myocardiques au calcium



The FASEB Journal express article 10.1096/fj.00-0433fje. Published online December 8, 2000.

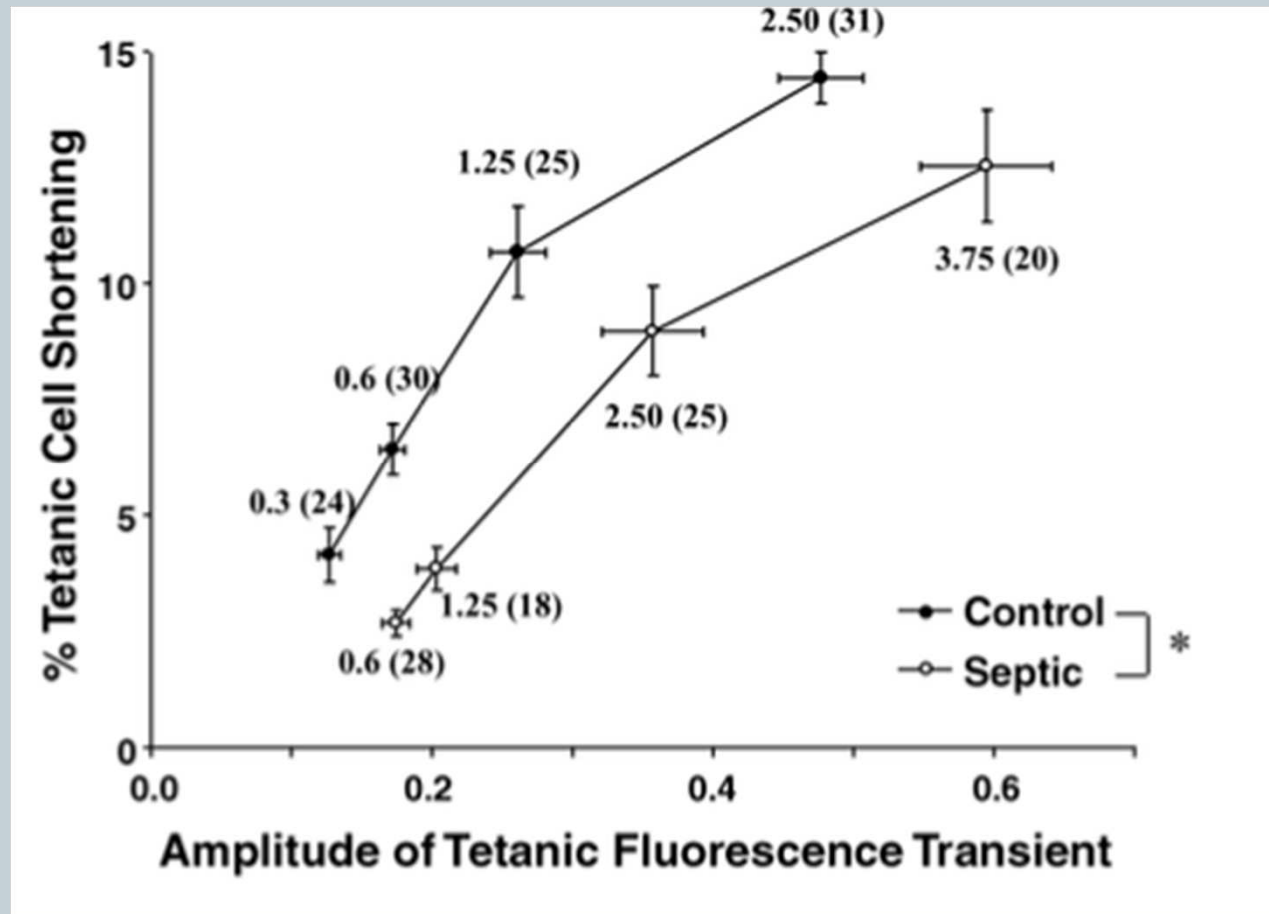
Cardiac contractile impairment associated with increased phosphorylation of troponin I in endotoxemic rats

Benoît Tavernier,^{*,†} Jian-Mei Li,^{*,¶} Magdi M. El-Omar,^{‡,||} Sophie Lanone,[†] Zhao-Kang Yang,[‡] Ian P Trayer,[§] Alexandre Mebazaa,[†] and Ajay M. Shah^{*}



- Malgré des concentrations calciques intracellulaires semblables

La sensibilité des fibres myocardiques au calcium



- La sensibilité des fibres au calcium est diminuée

La dysfonction mitochondriale



Mechanisms of disease

Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock

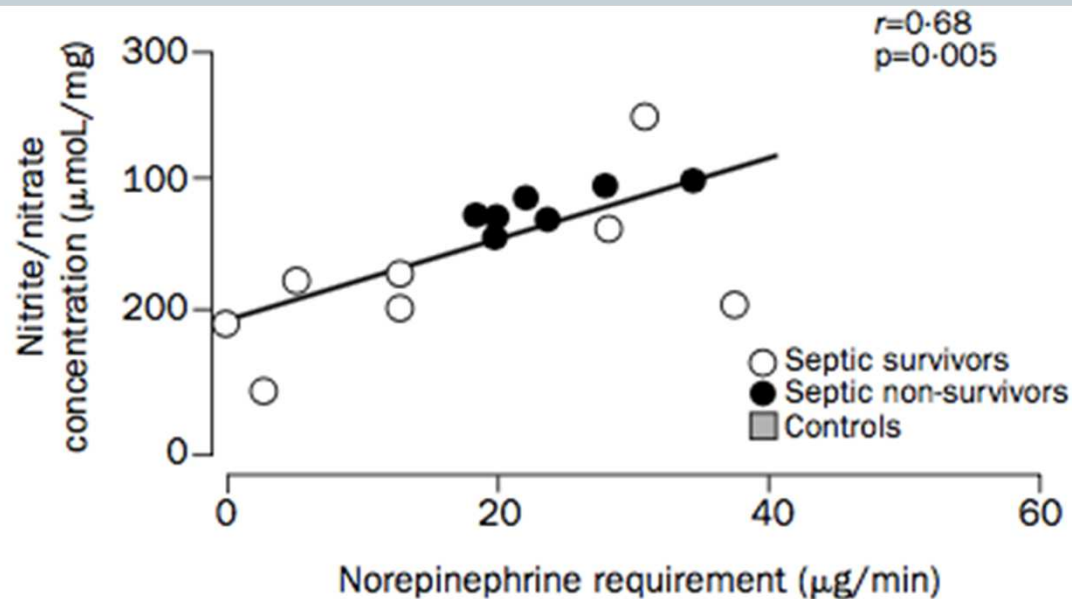
David Brealey, Michael Brand, Iain Hargreaves, Simon Heales, John Land, Ryszard Smolenski, Nathan A Davies, Chris E Cooper, Mervyn Singer

