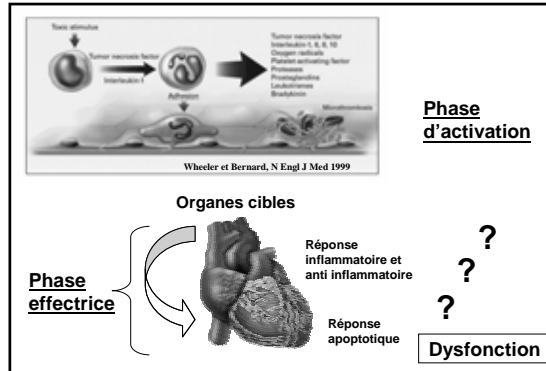


Dysfonction myocardique du choc septique : physiopathologie

Remi NEVIERE

Département de PHYSIOLOGIE
Faculté de MEDECINE de LILLE
EA 2689 Université de LILLE 2



- 1 - Fréquente

- 50% à 70%

Parker et al, Ann Intern Med 1984
Crit Care Med 2001

- 2 - Précoce

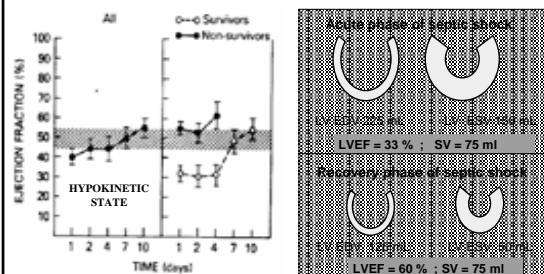
- dès 24 hr d'évolution

Natanson et al, Am J Physiol 1988
Bernardin et al, Intens Care Med 1996
Jardin et al, Chest 1999

- 3 - Pronostique

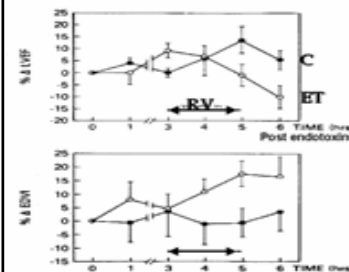
- Présence d'une hypotension
- Dysfonction cardiaque → 70 % mortalité

Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock Parker MM et al, Ann Intern Med 1984; 100: 483



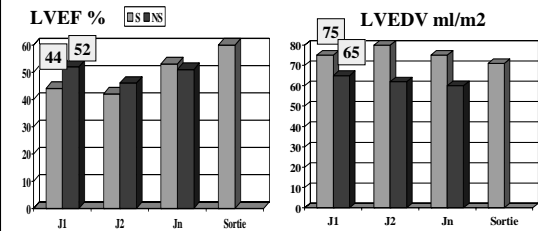
The cardiovascular response of normal humans to endotoxin

Suffredini AF NEJM 1989



A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. Jardin F et al, Chest 1999; 116: 1354-9

