

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1995

THESE N° 160/4

EVALUATION DE LA DOPEXAMINE
POUR LA PREVENTION DES ISCHEMIES
SPLANCHNIQUES AU COURS DE LA
CHIRURGIE CARDIAQUE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100963 7

THESE
POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 1995

par

Philippe BONNAUD
né le 6 juillet 1966 à Rennes (35)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur FEISS	Président
Monsieur le Professeur GAY	Juge
Monsieur le Professeur LASKAR	Juge
Madame le Professeur NATHAN	Juge
Monsieur le Docteur GUILLAUME	Membre invité
Monsieur le Docteur SARDIN	Membre invité

EX 3
S: i: P

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1995

THESE N° 60

EVALUATION DE LA DOPEXAMINE
POUR LA PREVENTION DES ISCHEMIES
SPLANCHNIQUES AU COURS DE LA
CHIRURGIE CARDIAQUE

THESE
POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 1995

par

Philippe BONNAUD
né le 6 juillet 1966 à Rennes (35)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur FEISSPrésident
Monsieur le Professeur GAYJuge
Monsieur le Professeur LASKARJuge
Madame le Professeur NATHANJuge
Monsieur le Docteur GUILLAUMEMembre invité
Monsieur le Docteur SARDIN.....Membre invité

1
UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A ma soeur,

*Ce travail t'est dédié. Il correspond à l'aboutissement
d'un long chemin que nous aurions dû faire ensemble.
La vie en a voulu autrement mais les souvenirs restent
éternels.*

A Géraldine, Sophie, Morgane et mes parents

*Votre patience et votre encouragement m'ont été
indispensables pour la réalisation de ce travail.
Recevez en échange tout mon amour.*

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur FEISS

Professeur des Universités d'Anesthésiologie

et Réanimation Chirurgicale

Anesthésiologiste des hôpitaux

Chef de service

Nous vous sommes très reconnaissant pour la formation que vous avez su nous donner.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde admiration pour la qualité de l'enseignement que vous avez bien voulu nous prodiguer.

A Monsieur le Professeur GAY

Professeur des Universités de Réanimation Médicale

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Vous avez su nous enseigner une rigueur de travail indispensable à l'exercice de notre profession.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance respectueuse.

A Monsieur le Professeur LASKAR,

Professeur des Universités de Chirurgie Thoracique
et Cardiovasculaire
Chirurgien des hôpitaux
Chef de service

*La qualité de l'accueil que vous avez su donner dans
votre service, a rendu ce travail encore plus
passionnant.*

*Nous vous remercions d'accepter de juger ce travail
qui n'aurait pu se faire sans vous.*

A Madame le Professeur NATHAN,

Professeur des Universités d'Anesthésiologie
et Réanimation Chirurgicale
Anesthésiologiste des hôpitaux

*Nous avons pu apprécier le soutien que vous nous avez
apporté au cours de ce travail.*

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur SARDIN,

Anesthésiologiste des hôpitaux - Praticien hospitalier

Toi et tes collègues avez su me soutenir pour l'aboutissement de ce travail. Je vous en suis très reconnaissant.

A Monsieur le Docteur GUILLAUME,

Anesthésiologiste des hôpitaux - Chef de Clinique

Tu as su me conseiller et me soutenir lorsque le besoin s'en est fait sentir. Je t'en remercie vivement.

Aux médecins anesthésistes réanimateurs et à l'ensemble du personnel de chirurgie thoracique et vasculaire pour leur collaboration lors de la réalisation de ce travail.

A Eric, pour sa patience et son aide précieuse en matière de calcul statistique.

PLAN**I - INTRODUCTION****II - ANATOMIE DE LA CIRCULATION SPLANCHNIQUE****1 - INTRODUCTION****2 - ANATOMIE MACROSCOPIQUE**

2.1 - Le tronc commun

2.2 - L'artère mésentérique supérieure

2.3 - L'artère mésentérique inférieure

3 - ANATOMIE MICROSCOPIQUE**III - PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION SPLANCHNIQUE****1 - OXYGENATION DE LA PAROI INTESTINALE****2 - REGULATION**

2.1 - Régulation neuronale

2.2 - Régulation humorale

2.3 - Régulation locale

2.3.1 - Autorégulation

2.3.2 - Rôle de la PaO₂

2.3.3 - Rôle de la PaCO₂

IV - ISCHEMIE SPLANCHNIQUE AU COURS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE

1 - INTRODUCTION

2 - MECANISMES

2.1 - Vasoconstricteurs

2.2 - Agrégation cellulaire

2.3 - Réchauffement du patient

2.4 - Autres facteurs

3 - CONCLUSIONS

V - CONSEQUENCES DE L'ISCHEMIE SPLANCHNIQUE

1 - INTRODUCTION

2 - BAS DEBIT APRES CHIRURGIE CARDIAQUE

3 - INFECTIONS NOSOCOMIALES

4 - SYNDROME DE DEFAILLANCE MULTIVISCERALE

5 - CONCLUSIONS

VI - MESURE DE L'OXYGENATION TISSULAIRE

1 - MESURE DE LA CONSOMMATION D'OXYGENE (Vo₂)

1.1 - Principe

1.1.1 - Méthode des échanges gazeux

1.1.2 - Principe de Fick

1.2 - Comparaison des deux méthodes

1.3 - Limites

2 - TONOMETRIE

2.1 - Introduction

2.2 - Historique

2.3 - Principe

2.3.1 - Valeur de la mesure [CO₃H]

2.3.2 - Valeur de la PCO₂

2.4 - Validation

2.5 - Avantages de la mesure tonométrique du pHim

2.6 - Limites et inconvénients

2.7 - Indications cliniques de la mesure du pHim

2.7.1 - pHim : élément pronostique

2.7.2 - pHim : élément diagnostique

2.7.3 - pHim comme élément de suivi thérapeutique

2.8 - Conclusions

VII - DOPEXAMINE

1 - INTRODUCTION

2 - PHARMACOLOGIE

2.1 - Biochimie

2.2 - Métabolisme

2.3 - Effets sur les récepteurs

2.3.1 - Récepteurs β_1

2.3.2 - Récepteurs β_2

2.3.3 - Récepteurs α

2.3.4 - Récepteurs dopaminergiques

2.4 - Autres effets

2.4.1 - Recaptage de la noradrénaline

2.4.2 - Effets arythmogènes

3 - PHARMACODYNAMIE

3.1 - Etudes chez l'animal

3.2 - Etudes cliniques chez l'homme

3.2.1 - Introduction

3.2.2 - Dopexamine et insuffisance cardiaque aiguë congestive

3.2.3 - Dopexamine et chirurgie cardiaque

3.2.4 - Dopexamine et circulation rénale

3.2.5 - Dopexamine et circulation splanchnique

VIII - ETUDE PERSONNELLE

1 - MATERIEL ET METHODE

1.1 - Critères d'inclusion

1.2 - Critères d'exclusion

1.3 - Critères de sortie prématurée de l'étude

1.4 - Protocole expérimental

1.5 - Protocole anesthésique

2 - ANALYSE STATISTIQUE

3 - RESULTATS

3.1 - Comparaison des groupes A et B

3.1.1 - Données générales

3.1.2 - Evolution des paramètres hémodynamiques

3.1.2.1 - Fréquence cardiaque

3.1.2.2 - Pression artérielle moyenne

3.1.2.3 - Pression artérielle pulmonaire

Pression pulmonaire bloquée

3.1.2.4 - Résistances vasculaires systémiques et pulmonaires

3.1.2.5 - Index cardiaque

3.1.3 - Evolution du pHim

3.1.4 - Variation de l'acide lactique

3.2 - Comparaison des groupes C et D

3.2.1 - Données générales

3.2.2 - Evolution des paramètres hémodynamiques

3.2.3 - Evolution du pHim

3.2.4 - Variations de l'acide lactique

VIII - DISCUSSION

1 - EFFET HEMODYNAMIQUE DE LA DOPEXAMINE

2 - ANALYSE DU pHim

2.1 - Intérêt de l'utilisation d'un tonomètre en chirurgie cardiaque

2.2 - Intérêt de la dopexamine sur la circulation splanchnique

3 - CONCLUSIONS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

I

INTRODUCTION

La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle est associée à une morbidité importante, pouvant réaliser un syndrome de défaillance multiviscérale. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer la survenue de ces complications postopératoires. Parmi eux, l'existence d'une hypoperfusion mésentérique peropératoire, aboutissant à une ischémie splanchnique, semble un facteur prépondérant. En effet, la circulation non pulsatile favorise la libération d'agents vasoconstricteurs [124,128], ayant une importante action sur la circulation mésentérique. D'autres éléments (agrégats plaquettaires, hémodilution, hyperoxie [77], hypocapnie [47]) contribuent à la genèse de ce phénomène.

Cette ischémie splanchnique semble être fréquente au cours de ce type de chirurgie. Ainsi FIDDIAN GREEN l'observe chez 50 p.100 des patients [35].

Parmi les moyens dont on dispose pour surveiller la circulation splanchnique, la mesure du pH de la muqueuse gastrique par l'intermédiaire d'une sonde de tonométrie est la technique la mieux adaptée à la pratique clinique. En effet, il existe une corrélation linéaire entre le pH de la muqueuse (pHim) gastrique et le degré de perfusion du territoire mésentérique [35]. C'est une méthode simple et peu invasive, couramment utilisée par certaines équipes de chirurgie cardiaque.

Le but de cette étude est double. Il s'agit d'évaluer la valeur de la mesure du pHim en terme de prédictivité de complications. De plus, un groupe de patients de cette étude a reçu de la dopexamine afin d'évaluer le bénéfice éventuel de son administration pour améliorer la circulation splanchnique au cours des CEC. La dopexamine est une amine de synthèse possédant des propriétés vasodilatatrices splanchniques, grâce à ses effets dopaminergiques. Perfusée pendant l'intervention à des doses de 1 $\mu\text{g.kg/min}$ à 6 $\mu\text{g.kg/min}$, elle permettrait une augmentation du transport de l'oxygène [104].

II

ANATOMIE

DE LA CIRCULATION

SPLANCHNIQUE

1 - INTRODUCTION

Le lit vasculaire splanchnique contient chez un individu sain 30 p.100 du volume sanguin total. Il reçoit un quart du volume d'éjection systolique. L'intestin grêle et le colon reçoivent 75 p.100 de ce volume ce qui correspond respectivement à un débit de 40 ml/min/100 g et 20 ml/min/100 g au repos. Ce débit est dix fois plus important que celui des muscles squelettiques, et moitié moindre que celui du cerveau ou du coeur, exprimé par unité de poids.

2 - ANATOMIE MACROSCOPIQUE

La vascularisation artérielle du système digestif est sous la dépendance de la circulation systémique. L'aorte abdominale donne naissance à trois artères digestives : le tronc coeliaque, l'artère mésentérique supérieure et l'artère mésentérique inférieure.

2.1 - Le tronc commun, (tronc coeliaque) (fig. 1)

Il est issu de l'aorte abdominale supérieure (au dessus de l'émergence des artères rénales). Il irrigue tout l'étage sus-mésocolique. L'origine du tronc coeliaque se situe sur la face antérieure de l'aorte abdominale, juste après le franchissement du diaphragme. Il donne naissance à trois branches : l'artère hépatique commune, l'artère splénique et l'artère coronaire stomachique.

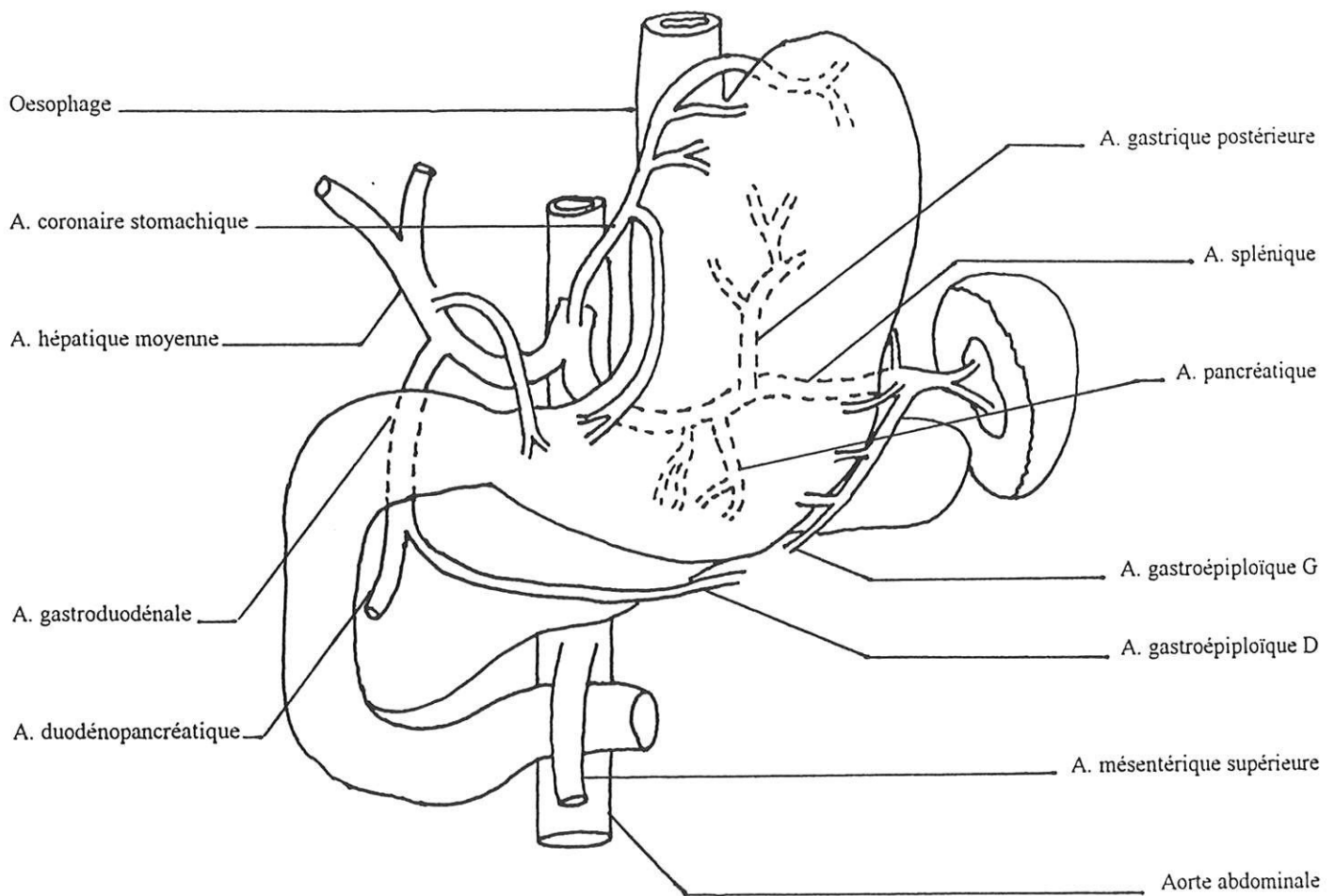


Figure 1
Tronc coeliaque et ses branches

L'artère hépatique commune se divise elle-même en deux branches: l'artère hépatique moyenne pour le foie et l'artère gastroduodénale. Celle-ci permet la vascularisation de la partie droite du pancréas, du cadre duodénal (artère duodéno pancréatique) et de l'estomac (artère gastroépiploïque droite).

L'artère splénique donne trois branches avant de vasculariser la rate : l'artère gastroépiploïque gauche pour l'estomac, l'artère pancréatique pour le corps et la queue du pancréas, et l'artère gastrique postérieure pour la face postérieure de l'estomac

L'artère coronaire stomacique vascularise le cardia et la grosse tubérosité de l'estomac.

2.2 - L'artère mésentérique supérieure (fig. 2)

Elle naît sous le tronc coeliaque, mais au dessus des artères rénales. L'artère mésentérique supérieure donne des branches pour les viscères abdominaux :

- les artères jéjunales et les artères iléales pour l'intestin grêle ; ces artères s'anastomosent en arcades de premier, de deuxième, voire de troisième ordres puis se terminent en vaisseaux droits.

- les artères coliques supérieure, moyenne et inférieure droites

- l'artère duodéno pancréatique qui, par son anastomose avec son homologue issu du tronc coeliaque, forme l'arcade duodéno pancréatique

- et l'artère hépatique droite, destinée au foie, présente chez 20 p.100 des individus.

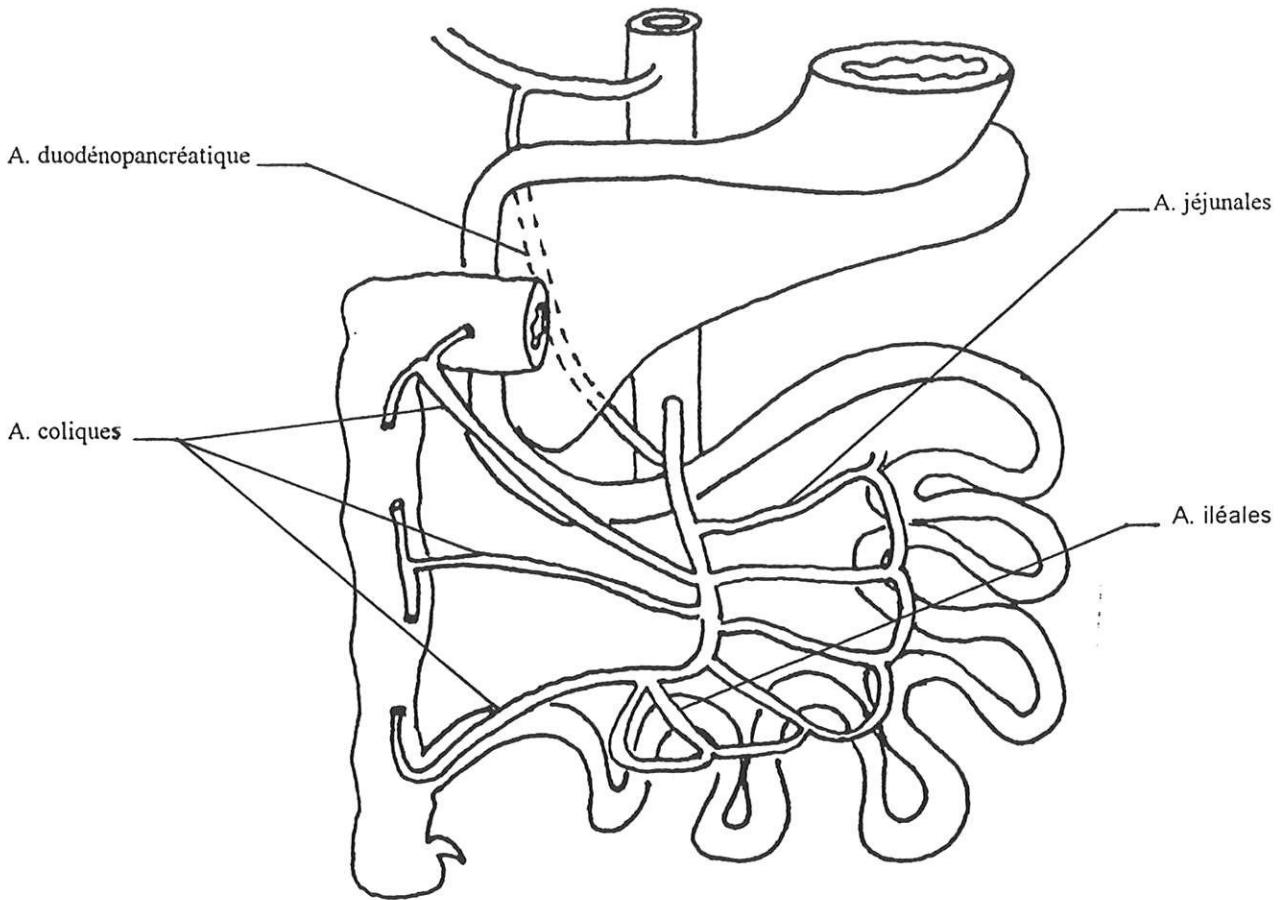


Figure 2
Artère mésentérique supérieure

2.3 - L'artère mésentérique inférieure

Elle naît de l'aorte abdominale inférieure, après l'émergence des artères rénales, sous l'artère mésentérique supérieure. Elle irrigue la moitié gauche du colon transverse, le colon descendant, le colon sigmoïde et les deux tiers supérieurs du rectum.

Elle donne naissance à l'artère colique supérieure gauche, à l'artère sigmoïde et aux deux artères hémorroïdales supérieures.

L'arcade de Riolan permet l'anastomose entre l'artère colique supérieure gauche et l'artère colique supérieure droite (issue de l'artère mésentérique supérieure).

On constate donc que la vascularisation des viscères abdominaux est très riche et comporte un système de suppléance important par le biais d'anastomoses. Ces anastomoses permettent en effet une communication entre les trois branches de la vascularisation splanchnique. En cas d'occlusion d'une de ces branches, l'organisme peut maintenir une irrigation des organes vascularisés par cette branche par le biais d'une circulation à contre courant (fig. 3).

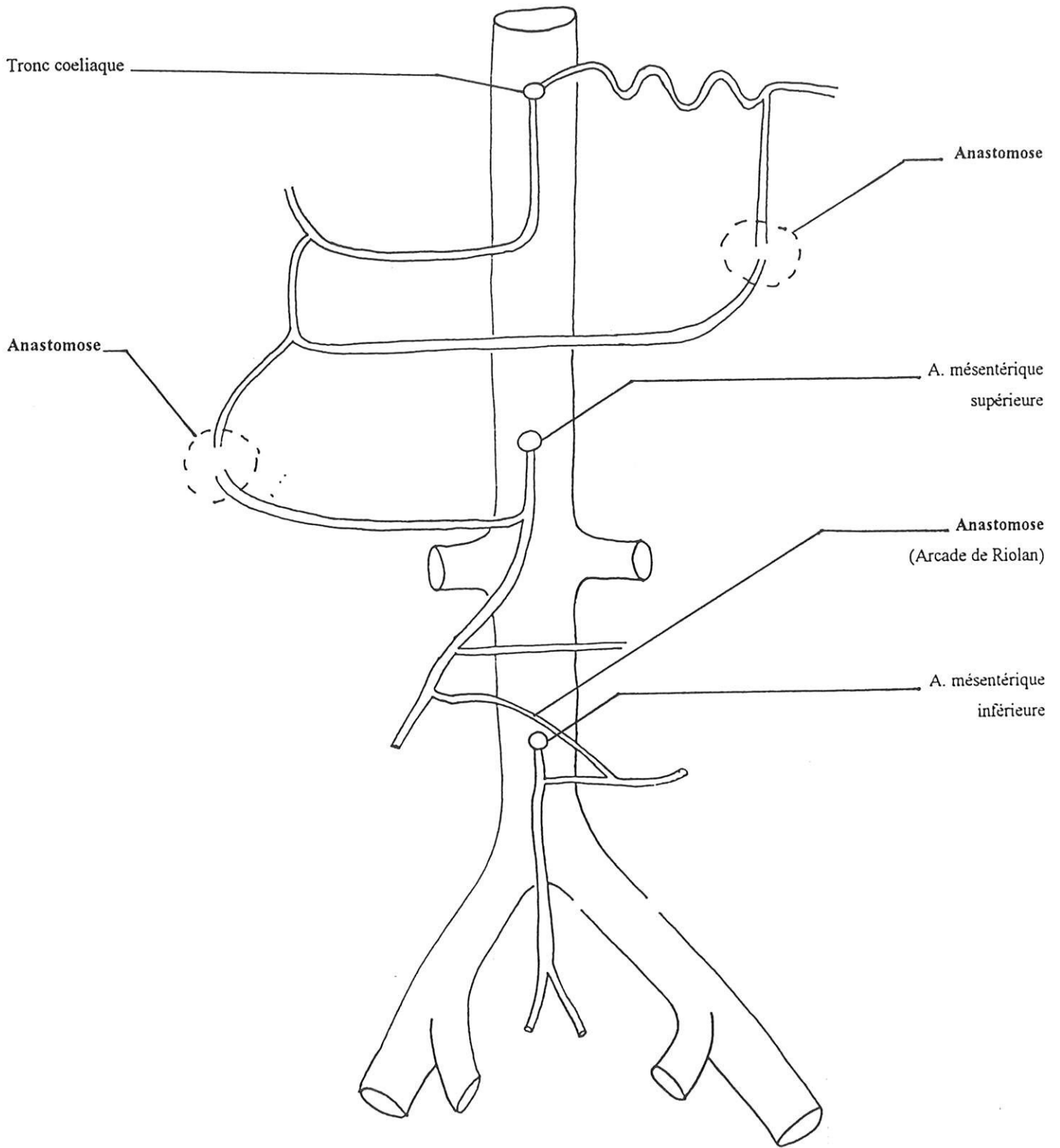


Figure 3
Système anastomotique

3 - ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Les artères irrigant l'intestin vont par la suite se diviser pour former quatre régions anatomiques distinctes. Les artérioles et métartérioles naissent de la division des artères coliques, jéjunales, iléales. Elles définissent la perfusion régionale du tractus gastro-intestinal et sont responsables de l'autorégulation du débit sanguin pour des pressions de perfusion comprises entre 80 et 160 mmHg. En comparaison avec les autres vaisseaux de la circulation systémique, les artérioles mésentériques ont une sensibilité disproportionnée à l'angiotensine II et à certains vasoconstricteurs endogènes libérés lors de défaillance circulatoire (vasopressine, thromboxane A₂).