THE LANCET • Vol 360 • July 20, 2002

- Réalisation de biopsies musculaires chez 28 patients en choc septique dans les 24 h de leur admission en réanimation avec 9 témoins ayant une chirurgie de hanche. Analyse de l'activité de la chaîne respiratoire des biopsies : concentration d'ATP, diminution de la concentration du glutathione et la concentration nitrite/nitrate (marqueur de la production de NO)

La dysfonction mitochondriale

- Résultats :

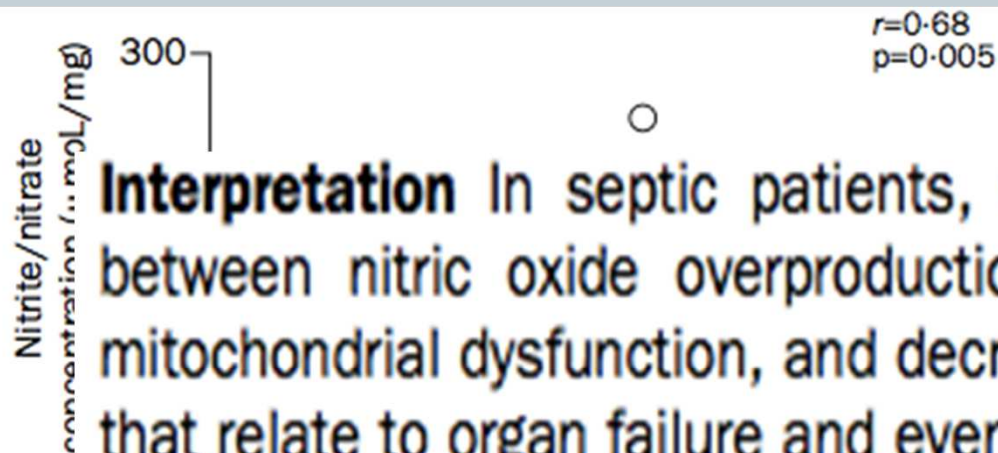


	Septic survivors (A)	Septic non-survivors (B)	Controls (C)	p (A vs B vs C)
ATP (nmol/mg dry weight)	15.8 (12.1–18.6), n=12	7.6 (6.6–10.0), n=9	12.5 (9.7–13.7), n=8	0.001
Reduced glutathione (nmol/mg total protein)	5.0 (3.5–5.8), n=13	3.9 (2.2–4.8), n=11	9.8 (8.4–11.0), n=8	0.0004
Nitrite/nitrate (µmol/mg total protein)	118 (99–159), n=8	176 (173–197), n=7	86 (45–103), n=6	0.001

La dysfonction mitochondriale



- Résultats : 28 patients en sepsis, 16 survivants, 12 décès



Interpretation In septic patients, we found an association between nitric oxide overproduction, antioxidant depletion, mitochondrial dysfunction, and decreased ATP concentrations that relate to organ failure and eventual outcome. These data implicate bioenergetic failure as an important pathophysiological mechanism underlying multiorgan dysfunction.

ATP (nmol/mg dry weight)	15.8 (12.1–18.6), n=12	7.6 (6.6–10.0), n=9	12.5 (9.7–13.7), n=8	0.001
Reduced glutathione (nmol/mg total protein)	5.0 (3.5–5.8), n=13	3.9 (2.2–4.8), n=11	9.8 (8.4–11.0), n=8	0.0004
Nitrite/nitrate (μmol/mg total protein)	118 (99–159), n=8	176 (173–197), n=7	86 (45–103), n=6	0.001

La dysfonction mitochondriale



Survival in Critical Illness Is Associated with Early Activation of Mitochondrial Biogenesis

Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep

Jane E. Carré¹, Jean-Christophe Urban^{1,2}, Lorenza Re^{1,3}, Karen Felsmann⁴, Wiebke Iffert⁴, Michael Bauer⁵, Hagir B. Suliman⁶, Claude A. Piantadosi⁶, Terry M. Mayhew⁷, Patrick Breen¹, Martin Stotz¹, and Mervyn Singer¹

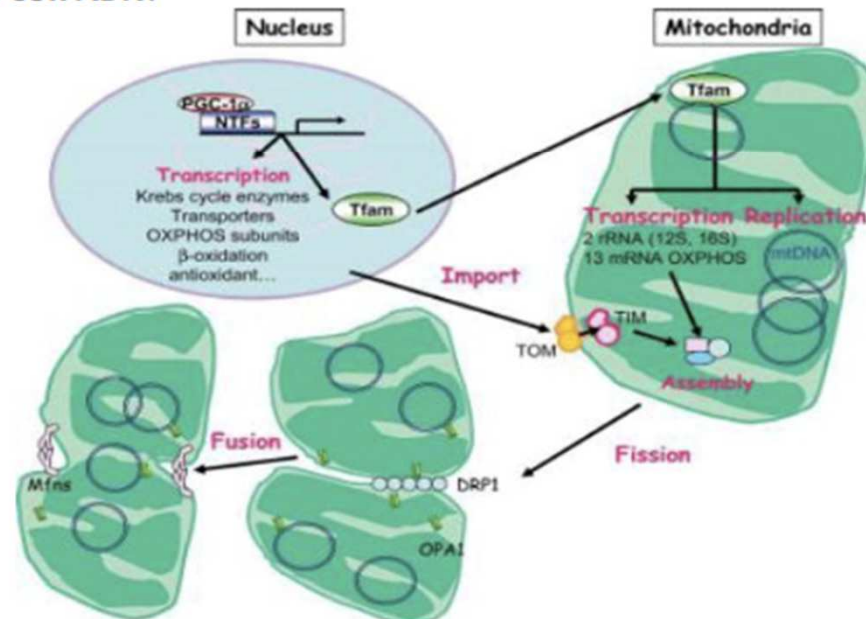
- Rationnel : les patients en choc septique avec défaillance multiviscérale présentent un défaut énergétique lié à une dysfonction mitochondriale
- Postulat : les survivants ont une meilleure capacité à maintenir ou retrouver une activité mitochondriale efficace
- Objectif : évaluer la biogénèse mitochondriale chez les patients septiques