90 septic shock patients (34 survivors); 2D-ECHO



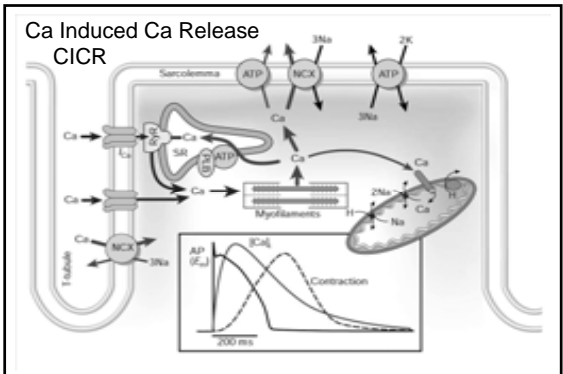
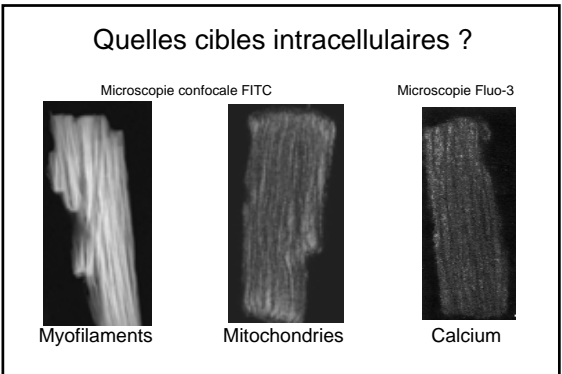
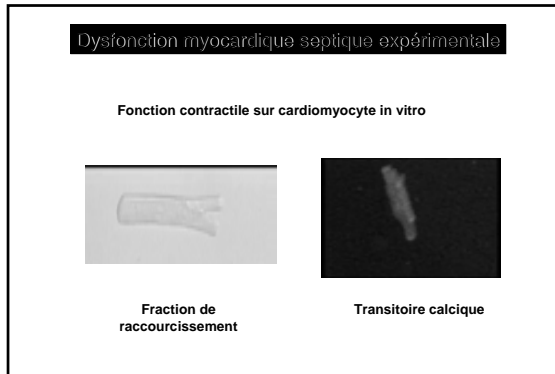
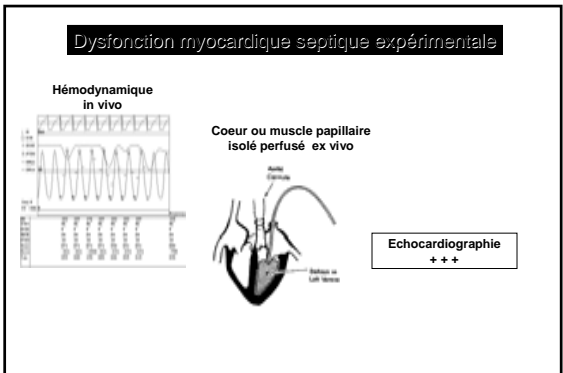
Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock
Polaert J et al, Intensive Care Med 1997; 23: 553-560

TEE	G1	G2	G3	
%Racc S	65	60	27	
E/A fvm	>1	>1	<1	
S/D fvp	>1	<1	<1	
IC	5,3±1,8	5,4±1,8	3,5±1,3	NS
	4†/8	6†/11	5†/6	

FVG Normale Dysfonction diastolique Dysfonction globale Systolo-diastolique

Quelles caractéristiques hémodynamiques ?

- LVEF a t-elle une valeur pronostic ???
- Choc septique hyperkinétique : FVEF normale ou basse !!!
- LVEF + + + dépendant des conditions de charge
- LVEF normale = dépression LV systolique + résistance périphérique basse
- Concept de dilatation bi ventriculaire ???



Modifications de l'homéostasie calcique

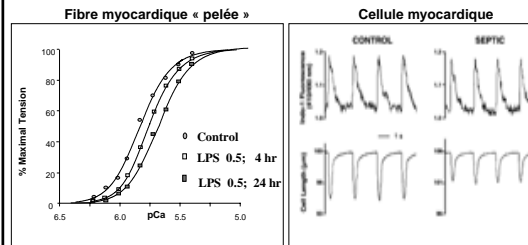
Sarcolemme

- canaux calciques de type L
 - durée PA ↓
 - courant calcique de type L ↓
 - nombre de récepteurs à la dihydropyridine ↓
- transport Ca^{2+} ATP-dépendant et échangeur Na^+ - Ca^{2+}

Réticulum sarcoplasmique

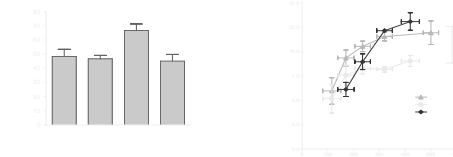
- Recaptage Ca^{2+} ATP-dépendant
- Phosphorylation du phospholamban

Altérations fonctionnelles des myofilaments



Désensibilisation des myofibrilles au calcium

Tavernier et al AJRCCM 2000 et FASEB 2001



Augmentation du calcium diastolique et désensibilisation des fibres au calcium induite par l'endotoxine