Ces artérioles se terminent par des sphincters précapillaires qui permettent un contrôle de la masse sanguine présente au niveau des capillaires, et donc des possibilités d'échanges.

Les capillaires sont les lieux d'échanges de gaz et de nutriments.

Le sang est ensuite drainé par les veines et veinules post capillaires, qui séquestrent la plus grande partie du sang contenu dans le lit sanguin intestinal.

Ainsi, de la deshydratation modérée, au choc hémorragique, les veines peuvent chasser une grande quantité de sang dans la circulation systémique, aux dépens de la circulation splanchnique. Ceci permet de maintenir la pression artérielle systémique avec peu ou pas de changements des résistances vasculaires périphériques.

Des études sur l'animal et chez des patients ayant subi une sympathectomie splanchnique suggèrent que la veinokonstriction splanchnique

est principalement régulée par le système nerveux α -adrénergique, tandis que l'adrénaline et la noradrénaline circulantes ont un rôle moins important.

III

PHYSIOLOGIE

DE LA CIRCULATION

SPLANCHNIQUE

1 - OXYGENATION DE LA PAROI INTESTINALE [69]

Au niveau de la paroi intestinale, la vascularisation n'est pas homogène. Elle se fait préférentiellement au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Ainsi, le débit sanguin de la muqueuse, exprimé par unité de poids, est deux à quatre fois plus important que celui de la musculature. L'une des raisons de cette hétérogénéité de distribution tient au fait que la demande d'oxygène au niveau des villosités est nettement plus importante. Celles-ci assurent en effet les fonctions d'absorption et de sécrétion. Au niveau des villosités, l'apport sanguin se fait par un ou deux vaisseaux qui en parcourent le centre. Ces vaisseaux s'arborescent tout au long de la villosité, jusqu'à son extrémité, favorisant ainsi les échanges. Ce système de vascularisation explique en grande partie la diminution de la pression artérielle d'oxygène à l'extrémité de la villosité puisqu'une grande partie de l'oxygène véhiculé dans les vaisseaux est consommée avant d'arriver au sommet [fig. 4].

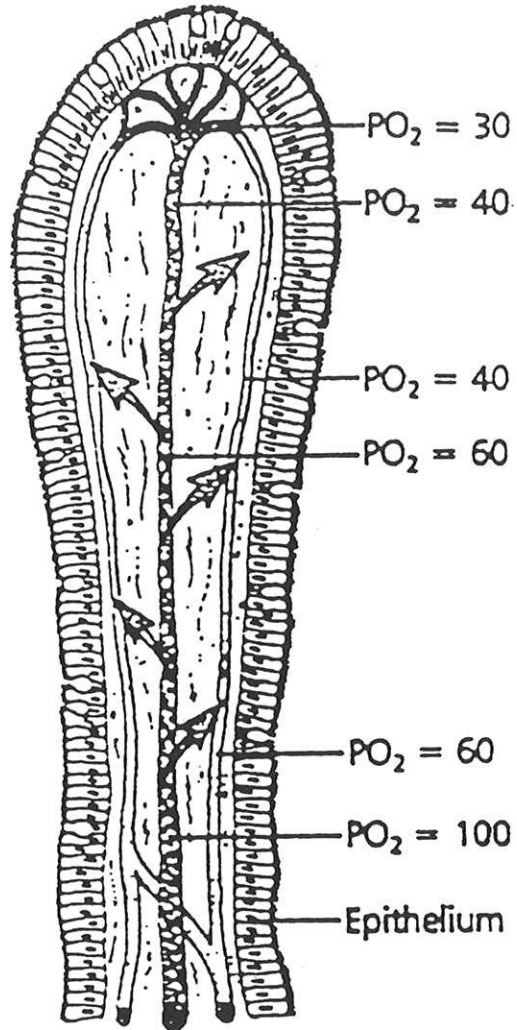


Figure 4

Vascularisation d'une villosité intestinale [69]

Variation de la PaO_2

Un deuxième mécanisme explique la diminution de l'apport d'oxygène au niveau des villosités. La microvascularisation artérielle possède en effet une architecture particulière. Les artères nourricières forment un angle droit à leur origine, ce qui favorise un phénomène appelé « plasma skimming ». Dans le courant sanguin, les globules rouges se situent plutôt au centre de celui-ci. Les branches vasculaires partant à angle droit sont donc associées à un « écrémage plasmatique » avec diminution de l'hématocrite. On comprend alors la sensibilité et la vulnérabilité particulière de la muqueuse intestinale à une diminution de l'apport en oxygène.

D'autre part, il semblerait que la capacité maximale d'extraction de l'oxygène au niveau splanchnique soit inférieure à celle au niveau de la circulation systémique [99], ce qui diminue les possibilités de compensation d'une baisse de débit sanguin.

2 - REGULATION

2.1 Régulation neuronale [107]

La circulation splanchnique est soumise, au même titre que la circulation systémique, à une régulation de son tonus vasomoteur par le système sympathique. L'action vasoconstrictive du système α -adrénergique s'exerce de façon permanente comme en atteste la vasodilatation induite par l'utilisation d'agents α 1-bloquants. Le rôle joué par le tonus sympathique au niveau d'un tissu est d'autant plus important que la densité en récepteurs α -adrénergique est importante. Cette action est particulièrement importante dans le territoire splanchnique, dont le débit sanguin est un des premiers altéré au

cours d'une situation de stress, d'une hypovolémie et toute autre situation mettant en jeu le système sympathique.

2.2 - Régulation humorale [107]

Les catécholamines circulantes influencent la circulation splanchnique d'une manière similaire à celles des terminaisons nerveuses sympathiques.

Parmi les peptides vasoconstricteurs les plus importants, on trouve l'angiotensine II et la vasopressine. Elles produisent une diminution du débit sanguin splanchnique, profonde et disproportionnée, par vasoconstriction splanchnique, à des doses physiologique ou pharmacologique [4]. En effet, la vasoconstriction splanchnique observée en réponse à l'angiotensine II circulante rend compte quantitativement de la plus grande partie de l'augmentation des résistances totales [15].

Les peptides gastrointestinaux comprennent parmi d'autres le « vasoactive intestinal peptide » (VIP), le glucagon et la cholécystokinine. Ces trois peptides ont une action vasodilatatrice à des doses physiologiques. Cependant, à des doses plus élevées, ils pourraient réduire le débit sanguin splanchnique : le rôle de ces agents vasoactifs reste mal élucidé et il paraît improbable qu'ils jouent un rôle important dans la vasoconstriction splanchnique [107].

Deux autres peptides, la « thyrotropine releasing hormone » (TRH) et la prolactine, entraînent une vasoconstriction splanchnique lorsqu'ils sont administrés à de faible concentration. L'action de la TRH tient au fait qu'elle possède une séquence d'acides aminés en commun avec la vasopressine et l'angiotensine II. La prolactine n'est pas seulement un vasoconstricteur mais

semble aussi potentialiser la réponse à la noradrénaline et à l'angiotensine II sur les vaisseaux mésentériques.

2.3 - Régulation locale

2.3.1 - Autorégulation

Il existe au niveau des artérioles intestinales un phénomène d'autorégulation que l'on observe aussi au niveau de tous les territoires vasculaires et qui vise à maintenir constant le débit sanguin, en dépit de modifications de la pression artérielle systolique systémique. Cette autorégulation s'exerce pour des variations de pression comprises entre 80 et 160 mmHg.

Il s'agit d'un mécanisme de nature myogénique. Une augmentation de la pression artérielle entraîne une vasoconstriction afin de réduire le débit sanguin.

2.3.2 - Rôle de la PaO₂

Le rôle de la PaO₂ sur la vasomotricité artériolaire est particulièrement important. En effet, toute baisse de la PaO₂ entraîne une vasodilatation associée à une ouverture des sphincters précapillaires. Il semble cependant que si ce rôle est particulièrement important au niveau des muscles squelettiques et du myocarde, il est moindre au niveau du territoire splanchnique. Inversement, l'hyperoxie induit une vasoconstriction pouvant favoriser des phénomènes d'ischémie [77].

2.3.3 - Rôle de la PCO_2

L'hypocapnie modérée diminue le débit sanguin de l'artère hépatique, sans entraîner d'altération de la fonction hépatique. L'hypercapnie entraîne une augmentation du débit sanguin hépatique, du débit sanguin portal. En revanche, celle-ci entraîne une altération des fonctions hépatiques.

Ceci a été étudié par FUGITA et coll. sur des singes anesthésiés chez lesquels la ventilation était adaptée de façon à les mettre en hypo- ou hypercapnie [47].

IV

ISCHEMIE

SPLANCHNIQUE AU

COURS DE LA

CHIRURGIE CARDIAQUE

1 - INTRODUCTION

L'ischémie splanchnique correspond à une situation où l'oxygénation n'est plus en quantité suffisante pour assurer les besoins métaboliques des tissus. Cette situation peut se rencontrer lors d'une diminution du transport d'oxygène, d'un défaut d'utilisation de l'oxygène ou d'une augmentation de la demande d'oxygène en raison d'un métabolisme accru comme c'est le cas dans les états septiques [19]. Elle est caractérisée par une dépendance de la consommation d'oxygène vis-à-vis du transport en oxygène, par la mise en route d'un métabolisme anaérobie avec une augmentation du rapport ADP/ATP, par une acidose lactique et une diminution du pH tissulaire.

L'ischémie de la muqueuse gastro-intestinale est l'une des premières manifestations à apparaître lors d'un état d'hypoperfusion tissulaire. Ceci est en partie expliqué par le fait que les pouvoirs d'extraction de l'oxygène au niveau de la circulation splanchnique sont plus limités qu'au niveau de la circulation systémique. Le coefficient maximal d'extraction de l'oxygène est ainsi inférieur au niveau splanchnique [99,100]. Chez les patients en bas débit après chirurgie cardiaque, le transport d'oxygène splanchnique est particulièrement altéré [111]. Cette ischémie peut être à l'origine de nombreuses complications telles qu'un syndrome de bas débit cardiaque, un état septique ou une défaillance multiviscérale.

Au décours de la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, l'altération de la fonction myocardique associée ou non à une hypovolémie peut entraîner une ischémie splanchnique par l'intermédiaire d'une diminution de l'apport d'oxygène.

De plus, les conditions hémodynamiques durant la période de CEC altèrent également l'apport d'oxygène.

Les caractéristiques principales de ces conditions hémodynamiques étant :

1. débit de perfusion adapté de façon à maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 60 mmHg
2. perfusion non pulsatile
3. interruption de la circulation coronaire.

L'altération de l'oxygénation tissulaire est partiellement compensée par l'hypothermie, inférieure ou égale à 28°C qui permet de diminuer la consommation d'oxygène. Cependant, durant ce type de chirurgie, on observe des phénomènes d'ischémie splanchnique chez près de 50 p.100 des patients [35].

Cette ischémie splanchnique semble être en rapport avec une vasoconstriction que l'on trouve de façon systématique au démarrage de la circulation extracorporelle. Cette vasoconstriction et les perturbations de la microcirculation sont dues à différents facteurs. Parmi eux, l'importante quantité de substances vasoactives libérées au cours de ce type de chirurgie [25] joue un rôle primordial.

2 - MECANISMES [14]

2.1 Vasoconstricteurs [124]

Au cours de situations telles que le choc hypovolémique, la défaillance cardiaque, l'état septique, il existe une libération importante de vasoconstricteurs endogènes dans la circulation sanguine [15]. Ceci est

également le cas au cours de la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle non pulsatile où de grandes quantités d'angiotensine II sont déversées dans le courant sanguin [25,124,128].

Ces vasoconstricteurs altèrent la circulation splanchnique d'une façon plus importante qu'au niveau des autres tissus.

Ainsi, chez le porc mis en choc cardiogénique par l'intermédiaire d'une augmentation artificielle de la pression péricardique, on constate une augmentation disproportionnée des résistances vasculaires splanchniques par rapport aux résistances vasculaires totales [4] (fig. 5).

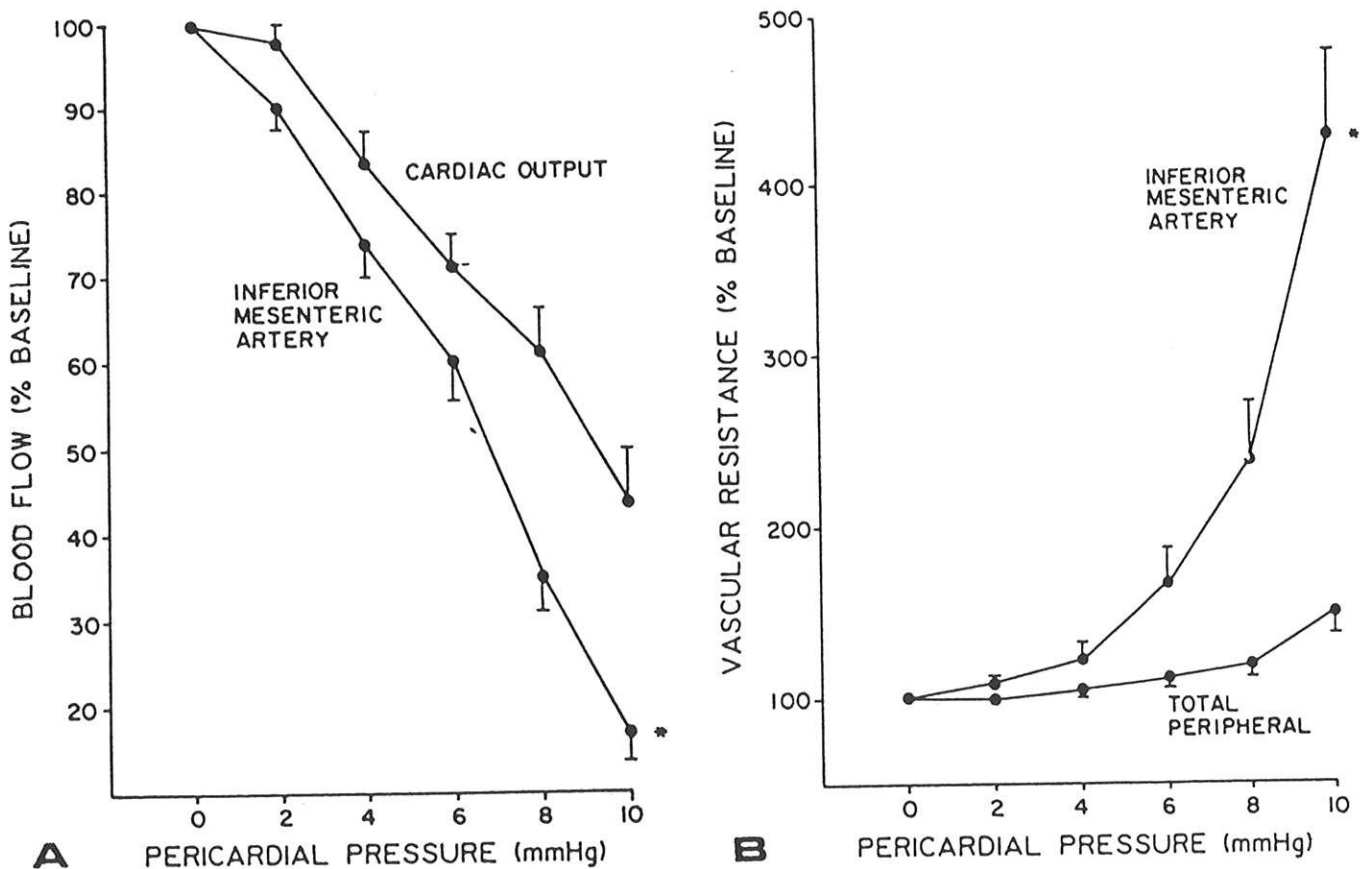
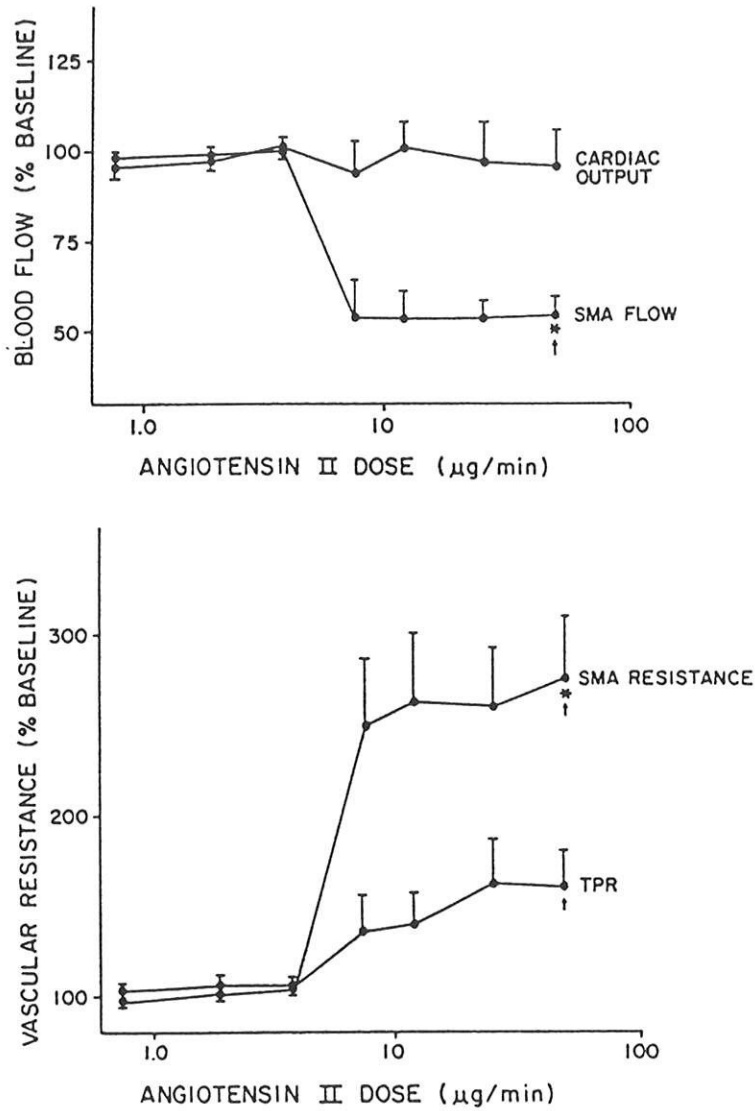


Figure 5

Variation du débit sanguin et des résistances splanchniques
chez le porc en choc cardiogénique [4]

Ceci a été confirmé par PORTER et coll. [107] qui, lors de l'administration d'angiotensine II chez le porc, constatent une augmentation significativement plus importante des résistances vasculaires au niveau de la circulation splanchnique qu'au niveau de la circulation systémique (fig. 6).



SMA : artère mésentérique supérieure

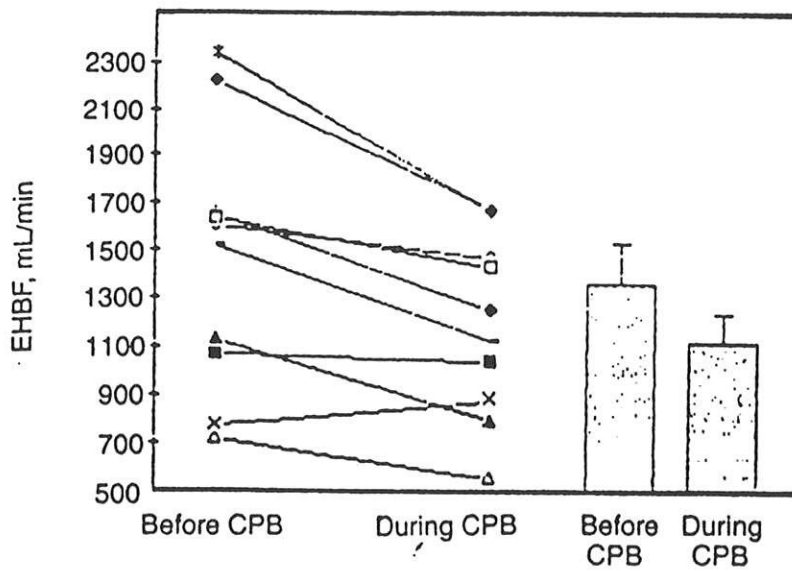
TPR : résistance périphérique totale

Figure 6

Effet de l'angiotensine sur le débit sanguin
et les résistances splanchniques [107]

Cette vasoconstriction a pour objectif de redistribuer le débit sanguin à partir du territoire splanchnique afin de préserver la vascularisation des organes vitaux. Cependant, elle peut devenir suffisamment importante pour entraîner une véritable ischémie splanchnique et des lésions viscérales.

HAMPTON et coll. [57] observent une diminution du débit hépatique de 19 p.100 en moyenne chez des opérés de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Même si cette réduction est dans l'ensemble bien tolérée, elle pourrait contribuer à une altération de la fonction hépatique chez une minorité de ces patients (fig. 7).



EHBF : effective hepatic blood flow

CPB : cardiopulmonary bypass

Figure 7

Débit sanguin hépatique au cours des circulations extracorporelles [57]

Chez les sujets en état septique, le débit sanguin hépatique semble être augmenté en réponse aux phénomènes inflammatoires [19,20]. Cependant, ceci doit être interprété avec précaution en raison de la baisse du coefficient d'extraction de l'oxygène. Parmi les vasoconstricteurs endogènes libérés dans ces situations, il faut souligner le rôle particulièrement important de l'angiotensine II [128]. Cependant, d'autres facteurs comme la thromboxane A₂ [127] et la vasopressine [75] interviennent également d'une façon prépondérante [27].

Le tableau ci-dessous résume les effets des vasoconstricteurs endogènes sur les différents territoires de l'organisme. On constate que le territoire splanchnique est affecté par la totalité de ces vasoconstricteurs (tableau I).

Tableau I
Action des vasoconstricteurs circulants

	Estomac	Rein	Cerveau	Coronaire	Poumon	Muscle	Os
Catécholamines	+	+	0	±	±	±	+
Angiotensine II	+	+	0	0	0	0	0
Vasopressine	+	+	? 0	+	?	?	+
Facteur dépresseur myocardique	+	0	0	0	0	0	0
Leucotriène D4	+	+	0	+	?	0	0
Thromboxane A ₂	+	+	+	+	+	+	+
Sérotonine	+	+	?	?	+	-	±

+ : vasoconstriction - : vasodilatation 0 : pas d'effet

2.2 - Agrégation cellulaire [124]

Le rôle de l'activation des plaquettes et des leucocytes dans la physiopathologie des perturbations de la microcirculation est bien établi.

Ces cellules peuvent être activées par de nombreux stimuli, comprenant dans le contexte de la chirurgie cardiaque, le contact du sang avec du matériel artificiel non biocompatible au niveau du circuit de CEC et des oxygénateurs. L'héparinisation effectuée avant la mise en route de la circulation extracorporelle ne permet pas d'éviter l'activation de ces cellules et la formation d'agrégats. Initialement, les micro-embolismes relargués pendant une intervention de chirurgie cardiaque ont été incriminés dans la formation d'occlusions de microvaisseaux irrigant les organes vitaux, comme le cerveau ou les reins. Ce mécanisme n'est certes pas remis en cause, mais il n'explique pas à lui seul le rôle de l'activation cellulaire dans la genèse des perturbations circulatoires.

En fait, ces micro-agrégats larguent les produits de leurs granules sur l'endothélium des capillaires adjacents ainsi que dans le tissu interstitiel.