La dysfonction mitochondriale

Contrairement à d'autres organites, la **biogénèse des mitochondries** ne peut se faire qu'à partir des mitochondries déjà existantes dans la cellule (par croissance, puis fission).

La mitochondrie est le siège de nombreuses voies métaboliques : **Cycle de Krebs**, **Chaîne Respiratoire Mitochondriale**, **β -Oxydation**,...

→ Avant de proliférer, la mitochondrie doit donc \nearrow son stock enzymatique et répliquer son ADN.

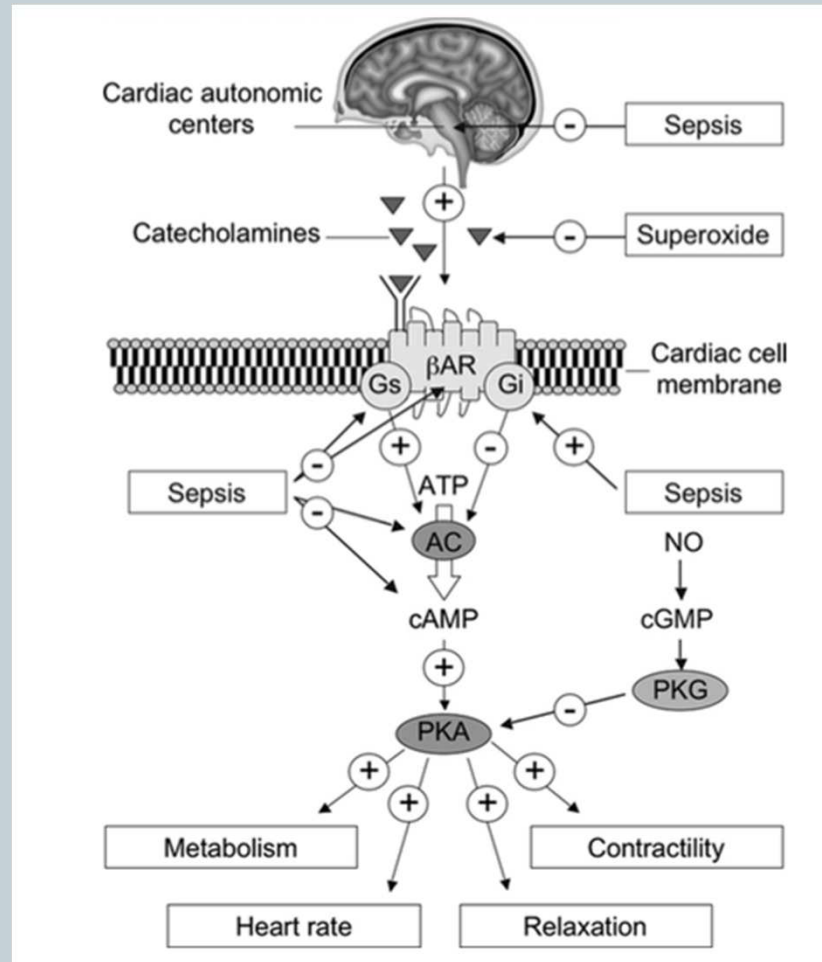


La dysfonction mitochondriale



- Résultats : la survie au choc septique était corrélée à la réponse au stress oxydatif permettant la protection du patrimoine génétique mitochondriale permettant une activation précoce de la biogenèse mitochondriale
- Permettant ainsi de synthétiser l'ATP nécessaire pour la cellule
- Piste : trouver des médicaments favorisant la biogenèse, limiter l'utilisation des antibiotiques bactériostatiques (phénicolés, tétracyclines, acide fusidique, aminosides...)

Le système nerveux central



II) Diagnostic



- Première description en 1984 par Parker et al
- Cette atteinte serait systématiquement REVERSIBLE (*Jardin et al*)
- Cardiopathie associant une dépression de la fonction systolique gauche associée à des pressions de remplissages normales ou basses (à la différence du choc cardiogénique habituel)
- Comment explique – t – on ces pressions de remplissage ?

II) Diagnostic



- Première description en 1984 par Parker et al

- C'est une atteinte

- Cardiopathie associée à c du choc cardiogénique

- Comment expliquer

- 1) Lié à une alt

Table 1 End-diastolic size of the left ventricle according to the ejection fraction

	LV end-diastolic size	
	Decreased LVEF	Preserved LVEF
Parker et al. [1] 20 patients, PAC	LVEDV 159 ± 29 mL/m ²	81 ± 9 mL/m ² *
Jardin et al. [2] 21 patients, TTE	LVEDV 76 ± 18 mL/m ²	70 ± 20 mL/m ²
Jardin et al. [15] 90 patients, TTE	LVEDV 80 ± 21 mL/m ²	62 ± 15 mL/m ² *
Veillard-Baron et al. [25] 67 patients, TEE	LVEDV 76 ± 24 mL/m ²	68 ± 24 mL/m ²
Bouhemad et al. [16] 45 patients, TEE	LVEDA 13 ± 3 cm ² /m ²	11 ± 2 cm ² /m ² *

PAC, pulmonary artery catheter; TTE, transthoracic echocardiography; TEE, transesophageal echocardiography; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEDA, left ventricular end-diastolic area.