Altérations structurales des myofilaments

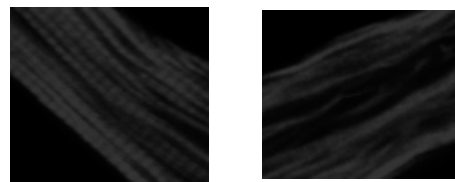
Expérimental

- phosphorylation troponine cTnI
- protéases calpaïne et caspases

Clinique

- ischémie ECG ?
- nécrose cTn I et T plasmatique
- autopsies nécrose en bande

Altérations structurales des myofilaments



Contrôle

Endotoxine

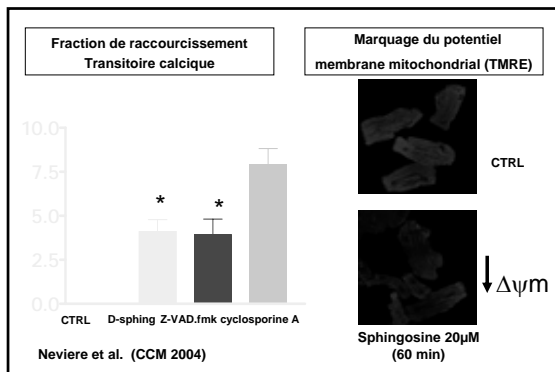
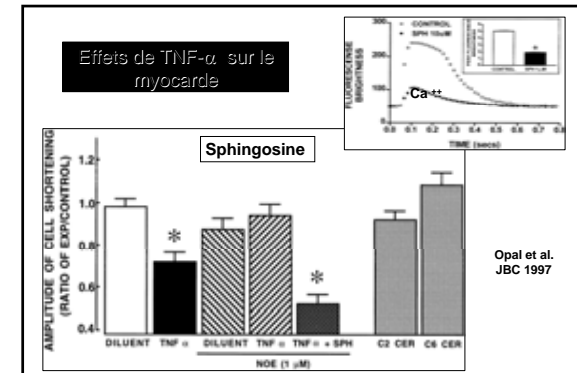
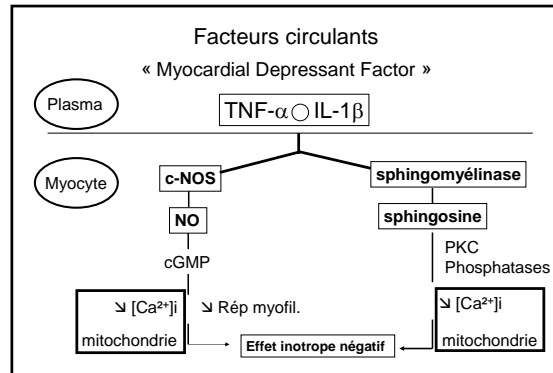
Microscopie confocale : fibres de F-actine (polymérisées)

+
Clivage de nombreuses protéines de structure du sarcomère

Altérations mitochondriales

- Lésions morphologiques « swelling »
- Fonctions mitochondriales
 - potentiel de membrane
 - anomalie de la respiration mitochondriale
 - découplage de la phosphorylation oxydative
- Résultats très controversés et voies de recherche intense

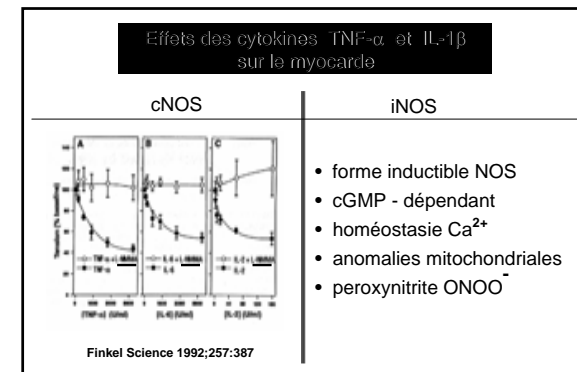
Quels médiateurs ?