Les granules contiennent des substances actives comme l'histamine, la sérotonine et des kinines, ayant pour conséquence la genèse de phénomènes inflammatoires et une vasoconstriction, notamment splanchnique.

Durant la chirurgie cardiaque, il existe de tels agrégats cellulaires dans les poumons [110] et le cerveau [10]. On trouve ainsi des occlusions des vaisseaux rétiniens chez tous les patients opérés sous circulation extracorporelle [10]. BLAUTH et coll. l'ont en effet démontré en réalisant des angiographies à la fluorescéine chez des sujets opérés sous CEC.

Il apparaît peu probable que ces agrégats cellulaires puissent affecter seulement la circulation pulmonaire et cérébrale. En fait, ce phénomène est

probablement généralisé et des études pourraient vraisemblablement retrouver de telles perturbations dans le foie, les reins, l'estomac et d'autres organes.

Les études portant sur les agrégats cellulaires dans les poumons ont montré qu'il existait une augmentation de la perméabilité membranaire, qui pourrait être le point de départ d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [110]. En effet, le développement de troubles de la perméabilité de la membrane alvéolocapillaire coïncide avec la présence d'agrégats cellulaires.

De plus, la thromboxane A_2 et les prostacyclines semblent revêtir un rôle particulièrement important dans les phénomènes d'activation plaquettaire et les perturbations hémodynamiques au cours de la chirurgie cardiaque. WATKINS et coll. [127] ont montré qu'il existait une sécrétion massive de thromboxane durant la chirurgie cardiaque. Le rapport thromboxane/prostacycline est augmenté durant les conditions de circulation non pulsatile [127]. Ceci suggère que les troubles de la perfusion augmentent la concentration de thromboxane et orientent l'axe thromboxane-prostacycline vers une vasoconstriction et une activation plaquettaire. Ce phénomène semblerait se majorer lors de la reperfusion des poumons.

Il est tout-à-fait possible que l'ensemble des réactions inflammatoires qui s'en suivent ne soit pas localisé mais devienne systémique.

2.3 - Réchauffement du patient

La chirurgie cardiaque en hypothermie entraîne d'importantes modifications des résistances vasculaires.

Durant la phase d'hypothermie, il existe une vasoconstriction, centrale et périphérique.

Pendant la phase de réchauffement, il existe une redistribution de la chaleur du centre de l'organisme vers la périphérie. Cette redistribution

s'accompagne d'une ouverture des territoires vasculaires périphériques aux dépens d'une vasoconstriction de certains vaisseaux, dont les vaisseaux irrigant le territoire splanchnique [63,68,118].

De plus, la période de réchauffement s'accompagne d'une augmentation de la demande en oxygène.

Ces deux phénomènes participent au développement d'une éventuelle ischémie splanchnique, particulièrement durant les premières heures postopératoires.

2.4 - Autres facteurs

L'hyperoxie, présente de façon constante au cours de la circulation extracorporelle, participe également à la genèse d'une ischémie splanchnique, par l'intermédiaire du vasospasme qu'elle peut entraîner. Sur des modèles animaux, le rôle de ce vasospasme a été clairement établi, avec création d'ischémie tissulaire dans de nombreux organes, dont les organes irrigués par la circulation splanchnique [77]. De même, l'hypocapnie, présente lors d'une hyperventilation, peut entraîner une vasoconstriction [47]. Elle pourrait jouer un rôle dans la survenue d'altération de la circulation splanchnique.

Des lésions vasculaires pré-existantes peuvent contribuer à la formation d'une ischémie splanchnique. Il s'agit notamment de la présence d'occlusion athéromateuse sur l'une des trois artères viscérales, découverte assez fréquente chez les sujets de plus de 60 ans.

Les altérations des petits vaisseaux, liées à une hypertension, un diabète, une maladie du collagène, ainsi qu'une gêne au retour veineux (distension abdominale importante, hypertension portale) sont également responsables d'altérations de la circulation splanchnique.

3 - CONCLUSIONS

De nombreux facteurs peuvent altérer la circulation viscérale au cours de la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, en particulier dans des conditions de circulation non pulsatile [123]. Le territoire splanchnique étant l'un des plus sensibles à l'hypoxémie, on comprend alors le risque élevé de voir se développer une ischémie à ce niveau chez les patients opérés du coeur.

V

CONSEQUENCES

DE L'ISCHEMIE

SPLANCHNIQUE

1 - INTRODUCTION

Plusieurs auteurs ont obtenu des données expérimentales et cliniques indiquant que la mesure du pH de la muqueuse du tractus gastro-intestinal donne des informations importantes dans la surveillance des patients de réanimation [34,51,58]. Il a été montré qu'une diminution du pH intramuqueux (pHim) est associée avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité, chez les patients opérés [97] ou de réanimation [52,53].

Si l'on accepte le fait que la mesure du pHim reflète l'état d'oxygénation du tractus gastro-intestinal, il y a au moins deux raisons théoriques de choisir ce paramètre comme élément de surveillance.

1 - Le territoire splanchnique est particulièrement sensible à une diminution de l'oxygénation. En effet, le statut de « choc compensé » est maintenant bien établi [40]. C'est au cours de ces états qu'il existe des ischémies de certains territoires, en particulier du territoire splanchnique, malgré un état hémodynamique corrigé et une diurèse conservée.

2 - Il existe des raisons pour penser qu'une rupture de l'intégrité de la muqueuse du tube digestif secondaire à une ischémie, joue un rôle dans le développement d'un syndrome septique [36]. Actuellement, l'ischémie splanchnique est considérée par de nombreux auteurs comme une « sonnette d'alarme » chez un patient présentant par ailleurs des index d'oxygénation normaux. Elle correspondrait au moteur du syndrome de défaillance multiviscérale [89,98].

Actuellement, on considère que l'ischémie splanchnique peut être à l'origine d'un bas débit après chirurgie cardiaque, d'infections systémiques ou d'un syndrome de défaillance multiviscérale.

2 - BAS DEBIT APRES CHIRURGIE CARDIAQUE

Le fait que l'ischémie splanchnique puisse contribuer au développement d'un bas débit cardiaque a été suggéré pour la première fois en 1930 par KNIGHT. En effet, il a montré qu'une défaillance cardiovasculaire chez un animal peut être précipitée par une strangulation intestinale [65]. Ce phénomène aujourd'hui bien documenté dans de nombreux modèles animaux, a également été observé chez des patients lors de la revascularisation d'une ischémie splanchnique sur volvulus ou occlusion de l'artère mésentérique supérieure [92].

Richard LILLEHEI, un des pionniers de la chirurgie cardiaque, met en exergue l'importance des facteurs intestinaux dans la survenue de choc irréversible dès 1957 [76].

En 1969, WILLIAM et coll. apportent la première preuve de la cardiotoxicité du plasma deux heures après l'occlusion de l'artère mésentérique supérieure chez le chien [129].

Quatre ans plus tard, HAGLUND et LUNDGREN trouvent chez le chat la présence d'un facteur dépresseur myocardique libéré dans la circulation portale lors de la reperfusion d'une ischémie splanchnique [55].

Ces auteurs montrent d'autre part que le degré de dépression myocardique est corrélé au degré d'ischémie splanchnique.

Cette dépression myocardique peut être prévenue par la récupération de la totalité du sang provenant du territoire splanchnique et en transfusant du

sang d'un donneur. Secondairement, elle peut à nouveau être induite en retransfusant le sang récupéré.

La toxicité myocardique du sang veineux provenant d'un territoire splanchnique ischémié a été confirmée par différentes études *in vitro*.

Des facteurs dépresseurs myocardiques sont donc bien relargués dans le sang de ces patients [54] et pourraient probablement être une cause des bas débits cardiaques observés après chirurgie cardiaque.

La probabilité de décès par bas débit cardiaque après chirurgie cardiaque augmente de façon exponentielle avec la durée de l'ischémie splanchnique, pour atteindre 80 p.100 après cinq heures d'ischémie [34] (fig. 8).

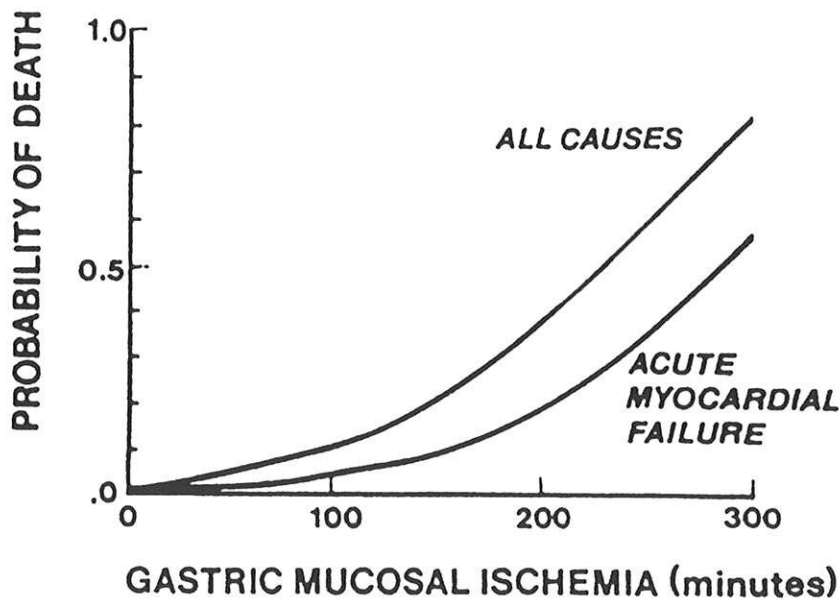


Figure 8

Relation entre la durée de l'ischémie splanchnique et le taux de mortalité sur un échantillon de 77 patients opérés du coeur [34]

Il semblerait d'autre part qu'un mode de perfusion non pulsatile pendant les circulations extracorporelles puisse favoriser la survenue de ces bas débits cardiaques [123]. En effet, la perfusion non pulsatile favorise la libération d'angiotensine II, et d'autres vasoconstricteurs endogènes. Ces facteurs responsables d'ischémie splanchnique entraînent également le relargage de facteurs dépresseurs myocardiques [5].

3 - INFECTIONS NOSOCOMIALES

La probabilité de développer une pneumopathie nosocomiale chez des patients de réanimation augmente exponentiellement avec la sévérité de l'acidose intramuqueuse gastrique [36]. Dans tous les cas, les pneumopathies sont associées à des signes évidents de lésions gastriques objectivés sous la forme d'érosions lors d'examens endoscopiques.

La valeur prédictive du pHim pour le diagnostic de pneumopathie nosocomiale n'est pas améliorée d'une manière significative par l'inclusion d'autres facteurs : le pH du liquide gastrique, l'administration d'anti-acides ou d'anti-H₂, la présence ou non d'une ventilation assistée.

La translocation d'endotoxines et de bactéries est favorisée par l'ischémie de la muqueuse gastrique [2]. Celle-ci favorise le développement de pneumopathies nosocomiales en créant des lésions pulmonaires [12] et en diminuant la réponse immunitaire [91].

De plus, lors d'endotoxinémies créées artificiellement chez le porc, on observe une augmentation de la perméabilité de l'intestin [42].

FIDDIAN-GREEN et coll. trouvent une relation exponentielle entre la durée de l'ischémie de la muqueuse du colon sigmoïde et le risque d'infection nosocomiale [38].

Enfin, les capacités de défense leucocytaire sont particulièrement altérées dans les tissus hypoxiques.

Récemment, il a été montré qu'une muqueuse gastrique ischémisée présentait une diminution de ses pouvoirs d'acidification en réponse à la pentagastrine. Ceci semble particulièrement important car un liquide gastrique alcalin favorise la colonisation bactérienne [60]. Il est à noter que la décontamination digestive sélective n'altère pas la fiabilité des mesures du pHim par sonde de tonométrie [23].

L'ischémie splanchnique semble donc être une cause directe du développement d'infections nosocomiales et d'états septiques chez les malades de réanimation chirurgicale et médicale [28].

4 - SYNDROME DE DEFAILLANCE MULTIVISCERALE

(MODS : multiple organs dysfunction syndrome)

Le MODS est caractérisé par la défaillance de deux ou plusieurs organes. Classiquement, on le rencontre quelques jours après une intervention chirurgicale majeure ou dans l'évolution d'un choc.

Le syndrome de bas débit cardiaque est une cause importante de MODS après chirurgie cardiaque. La moitié des patients développant un bas débit cardiaque développent une insuffisance respiratoire, 30 p.100 une insuffisance rénale aiguë, 18 p.100 une insuffisance hépatique, 16 p.100 une

CIVD, 15 p.100 une atteinte du système nerveux central et 11 p.100 des hémorragies digestives. La mortalité globale des patients développant un bas débit cardiaque après chirurgie cardiaque est de 23 p.100. Ce taux de mortalité atteint 37 p.100 en cas d'atteinte respiratoire survenant dans les 24 premières heures, et dépasse 50 p.100 en cas d'atteinte d'autres organes [67].

L'augmentation de perméabilité de la muqueuse du tube digestif due à l'ischémie splanchnique [42] favorise la translocation de toxines bactériennes [16,72,101]. Celles-ci entraînent la libération de médiateurs pouvant être la cause de dépression myocardique, de syndrome de détresse respiratoire aiguë, d'altération des défenses immunitaires, et d'infections par des germes provenant du tube digestif.

Le sang veineux mésentérique est drainé vers le foie où les cellules hépatiques, notamment les cellules de Küpfer, exercent un rôle épurateur afin d'éviter le passage des bactéries et de leurs toxines dans la circulation systémique. Il semble cependant que ce rôle d'épuration puisse être débordé puisque l'injection d'endotoxines chez des volontaires sains entraîne des altérations des échanges gazeux alvéolaires [80,102,122].

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, le risque de développer une complication mettant en jeu le pronostic vital augmente avec le degré et la durée de l'ischémie de la muqueuse gastrique [69].

Enfin, récemment, KOIKE et coll. ont démontré que lors d'une ischémie gastrique et surtout lors de sa reperfusion, on rencontre des lésions pulmonaires qui semblent se créer par un mécanisme indépendant de celui des endotoxines [65].

Ainsi, l'ischémie splanchnique est considérée actuellement comme le moteur du syndrome de défaillance multiviscérale [32,82,89,98].

5 - CONCLUSIONS

Devant l'importance que peut jouer le territoire splanchnique dans le développement de complications chez les patients de soins intensifs, il semble désormais important de surveiller l'état d'oxygénation de ce territoire. Ceci est d'autant plus important que les mesures de transport et de consommation d'oxygène permettent d'obtenir une estimation totale de l'utilisation métabolique de l'oxygène, mais ne permettent pas de connaître le niveau d'oxygénation d'un tissu.

La figure ci-dessous résume les différents mécanismes prenant naissance à partir d'une ischémie splanchnique et aboutissant aux différentes complications exposées (fig. 9).

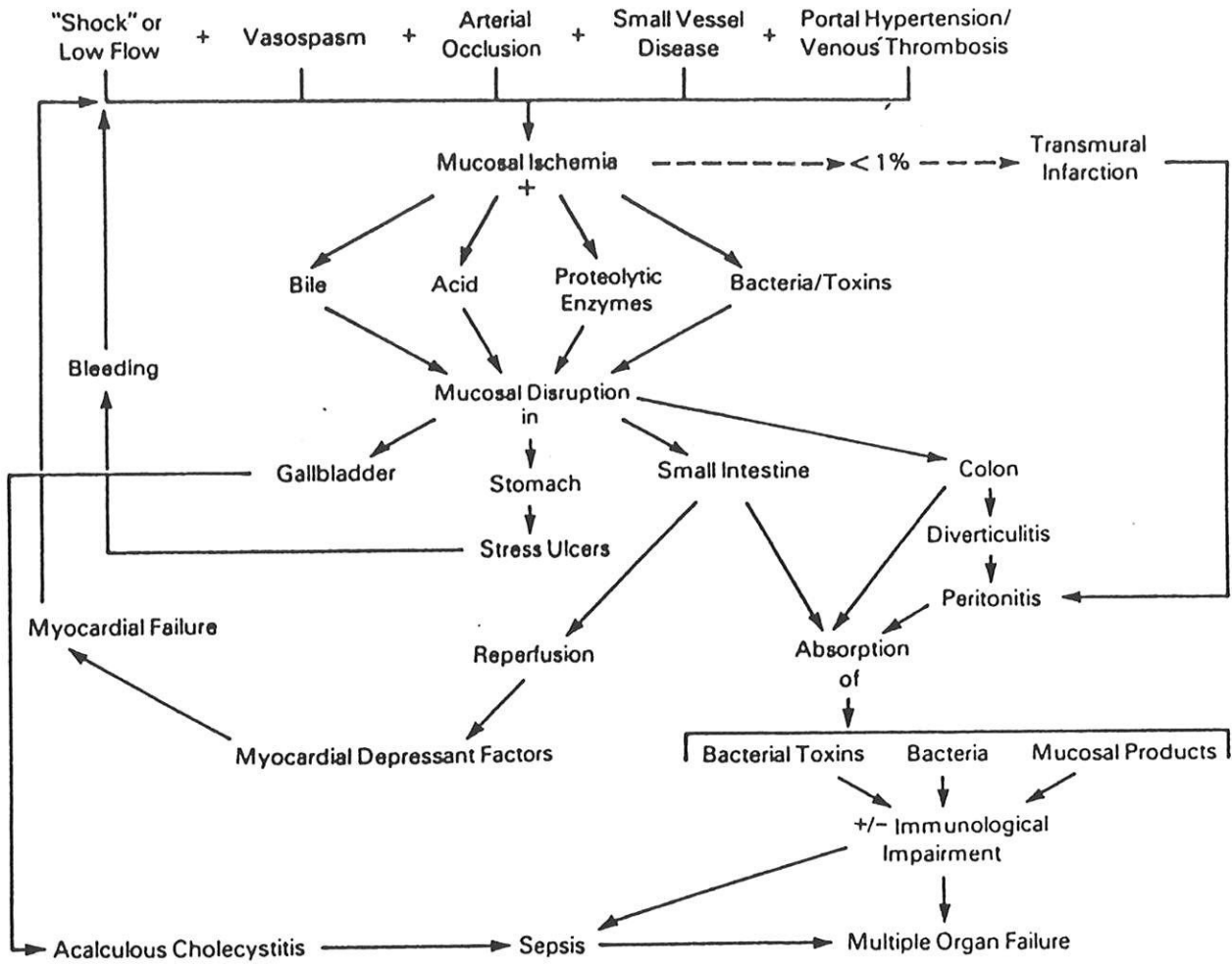


Figure 9

Pathogénèse du bas débit cardiaque, du sepsis et du syndrome de défaillance multiviscérale chez les patients de réanimation [28]

VI

MESURE DE
L'OXYGENATION
TISSULAIRE

1 - MESURE DE LA CONSOMMATION D'OXYGENE ($\dot{V}O_2$)

1.1 - Principe

La consommation d'oxygène par l'organisme chez un sujet de réanimation peut être mesurée au niveau des échanges gazeux pulmonaires par calorimétrie ou au niveau de la circulation pulmonaire par la méthode de Fick (fig. 10).

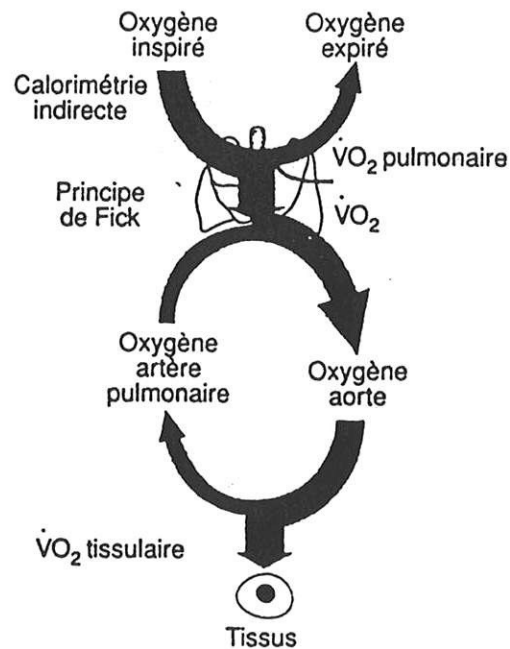


Figure 10

Principe de mesure de la consommation d'oxygène

1.1.1 - Méthode des échanges gazeux

Le principe consiste à mesurer la $\dot{V}O_2$ en calculant la différence entre le flux d'oxygène inspiré (débit ventilatoire x concentration) et expiré.

$$\dot{V}O_2 = VI \times FiO_2 - VE \times FEO_2$$

Cette méthode nécessite donc la mesure conjointe de VI, VE, FiO_2 et FEO_2 . Ces mesures s'effectuent grâce à un calorimètre indirect qui est composé de trois parties : un circuit de circulation des gaz, un système de mesure des débits et des concentrations des gaz, un système de mesure des conditions des gaz (température, humidité et pression).

Cette méthode nécessite donc un appareillage important, coûteux, et dont les mesures sont difficiles à réaliser en soins intensifs.

1.1.2 - Principe de Fick

Cette méthode repose sur le calcul de la différence entre les débits d'oxygène artériel systémique et pulmonaire.

$$\begin{aligned} \dot{V}O_2 \text{ (ml / min)} &= 10 \times \left\{ \dot{Q} \text{ (l / min)} \times CaO_2 \text{ (ml / 100)} - \dot{Q} \times C\bar{v}O_2 \right\} \\ &= 10 \times \dot{Q} \times (CaO_2 - C\bar{v}O_2) \end{aligned}$$

$$\text{avec } CaO_2 \text{ (ml / 100ml)} = [Hb] \text{ (g / l)} \times SaO_2 \times 0,134 + 0,0031 \times PaO_2$$

Cette méthode nécessite la mesure du débit cardiaque, du contenu en oxygène du sang artériel et du sang veineux mêlé. Il existe de nombreuses sources d'erreurs liées à la mesure du débit cardiaque et des contenus en oxygène.

1.2 - Comparaison des deux méthodes

La calorimétrie indirecte est une méthode nettement plus précise que la méthode de Fick. La précision des appareils utilisés est de l'ordre de 2 à 3 p.100. Il faut noter que la précision diminue nettement lorsque les valeurs de FI_{O_2} sont supérieures à 60 p.100. Les mesures effectuées par la méthode de Fick donnent une erreur supérieure à 5 p.100 lorsque les mesures de débit cardiaque sont faites avec une technique très stricte. Lorsque les patients sont instables et que la mesure du débit cardiaque est faite avec une méthode moins rigoureuse, la précision avoisine 10 à 15 p.100. La mesure de la $\dot{V}O_2$ par la méthode de Fick et par calorimétrie ne mesure pas les mêmes grandeurs. En effet, par calorimétrie, la consommation d'oxygène du poumon est intégrée à la mesure. Si cela est négligeable chez le sujet sain, cela l'est beaucoup moins dans le cas d'une pneumonie, d'un SDRA. Les différences de valeur entre les deux méthodes peuvent être dues soit à des erreurs méthodologiques, soit à la consommation d'oxygène du poumon. Il existe encore beaucoup de discussions sur ce point.

1.3 - Limites

L'utilisation de la $\dot{V}O_2$ de l'organisme comme index de la $\dot{V}O_2$ tissulaire impliquerait trois conditions : les stocks en oxygène de l'organisme ne varient pas, la $\dot{V}O_2$ régionale varie parallèlement à la $\dot{V}O_2$ totale et les

distributions régionales de la perfusion ne varient pas, ainsi que la capacité régionale d'extraction de l'oxygène.

Ces trois conditions sont rarement réunies, surtout en période per et postopératoire où la distribution régionale du débit cardiaque dans l'organisme est très hétérogène ainsi que la consommation d'oxygène.

De plus, le terme de choc « compensé » est souvent utilisé pour décrire une situation où les valeurs hémodynamiques et les valeurs d'oxygénation (transport d'O₂, consommation d'O₂, saturation veineuse d'O₂) sont normales. Malgré cette apparente normalité, certains tissus peuvent souffrir d'une oxygénation inadaptée [51]. MEIER-HEITMAN et coll. ont montré qu'une hypoxie régionale objectivée par un pHi bas pouvait être présente malgré une consommation d'oxygène normale (> 600 ml/min/m²) [90].

La détection et le traitement de ces chocs compensés est un objectif important en réanimation. La seule technique validée, qui permet de surveiller l'oxygénation de la muqueuse gastro-intestinale, est la tonométrie.