**p* < 0.05.

Ann Intensive Care. 2011; Veillard - baron

gauche
(à la différence

II) Diagnostic



- Première description en 1984 par Parker et al

-
-
- *Ann Intensive Care. 2011; Veillard - baron*

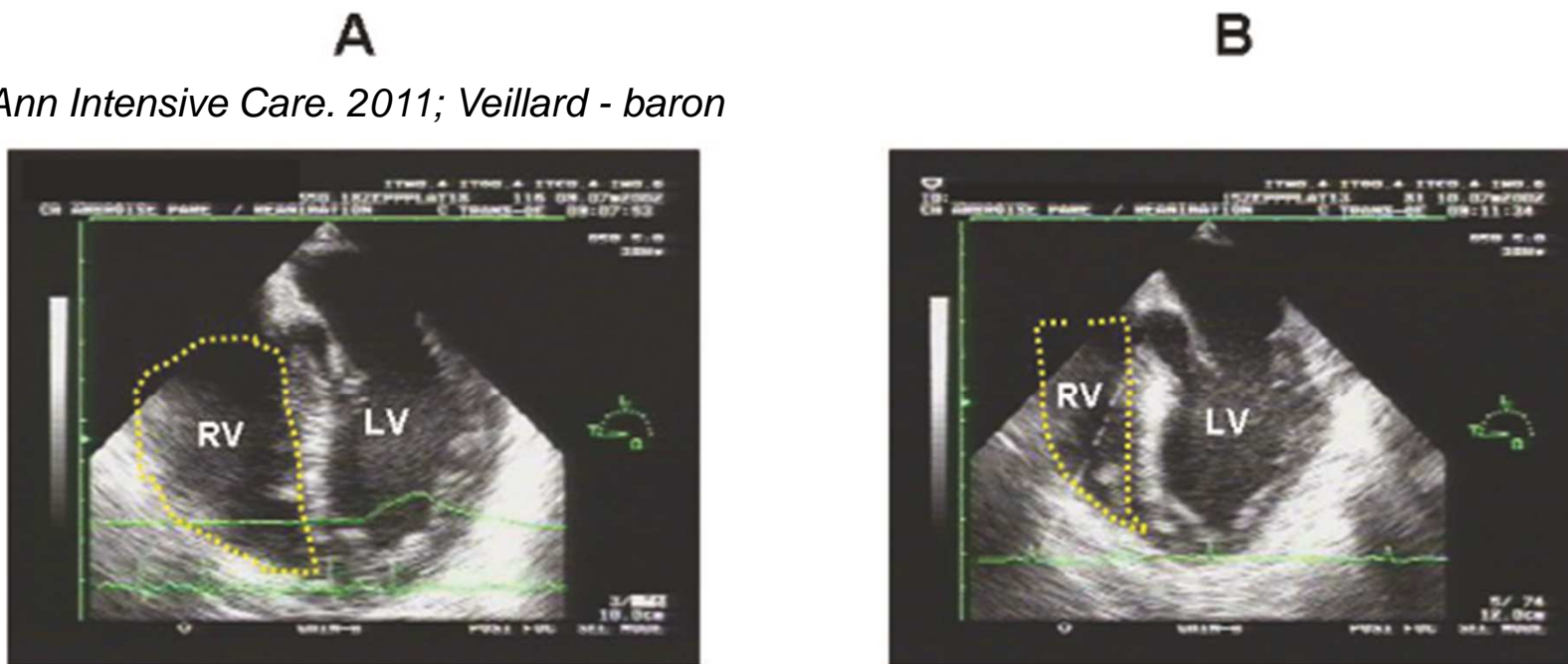


Figure 2 Long-axis view of the left ventricle by a transesophageal approach in a patient ventilated for septic shock. At day 1 (panel A), the patient had right ventricular dysfunction illustrated by major dilatation of the right ventricle. At day 2 (panel B), this was corrected. RV, right ventricle; LV, left ventricle.

ce

es

II) Diagnostic



- La cardiomyopathie septique est - elle toujours présente ?
- Peu d'études à ce jour, évaluation de l'atteinte entre 30 et 65 %

II) Diagnostic



- Est – elle toujours visible ?

Incidence :

	Time of study/admission	Incidence of LV systolic dysfunction
Parker et al. [1] <i>PAC + radionuclide cineangiography</i>	Day 1	65%
Jardin et al. [2] <i>TTE</i>	0-6 hours	29%
Vieillard-Baron et al. [20] <i>TEE</i>	0-6 hours	18%
Vieillard-Baron et al. [25] <i>TEE</i>	Day 1, 2, 3	60%
Bouhemad et al. [16] <i>TEE</i>	?	20%
Etchecopar-Chevreuil et al. [22] <i>TEE</i>	12 hours	46%

Ann Intensive Care. 2011; Vieillard - baron

II) Diagnostic

Table 3 LV ejection fraction and cardiac index in the survivors and non-survivors of septic shock

	Survivors (n = 99)	Nonsurvivors (n = 101)
Parker et al. [1] 20 patients	LVEF 32 ± 4% CI 4.1 ± 0.4 L/min/m ²	55 ± 3 5.4 ± 0.7 L/min/m ²
Jardin et al. [15] 90 patients	LVEF 44 ± 16% CI 3.6 ± 0.3 L/min/m ²	52 ± 14% 3.7 ± 0.4 L/min/m ²
Vieillard-Baron et al. [25] 67 patients	LVEF 49 ± 18% CI 3.1 ± 0.9 L/min/m ²	55 ± 15% 3.8 ± 1.3 L/min/m ²
Kumar et al. [32] 23 patients	LVEF 50 ± 5% CI 2.78 ± 0.3 L/min/m ²	57 ± 4% 3.01 ± 0.3 L/min/m ²

LVEF, left ventricular ejection fraction; CI, cardiac index.

assuré ?