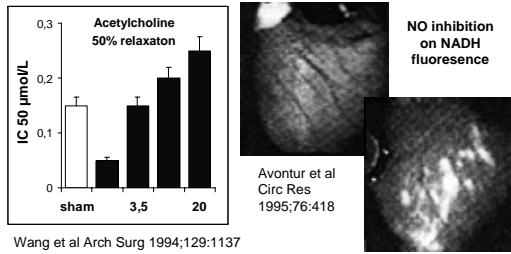
Concentration de céramides chez le patient septique et SDMV

- Corrélation entre la concentration de $TNF-\alpha$ et celle de céramide plasmatique
- Prédit le pronostic +++ (SDMV)

Belogu G. et al. Crit Care Med 1999



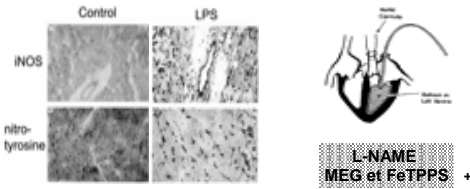
Sepsis anomalies de relaxation vasculaire
déficit de NO ("nitrosopenia")



Wang et al Arch Surg 1994;129:1137
Parker et al Am J Physiol 1991;260:H832

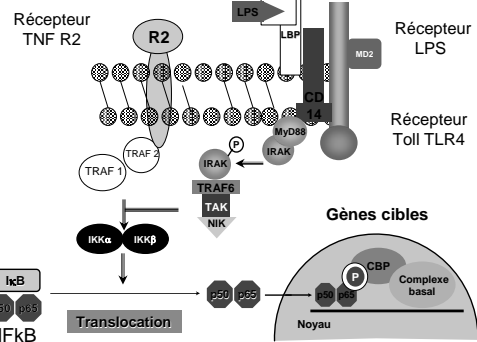
Rôle de la production de peroxy-nitrite dans le
myocarde septique (LPS)

1. NOx; nitrate/nitrite; NOS } peroxy-nitrite ONOO⁻
2. superoxide; xantine oxydase



Khadour et al. Am J Physiol 2002 Neviere et al. Am Coll Cardiol 2004

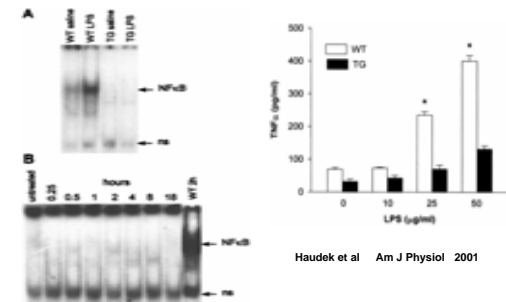
Quel système de transduction
du signal ?

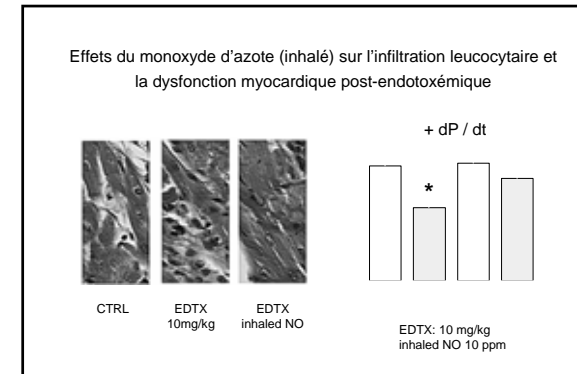
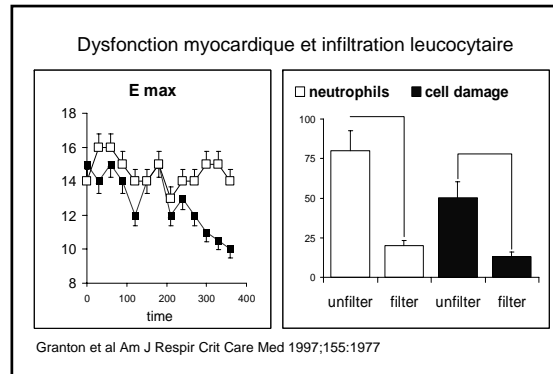
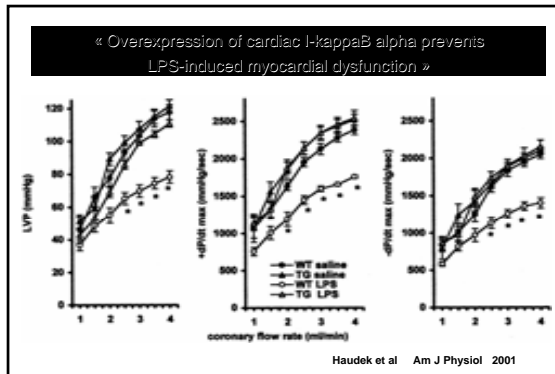