2 - TONOMETRIE

2.1 - Introduction

La tonométrie est une technique qui permet d'estimer le pH de la muqueuse d'un organe creux (pHim) et de le corréler à son degré d'oxygénation [33].

L'état acidobasique tissulaire est initialement déterminé par l'équilibre entre les protons libérés lors de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) et ceux consommés pour la synthèse de l'ATP lors de la phosphorylation

oxydative. Lorsque la quantité d'oxygène nécessaire à la synthèse de l'ATP est insuffisante par rapport à la demande, la production d'ion H^+ est supérieure à sa consommation, et le pH décline.

La mesure du pH intramuqueux gastrique permet d'avoir une idée de l'état acidobasique dans une région de l'organisme qui est l'une des premières à développer une dysoxie en cas de choc [34,93]. L'utilisation de cette mesure suggère que 50 à 60 p.100 des patients subissant une intervention chirurgicale majeure peuvent développer des épisodes de dysoxie, malgré des paramètres de surveillance habituels normaux [24,39,51,52,87].

Le degré et la durée de ces épisodes d'acidose intramuqueuse sont des paramètres très sensibles pour détecter des lésions de la muqueuse du tube digestif [39,113] avec ses conséquences, translocation bactérienne [38], relargage de cytokines, dysfonctionnement d'un organe [35], état septique [35,38], décès par défaillance viscérale [32,53].

En permettant de disposer d'une information sur l'état de l'oxygénation de l'un des tissus le plus sensible à une dysoxie [34,93,108], la mesure du pHim permet de guider les traitements afin de corriger une acidose viscérale et d'améliorer la survie des patients [52].

Il existe d'autres techniques permettant d'apprécier la circulation splanchnique (l'utilisation de microélectrodes, le Doppler pulsé...) [17]. Malheureusement, ces techniques ne sont pas utilisables en pratique quotidienne.

La tonométrie apparaît comme une technique aisée, non traumatique, permettant d'analyser l'adéquation entre apport et consommation d'oxygène [41].

2.2 - Historique

La mesure des pressions d'oxygène et de gaz carbonique d'un organe grâce à l'utilisation d'un tonomètre a été développée en 1964 par BERGOFISKY [8]. Son principe repose sur la libre diffusion des gaz au travers des membranes cellulaires. Ainsi, la PCO_2 d'un fluide introduit dans un organe creux est le reflet de la PCO_2 de la muqueuse de cet organe. Pour être exact, cela nécessite bien sûr le respect d'un intervalle libre avant d'effectuer les mesures, intervalle nécessaire à l'équilibration des pressions. Les travaux de BERGOFISKY consistaient à mesurer la PO_2 et la PCO_2 d'un liquide salé instillé dans la vessie et la vésicule biliaire de chiens anesthésiés.

En 1965, DAWSON développe cette technique toujours sur un modèle animal, mais cette fois, sur l'intestin grêle [21].

Le développement de la tonométrie sous sa forme actuelle remonte à 1973 avec l'utilisation pour la première fois de tubes en silastic hautement perméable aux gaz. KIVISSARI J. et NIINIKOSKI J. [64] ont ainsi pu déterminer la PO_2 et la PCO_2 de différents organes creux.

En 1982, FIDDIAN GREEN et coll. étendent l'utilisation de la tonométrie à la mesure du pH intramuqueux gastrique [41].

Enfin, en 1984, GRUM et coll. [50] utilisent un tonomètre avec un ballon en silastic attaché à un tube. Le pH est alors déterminé en mesurant la PCO_2 du liquide salé introduit initialement dans le ballon et après avoir respecté un certain temps d'équilibre.

2.3 - Principe [30] (fig. 11)

La mesure du pH des couches les plus superficielles d'une muqueuse est obtenue d'une manière indirecte en mesurant la PCO_2 de la lumière de l'estomac avec un tonomètre, et la concentration artérielle de bicarbonate. Ces valeurs sont ensuite substituées dans l'équation d'Henderson-Hasselbalch.

$$pHi = 6,1 + \lg \left[\frac{[HCO_3^-]}{PCO_{2t} \times 0,03} \right]$$

Dans cette formule, PCO_{2t} est la valeur de la PCO_2 mesurée dans le tonomètre, multipliée par un facteur de correction qui est dépendant du temps d'équilibre et 0,03 le coefficient de solubilité du CO_2 dans le plasma.

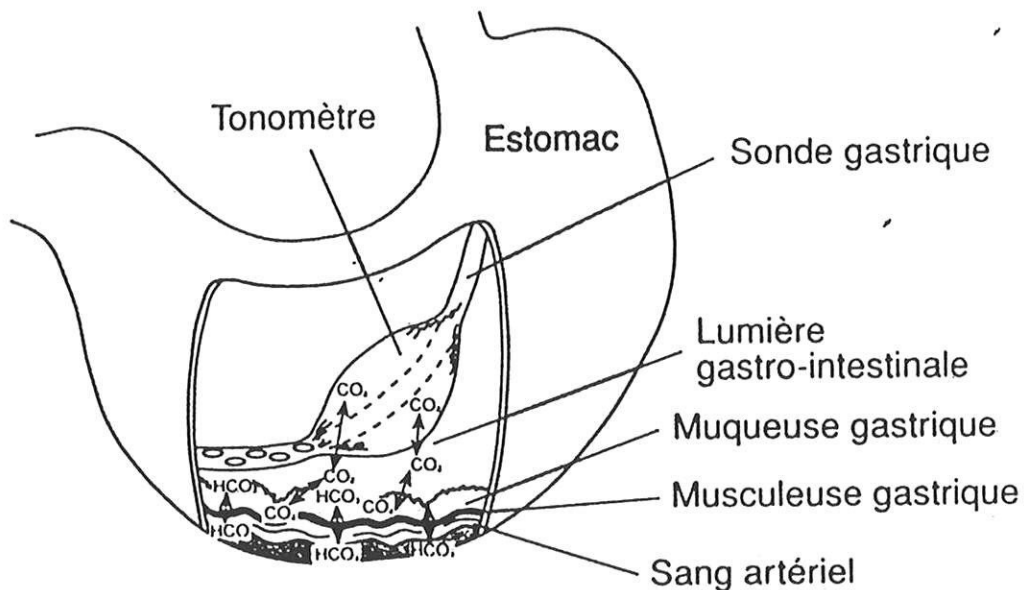


Figure 11

Principe de diffusion du CO_2 et HCO_3 dans la tonométrie gastrique

La valeur normale du pHim est de 7,30 [39]. Cependant un traitement par antagonistes des récepteurs de type 2 à l'histamine augmente la précision de la mesure en diminuant la production de CO₂ secondaire au tamponnement de l'acide gastrique (HCL) par les bicarbonates duodéno pancréatiques. Le pHim normal est alors de 7,39 [59]. On parle d'ischémie splanchnique pour un pHim inférieur à 7,36.

Cette mesure repose sur le fait que la PCO₂ des couches les plus superficielles de la muqueuse est en équilibre avec la lumière gastrique qui est à son contact.

Elle repose d'autre part sur le fait que la concentration en bicarbonate tissulaire est la même que celle du sang artériel [1] (fig. 11).

Ces principes théoriques régissant la validité de la mesure du pHim ont été vérifiés sur des tissus correctement perfusés et oxygénés. Dans ces circonstances, la mesure indirecte du pHim donne les mêmes valeurs que la mesure directe à l'aide de microélectrodes placées dans l'espace interstitiel [1].

Le pHim décline de façon parallèle à la mesure directe du pH lorsqu'une acidose intramuqueuse est induite par une endotoxémie, un bas débit ou l'absence de débit sanguin [1].

Lors d'une acidose induite par une interruption du débit sanguin, la mesure du pHim sous-estime la sévérité de l'acidose. Lors de la revascularisation, la différence observée entre la mesure directe et indirecte du pH disparaît [1].

2.3.1 - Valeur de la mesure [HCO₃]

Un des principes sur lequel la validité de la mesure repose est que la concentration tissulaire de bicarbonate est la même que la concentration artérielle. Cette hypothèse n'est pas vérifiée lors de l'absence de débit sanguin,

où la différence entre les mesures directe et indirecte est due à une diminution de la concentration tissulaire de bicarbonate moindre que la diminution de la concentration sanguine [30,31].

La loi d'action de masse établit que la diminution de la concentration de bicarbonate par l'addition d'un acide fixe dans un espace clos comme le liquide extracellulaire est inhibée par l'accumulation de CO_2 . En effet, l'addition de grandes quantités d'acide fixe dans le liquide extracellulaire n'entraîne pas une diminution significative de bicarbonate mais en revanche une augmentation importante de la PCO_2 .

Le taux artériel en bicarbonate diminue lorsque le sang veineux rentre dans la circulation pulmonaire, « un système ouvert », où le dioxyde de carbone peut s'échapper. Le taux de bicarbonate tissulaire diminue lorsque le sang artériel irrigue les tissus. Les bicarbonates sanguins s'équilibrent dès lors avec les bicarbonates tissulaires. Dans les situations où il n'y a pas de débit sanguin, il ne peut plus y avoir cet équilibre. Le compartiment tissulaire est alors « un système clos » où l'accumulation de CO_2 freine la baisse de bicarbonate.

On peut donc admettre que l'hypothèse selon laquelle la concentration de bicarbonate tissulaire est la même que celle retrouvée au niveau artériel est validée par les travaux d'ANTONSSON et coll. lors des bas débits sanguins et des endotoxinémies [1].

2.3.2 - Valeur de la PCO_2 [18]

Un important gradient peut être créé entre la PCO_2 artérielle et la PCO_2 d'un liquide lorsque l'on augmente artificiellement la PCO_2 artérielle. Ce gradient diminue progressivement après un certain temps d'équilibre. Un faible

gradient peut exister entre la lumière de l'estomac et le sang artériel si la sécrétion acide basale n'est pas inhibée.

La barrière de diffusion entre la lumière et les couches muqueuses superficielles est particulièrement faible. De plus, l'équilibre s'établit très rapidement au niveau des cellules de la muqueuse superficielle.

2.4 - Validation

La mesure du pHim gastrique repose donc sur deux principes :

- celui de la tonométrie des organes creux : la PCO_2 obtenue par tonométrie est très proche de la PCO_2 intramurale en raison de la très grande diffusibilité des gaz. En effet, CUNNINGHAM et coll., utilisant un spectromètre de masse, n'ont pas mis en évidence de différence entre les PCO_2 mesurées dans la lumière et dans la paroi iléale. Ceci est observé en débit normal comme après clampage de l'artère mésentérique supérieure [18].

- le second principe stipule que la concentration de bicarbonate de la muqueuse intestinale est identique à celle délivrée à l'intestin par le sang artériel. Bien qu'exact dans des conditions normales de perfusion, cela n'a pas été trouvé lors de l'ischémie intestinale par absence complète de débit sanguin [1]. Il y a alors une production locale d'acide lactique qui diminue la concentration muqueuse de bicarbonate sans modifier initialement leur concentration plasmatique. Le pH_i calculé apparaît alors surévalué [1].

Malgré cette potentielle source d'erreur, les études animales ont montré une très bonne corrélation entre les pHim déterminés par tonométrie, et ceux enregistrés par microélectrodes dans diverses situations, incluant le choc

endotoxinique et l'ischémie mésentérique [1,41,93]. Ainsi, ANTONSSON et coll. mettent en évidence une excellente concordance entre les deux méthodes dans un groupe témoin, un groupe de porcs mis en situation d'endotoxémie, et un groupe de porcs avec occlusion partielle de l'artère mésentérique supérieure [1]. Lors de l'occlusion totale, ils confirment l'absence de fiabilité du pHim mesuré par tonométrie dans ces conditions extrêmes [1].

Par ailleurs, il existe une relation linéaire entre la consommation d' O₂ régionale et le pHim. Ainsi GRUM et coll. [50] montrent que l'intestin tolère une diminution de transport d'oxygène jusqu'à un point critique correspondant à 60 p.100 de son état de base. A partir de ce point, il existe une diminution du pHim parallèle à celle de la VO₂ [51].

D'autres travaux réalisés sur des animaux trouvent une relation linéaire entre la diminution du débit sanguin mésentérique et la baisse du pHim mesuré par tonométrie [50,106].

En comparant le pHim à d'autres marqueurs de l'oxygénation régionale obtenus par cathétérismes des veines hépatiques, LANDOW et coll. trouvent une relation linéaire entre le pHim et la concentration de lactate, la PO₂ et la saturation en oxygène des veines hépatiques [70].

Enfin, la baisse du pHim est contemporaine de l'augmentation du taux d'endotoxine circulante [2], confirmant la disparition de l'effet barrière de la muqueuse intestinale lors de l'hypoxie tissulaire.

Après chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, les valeurs du pHim varient de façon linéaire avec la valeur d'un test dynamique de

l'exploration fonctionnelle hépatique (clairance du vert d'indocyanine) [83]. Cependant, récemment UUSARO et coll. remettent en cause la fiabilité du pHim pour refléter des changements du débit sanguin splanchnique, et suggèrent qu'il pourrait exister une hétérogénéité dans la répartition du débit splanchnique [125].

Ainsi, des zones hypoperfusées demeureraient hypoxiques malgré une amélioration du pHim, et ce en raison d'une redistribution du débit sanguin vers des zones mieux perfusées.

Il apparaît cependant que la pHmétrie intramuqueuse représente le seul témoin d'oxygénation du débit splanchnique en pratique courante, et elle est surtout une méthode peu invasive.

Une valeur de pHim < 7,32 mesurée par tonométrie est un signe d'ischémie splanchnique et est prédictive de complications après chirurgie cardiaque [35]. Une valeur de 7,35 est considérée comme un signe d'ischémie si l'on utilise un antagoniste des récepteurs H₂ [24,52].

2.5 - Avantages de la mesure tonométrique du pHim

Il s'agit avant tout d'une technique simple ne nécessitant qu'un analyseur de gaz du sang.

Cette mesure est peu invasive, tous les patients de réanimation ou subissant une intervention chirurgicale majeure, bénéficient habituellement d'une sonde nasogastrique. De plus, une simple mesure du pHim gastrique reflète parfaitement le pHim iléal et colique en dehors du cas particulier de la chirurgie aortique pour laquelle il est recommandé d'utiliser un tonomètre sigmoïdien [113].

Elle apparaît fiable et reproductible [1].

Sa réponse à l'ischémie intestinale est rapide (en moins d'une heure) et précède l'ensemble des signes généraux [58].

2.6 - Limites et inconvénients

La mesure de la PCO_2 du sérum salé du tonomètre par l'analyseur des gaz du sang calibré pour des échantillons sanguins est systématiquement sous estimée [30]. Cette erreur est cependant faible et peut être négligée sauf pour les analyseurs de la marque NOVA responsables d'erreurs importantes et qui ne doivent pas être employés pour ces mesures [109]. Cependant, cette mesure nécessite un prélèvement rigoureusement anaérobie, et une analyse dans un délai le plus court possible.

Comme précédemment indiqué, une variation rapide du pH_{im} telle que celle obtenue par l'occlusion complète de l'artère mésentérique est minimisée par la tonométrie [1]. De même, des changements importants de la ventilation minute ou la perfusion de bicarbonate rendent l'interprétation des résultats difficile, si l'on n'attend pas que le patient revienne à son état d'équilibre [7].

Afin d'améliorer la fiabilité des mesures du pH_{im} par sonde de tonométrie, FIDDIAN-GREEN recommande l'utilisation systématique d'antagoniste des récepteurs H_2 [59]. En effet, ceci permet de limiter les sécrétions d'ions H^+ par l'estomac, qui en se combinant avec les ions bicarbonates, vont entraîner une production de CO_2 . Ce phénomène peut être éliminé par les anti- H_2 bien que MAYNARD et coll. [84] n'observent pas de modification du pH_{im} lors de l'administration du ranitidine.

D'autre part, un travail récent [94] suggère que l'administration de sucralfate ne modifie pas le pH_{im} .

Récemment, sur une série de 20 patients, BOYD et coll. affirmaient que la simple utilisation du déficit basique du sang artériel fournissait les mêmes renseignements que la mesure du pHim [11]. Ces résultats concernaient des patients dont l'état clinique était critique, en acidose métabolique, et il est certain que la mesure du pHim dans de telles conditions peut paraître accessoire [85]. De plus, le déficit basique n'est pas un indicateur d'une ischémie splanchnique. La concentration plasmatique en acide lactique et le déficit basique reflètent l'homéostasie de l'organisme et des valeurs normales ne préjugent pas d'une perfusion adéquate d'un organe [114]. Lors d'états de choc sans acidose grave, le pHim possède un intérêt supérieur aux données des gaz du sang [81,86].

Enfin, dans le contexte économique actuel, l'introduction d'une nouvelle technique relativement coûteuse représente un obstacle à son développement. Cet obstacle doit être franchi par des études coût-efficacité [3,31].

2.7 - Indications cliniques de la mesure du pHim

2.7.1 - pHim : élément pronostique

▪ Prédicativité des ulcères de stress

L'acidose cellulaire s'accompagne de lésions anatomiques débutant par les couches superficielles de la muqueuse [43]. Il existe une forte relation entre la durée, l'importance de la baisse du pHim et les lésions trouvées [34]. Cela explique que la valeur du pHim gastrique soit très prédictive de la survenue d'ulcérations gastriques et de saignements digestifs [35,39].

- Prédicativité des pneumopathies nosocomiales

La surveillance per- et postopératoire du pHim a permis de mettre en évidence une relation entre l'existence d'un pHim bas et la survenue secondaire de pneumopathies [35,36,38].

- Prédicativité de la mortalité

L'existence d'un pHim anormal à l'admission d'un patient en réanimation, et sa persistance 12 heures plus tard malgré un traitement convenable, est associée à une mortalité de 87 p.100 [24]. Ce marqueur de l'oxygénation splanchnique est le meilleur élément prédictif de mortalité, et surpasse en puissance tous les indices généraux d'oxygénation [24,86] (consommation d'oxygène, transport d'oxygène, acide lactique, pH artériel...).

2.7.2 - pHim : élément diagnostique

Lors de la chirurgie aortique, le pHim sigmoïdien renseigne sur l'ischémie intestinale et peut orienter la décision d'une éventuelle réimplantation de l'artère mésentérique inférieure [37]. Ainsi le diagnostic d'ischémie colique postopératoire peut être établi avec une sensibilité de 100 p.100 et une spécificité de 87 p.100 [113].

2.7.3 - *pHim* comme élément du suivi thérapeutique

▪ Effet d'un traitement sur le *pHim*

Lors du choc septique, il a été longtemps conseillé d'augmenter le transport d'oxygène à des niveaux élevés pour payer une éventuelle dette en oxygène [115]. Examinant les effets des deux moyens classiquement utilisés pour accroître ce transport, SILVERMAN et coll. ont démontré que la dobutamine augmentait le *pHim* alors que les transfusions globulaires ne modifiaient pas ou diminuaient le *pHim* [116]. Cet effet délétère existe surtout si les concentrés érythrocytaires ont été prélevés depuis plus de quinze jours, les globules rouges étant alors peu déformables, et ayant tendance à obstruer les microvaisseaux.

▪ *pHim* comme guide thérapeutique

La prise en charge de patients de réanimation vise tout d'abord à restaurer une oxygénation et une hémodynamique satisfaisantes. Dans ce but, la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne, les gaz du sang, le taux de lactates et le débit urinaire servent de guide à la thérapeutique. Cependant, certains patients (30 p.100 des entrées en réanimation [24]) présentent, malgré la normalisation de ces paramètres, une hypoxie tissulaire splanchnique due à l'augmentation de la demande locale d'oxygène et à l'action sélective des agents vasoconstricteurs sécrétés durant le choc. Actuellement, le *pHim* permet de diagnostiquer ces états hémodynamiques et de guider le traitement nécessaire pour obtenir un *pHim* normal. GUTIERREZ et coll. dans une récente étude multicentrique, ont tenté d'atteindre cet objectif. Malheureusement, ils n'ont pu démontrer de réel bénéfice en terme de

mortalité [52]. En revanche, leur étude confirme la valeur prédictive du pHim en terme de complication et de mortalité.

2.8 - Conclusions

Au vu de ces résultats, la mesure du pH de la muqueuse gastrique est donc un élément qui paraît primordial pour la surveillance des patients en état de choc ou après chirurgie cardiaque. Son intérêt comme index prédictif de complications est maintenant bien établi. Son intérêt comme guide thérapeutique fait l'objet de travaux. Actuellement, selon FIDDIAN-GREEN, cette mesure pourrait faire partie de la surveillance systématique des patients de réanimation [29].

VII

DOPEXAMINE

1 - INTRODUCTION

La dopexamine est une catécholamine de synthèse, introduite initialement pour le traitement à court terme des insuffisances cardiaques aiguës congestives.

Il s'agit d'un agoniste direct des récepteurs β_2 adrénergiques, produisant une vasodilatation périphérique, et des effets chronotropes et inotropes positifs sur le coeur. La dopexamine a des effets négligeables sur les récepteurs β_1 adrénergiques, mais entraîne une inhibition du recaptage de la noradrénaline au niveau de la fente synaptique. Cela explique en partie les effets inotropes et chronotropes observés avec la dopexamine.

Cette molécule est également un agoniste des récepteurs dopaminergiques (DA_1 et DA_2) entraînant une vasodilatation rénale et splanchnique.

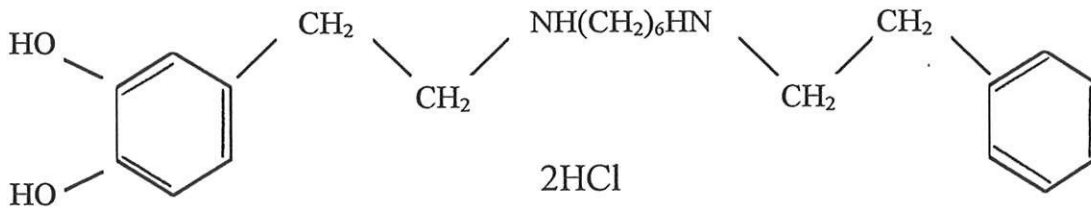
La dopexamine n'a pas d'activité sur les récepteurs α adrénergiques, et n'entraîne donc pas de vasoconstriction contrairement à la dopamine.

2 - PHARMACOLOGIE

2.1 - Biochimie

La dopexamine a été synthétisée par F. INCE et ses collègues au cours de travaux sur les propriétés de dérivés N.alkyl de la dopamine.

Sa dénomination chimique est 4-(2-[N-2-phényléthylamino] hexylaminol-éthyl)-1,2-benzenediol dihydrochlorure.



Elle est hydrosoluble et le soluté contient de l'acide ascorbique pour prévenir l'oxydation de la molécule.

La dopexamine est présentée en ampoules de 5 ml, contenant 1 p.100 d'une solution aqueuse d'hydrochlorure de dopexamine avec de l'édétate disodique 0,01 p.100 comme stabilisateur. Il est recommandé de l'utiliser sur une voie veineuse centrale.

2.2 - Métabolisme

La dopexamine est métabolisée en 2-méthoxy-1-sulfate. Plus de la moitié des métabolites sont éliminés par les urines. Il y a actuellement très peu de travaux sur l'activité des métabolites ainsi que sur leur accumulation en cas d'insuffisance rénale.

2.3 - Effets sur les récepteurs [119] (Tab. II)

Tableau II

Effets de la dopexamine, de la dopamine et de la dobutamine sur les récepteurs

	β_1	β_2	α	DA ₁	DA ₂
dopexamine	+	+++	0	++	+
dopamine	++	+	++	+++	++
dobutamine	+++	+++	++	0	0

2.3.1 - Récepteurs β_1

Ces récepteurs se situent principalement au niveau du myocarde et leur stimulation entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité et de la vitesse de conduction. La dopexamine ne possède qu'une activité très modérée sur ces récepteurs.

2.3.2 - Récepteurs β_2

On les trouve dans les muscles lisses principalement, au niveau de la paroi des vaisseaux, des bronches et de l'utérus. La stimulation de ces récepteurs entraîne un relâchement des muscles lisses.

Ils sont également présents dans le myocarde, à proximité des récepteurs β_1 et leur fonction semble être un effet modulateur sur l'effet des différentes catécholamines.