*Lugarde R, Prin S, Page B, Jardin
A transesophageal
2011, 94: 400-406.*

<40%, but none of the nonsurvivors [1]. In appearance, we found different results with a mortality rate of 43% in patients with a hypokinetic profile compared with 24% in patients with a normokinetic profile [20]. We also found that patients with a hyperkinetic profile (small left ventricle, supranormal ejection fraction, tachycardia, high cardiac index) had a 100% mortality rate [20]. Actually, rather than a “protective” effect of LV systolic dysfunction, we can conclude that the prognosis is poor in the presence of a hyperkinetic state, which reflects persistent and profound vasoplegia, as explained above. Table 3 summarizes

II) Diagnostic



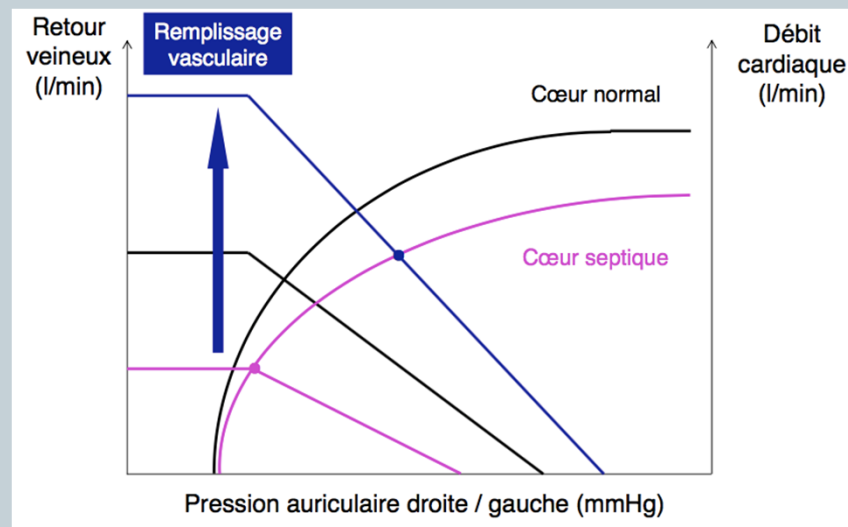
- Interactions entre choc septique et traitement

La réanimation du choc permet – elle de démasquer une dysfonction cardiaque septique ?

II) Diagnostic



- I) Remplissage vasculaire :
 - *Ognibene et al.* Pas de restauration de la FeVG et mise en évidence d'une courbe de Franck Starling aplatie chez 21 *patients Chest. 1988*



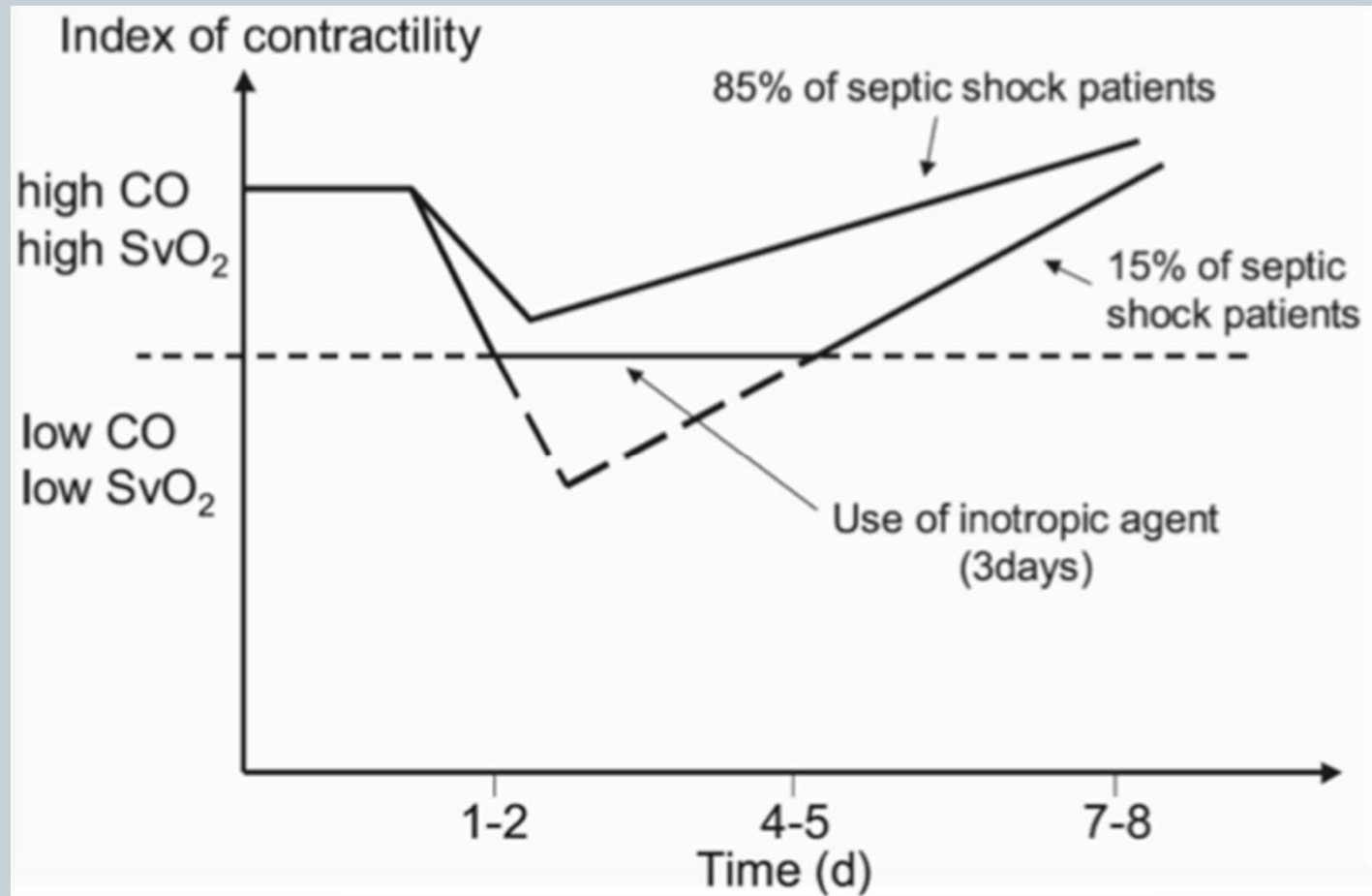
- *Boyd JH and all : Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med 2011*