NF κB : Gènes cibles

- cytokines inflammatoires
 - interleukines
 - TNF α ; β
 - interféron
 - GM - CSF, G - CSF
- molécules d'adhésion
 - VCAM-1,
 - selectines;
 - ICAM-1
- chimokines
 - interleukine-8
 - MIP-1; MCP-1
- enzymes
 - iNOS
 - COX
- protéines NFκB / IκB

« Overexpression of cardiac I-kappaB prevents
LPS-induced myocardial dysfunction »





Prévention de la translocation du facteur transcriptionnel NF kB par induction de tolérance à l'endotoxine

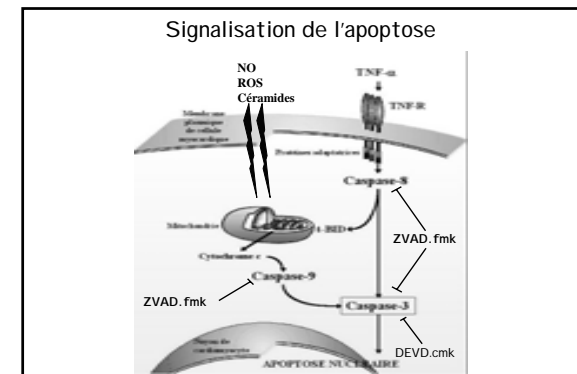
- prévient la dysfonction myocardique
- réduit la production myocardique de **NOS inducible**
- limite la séquestration et l'activation de **leucocytes** dans le myocarde
- réduit l'expression myocardique et endothéliale de **ICAM - 1**