Dans les insuffisances cardiaques chroniques, un phénomène appelé « down regulation » intervient. Il s'agit d'une réduction de la densité des récepteurs β . Elle est due à une exposition chronique à des taux élevés de catécholamines observés dans les insuffisances cardiaques. Cette « down regulation » touche principalement le sous-groupe β_1 . Il est possible que la stimulation des récepteurs β_2 puisse être un mécanisme compensateur pour augmenter la contractilité cardiaque dans ces situations pathologiques.

2.3.3 - Récepteurs α

Les récepteurs α_1 et α_2 sont présents dans les fibres musculaires lisses des vaisseaux au niveau post-synaptique. Leur stimulation entraîne une vasoconstriction. Les récepteurs α_2 sont également présents au niveau présynaptique du système nerveux sympathique et prennent part à des phénomènes de rétrocontrôle négatif. Leur stimulation entraîne une diminution de la libération de noradrénaline dans la fente synaptique. Les études chez l'animal n'ont pas trouvé d'activité α avec la dopexamine [13].

2.3.4 - Récepteurs dopaminergiques

2.3.4.1 - DA_1

Ils sont présents au niveau des muscles lisses de la paroi des vaisseaux rénaux, mésentériques, coronaires et cérébraux. Leur stimulation est responsable d'une vasodilatation avec augmentation du débit sanguin et d'une augmentation de la diurèse et de la natriurèse.

Il a été montré que de la dopexamine administrée dans les artères rénales de chiens anesthésiés entraînait une vasodilatation, une baisse des

résistances et une augmentation du débit sanguin. Cet effet est diminué par l'administration préalable d'un β_2 antagoniste et, aboli si l'on rajoute un antagoniste des récepteurs DA_1 . Ceci prouve que l'amélioration du débit sanguin rénal est en grande partie due aux récepteurs DA_1 [13].

2.3.4.2 - DA_2

Ce sont des récepteurs présynaptiques ayant pour action une réduction du tonus sympathique. Ils sont présents dans des zones chemoréceptives du cerveau et leur stimulation excessive peut entraîner des nausées et des vomissements.

L'activité DA_2 de la dopexamine est quatre à six fois moins importante que celle de la dopamine.

2.4 - Autres effets

2.4.1 - *Recaptage de noradrénaline*

L'un des moyens d'inactivation de la noradrénaline est le recaptage de celle-ci par les fibres nerveuses terminales. Plusieurs études animales ont montré que la dopexamine était capable d'inhiber ce processus. Par exemple, le recaptage de la noradrénaline marquée, au niveau cérébral, est inhibé par la dopexamine dix fois plus qu'avec la dopamine.

Cette inhibition du recaptage de la noradrénaline potentialise les effets des catécholamines sur les récepteurs β , mais dans le cadre de la défaillance cardiaque chronique, où le nombre de récepteurs β est diminué, cet effet est très faible.

Ce phénomène joue un rôle mineur sur la circulation périphérique car les effets β_2 de la dopexamine prédominent.

2.4.2 - Effet arythmogène

Les catécholamines ont le pouvoir de créer des arythmies par leur action sur les récepteurs β_1 . Sur modèle animal avec ischémie myocardique, la perfusion de dopexamine entraîne moins d'arythmie que la dopamine ou la dobutamine [103].

III - PHARMACODYNAMIE

3.1 - Etude chez l'animal

Plusieurs études réalisées sur différents modèles animaux ont permis d'observer les effets pharmacologiques de la dopexamine [9,13,103]. Sur des chiens anesthésiés, il existe des modifications hémodynamiques après administration de dopexamine, qui sont doses dépendantes. La pression artérielle diminue, la fréquence cardiaque augmente, la contractilité myocardique augmente ainsi que le débit cardiaque, et les résistances vasculaires rénales diminuent [13]. Cette baisse des résistances vasculaires rénales avec augmentation du débit sanguin est semblable à celle observée avec la dopamine. En utilisant des billes radioactives, certaines modifications des débits sanguins régionaux ont été démontrées chez le chien anesthésié [9]. La dopexamine produit une vasodilatation et malgré une diminution des pressions artérielles, il persiste une augmentation des débits sanguins dans le coeur, les reins, le tractus gastro-intestinal et les muscles squelettiques. Chez le

chien conscient, des modifications cardiovasculaires analogues ont été observées. La chute de la pression artérielle systémique n'est pas marquée, mais il existe une tachycardie plus importante [13], probablement due à une action baroréflexe. Dans le cas d'infarctus expérimentaux chez le chien, la dopexamine produit une augmentation du débit cardiaque, une augmentation de la contraction myocardique, mais une diminution de la pression artérielle [103]. Enfin, sur un modèle expérimental de choc septique, la dopexamine entraîne une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires systémiques, une augmentation de la PaO₂ et une augmentation de la consommation d'oxygène. Ces phénomènes sont doses dépendants.

3.2 - Etudes cliniques chez l'homme

3.2.1 - Introduction

Les patients recevant de la dopexamine ont une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires pulmonaire et systémique et une diminution de la pression artérielle pulmonaire. L'effet de la vasodilatation systémique est compensé par l'augmentation du débit cardiaque, et par conséquent, n'entraîne pas de modifications de la pression artérielle systémique [74].

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, la dopexamine entraîne un effet favorable sur la circulation viscérale. Elle diminue les résistances vasculaires du territoire splanchnique et rénal, et permet une augmentation significative du débit sanguin [73]. Les effets apparaissent pour des doses de 1 µg.kg/min, et sont proportionnels à l'augmentation du débit cardiaque. Pour des doses plus élevées, cette augmentation n'est plus en relation avec l'augmentation du débit cardiaque. Cette atténuation est probablement en

rapport avec la chute de la pression artérielle systémique observée à dose plus élevée [74]. Actuellement, la dopexamine possède deux indications thérapeutiques :

- le traitement à court terme des poussées aiguës de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive
- le traitement des syndromes de bas débit en chirurgie cardiaque.

3.2.2 - Dopexamine et insuffisance cardiaque aiguë congestive

Chez l'insuffisant cardiaque chronique, il existe une réduction de la densité des récepteurs adrénergiques β_1 . Dans ces circonstances, la dopexamine, qui possède une activité prédominante sur les récepteurs β_2 , possède une action clinique significative. Cependant, les doses permettant d'obtenir une augmentation de l'index cardiaque et une diminution des résistances vasculaires entraînent également une augmentation de la fréquence cardiaque [73]. Malgré cela, la dopexamine ne semble pas entraîner d'augmentation majeure de la demande d'oxygène par le myocarde [22]. Par rapport à la dobutamine, cette augmentation est significativement moins importante [66]. Sur un collectif de 12 patients ayant un bas débit cardiaque par insuffisance cardiaque congestive, LEIER et coll. [73] notent une diminution significative des résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, une diminution des pressions ventriculaires droites et gauches. Ils trouvent d'autre part une augmentation des débits sanguins viscéraux et de la fonction rénale [73]. La dopexamine a également fait la preuve de son efficacité pour améliorer la fonction myocardique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde [103]. De plus, elle semblerait être plus anti-arythmogène que la dopamine ou la dobutamine dans cette situation,

probablement en raison de son activité inotropique modérée et de l'absence d'augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde.

3.2.3 - Dopexamine et chirurgie cardiaque

Le syndrome de bas débit après chirurgie cardiaque est un phénomène pouvant être lié à une altération des performances du myocarde, à un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (dysfonctionnement d'une prothèse valvulaire) ou le plus souvent, à une vasoconstriction postopératoire responsable d'une augmentation de la postcharge. Pour la prise en charge de telles situations, l'agent idéal devrait avoir une action inotrope positive, entraîner une consommation d'oxygène la plus minime possible, une vasodilatation systémique et pulmonaire dont l'intensité est compensée par l'augmentation du débit cardiaque afin de ne pas altérer la perfusion tissulaire, et enfin une augmentation sélective du débit sanguin dans les organes sensibles à l'ischémie (reins, tube digestif).

Le profil pharmacologique de la dopexamine suggère que ce médicament regroupe plusieurs de ces caractéristiques. Différents travaux ont étudié l'intérêt de la dopexamine après chirurgie cardiaque. Les effets hémodynamiques de la dopexamine après chirurgie cardiaque sont comparables dans les différentes études publiées [56,105,126]. Une perfusion de courte durée de dopexamine, après pontage coronarien chez des patients ayant une fonction du ventricule gauche non altérée en pré-opératoire, entraîne une augmentation dose dépendante de l'index cardiaque, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique, de la pression artérielle moyenne et pulmonaire moyenne, une diminution des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires [126]. Chez des patients ayant une fonction ventriculaire pré-opératoire laissant présager la nécessité d'un traitement

inotrope en postopératoire, la perfusion de dopexamine permet d'avoir les mêmes effets avec une augmentation moins importante des résistances vasculaires systémiques, et sans modification des pressions pulmonaires [61]. Dans une étude portant sur 16 patients, ayant un index cardiaque moyen de 1,8 l/min/m² après pontage coronarien, POELAERT et coll. trouvent une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'index cardiaque et de la fraction d'éjection du ventricule droit lors de la perfusion de dopexamine à un débit supérieur à 2 µg.kg/min [105]. Cette amélioration de la fraction d'éjection du ventricule droit montre la capacité de la dopexamine à traiter les défaillances du ventricule droit après chirurgie cardiaque. D'autres études portant sur une perfusion plus longue de dopexamine, après chirurgie cardiaque, ont noté des effets hémodynamiques favorables, qui se sont maintenus durant la période d'investigation (jusqu'à 48 heures) [26,45,112]. Dans une étude randomisée portant sur 16 patients [103] ayant une altération de leur fonction ventriculaire avant une intervention de chirurgie cardiaque (pontage coronarien), la perfusion de 2 µg.kg/min de dopexamine débutée avant la circulation extracorporelle et poursuivie 24 heures est associée à une augmentation de l'index cardiaque et du transport d'oxygène. La concentration de lactate, augmenté dans les deux groupes après circulation extracorporelle, diminue plus rapidement dans le groupe dopexamine.

3.2.4. - Dopexamine et circulation rénale [78]

Une étude sur volontaires sains a montré que la dopexamine (1 à 4 µg.kg/min) réduit les résistances vasculaires rénales et augmente le débit plasmatique rénal (RPF) d'une manière dose dépendante [44]. Dans une autre étude, des modifications significatives du RPF sont obtenues pour des doses allant de 2 à 4 µg.kg/min de dopexamine, alors que la dopamine (2,5 - 5 - 10 µg.kg/min) produit une augmentation trois fois supérieure. La dobutamine n'a

pas d'effet sur le RPF [95]. Ces résultats sont en concordance avec les données pharmacologiques de ces trois agents, relatives à leurs activités sur les récepteurs DA₁. Cependant, en l'absence de mesure de l'index cardiaque et des résistances systémiques, aucune conclusion sur l'activité sélective sur le rein ne peut être faite.

Des résultats discordants ont été obtenus dans deux travaux étudiant les effets vasculaires de la dopexamine alors que l'index cardiaque et les résistances vasculaires systémiques étaient mesurées d'une façon concomitante. Dans un groupe de patients hypertendus, l'administration de 3 µg.kg/min de dopexamine entraîne une augmentation du débit sanguin rénal proportionnellement supérieure à l'augmentation du débit cardiaque. De plus, il existe une diminution des résistances vasculaires rénales alors que les résistances vasculaires systémiques sont inchangées, suggérant une action sélective rénale [79]. Cependant, ces résultats ne sont pas retrouvés chez des patients présentant une insuffisance coronarienne et anesthésiés pour une intervention cardiaque [121]. Il faut garder à l'esprit que ces deux populations sont à des stades physiopathologiques différents de leur maladie. Chez des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique sévère, des perfusions prolongées de dopexamine (48 heures) ont permis d'obtenir une augmentation significative de la diurèse avec augmentation marquée de la clairance de la créatinine. De plus, cette augmentation est plus importante que celle obtenue avec de la dobutamine, à des doses entraînant une augmentation identique de l'index cardiaque [6]. Pourtant, ces résultats sont en opposition avec ceux de JAMISON [62] qui ne trouve pas d'amélioration du débit sanguin rénal lors de l'administration de dopexamine à des insuffisants cardiaques chroniques. Chez les patients présentant un risque important de développer une insuffisance rénale, la dopexamine a été étudiée et comparée à la dopamine comme agent

protecteur rénal. Après transplantation hépatique, l'administration de dopexamine (1 à 3 $\mu\text{g.kg/min}$) et de dopamine (2 $\mu\text{g.kg/min}$) a des effets similaires sur la diurèse postopératoire [49]. En revanche, l'incidence des défaillances rénales était plus importante dans le groupe recevant de la dopamine. Enfin, deux études n'ont pas montré d'effets sur la filtration glomérulaire et la diurèse chez des patients en bas débit après chirurgie cardiaque [56,71].

3.2.5. - *Dopexamine et circulation splanchnique*

Les récepteurs dopaminergiques sont classiquement divisés en deux groupes (DA_1 et DA_2). La stimulation des récepteurs DA_1 entraîne une vasodilatation régionale. Il a été montré que la dopexamine augmente le débit sanguin splanchnique chez l'insuffisant cardiaque chronique [73,74].

MAYNARD et coll. ont étudié les effets de faibles doses de dopexamine (1 $\mu\text{g.kg/min}$) et de dopamine (2,5 $\mu\text{g.kg/min}$) sur la circulation splanchnique de 17 patients hospitalisés en unité de soins intensifs [88]. Celle-ci était appréciée d'une part par la mesure du pHim par tonométrie et d'autre part, par des tests de la fonction et de la circulation hépatique.

Ces tests comportaient la mesure du taux sanguin de monoéthylglycinexylidide (MEGX), métabolite de la lidocaïne après sa dégradation hépatique et qui constitue un test très sensible de la fonction hépatique, dépendant du débit sanguin et la mesure de la clairance du vert d'indocyanine qui constitue un autre test, débit sanguin dépendant, de la fonction hépatique.

Dans cette étude, la perfusion de dopexamine a permis d'augmenter d'une manière significative le pHim et le taux de formation de MEGX, suggérant une augmentation du débit sanguin au niveau de l'estomac et du foie.

De plus, il n'y a pas eu de modifications de l'index cardiaque, des index d'oxygénation et des résistances vasculaires systémiques. Ces résultats laissent penser que cette amélioration de la circulation splanchnique est due à un effet vasodilatateur sélectif de la dopexamine à faible dose. Un même type d'étude a été réalisé sur dix patients de réanimation ayant un syndrome septique [120]. Les résultats de cette étude confirment la capacité de la dopexamine à augmenter le débit sanguin splanchnique. Au cours de la chirurgie cardiaque, où les phénomènes d'ischémie splanchniques sont fréquents, l'intérêt d'un traitement préventif de cette ischémie par la dopexamine a été étudié par SINCLAIR et coll. [117]. Leur travail consistait à étudier la perméabilité de la muqueuse gastrique, après chirurgie cardiaque, chez un groupe de patients recevant de la dopexamine (2 $\mu\text{g.kg/min}$), l'autre groupe recevant de la dopamine (2,5 $\mu\text{g.kg/min}$). Les résultats de leur étude suggèrent que la dopexamine exerce un effet protecteur sur l'intégrité de la muqueuse gastrique, pendant les circulations extracorporelles [117]. Ces résultats encourageants sont toutefois à confirmer par d'autres études. En effet, récemment, GARDEBACK et coll. [48] n'ont pas retrouvé d'amélioration du pHim chez les patients recevant de la dopexamine au cours de la chirurgie cardiaque.

VIII

ETUDE PERSONNELLE

1 - MATERIEL ET METHODE

Le protocole a été soumis au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale du Limousin. Un consentement éclairé écrit a été recueilli auprès des malades.

1.1 - Critères d'inclusion

Les patients inclus dans le protocole sont des sujets souffrant d'une maladie angineuse et devant bénéficier d'un ou de plusieurs pontages aortocoronariens.

1.2 - Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion regroupent :

- Les contre-indications à l'administration de dopexamine, soit les patients recevant un traitement par inhibiteurs de la monoamine oxydase, porteurs d'un phéochromocytome, d'un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (cardiomyopathie obstructive ou rétrécissement aortique)
- l'existence d'une fraction d'éjection pré-opératoire < 50 p.100
- la présence ou des antécédents de troubles du rythme cardiaque.

1.3 - Critères de sortie prématurée de l'étude

La survenue en cours de traitement par la dopexamine d'un trouble du rythme cardiaque (extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie par fibrillation auriculaire) ou d'une tachycardie supérieure à 140/min.

1.4 - Protocole expérimental

Les patients ont été répartis en deux groupes, par tirage au sort :

Groupe A :

Les patients bénéficiaient d'un traitement par dopexamine (Speywood, England), débuté après avoir effectué une première mesure du pH intramuqueux gastrique. La dose initiale était de 0,5 µg.kg/min, augmentée à 1,5 µg.kg/min (avec un pallier à 1 µg.kg/min) au bout de 20 minutes.

Groupe B :

Les patients du groupe B constituaient le groupe témoin. Ils ne bénéficiaient pas d'un traitement par dopexamine. Ils recevaient une perfusion de soluté glucosé à 5 p.100, avec des débits d'administration identiques à ceux du groupe A.

La surveillance du pHim gastrique s'est effectuée par une sonde de tonométrie gastrique (Tonometrics, Inc, USA), introduite après l'induction de l'anesthésie. Le ballonnet de la sonde était rempli avec 2,5 ml de soluté physiologique après que l'on se soit assuré que celui-ci ne contenait pas d'air. Un délai de trois quarts d'heure était nécessaire avant d'effectuer un prélèvement, temps nécessaire pour obtenir un équilibre entre la PCO₂ du sérum physiologique du ballonnet (PtCO₂) et la PCO₂ du contenu gastrique.

Quatre prélèvements ont été effectués pour chaque patient :

- T₁ : 45 minutes après l'introduction de la sonde de tonométrie, avant la mise en route de la circulation extracorporelle

- T₂ : après la sortie de pompe d'assistance circulatoire
- T₃ : à la sixième heure postopératoire
- T₄ : à la 24ème heure postopératoire.

Les échantillons prélevés sur le tonomètre ont été analysés avec un analyseur de gaz du sang (Ciba Corning) de la même façon que les gaz du sang effectués de façon simultanée afin de mesurer la concentration de bicarbonate artériel.

A chaque prélèvement, les paramètres hémodynamiques suivants étaient relevés :

- pression artérielle mesurée à l'aide d'un cathéter placé dans l'artère radiale

- pression artérielle pulmonaire, pression veineuse centrale, pression pulmonaire bloquée ($P\bar{w}$) mesurées à l'aide d'une sonde de Swan-Ganz

- le débit cardiaque était mesuré par thermodilution en utilisant 10 ml de sérum physiologique à une température de 10°C. Le chiffre retenu correspondait à la moyenne de trois mesures

- les résistances vasculaires systémiques, pulmonaires, l'index cardiaque ont été calculés lors de chaque relevé hémodynamique

- durant l'intervention, les températures vésicale et oesophagienne étaient surveillées

D'autre part, la saturation en oxygène et l'électrocardiogramme ont été surveillés pendant la période opératoire.

1.5 - Protocole anesthésique

Les médicaments utilisés pour l'induction étaient le fentanyl (5 µg/kg) ou le sufentanyl (0,5 µg/kg) associé à du bromure de pancuronium (0,1 µg/kg). L'adjonction d'un hypnotique à faible dose était réalisée en fonction des paramètres hémodynamiques du patient.

Des bolus de fentanyl ou de sufentanyl ont été réinjectés avant la mise en route de la CEC pour obtenir une dose totale de, respectivement, 30 µg/kg et 3 µg/kg.

En sortie de CEC, de nouvelles injections de morphiniques pouvaient être effectuées en fonction des critères hémodynamiques témoignant d'une analgésie insuffisante.

La ventilation du patient (en dehors de la période de CEC) a été assurée par un ventilateur de type Servo 900B (Siemens AB, Solna, Suède). En postopératoire, cette ventilation était assurée par un ventilateur mécanique de type César (CFPO, France). Les paramètres de ventilation étaient réglés de façon à obtenir une PaCO₂ située entre 30 et 35 mmHg et une PaO₂ entre 200 et 300 mmHg durant la période opératoire.

La circulation extracorporelle était prise en charge par un oxygénateur à membrane (Bard, USA ou Medtronic, USA). Le débit était réglé de façon à obtenir une pression artérielle moyenne entre 60 et 80 mmHg.

En cas de difficulté hémodynamique en sortie de CEC, l'administration d'inotropes s'est faite selon le protocole ci-dessous (fig. 12) :

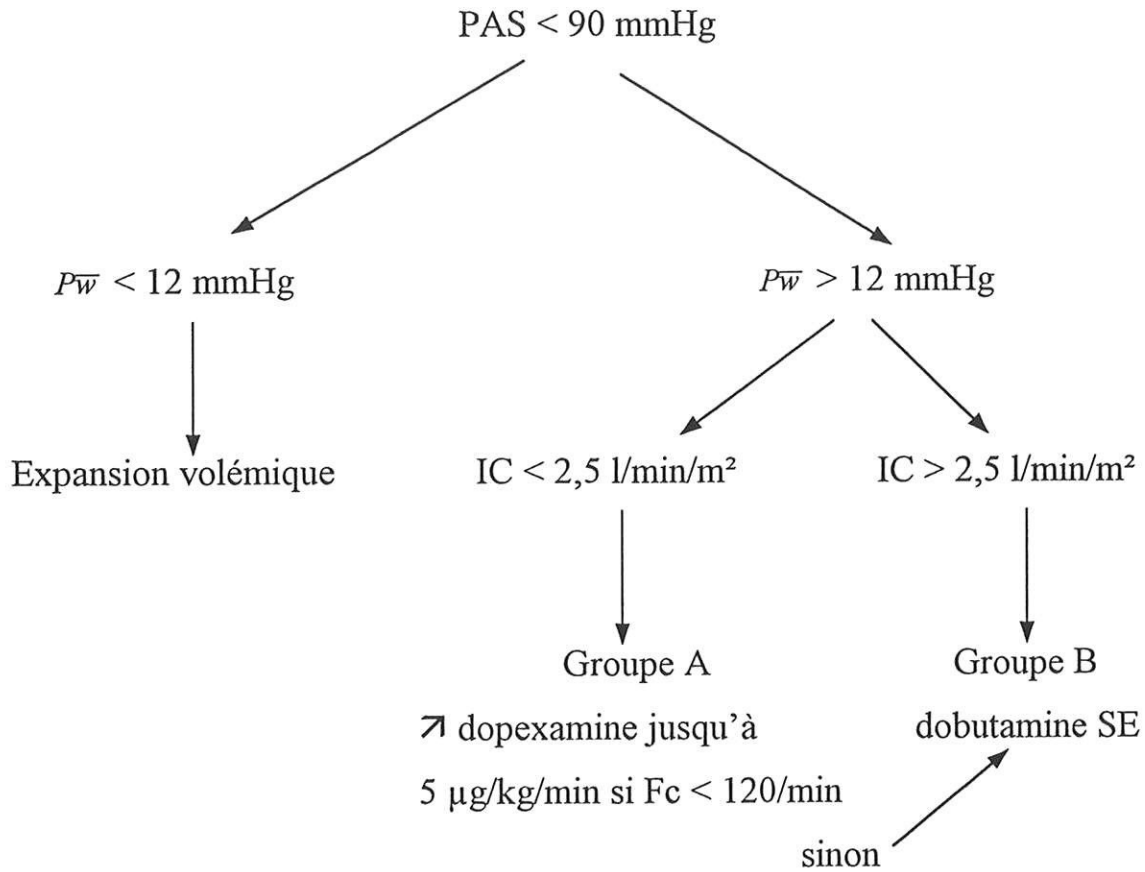


Figure 12

Arbre décisionnel utilisé en cas de difficulté en sortie de CEC

Le recueil des complications hémodynamiques et pulmonaires a été effectué pendant les 24 premières heures postopératoires. Les complications hémodynamiques étaient définies par la nécessité de recourir à des amines tonocardiaques ou vasopressives pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 60 mmHg, la survenue de troubles du rythme nécessitant

le recours à des médicaments antiarythmiques, la survenue d'un infarctus postopératoire.

L'évaluation de la fonction respiratoire était évaluée par le « lung injury score » [96] (tab. III). Un patient ayant un score supérieur à 0,1 est un patient développant une complication pulmonaire.

En cas de survenue de complications pulmonaire ou hémodynamique pendant les 24 premières heures, le patient était placé dans le groupe C. En l'absence de complication, le patient appartenait au groupe D.