II) Diagnostic



- II) Les amines :
- La Noradrénaline :
 - Restauration d'une pression artérielle moyenne adaptée, augmente la perfusion coronaire (Effet alpha et bêta - 1)
- La Dobutamine :
 - Effet Bêta (chronotrope/inotrope/dromotrope)

II) Diagnostic



*Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock Emanuel Rivers, M.D., M.P.H. and all
N Engl J Med 2001; 345:1368-1377*

II) Diagnostic



- II) La Noradrénaline :

Ann Intensive Care. 2011; Veillard - baron

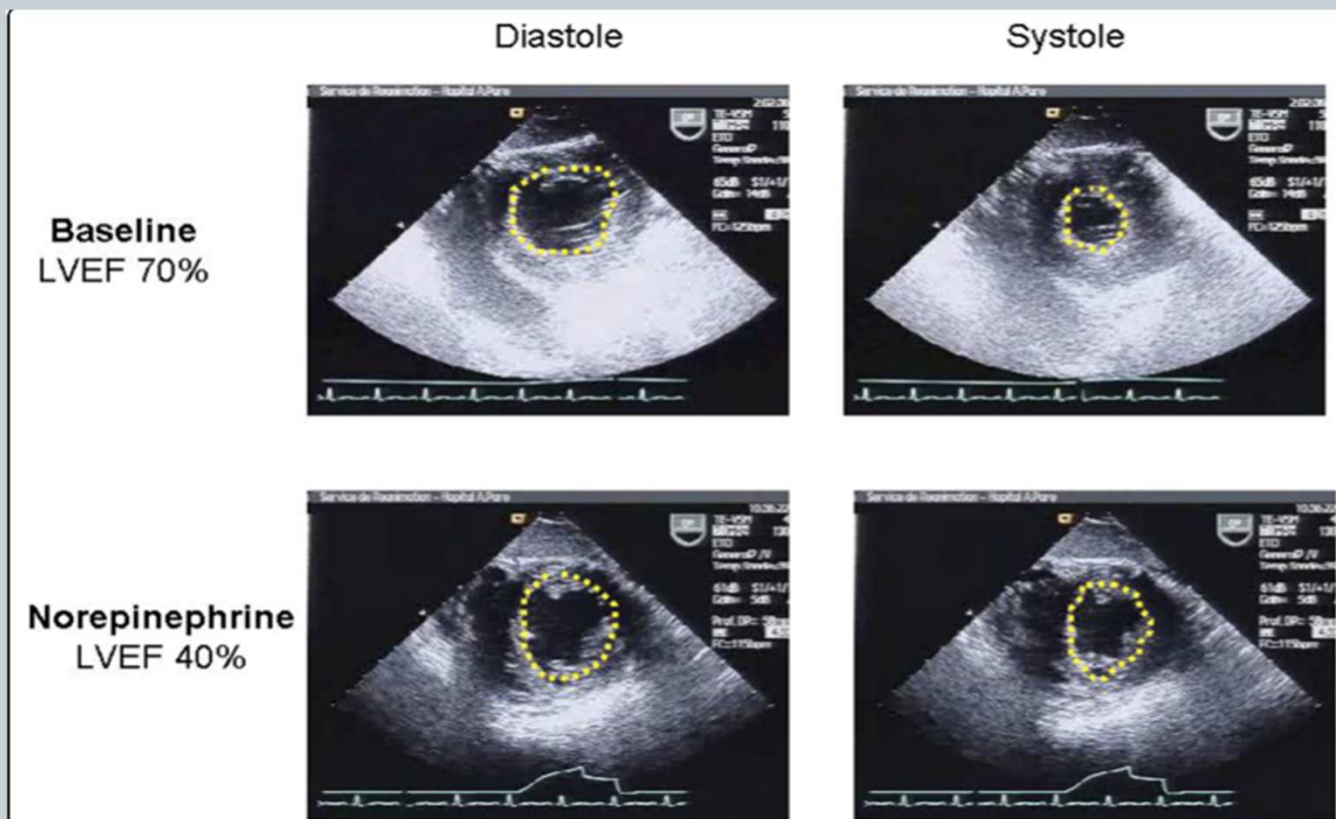


Figure 3 Short-axis view of the left ventricle by a transgastric approach in a patient with septic shock at baseline after initial resuscitation and after a few hours of norepinephrine infusion. Note that restoration of a "normal" left ventricular afterload has unmasked