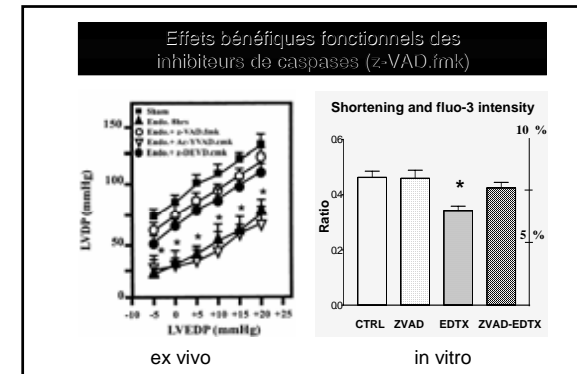
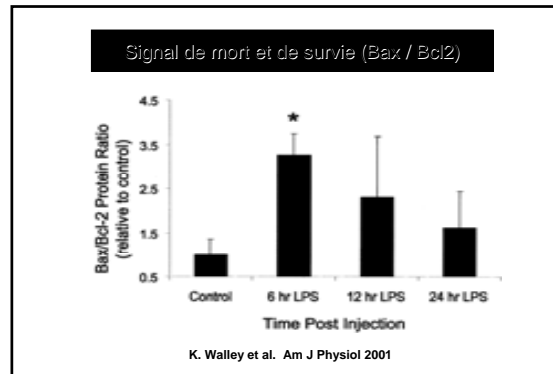
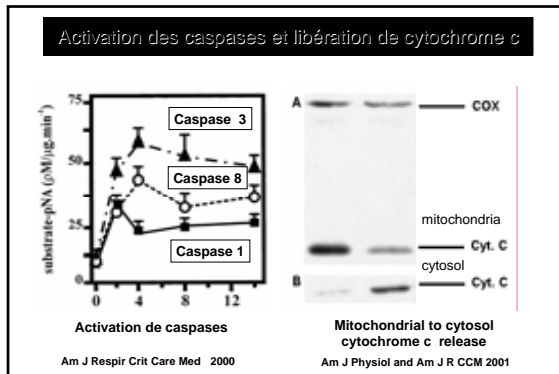
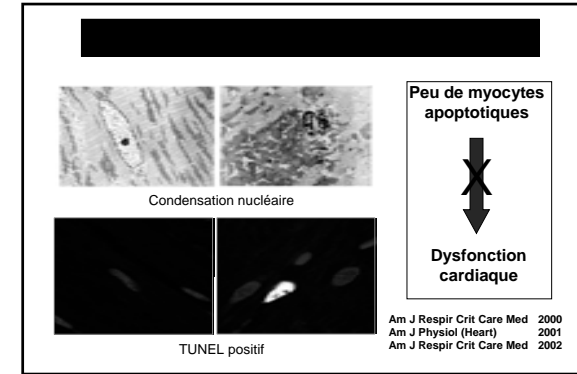
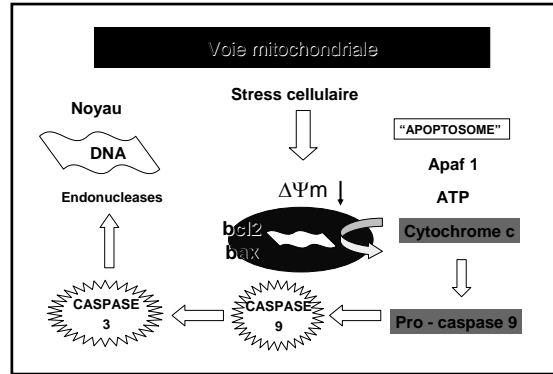
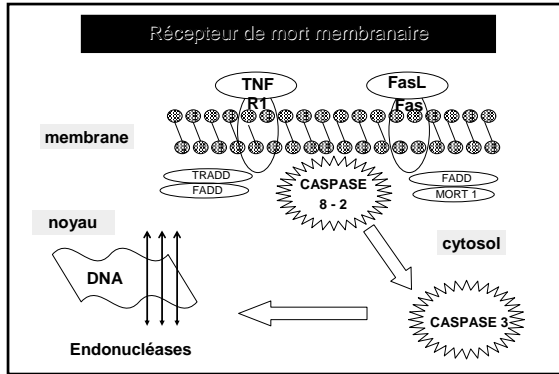
Inhibition de NF kB
Dégradation de I kB

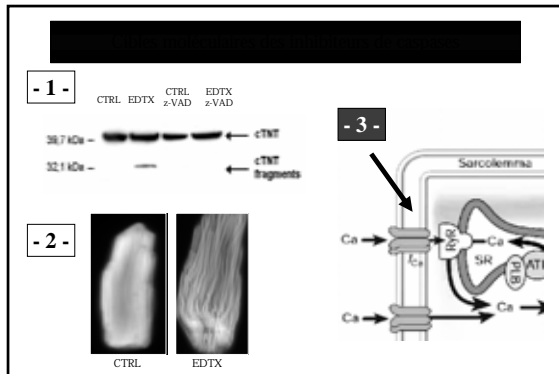
Nevière et al. Am. J. Physiol. 1999
Neviere et al. Am Coll Cardiol 2004

Dysfonction myocardique septique et mort cellulaire programmée ou apoptose

Rôle de l'activation des caspases et voie mitochondriale







Conclusion

- Mécanismes physiopathologiques complexes
 - Modèles expérimentaux variables
 - Médiateurs multiples
 - Cascades d'activation complexes
- A l'échelon du myocyte ventriculaire
 - Appareil contractile
 - Mitochondrie
 - Homéostasie calcique
- Nouvelles perspectives thérapeutiques