Tableau III
Score de lésions pulmonaires

radiographie pulmonaire : infiltrat	absence 1 quadrant 2 quadrants 3 quadrants 4 quadrants	0 1 2 3 4	PEP (cmH ₂ O)	< 5 6-8 9-11 12-14 >15	0 1 2 3 4
Score d'hypoxémie : PaO ₂ /FiO ₂	> 300 225-299 175-224 100-174 < 100	0 1 2 3 4	compliance (si mesurée) ml/ cmH ₂ O	≥ 80 60-79 40-49 20-39 ≤ 19	6 1 2 3 4

Score final : division de la somme par le nombre de composants utilisés

Pas de lésion pulmonaire : 0

Lésions pulmonaires modérées : 0,1-2,5

Lésions pulmonaires sévères (ARDS) : > 2,5

Si le test montre une différence significative ($p < 0,05$), il existe une différence de répartition entre les deux groupes comparés. Sinon, les deux groupes sont distribués de manière identique.

Enfin, pour la comparaison des données au sein d'un même groupe, afin d'évaluer l'évolution des paramètres au cours de la période de surveillance, on utilise un test t pour séries appariées. Le test est significatif pour un $p \leq 0,05$.

3 - RESULTATS

3.1 - Comparaison des groupes A et B

3.1.1 - Données générales

Quatorze patients ont été étudiés sur une durée de trois mois (mai à juillet 1995). Un patient a été exclu de l'étude en raison de problèmes techniques liés à du matériel défectueux (ballonnet de la sonde de tonométrie percé). Sept patients ont été inclus dans le groupe A, six patients dans le groupe B.

L'âge, le nombre de pontages, la durée de CEC et de l'intervention, la fraction d'éjection du ventricule gauche pré-opératoire ainsi que sa pression télédiastolique sont comparables dans les deux groupes.

Ces données moyennes sont rapportées dans le tableau IV.

Tableau IV

Comparaison des données générales entre le groupe A et le groupe B

	Groupe A		Groupe B	
Age (ans)	66,1	(± 5,7)	68,5	(± 12,4)
Poids (kg)	65	(± 10)	81	(± 16)*
Nbre pontages	2,8	(± 1,0)	2,8	(± 1,3)
Durée CEC (min)	86	(± 28)	92,5	(± 21,6)
Durée intervention (min)	171	(± 36)	170	(± 24)
Fraction éjection (%)	66,1	(± 8,6)	68,6	(± 10,3)
P. télédiastolique (mmHg)	4,7	(± 7,2)	7,3	(± 5,8)

* p = 0,051

Le poids des patients du groupe B est supérieur à celui du groupe A. La différence est à la limite de la significativité (p = 0,051).

3.1.2 - Evolution des paramètres hémodynamiques

3.1.2.1 - Fréquence cardiaque

Dans le groupe dopexamine, la fréquence cardiaque augmente significativement en sortie de circulation extracorporelle par rapport à la valeur d'induction (p = 0,009). Cette augmentation se poursuit à la sixième heure postopératoire et à la 24ème heure (fig. 13).

pression artérielle moyenne par rapport aux chiffres de l'induction ($p = 0,03$ dans le groupe A et $p = 0,02$ dans le groupe B). Durant la période postopératoire, la pression artérielle moyenne augmente progressivement pour retrouver des valeurs de PAM comparables à celles relevées à l'induction de l'anesthésie (fig. 14).

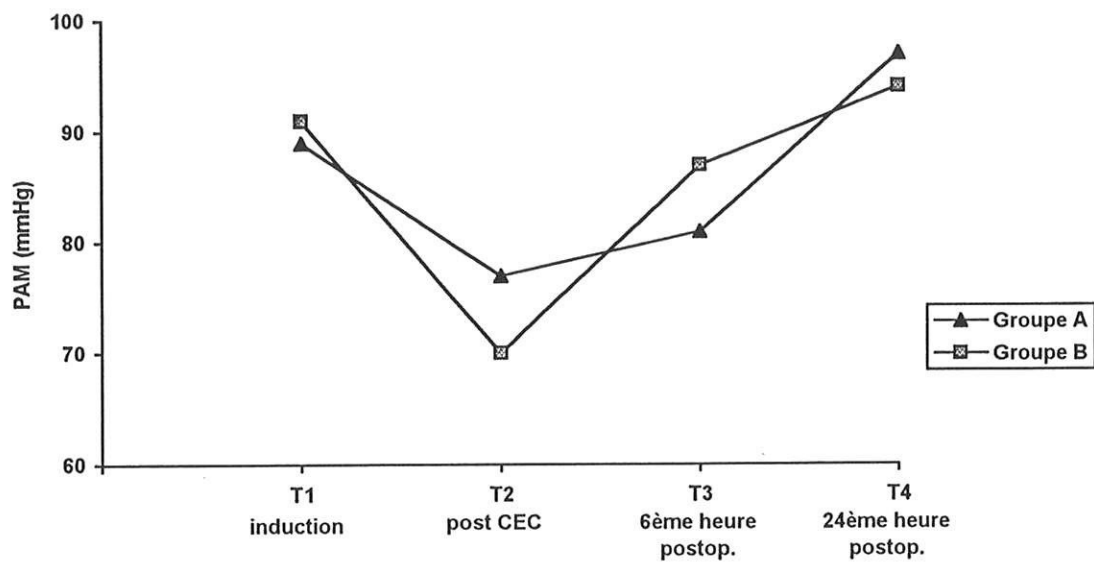


Figure 14

Evolution de la pression artérielle moyenne

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes. De même, les variations observées dans les deux groupes sont comparables.

3.1.2.3 - Pression artérielle pulmonaire, pression pulmonaire bloquée

Les pressions pulmonaires lors de l'induction sont supérieures dans le groupe B ($19,5 \pm 5,6$) par rapport au groupe A ($14 \pm 3,8$). Cette différence est à la limite de la significativité ($p = 0,06$). Par la suite, les pressions pulmonaires restent stables pendant la période postopératoire (fig. 15).

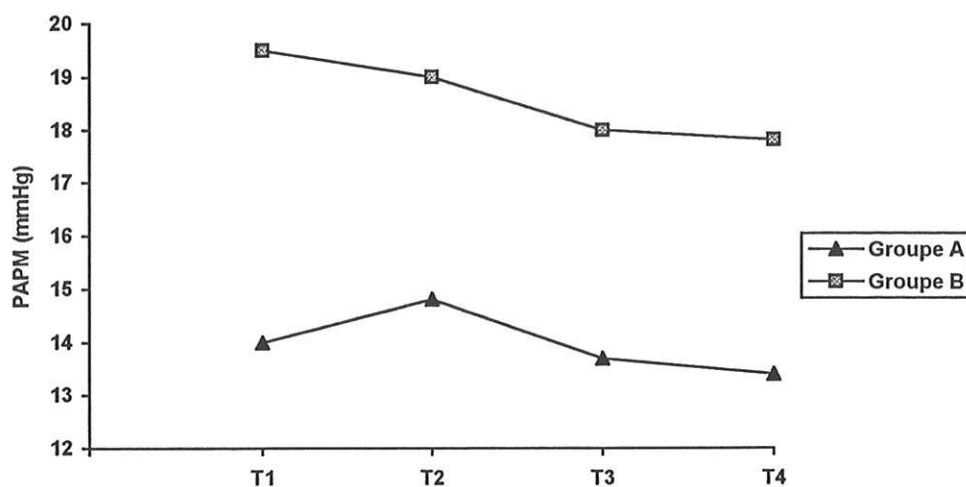


Figure 15

Evolution de la pression artérielle pulmonaire

Les pressions pulmonaires du groupe A restent inférieures à celles du groupe B, sans que la différence soit significative.

Les pressions pulmonaires bloquées sont également inférieures dans le groupe traité par la dopexamine. Cette différence est significative pour les pressions pulmonaires bloquées mesurées en sortie de CEC et à la sixième heure postopératoire (tableau V).

Tableau V
 Comparaison des pressions pulmonaires bloquées

Pression pulmonaire bloquée (mmHg)	$P\bar{w}_1$	$P\bar{w}_2$	$P\bar{w}_3$	$P\bar{w}_4$
Groupe A	6,57 ± 3,20	6,28 ± 4,99 *	5 ± 3,16*	5,1 ± 2,73
Groupe B	7,66 ± 5,04	11,26 ± 4,83	9,33 ± 4,22	6 ± 2,96

* p = 0,05

Les variations des pressions pulmonaires bloquées montrent une différence entre les deux groupes. En effet, on constate qu'il existe une augmentation de la pression pulmonaire bloquée en sortie de CEC dans le groupe B, alors que celle-ci reste stable dans le groupe traité par dopexamine (fig. 16).

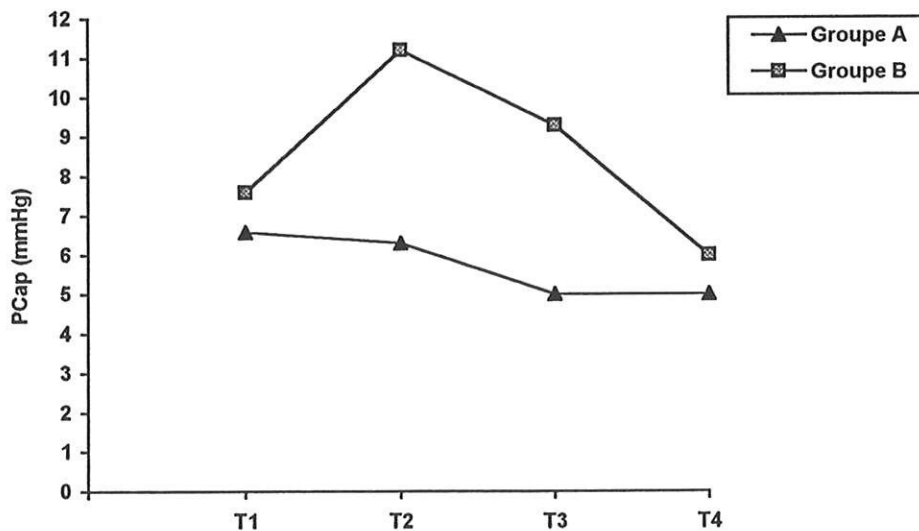


Figure 16

Evolution des pressions pulmonaires bloquées

Les pressions pulmonaires bloquées sont significativement supérieures dans le groupe B, en sortie de CEC ($p = 0,05$) et à la sixième heure postopératoire ($p = 0,05$).

*3.1.2.4 - Résistances vasculaires systémiques
(RVS) et pulmonaires (RVP)*

▪ **Résistances vasculaires systémiques**

Les valeurs de RVS, recueillies lors des quatre relevés hémodynamiques réalisés pour chaque patient, ne montrent pas de différences significatives entre le groupe A et B (tableau VI).

Tableau VI
Comparaison des résistances vasculaires systémiques

	RVS ₁	RVS ₂	RVS ₃	RVS ₄
Groupe A	2457 (\pm 807)	1719 (\pm 729)	1836 (\pm 824)	2045 (\pm 730)
Groupe B	2793 (\pm 867)	1578 (\pm 538)	1701 (\pm 597)	1534 (\pm 185)

RVS : dyn.s.cm⁻⁵/m²

En sortie de CEC, on note une diminution des RVS dans les deux groupes. Cette diminution est significative dans le groupe B ($p = 0,01$), mais pas dans le groupe A (fig. 17).

A la 6ème heure postopératoire, les résistances remontent dans les deux groupes sans que ces variations soient significatives.

Enfin, à la 24ème heure, les RVS sont significativement inférieures à celles de l'induction, dans les deux groupes. On remarque de plus que les RVS du groupe B sont inférieures à celles du groupe A.

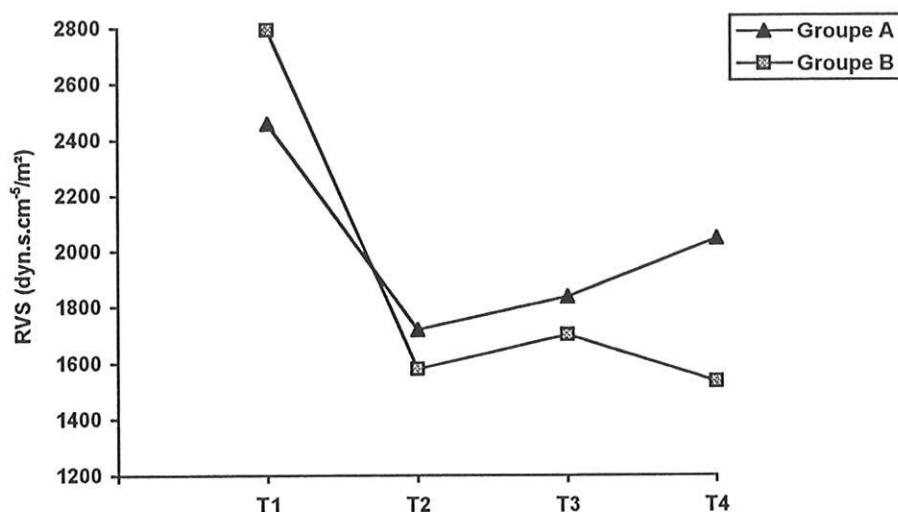


Figure 17
Evolution des RVS

Les résistances vasculaires systémiques ont des valeurs normales, comprises entre 1400 et 2000 dyn.s.cm⁻⁵/m². Chez les patients de cette étude, on constate qu'il existe une vasoconstriction à l'induction qui disparaît lors des relevés suivants avec des valeurs se maintenant dans les limites de la normale.

▪ Résistances vasculaires pulmonaires

Les RVP sont dans l'ensemble inférieures dans le groupe A, sans qu'il existe de différence significative (tab. VII).

Tableau VII
 Comparaison des résistances vasculaires pulmonaires

	RVP ₁	RVP ₂	RVP ₃	RVP ₄
Groupe A	183 (±156)	174 (±78)	194 (±140)	197 (±170)
Groupe B	326 (±127)	226 (±128)	240 (±113)	206 (±108)

L'évolution se fait d'une manière similaire dans les deux groupes (fig. 18). On note une diminution des RVP en sortie de CEC, avec remontée à la sixième heure.

A la 24ème heure, on retrouve les mêmes variations qu'avec les RVS (chute dans le groupe B et stabilisation dans le groupe A). Ces différences ne sont pas significatives.

Par rapport aux valeurs normales de RVP (100 à 240 dyn.cm⁻⁵/m²), seule la valeur d'induction du groupe B est en dehors des limites. Il existe en effet une élévation des RVP (326 ± 127).

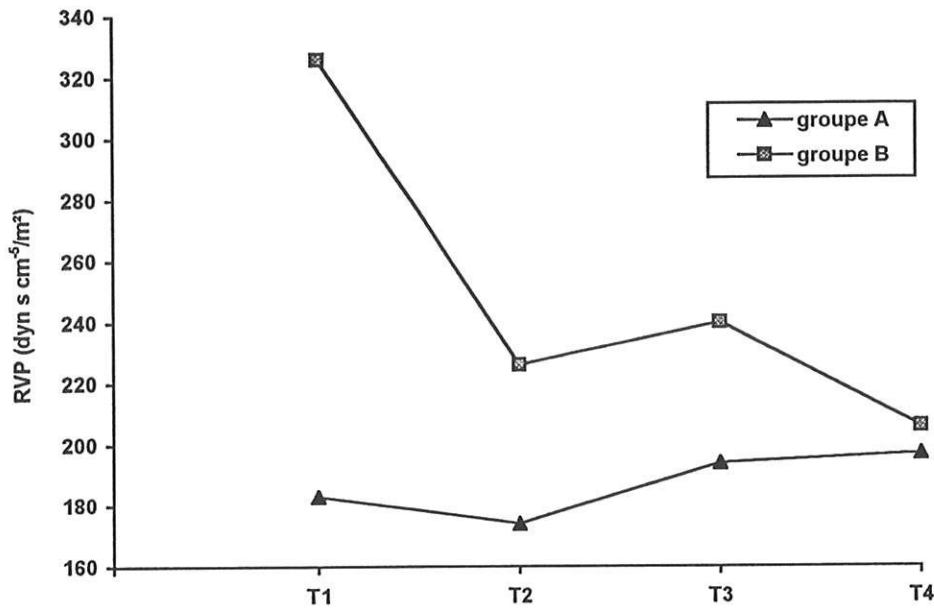


Figure 18
Evolution des RVP

3.1.2.5 - Index cardiaque

A aucun moment, on ne trouve de différence significative entre la valeur de l'index cardiaque du groupe A et B (tab. VIII). En sortie de CEC, l'index cardiaque augmente dans les deux groupes ($p > 0,05$) (fig. 19). A la sixième heure postopératoire, l'augmentation de l'index cardiaque se poursuit avec une agumentation significative par rapport à la valeur de sortie de CEC dans le groupe A ($p = 0,02$). En revanche, dans le groupe B, il existe une diminution de l'index cardiaque. Il existe une différence significative entre les variations de l'IC₂ et l'IC₃ dans le groupe A et B ($p = 0,05$) (tab. IX).

Tableau VIII
 Comparaison des index cardiaques

	IC ₁	IC ₂	IC ₃	IC ₄
Groupe A	2,95 ± 1,10	3,24 ± 1,00	4,17 ± 1,70	3,57 ± 1,20
Groupe B	2,63 ± 1,00	3,49 ± 0,90	3,38 ± 0,70	4,00 ± 0,90

Tableau IX
 Variation de l'index cardiaque entre T₂ et T₃

	IC ₃ - IC ₂	
Groupe A	+ 0,9 ± 1,0	p = 0,05
Groupe B	- 1,1 ± 0,8	

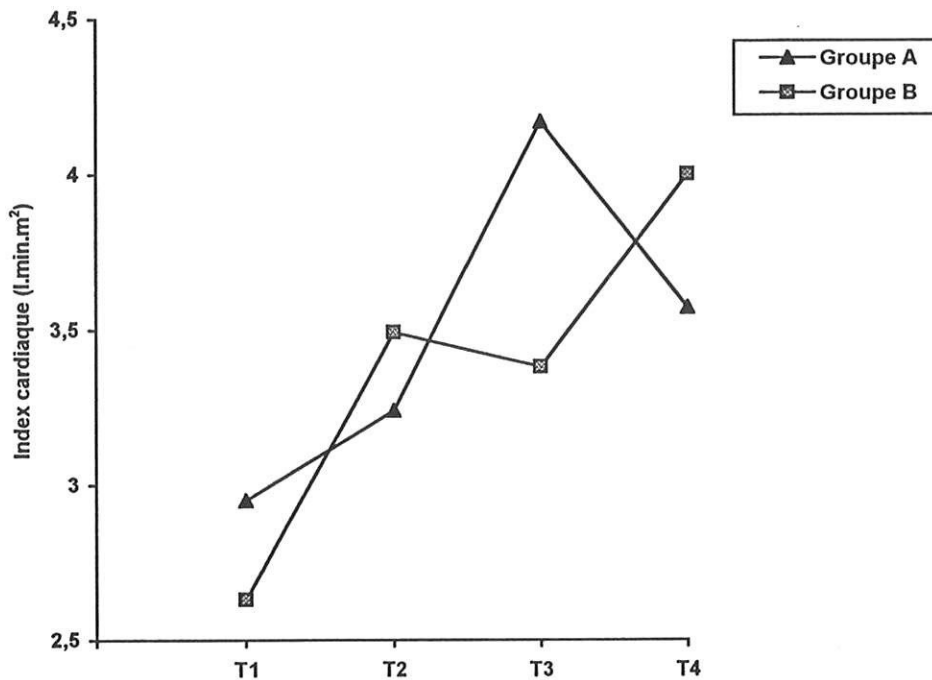


Figure 19
Evolution de l'index cardiaque

3.1.3 - Evolution du pHim

Le pH d'un liquide est une valeur logarithmique ($pH = \lg \frac{1}{[H^+]}$).

L'analyse statistique de ces valeurs, le calcul de moyenne et la comparaison de ces moyennes ne sont par conséquent pas valides. Pour contourner ce biais, l'analyse statistique s'est faite sur les concentrations en ions H^+ . Les valeurs correspondantes du pHim figurent également dans cet exposé afin de rendre les résultats plus illustratifs.

Dans les deux groupes, les concentrations d'ions H^+ à l'induction sont comparables (tab. X).

En sortie de CEC, on note une augmentation significative de la concentration en ions H^+ dans le groupe B ($p = 0,002$). Dans le groupe A, il

existe une légère augmentation, non significative ($p > 0,05$) (fig. 20). La concentration en ions H^+ du groupe B en sortie de CEC est significativement supérieure à celle du groupe A (tab. X). Ces variations de concentration d'ions H^+ se répercutent sur les valeurs (tab. XI) et l'évolution du pHim (fig. 21).

Les mesures réalisées en postopératoire sont stables. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Tableau X
Comparaison des $[H^+]$ (nmol/l)

	$[H^+]_1$	$[H^+]_2$	$[H^+]_3$	$[H^+]_4$
Groupe A	$31,6 \pm 4,3$	$35,2 \pm 6,9$	$39,2 \pm 3,9$	$37,5 \pm 4,6$
Groupe B	$31,3 \pm 4,2$	$40,8 \pm 2,1$	$39,2 \pm 7,2$	$42,9 \pm 8,3$
	$p = 0,05$			

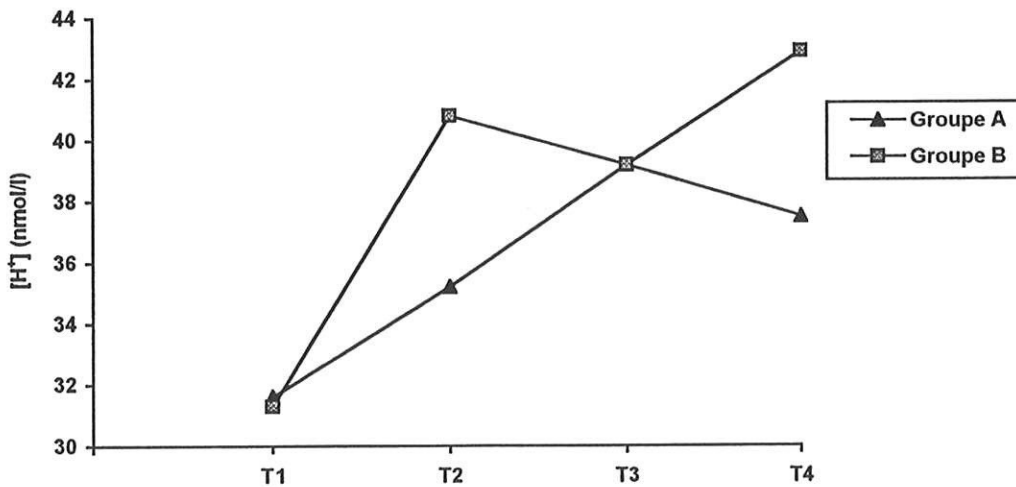


Figure 20
Evolution de $[H^+]$

La principale constatation concerne donc le pHim en sortie de CEC, qui est supérieur dans le groupe de patients traités par dopexamine (concentration en ions H^+ significativement inférieure dans le groupe A).

Tableau XI
Comparaison des pHim

	pHim ₁	pHim ₂	pHim ₃	pHim ₄
Groupe A	7,50	7,46	7,40	7,42
Groupe B	7,50	7,38	7,41	7,38

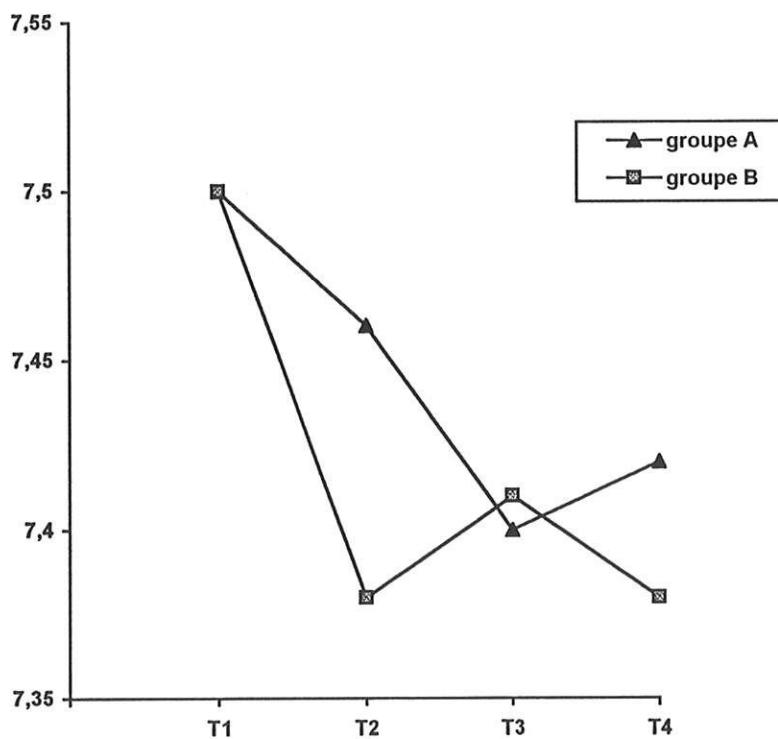


Figure 21
Evolution du pHim

De plus, les variations de $[H^+]$ entre l'induction de l'anesthésie et la sortie de CEC sont significativement supérieures dans le groupe B (tab. XII).