II) Diagnostic

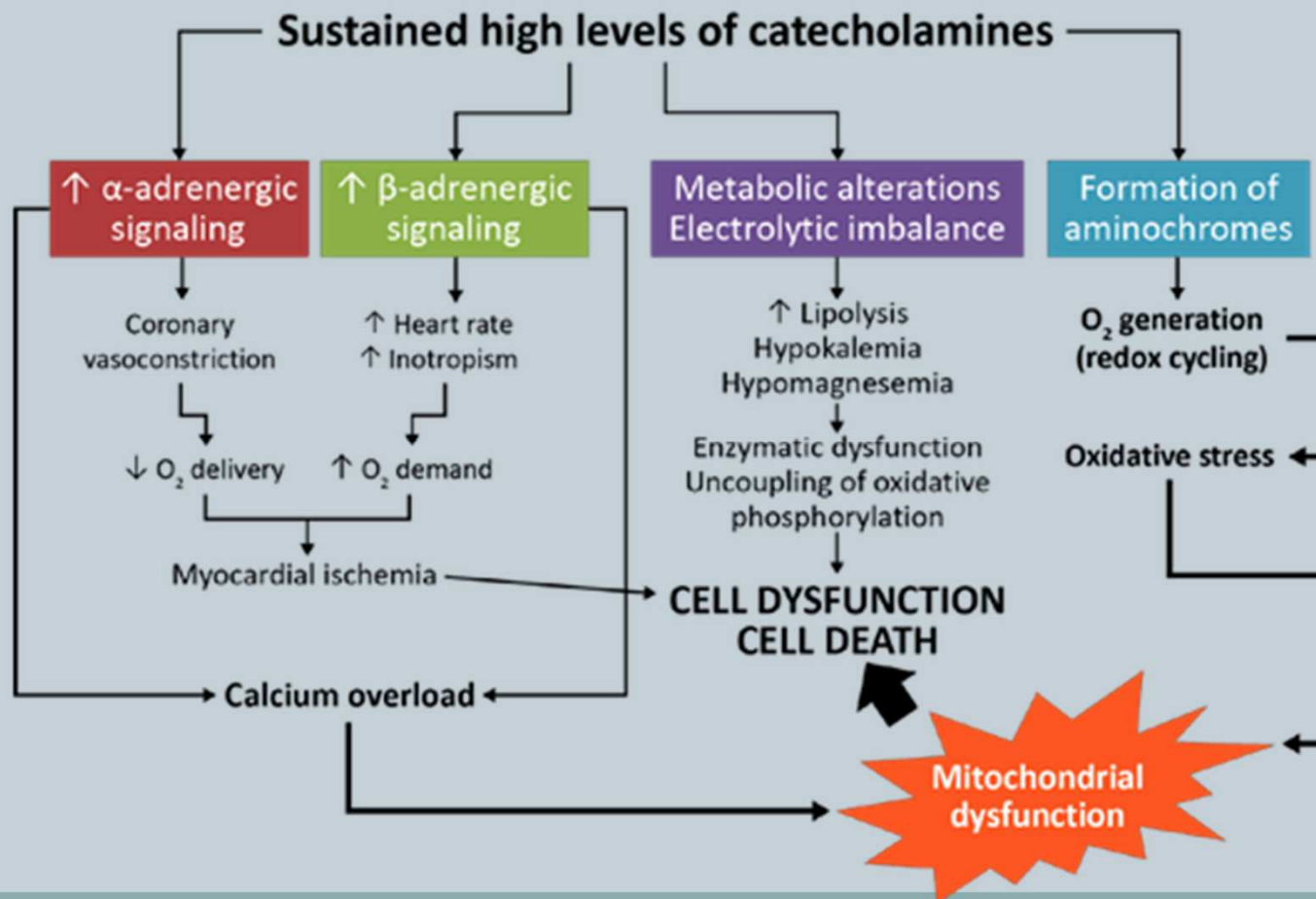


- Interactions entre choc septique et traitement

La réanimation du choc permet – elle de démasquer une dysfonction ?

II) Diagnostic

- Ou en est – elle la cause ?



II) Diagnostic

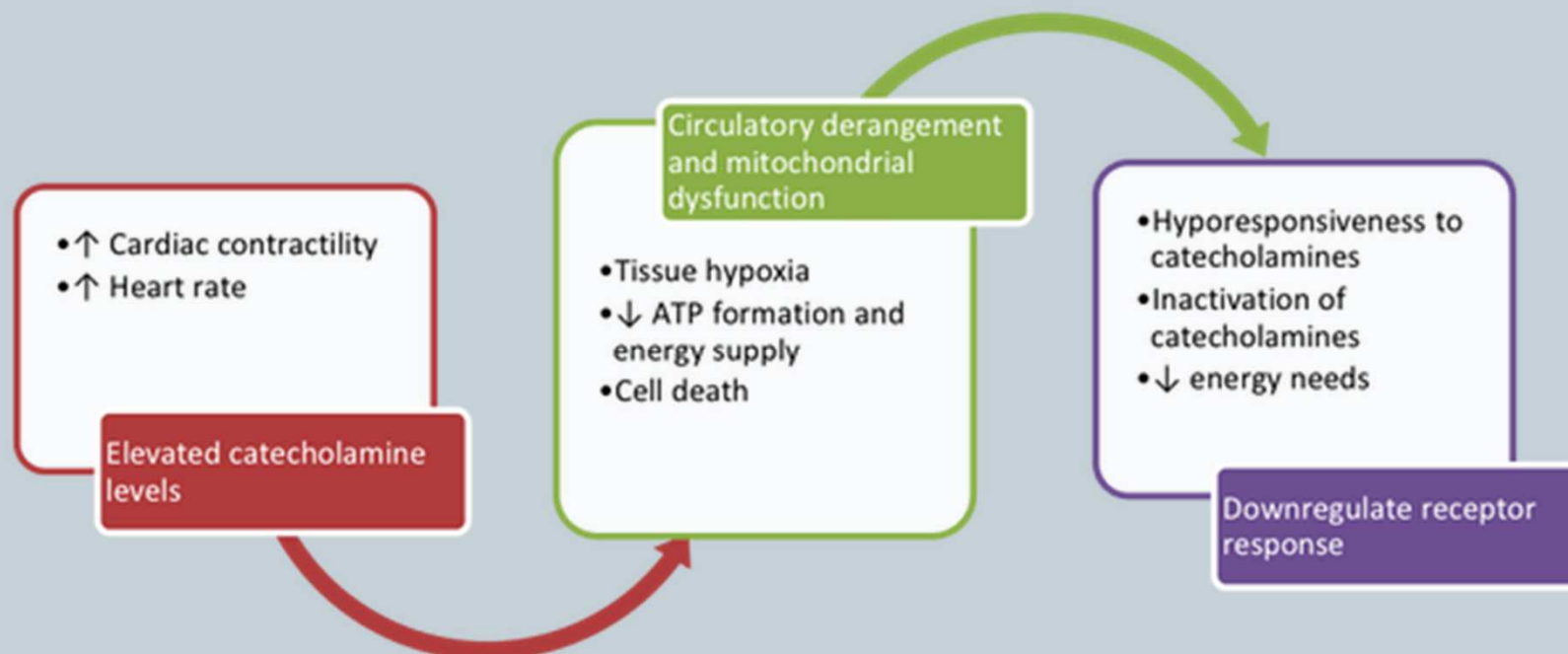


Figure 8: Septic mechanism of cardiac depression⁸

III) Réflexions



- Intérêt de trouver de nouvelles thérapeutiques adaptées aux mécanismes physiopathologiques :
 - Sensibilisateur myocardique au Ca²⁺ (Lévosimendan)/*Gordon NEJM 2016*
 - Vasoconstricteur naturel (Angiotensine)
 - Bêtabloquants (Esmolol)/ *Morelli JAMA 2013*
 - Traitements favorisant la biogenèse mitochondriale