Tableau XII
Comparaison des variations des $[H^+]$

	$[H^+]_{2-1}$	$[H^+]_{3-2}$	$[H^+]_{3-1}$
Groupe A	$3,6 \pm 5,3$	$4,0 \pm 6,2$	$7,7 \pm 3,5$
Groupe B	$9,5 \pm 3,8$	$- 1,6 \pm 7,2$	$7,9 \pm 5,4$
	$p = 0,04$		

3.1.4 - Variation de l'acide lactique

Les dosages d'acide lactique n'ont pas permis de mettre en évidence une différence entre les deux groupes (tab. XIII). L'évolution du taux d'acide lactique montre une ascension importante en sortie de CEC (groupe A : $p = 0,02$; groupe B : $p = 0,015$). Durant la période postopératoire, ce taux diminue progressivement pour revenir à des chiffres comparables à ceux de l'induction (fig. 22).

Tableau XIII
 Comparaison de l'acide lactique (mmol/l)

	Ac. lact ₁	Ac. lact ₂	Ac. lact ₃	Ac. lact ₄
Groupe A	1,6 ± 0,4	3,05 ± 1,02	2,25 ± 0,5	1,83 ± 0,5
Groupe B	1,5 ± 0,3	3,05 ± 1,02	1,96 ± 0,5	1,48 ± 0,35

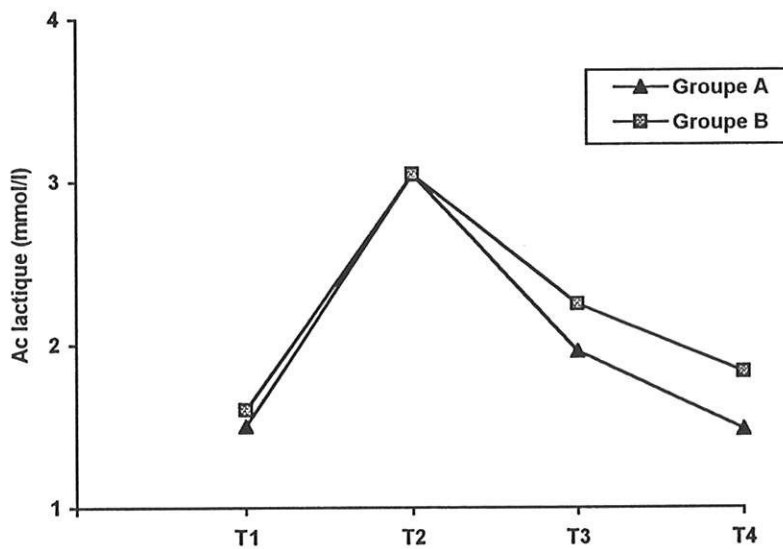


Figure 22
 Evolution de l'acide lactique

3.2 - Comparaison des groupes C et D

Trois patients sur les 13 (23 p.100) ont développé des complications per- ou postopératoires mettant en jeu leur pronostic vital. Un appartenait au

groupe A et deux au groupe B. La petite taille des échantillons ne permet pas de mettre en évidence une différence significative.

Ces complications sont d'ordre hémodynamique chez deux de ces patients, nécessitant le recours à des médicaments inotropes positifs et vasoconstricteurs (adrénaline et noradrénaline).

Ces trois patients ont eu des complications respiratoires avec une impossibilité de sevrage de la ventilation artificielle à la 24ème heure. Chez ces trois patients, le « lung injury score » était compris entre 1 et 2.

3.2.1 - Données générales (tab. XIV)

Certains paramètres sont significativement différents entre le groupe C et le groupe D.

Le poids des patients du groupe C est plus élevé ($p = 0,046$).

Les paramètres d'exploration hémodynamique montrent paradoxalement des meilleurs chiffres dans le groupe développant des complications. Ainsi, la fraction d'éjection est plus élevée dans le groupe C que dans le groupe D ($p = 0,03$). De plus, la pression télédiastolique du ventricule gauche est plus faible ($p = 0,027$).

Enfin, la durée d'intervention ne semble pas, au vu des résultats de cette étude, intervenir en tant que facteur de risque de complications puisque les patients du groupe C ont eu en moyenne des interventions plus courtes. En revanche, le temps de circulation extracorporelle n'est pas différent dans les deux groupes.

Tableau XIV
 Comparaison des données générales

	Groupe C (n = 3)	Groupe D (n = 10)	
Age (ans)	66 (\pm 7,9)	67,6 \pm 14	
Poids (kg)	88 \pm 19,6	68,8 \pm 10,9	p = 0,046
Nbre pontages	3,33 \pm 1,15	2,7 \pm 1,16	
Durée CEC (min)	88 \pm 7,6	89,2 \pm 28	
Durée intervention (min)	140 \pm 17	180 \pm 27	p = 0,039
Fr. éjection	74 \pm 3	65,3 \pm 9,4	p = 0,03
Pression télédiastolique	1,33 \pm 1,5	7,3 \pm 6,8	p = 0,027

3.2.2 - Evolution des paramètres hémodynamiques (fig. 23, 24)

Les différents relevés hémodynamiques effectués au cours des 24 heures de surveillance montrent peu de différences entre le groupe C et le groupe D. La seule différence significative concerne la fréquence cardiaque (tab. XV) en sortie de CEC.

La fréquence cardiaque est significativement plus élevée dans le groupe C lors de la sortie de circulation extracorporelle (p = 0,04).

Tableau XV
 Comparaison de la fréquence cardiaque

	FC ₁	FC ₂	FC ₃	FC ₄
Groupe C	60	103*	98	104
Groupe D	56	75	90	95

* p < 0,05

L'évolution de l'index cardiaque est identique dans les deux groupes (fig. 24).

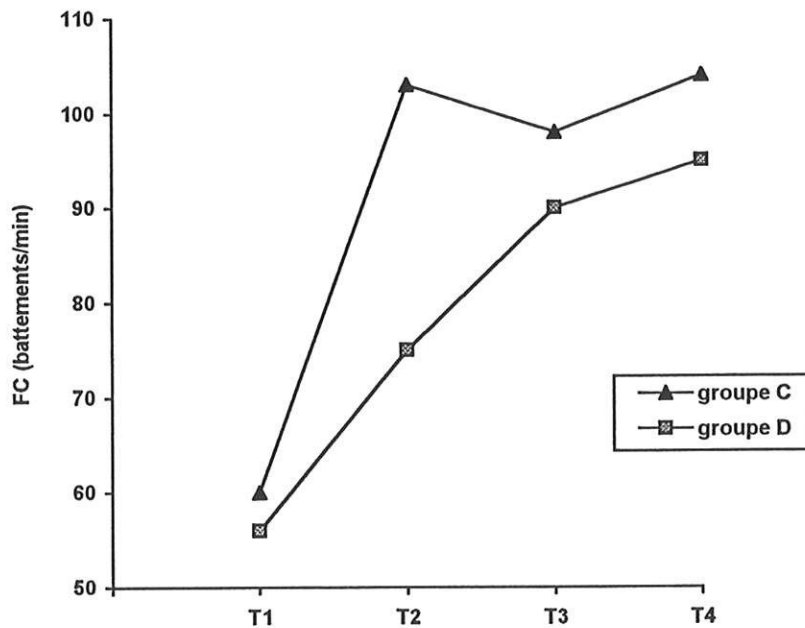


Figure 23
 Evolution de la fréquence cardiaque

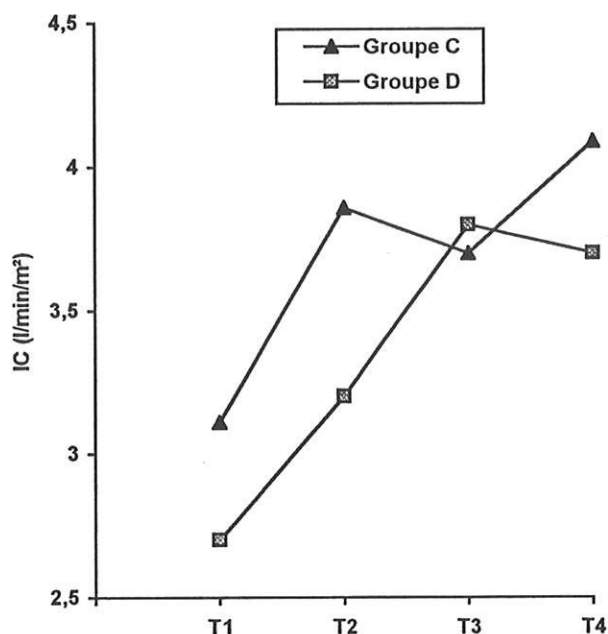


Figure 24

Evolution de l'index cardiaque

3.2.3 - Evolution du pHim

Pour l'analyse statistique, les calculs ont été faits à partir des concentrations en ions H^+ .

En sortie de CEC, celles-ci augmentent significativement dans les deux groupes (tab. XVI). Cette augmentation est plus importante dans le groupe C. Dans la période postopératoire, toutes les concentrations d'ions H^+ sont significativement plus élevées dans le groupe C (tab. XVI). De plus, cette concentration est stable dans le groupe D, alors qu'elle continue à augmenter dans le groupe C (fig. 25).

Tableau XVI

Comparaison des concentrations en ions $[H^+]$ (nmol/l)

	$[H^+]_1$	$[H^+]_2$	$[H^+]_3$	$[H^+]_4$
Groupe C	$33,2 \pm 4,2$	$42,2 \pm 0,5$	$46,0 \pm 3,2$	$48,2 \pm 8,0$
Groupe D	$30,9 \pm 4,1$	$36,5 \pm 6,1$	$37,2 \pm 4,2$	$37,6 \pm 4,4$
	$p > 0,05$	$p = 0,01$	$p = 0,007$	$p = 0,01$

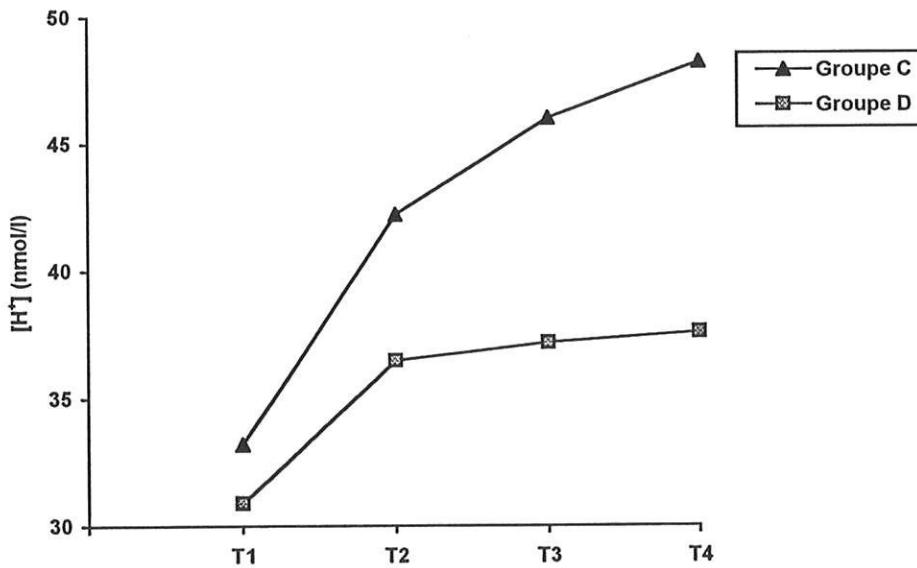


Figure 25

Evolution de $[H^+]$

Ces variations observées sur les concentrations en ions $[H^+]$ se répercutent sur les valeurs du pHim (tab. XVII) et sur son évolution (fig. 26).

Tableau XVII
 Comparaison des pHim

	pHim ₁	pHim ₂	pHim ₃	pHim ₄
Groupe C	7,48	7,37	7,33	7,32
Groupe D	7,51	7,44	7,43	7,43

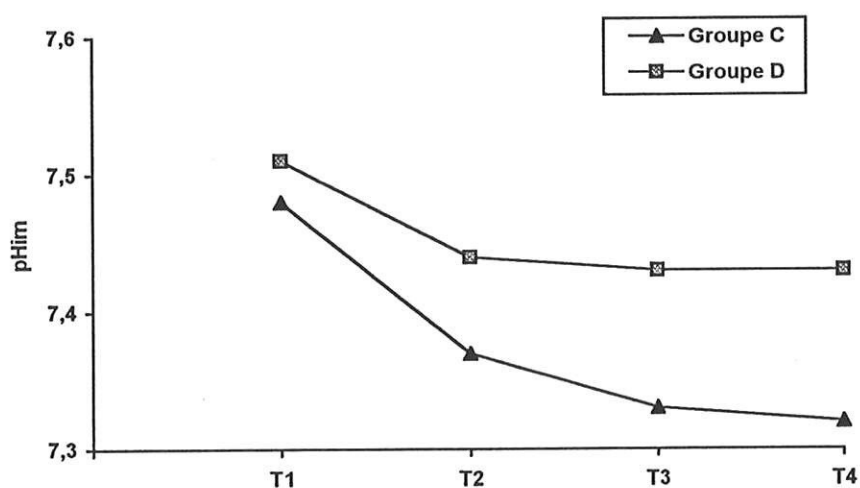


Figure 26
 Evolution du pHim

En résumé, il apparaît que les patients développant des complications postopératoires présentent un pHim plus bas et ceci dès la sortie de CEC. En sortie de CEC, la valeur de 7,37 est très proche de celle communément admise pour établir l'existence d'une ischémie splanchnique (7,36).

En terme de prédictivité de complications, la valeur de la mesure du pHim en sortie de CEC semble particulièrement intéressante.

Ainsi, lorsque le pHim du patient est supérieur à 7,38 en sortie de CEC (pHim₂), le patient ne développe pas de complication postopératoire. Lorsque celui-ci est inférieur à 7,38, 43 p.100 des patients développent des complications et 57 p.100 n'en développent pas. Etant donné la taille des échantillons, cette différence n'est pas significative ($p = 0,1$) (tab. XVIII).

Tableau XVIII
Nombre de complications en fonction du pHim₂

	Complications	Pas de complication
pHim ₂ ≤ 7,38	3	4
pHim ₂ > 7,38	0	6

En revanche, lorsque le pHim₂ est inférieur à 7,38, le risque de voir survenir une ischémie splanchnique (pHim < 7,36) est significativement plus important ($p = 0,04$) (tab. XIX).

Aucun patient ne développe d'ischémie splanchnique si le pHim₂ est supérieur à 7,38.

Tableau XIX

Risque de survenue d'une ischémie splanchnique en fonction du pHim₂

	pHim ₃ < 7,36	pHim ₃ ≥ 7,36
pHim ₂ ≤ 7,38	4	3
pHim ₂ > 7,38	0	6

Enfin, l'analyse du pHim₃ (6ème heure postopératoire) permet de montrer une relation significative entre l'existence d'une valeur inférieure à 7,36 et l'existence ou la survenue de complications. Parmi les patients ayant un pHim₃ < 7,36, 75 p.100 d'entre eux développent ou développeront des complications (p = 0,01) (tab. XX).

Tableau XX

Nombre de complications en fonction du pHim₃

	Complications	Pas de complication	
pHim ₃ ≤ 7,36	3	1	p = 0,01
pHim ₃ ≥ 7,36	0	9	

Pour terminer cette analyse, cinq patients ont développé à un moment un épisode d'ischémie splanchnique (pHim < 7,36) soit 39,2 p.100 des patients. En fonction des groupes, il y en a 50 p.100 qui développent une ischémie splanchnique dans le groupe B et 28 p.100 dans le groupe A (tab. XXI).

Tableau XXI
 Risque de survenue d'une ischémie splanchnique
 dans le groupe A et le groupe B

	pHim < 7,36	pHim ≥ 7,36	
Groupe A	2	5	28 %
Groupe B	3	3	50 %

3.2.4 - Variations de l'acide lactique

Il n'existe pas de différence significative des concentrations d'acide lactique entre les groupes C et D (tab. XXII). L'évolution des chiffres se fait dans le même sens et les variations sont identiques dans les deux groupes (fig. 27).

Tableau XXII
 Comparaison des concentrations d'acide lactique (mmol/l)
 (valeurs normales : 1,4 à 1,7 mmol/l)

	Ac. lact. ₁	Ac. lact. ₂	Ac. lact. ₃	Ac. lact. ₄
groupe C	1,33 ± 0,2	2,43 ± 0,46	2,4 ± 0,1	1,43 ± 0,05
groupe D	1,62 ± 0,3	3,24 ± 1,15	2,04 ± 0,58	1,73 ± 0,54

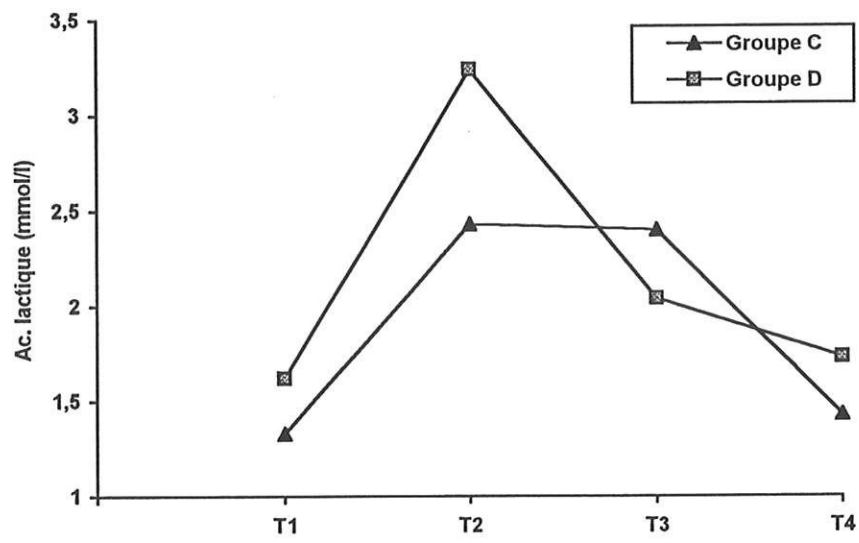


Figure 27
Evolution de l'acide lactique

IX

DISCUSSION

1 - EFFETS HEMODYNAMIQUES DE LA DOPEXAMINE

Au cours de ce travail, la dopexamine a été utilisée à des doses de 1,5 µg.kg/min. Aucun effet secondaire, en particulier des nausées, n'a été noté chez les patients traités. De plus, aucun trouble du rythme n'a été observé.

Le choix de faibles doses de dopexamine était principalement justifié par les résultats du travail de VAN DER STARRE [126]. Dans cette étude, la dopexamine était utilisée à des doses variant de 1 à 10 µg.kg/min dans la phase postopératoire de patients opérés pour pontage coronarien.

A des doses inférieures à 2 µg.kg/min, on constate une augmentation du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une diminution des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires.

A des doses supérieures à 2 µg.kg/min, apparaissent des effets secondaires (tachycardie, hypertension).

Le but de ce travail n'étant pas d'utiliser la dopexamine comme traitement à visée hémodynamique mais plutôt d'évaluer son action sur le pHim gastrique, le choix s'est donc porté sur de faibles posologies. MAYNARD et coll. [88] ont montré l'intérêt de faibles doses de dopexamine (1 µg.kg/min) administrées en postopératoire, pour améliorer le pHim.

Les résultats de l'analyse des données hémodynamiques recueillies chez chaque patient au cours de cette étude n'ont pas mis en évidence de modifications hémodynamiques majeures dans le groupe dopexamine, par rapport au groupe placebo.

En sortie de CEC, la dopexamine n'a pas permis d'obtenir une augmentation de l'index cardiaque supérieure à celle observée dans le groupe

placebo. En revanche, à la sixième heure postopératoire, l'index cardiaque est significativement supérieur, ce qui est en accord avec de nombreux travaux qui concluaient à l'intérêt de la dopexamine après chirurgie coronarienne, pour augmenter la performance cardiaque [26,45,104, 121, 125,126].

Cet effet semble cependant s'estomper avec le temps puisqu'à la 24ème heure, l'index cardiaque du groupe dopexamine est inférieur à celui du groupe placebo. PHELAN et coll. [104] avaient observé les mêmes résultats en utilisant 2 µg.kg/min de dopexamine au cours de la chirurgie cardiaque. Ceci suggère qu'il pourrait exister un épuisement des effets, hypothèse qui va à l'encontre des résultats d'études sur les effets à long terme de la dopexamine [45,46]. Cependant, dans ces travaux, les doses utilisées étaient plus importantes (4 µg.kg/min) et ne concernaient pas le même type de malades (insuffisants cardiaques chroniques).

La fréquence cardiaque s'est trouvée augmentée sous l'effet de la dopexamine. Etant donné la faible taille des échantillons, cette différence demeure statistiquement non significative ($p = 0,1$). Ces données sont en concordance avec les données pharmacologiques [119] et cliniques [44,121, 125,126] de la dopexamine.

Les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires ne sont pas significativement différentes dans les deux groupes. On observe une diminution importante des RVS en sortie de CEC, due au réchauffement du patient. En postopératoire, celles-ci remontent progressivement. Ces résultats vont à l'encontre d'autres études [103,120,121,125,126] qui observent une baisse des résistances, plus importante dans un groupe de malades traités par dopexamine, même pour des doses inférieures à 2 µg/kg/min. Pourtant, les résultats du travail actuel montrent une baisse des RVS en sortie de CEC plus importante

dans le groupe B. Ceci explique en partie la chute de pression artérielle moyenne plus importante dans le groupe B. Ces différences entre les deux groupes sont étonnantes et vont à l'encontre des données pharmacologiques de la dopexamine [119].

Cependant, la plupart des études ont utilisé la dopexamine à partir de la période postopératoire, phase où le patient se retrouve en situation hémodynamiquement plus stable qu'en sortie de pompe et où les variations de température sont plus modérées. Dans l'étude actuelle, la mesure des résistances vasculaires systémiques en sortie de CEC est fortement perturbée par les importantes variations de température survenant à cet instant [63]. L'importante vasodilatation périphérique survenant lors du réchauffement masque probablement la différence qui pourrait exister entre les deux groupes.

Les effets de la dopexamine sur la circulation pulmonaire ont été modérés. Les RVP sont restées stables durant la période de surveillance. Contrairement au groupe B, il n'y a pas eu de diminution significative des RVP en sortie de pompe. On peut cependant remarquer que les patients du groupe B avaient des valeurs à l'induction plus élevées que dans le groupe A et que la diminution observée en sortie de pompe permet de ramener ce chiffre à une valeur normale.

Durant la période postopératoire, les RVP du groupe A demeurent inférieures à celles du groupe B, avec une pression artérielle pulmonaire et pulmonaire bloquée inférieure, laissant supposer un effet bénéfique de la dopexamine sur la circulation pulmonaire.

Au total, l'administration de dopexamine chez les patients de cette étude a été parfaitement bien tolérée. Elle a permis d'obtenir une amélioration des performances myocardiques à la sixième heure, moment où le patient opéré

du coeur est le plus vulnérable en raison des besoins en oxygène accrus (phase de réveil). Cependant ce bénéfice n'a pas été retrouvé à la 24ème heure. Aucune variation majeure sur les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires n'a été notée.

2 - ANALYSE DU pHim

Dans ce travail, l'utilisation de sonde de tonométrie et l'analyse du pHim avaient deux objectifs : évaluer l'intérêt de l'utilisation de la tonométrie gastrique au cours de la chirurgie cardiaque, afin de dépister le plus précocément possible la survenue de complications durant la période postopératoire ; évaluer l'intérêt éventuel de l'administration de dopexamine à faible dose, durant l'intervention, afin de préserver la circulation splanchnique pendant les CEC.