Conclusion



- La cardiomyopathie septique est complexe et multifactorielle
- Elle serait systématiquement présente lors d'un sepsis
- Cardiopathie à pressions de remplissages normales ou basses (liée à l'augmentation de la compliance VG, et la dysfonction VD)
- Elle est semble - t – il réversible (Cardiopathie sous – jacente ?)
- Mais pas toujours visible

IV) Conclusion



- Si la FeVG est conservée ou majorée : Le patient est peut – être plus grave qu’il n’y paraît
- Devant une cardiopathie septique un message essentiel :
- Il faut répéter l’Echographie

Bibliographie



- Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F: Hemodynamic instability in sepsis. Bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168: 1270-1276.
- Ognibene F, Parker M, Natanson C, Shelhamer J, Parrillo J: Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988, 93: 903-910.
- Vieillard-Baron *Annals of Intensive Care* 2011, 1:6
- Rudiger A, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35:1599–608
- Joulin O, Marechaux S, Hassoun S, et al (2009) Cardiac force-frequency relationship and frequency-dependent acceleration of relaxation are impaired in LPS-treated rats. *Crit Care* 13:R14
- Kumar A, Brar R, Wang P, et al (1999) Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol* 276:R265–R76
- Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al (2001) Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 94:400–6
- Groeneveld AB, Van Lambalgen AA, Van Den Bos GC, et al (1991) Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 25:80–8

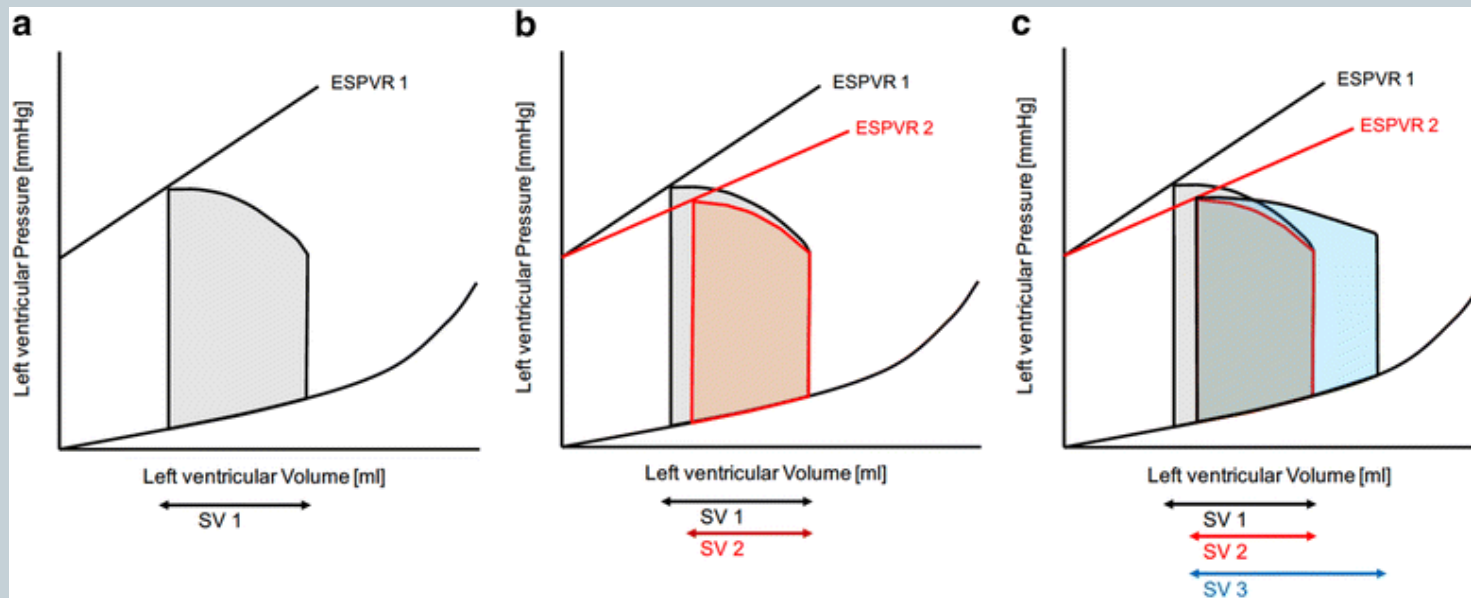


Merci pour votre attention



Thérapeutiques

- Les Béta – bloquants :
 - 45 patients en choc septique stabilisé hémodynamiquement après 24h, perfusion d'esmolol si tachycardie > 95 bpm (objectif 80 – 94 bpm), *Morelli A, et al Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. Intensive Care Med (201)*



Thérapeutiques



- Les Bêta – bloquants :

Limites de l'étude :

Patients sans comorbidités cardiovasculaires sous – jacentes

Patients non randomisés

Haut niveau de précharge dépendance pour permettre au VG de se remplir donc maintient d'une PVC > 8 mmHg et d'une PAPO > 12 mmHg selon les recommandations de remplissage à la phase précoce du sepsis

Recommandation actuellement controversées car pourraient conduire à un remplissage excessif avec une issue défavorable dans le sepsis

-> Une question : Quel niveau de précharge faut – il obtenir pour une utilisation sereine et efficace des Bêta – bloquants dans le choc septique