2.1 - Intérêt de l'utilisation d'un tonomètre en chirurgie cardiaque

Dans ce travail, il est confirmé qu'une baisse du pH intramuqueux gastrique est corrélée avec une augmentation du risque de complication chez les patients opérés du coeur. D'autre part, on constate que les phénomènes d'ischémie splanchnique sont fréquents au cours et au décours de la chirurgie cardiaque (39 p.100).

En sortie de circulation extracorporelle, les patients développant des complications postopératoires avaient un pHim significativement inférieur à celui des autres patients. Cependant, la valeur du pHim mesurée en sortie de CEC (7,37) chez ces patients ne reflétait pas systématiquement une ischémie splanchnique (pHim < 7,36). Dans une autre étude portant sur 85 patients de

chirurgie cardiaque, FIDDIAN-GREEN et BAKER [36] mettaient en évidence la valeur prédictive positive en terme de complications, d'un pHim peropératoire inférieur à 7,36. Les résultats du travail présenté ne sont pas aussi probants, dans la mesure où le chiffre significatif de 7,36 n'a pas été atteint. Cependant, l'existence d'un pHim inférieur à 7,38 doit alerter le clinicien dans la mesure où les patients qui développeront une ischémie splanchnique à la sixième heure postopératoire font partie de ce groupe.

La valeur du pHim à la sixième heure semble plus intéressante. En effet, 75 p.100 des patients ayant une acidose intramuqueuse gastrique à la sixième heure développent ou développeront des complications. GYS et coll. [53] avaient montré l'importance de cette mesure en postopératoire. La mortalité à court terme était dans leur travail, corrélée à l'existence d'un pHim inférieur à 7,36 en postopératoire. Chez un groupe de 80 patients de réanimation, cette relation entre pHim bas et taux de mortalité élevé, a été mise en évidence par DOGLIO [24]. Enfin, l'étude multicentrique de GUTTIEREZ et coll. [51] confirme la valeur prédictive du pHim en terme de complication et propose d'utiliser ce paramètre comme guide thérapeutique.

L'évolution du pHim au cours de la surveillance des patients semble un paramètre également important. En effet, les patients développant des complications sont des patients dont le pH intramuqueux continue de décroître durant la période de surveillance (fig. 22). Les patients présentant une baisse du pHim en sortie de circulation extracorporelle qui se corrige à la sixième heure, ne développent pas de complication. Ces résultats sont en accord avec ceux de DOGLIO et coll. [23], qui insistent sur l'importance de l'évolution des valeurs du pHim durant la période postopératoire.

Les autres paramètres de surveillance peropératoire chez les malades de cette étude ont été mis en défaut pour dépister la survenue de complications postopératoires. La sensibilité de la mesure du pHim, par rapport aux autres paramètres de surveillance, est déjà établie [35,81,86]. Ainsi, ni l'index cardiaque, ni les pressions systémiques, pulmonaires, ni l'acide lactique plasmatique ne sont différents en sortie de CEC entre les groupes de malades développant des complications et ceux n'en développant pas.

Ceci est en accord avec l'hypothèse de MEAKINS et MARSHALL [89], suggérant que l'ischémie splanchnique est le moteur du syndrome de défaillance multiviscérale et que les premières anomalies en cas de « choc compensé » s'observent au niveau de la circulation splanchnique.

Enfin, l'analyse des données préopératoires met en évidence un poids plus élevé dans le groupe de patients développant des complications. Ce facteur intervient comme facteur de risque habituel pour toute chirurgie. De plus, la surcharge pondérale est souvent associée à des troubles ventilatoires, à type de syndrome restrictif ou mixte, pouvant être à l'origine de difficultés de sevrage postopératoire.

Dans cette étude, la mesure du pHim par sonde de tonométrie apparaît être le seul élément capable de prédire la survenue éventuelle de complications postopératoires chez les patients opérés pour pontage coronarien. Elle permet notamment de dépister des perturbations au niveau de la circulation splanchnique alors que les autres paramètres de surveillance sont normaux. Son utilisation à titre systématique, comme le prône FIDDIAN-GREEN [29], semble intéressante afin d'optimiser le traitement de ces malades.

2.2 - Intérêt de la dopexamine sur la circulation splanchnique

A l'heure actuelle, il existe très peu de travaux ayant utilisé la dopexamine en peropératoire.

Les résultats de cette étude montrent que la dopexamine a eu un effet bénéfique sur la circulation splanchnique pendant l'intervention avec un pHim en sortie de CEC significativement supérieur dans le groupe de patients recevant de la dopexamine. Les autres paramètres de surveillance ne montrent que peu de différences entre les deux groupes, en particulier sur les paramètres de surveillance hémodynamique. Les phénomènes d'ischémie splanchnique, plus fréquents dans le groupe placebo, (50 p.100 versus 28 p.100), n'est donc pas à mettre sur le compte d'une hypoperfusion systémique ou d'un bas débit cardiaque qui se seraient manifestés sur les paramètres de surveillance hémodynamique.

D'autre part, l'absence de modification des paramètres hémodynamiques sous dopexamine, malgré l'amélioration du pHim, sont en accord avec les résultats de SMITHIES et coll. [120], qui ne trouvent pas de corrélation entre les modifications du pHim et les modifications hémodynamiques. L'amélioration de la circulation splanchnique semble donc être un phénomène indépendant des effets systémiques.

Des travaux chez l'animal ont déjà permis de montrer le rôle bénéfique de la dopexamine sur la circulation splanchnique.

Chez l'homme, MAYNARD et coll. [83,88] trouvent une amélioration du pHim chez des malades en choc septique, mis sous perfusion de dopexamine. De plus, l'amélioration de la circulation splanchnique est confirmée par la mesure de la clairance du vert d'indocyanine. SMITHIES et coll. [120] trouvent cette amélioration du pHim sous dopexamine, toujours sur des malades en état septique.

En chirurgie cardiaque, l'effet de la dopexamine sur le pHim, durant la phase postopératoire, apporte les mêmes bénéfices. Elle permet un respect de la circulation splanchnique [117] par rapport à un groupe placebo où le pHim chute.

Son administration en peropératoire permet, à des doses de 2 µg.kg/min, une amélioration du transport d'oxygène, associée à une chute plus rapide de l'acide lactique, toujours élevée en sortie de CEC [104]. Ceci n'a pas été retrouvé au cours de cette étude. Il n'existe en effet pas de différence de la concentration de l'acide lactique entre les deux groupes.

L'étude du pHim au cours de la chirurgie cardiaque a fait l'objet de deux études.

VUSARO et coll. [125] n'ont pas trouvé d'amélioration du pHim chez des malades opérés du coeur et placés sous perfusion de dopexamine. Ces auteurs remettent en cause la fiabilité de l'évaluation de la circulation splanchnique par la mesure du pHim. Ils suggèrent notamment qu'une hétérogénéité de distribution du débit sanguin splanchnique pourrait fausser les valeurs.

SINCLAIR et coll. [117], dans une étude récente, montrent en revanche que l'administration de dopexamine au cours de la chirurgie cardiaque protège la circulation splanchnique.

Les résultats du travail présenté semblent confirmer les résultats de SINCLAIR. Le pHim est en effet plus élevé dans le groupe A. Seulement 28 p.100 des patients du groupe A ont fait un épisode d'ischémie splanchnique contre 50 p.100 dans le groupe B. Ce dernier chiffre correspond à celui observé par FIDDIAN-GREEN sur un collectif de 85 patients [35].

En terme de complication, aucune différence significative entre le groupe placebo et le groupe dopexamine n'a pu être mise en évidence étant donné la faible taille des effectifs.

La dopexamine administrée à faible dose a donc permis de diminuer le risque de survenue d'épisodes d'ischémie splanchnique chez des patients opérés de pontage aortocoronarien. Cette administration ne s'est accompagnée d'aucune modification hémodynamique majeure par rapport au groupe placebo, confirmant l'action spécifique de la dopexamine sur la circulation splanchnique [119]. Son utilisation à titre prophylactique semble donc intéressante dans le cadre de la chirurgie cardiaque.

3 - CONCLUSIONS

Cette étude confirme l'existence d'importantes perturbations de la circulation splanchnique au cours d'une intervention de chirurgie cardiaque. Durant la période opératoire et la période postopératoire, 50 p.100 des patients du groupe B ont développé un épisode d'ischémie splanchnique (39 p.100 sur l'effectif global).

La survenue d'un tel épisode durant l'intervention et sa persistance en postopératoire est corrélée avec la survenue de complications. La mesure du pH intramuqueux gastrique par sonde de tonométrie semble, par conséquent, importante pour la surveillance des patients de chirurgie cardiaque. Elle permet la détection des ischémies splanchniques et la surveillance d'un traitement visant à améliorer la circulation de ce territoire.

L'apport de faibles doses de dopexamine pendant l'intervention semble améliorer la circulation splanchnique. En effet, la survenue d'épisodes d'ischémie splanchnique est moins fréquente dans le groupe traité.

Cependant, l'effectif de cette étude est faible, et ces résultats demandent confirmation avec un groupe de patients plus important.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANTONSSON J.B., BOYLE C.C., KRUITHOFF K.L. et coll.
Validity of tonometric measurement of gut intramucosal pH during endotoxemia and mesenteric occlusions in pigs.
Am. J. Physiol. 1990, 259 : G519-G523

2. ANDERSEN L.W., LANDOW L., BAEK L., JANSEN E., BAKER S.
Association between gastric intramucosal pH and splanchnic antibody to endotoxine and tumor necrosis factor concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass.
Crit. Care Med., 1993, 21 : 210-217

3. AYTHEN M.G., WEBB A.R.
Intraoperative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost.
Intens. Care Med. 1994, 20 : 99-104

4. BAILEY R.W., BULKLEY G.B., HAMILTON S.R., MORRIS J.B., SMITH G.W.
Pathogenesis of nonocclusive ischemic colitis.
Ann.Surg. 1986, 203 : 590-599

5. BAILEY R.W., VICKERS S.M., PORTER J.M. et coll.
The development of multiple organ system failure in swine following splanchnic ischemia in response to cardiogenic shock.
Gastroenterology 1989, 96 : A23

6. BAUMANN G., FELIX S.B., FILCEK S.A.L.
Usefulness of dopexamine hydrochloride versus dobutamine in chronic congestive heart failure and the effects on hemodynamics and urine output.
Am. J. Cardiol. 1990, 65 : 748-754

7. BENJAMIN E., POLOKOFF E., OROPELLO J.M. et coll.
Sodium bicarbonate administration effects the diagnostic accuracy of gastrointestinal tonometry in acute mesenteric ischemia.
Crit. Care Med. 1992, 20 : 1181-1183

8. BERGOVSK E.H.
Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers : effect of breathing enriched O₂ mixtures.
J. Clin. Invest. 1964, 43 : 192-200

9. BIRO G.P., DOUGLAS J.R., WILBERT K.J., TAICHMAN G.C.
Changes in regional blood flow distribution induced by infusions of dopexamine hydrochloride or dobutamine in anesthetised dogs.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 (suppl. 5) : 30C-36C

10. BLAUTH C., KOHNER E.M., ARNOLD J., TAYLOR K.M.
Retinal micro-embolism during cardiopulmonary bypass demonstrated by fluorescein angiography.
Lancet 1986, ii : 837-839

11. BOYD O., MACKAY C.J., LAMB G.
Comparison of clinical information gained from routine blood gas analysis and from gastric tonometry for intramural pH.
Lancet 1993, 341 : 142-146

12. BRIGHAM K.L., MEYRICK B.
Endotoxine and lung injury.
Am. Rev. Resp. Dis. 1986, 133 : 913-927

13. BROWN R.A., FARMER J.B., HALLA J.C., HUMPHRIES R.G., O'CONNOR S.E., SMITH G.W.
The effect of dopexamine on the cardiovascular system of the dog.
Br. J. Pharmacol. 1985, 85 : 609-619

14. BULKLEY G.B., OSHIMA A., BAILEY R.W.
Pathophysiology of hepatic ischemia in cardiogenic shock.
Am. J. Surg. 1986, 151 : 87-97

15. BULKLEY G.B., OSHIMA A., BAILEY R.W., HORN S.D.
Control of gastric vascular resistance in cardiogenic shock.
Surgery 1985, 98 : 213-223

16. CARTER E.A., TOMPKINS R.G., SCHIFFRIN E., BURKE J.F.
Cutaneous thermal injury alters macromolecular permeability of rat small intestine.
Surgery 1990, 107 : 335-341

17. CRISSINGER K.D., GRANGER D.N.
Techniques for measuring blood flow in the splanchnic circulation
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 41-47

18. CUNNINGHAM S.A., COUSAR J.D., JAFFIN J.H., HARMON J.W.
Extraluminal and intraluminal PCO₂ levels in the ischemic intestines of
rats.
Curr. Surg. 1987, 44 : 943-944

19. DAHN M.S., LANGE P., LOBDELL K.J. et al.
Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and
injured patients.
Surgery 1987, 101 : 69

20. DAHN M.S., LANGE P., WILSON R.F., JACOBS L.A.,
MITCHELL R.A.
Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in
clinical sepsis.
Surgery 1990, 107 : 295-301

21. DAWSON A.M., TRENCHARD D., GUZ A.
Small bowel tonometry : assessment of small gut mucosal oxygen
tension in dog and man.
Nature 1965, 206 : 933-944

22. DE MARCO T., KWASMAN M., LAU D., CHATTERJEE K.
Dopexamine hydrochloride in chronic congestive heart failure with improved cardiac performance without increased metabolic cost.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 (suppl. 5) : 57C-62C

23. DOGLIO G.R.
Selective digestive tract decontamination : its relationship with splanchnic perfusion (gastric intramucosal pH).
Clin. Intens. Care 1993, 4 : 62-66

24. DOGLIO G.R., PUSAJO J.F., EGURROLA M.A. et al.
Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients.
Crit. Care Med. 1991, 19 : 1037-1040

25. DOWNING S.W., EDMUNDS L.H.
Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass.
Ann. Thorac. Surg. 1992, 54 / 1236-1243

26. DU GRES B., FLAMENS C., GRUNER M.C.
The use of dopexamine hydrochloride in patients with low cardiac output after cardiac surgery.
J. Cardiothorac. Anesth. 1989, 3 (suppl. 1) : 16

27. FAYMONVILLE M.E., DEBY-DUPONT G., LARBUISSON R.,
DEBY C., BODSON L., LIMET R., LAMY M.
Prostaglandin E₂, prostacyclin and thromboxane changes during non
pulsatile cardiopulmonary bypass in humans.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1986, 91 : 858-866

28. FIDDIAN-GREEN R.G.
Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill.
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1988, 70 : 128-134

29. FIDDIAN-GREEN R.G.
Should measurements of tissue pH and PO₂ be included in the routine
monitoring of intensive care unit patients ?
Crit. Care Med. 1991, 19 : 141-143

30. FIDDIAN-GREEN R.G.
Tonometry : theory and applications.
Intens. Care World 1992, 9 : 60-65

31. FIDDIAN-GREEN R.G.
Tonometry : part 2 ; Clinical use and cost implications.
Intens. Care World 1992, 9 : 130-135

32. FIDDIAN-GREEN R.G.
Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure.
Crit. Care Med. 1993, 21 : S103-S107

33. FIDDIAN-GREEN R.G.
Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance.
Br. J. Anesth. 1995, 74 : 791-796

34. FIDDIAN-GREEN R.G.,
Studies in splanchnic ischemia and multiple organe failure.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 349-363

35. FIDDIAN-GREEN R.G., BAKER S.
Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac
operations : comparison with other monitoring.
Crit. Care Med. 1987, 15 : 153-156

36. FIDDIAN-GREEN R.G., BAKER S.
Nosocomial pneumonia in the critically ill : products of aspiration or
translocation.
Crit. Care Med. 1991, 19 : 763-769

37. FIDDIAN-GREEN R.G., AMELIN P.M., HERRMANN J.B.,
AROUS E., CUTLER B.S., SCHIDLER M., WHEELER H.B.,
BAKER S.
Prediction of the development of sigmoid ischemia on the day of aortic
operations.
Arch. Surg. 1985, 121 : 654-660

38. FIDDIAN-GREEN R.G., GANTZ N.M.
Transient episodes of sigmoid ischemia and their relation to infection from intestinal organisms after abdominal aortic operations.
Crit. Care Med. 1987, 15 : 835-839

39. FIDDIAN-GREEN R.G., Mc COUGH E., PITTENGER G.,
ROTHMAN E.
Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration.
Gastroenterology 1983, 85 : 613-620

40. FIDDIAN-GREEN R.G., HAGLUND U., GUTIERREZ G.,
SHOEMAKER W.C.
Goals for the resuscitation of shock.
Crit. Care Med. 1993, 21 : S25-S31

41. FIDDIAN-GREEN R.G., PITTENGER G., WHITEHOUSE W.M.
Back diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa.
J. Surg. Res. 1982, 33 : 39-48

42. FINK M.P., ANTONSSON J.B., WANG H., ROTHSCHILD H.R.
Increased intestinal permeability in endotoxic pigs.
Arch. Surg. 1991, 126 : 211-218

43. FINK M., FIDDIAN-GREEN R.G.
Care of the gut in the critically ill.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 377-386
44. FOULD R.A.
Clinical development of dopexamine hydrochloride (Dopacard) and an
overview of its hemodynamic effects.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 (suppl. 5) : 41C-45C
45. FRIEDEL N., MATHEIS G., KUPPE H., HETZER R., BITTNER H.
Long term effects of dopexamine hydrochloride in low cardiac output
states following cardiac surgery.
J. Cardiothorac. Anesth. 1990, 4 (suppl. 3) : 80
46. FRIEDEL N. WENZEL R., MATHEIS G., KUPPE H., BITTNER H.,
FILCEK S., HETZER R.
Haemodynamic effects of different doses of dopexamine hydrochloride in
low cardiac output states following cardiac surgery.
Eur. Heart J. 1992, 13 : 1271-1276
47. FUJITA Y., SAKAI T., OHSUMI A., TAKAORI M.
Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and
hepatic function in the beagle.
Anesth. Analg. 1989, 69 : 152-157

48. GARDEDACK M., SETTERGREN G., OHQUIST G., TIREN G.
Effect of dopexamine on calculated low gastric intramucosal pH following valve replacement.
Acta Anesthesiol. Scand. 1995, 39 : 599-604

49. GRAY P.A., BODENHAM A.R., PARK G.R.
A comparison of dopexamine and dopamine to prevent renal impairment in patients undergoing orthopic liver transplantation.
Anesthesia 1991, 46 : 638-641

50. GRUM L.M., FIDDIAN-GREEN R.G., PITTENGER G.L.,
GRANT B.J., ROTHMAN E.D., DANTZKER D.R.
Adequacy of tissues oxygenation in intact dog intestine.
J. Appl. Physiol. 1984, 56 : 1065-1069

51. GUTTIEREZ G., BISMAR H., DANTZKER D.R., SILVA N.
Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients.
Crit. Care Med. 1992, 20 : 451-457

52. GUTTIEREZ G., PALIZAS F., DOGLIO G. et al.
Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients.
Lancet 1992, 339 : 195-199

53. GYS T., HUBENS A., NEELS H., LAUWERS L.F., PETERS R.
Prognostic value of gastric intramucosal pH in surgical intensive care patients.
Crit. Care Med. 1988, 16 : 1222-1224
54. HAGLUND U.H.
Myocardial depressant factor.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 229-236
55. HAGLUND U.H., LUNDGREN O.
Cardiovascular effects of blood borne material released from the cat small intestine during simulated shock conditions.
Acta Physiol. Scand. 1973, 89 : 558-570
56. HAKIM M., FOULDS R., LATIMER R.D., ENGLISH T.A.H.
Dopexamine hydrochloride, a β_2 adrenergic and dopaminergic agonist :
haemodynamic effect following cardiac surgery.
Eur. Heart J. 1988, 9 : 853-858
57. HAMPTON W.W., TOWNSEND M.C., SCHIRMER W.J.,
HAYBRON D.M., FRY D.E.
Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass.
Arch. Surg. 1989, 124 : 458-459

58. HARTMANN M., MONTGOMERY A., JONSSON K.,
HAGLUND U.H.
Tissues oxygenation in hemorrhagic shock measured as transcutaneous oxygen tension, subcutaneous oxygen tension, and gastrointestinal intramucosal pH in pigs.
Crit. Care Med. 1991, 19 : 205-210
59. HEARD S.O., HELSMOORTEL C.M., KENT J.C., SHAHNARIAN A.
FINK M.P.
Gastric tonometry in healthy volunteers : effect of ranitidine on calculated intramucosal pH.
Crit. Care Med. 1991, 19 : 271-274
60. HIGGINS D., MYTHEN M.G., WEBB A.R.
Low intramucosal pH in associated with failure to acidify the gastric lumen in response to pentagastrine.
Intens. Care Med. 1994, 20 : 105-108
61. HUNTER D.N., GRAY H., MOUDALIARY
The effects of dopexamine hydrochloride on cardiopulmonary haemodynamics following cardiac surgery.
Int. J. Cardiol. 1989, 23 : 365-371

62. JAMISON M., WIDERHORN J., WEBER L., CAMPESE V.,
VASQUEZ J., HOVANESSIAN L., RAHIMTOOLA S.H.,
ELKAYAM U.
Central and renal hemodynamic effects of a new agonist at peripheral
dopamine and beta 2 adrenoreceptors (dopexamine) in patients with
heart failure.
Am. Heart J. 1989, 117 : 607-614
63. JOACHIMSON P.O., NYSTRÖM S.O., TYDEN H.
Postoperative ventilatory and circulatory effects of heating after
aortocoronary bypass surgery.
Acta Anesth. Scand. 1987, 31 : 532-549
64. KIVISAARI J., NIINIKOSKI J.
Use of silastic tube and capillary sampling technic in the measurement of
tissues PO₂ and PCO₂.
Am. J. Surg. 1973, 125 : 623-627
65. KOIKE K., MOORE E., MOORE F., READ R., CARL V.,
BANERJEE A.
Gut ischemia/reperfusion produces lung injury independent of endotoxin.
Crit. Care Med. 1994, 22 : 1438-1444
66. KOOLEN J.J., VAN WEZEL H.B., VISSER C.A.
Myocardial oxygen consumption of dopexamine hydrochloride in
comparison with dobutamine.
Clin. Intens. Care. 1991, 2 : 35-36

67. KUMON K., TANAKA K., HIRATA T.
Organ failures due to low cardiac output syndrome following open heart surgery.
Jpn Circ. J., 1986, 50 : 329-335
68. KUTTLA K., NIINIKOSKI J., HAGLUND H.
Visceral and peripheral tissue perfusion after cardiac surgery.
Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 1991, 25 : 57-62
69. LANDOW L., ANDERSEN L.W.
Splanchnic ischemia and its role in multiple organ failure.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1994, 38 : 626-639
70. LANDOW L., PHILLIPS D.A., HEARD S.O., PREVOST D.,
VANDERSALM T.J., FINK M.P.
Gastric tonometry and venous oxymetry in cardiac surgery patients.
Crit. Care Med. 1991, 19 : 1226-1233
71. LAUWERS J.B., LUITEN T.H., LUITEN C.G. et al.
Renal effects of dopamine, dobutamine and dopexamine hydrochloride
after cardiac and vascular surgery.
Anesthesiology 1990, 4 (suppl. 3) : 82
72. LEDINGHAM I.M., RAMSAY G.
Endotoxins.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 205-212

73. LEIER C.V.
Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 : 86E-93E
74. LEIER C.V., BINKLEY P.F., CARPENTER J., RANDOLPH P.H., UNVERFERTH D.V.
Cardiovascular pharmacology of dopexamine in low output congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 : 94-99
75. LEVINE F.H., PHILBIN D.M., KONO K. et al.
Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow.
Ann. Thorac. Surg. 1981, 32 : 63
76. LILLEHEI R.C.
The intestinal factor in irreversible hemorrhagic shock.
Surgery 1957, 57 : 1043-1054
77. LUNG N.
How hyperoxemia may lead to ischemia in multiple organs and possibly to organ failure.
In : Manabe H., Zweifach B.W., Messmer K. (eds), Microcirculation in circulatory disorders. Tokyo, Japan, Springer-Verlag, 1988, pp 71-77

78. MAGRINI F., FOULDS R., ROBERTS N., MACCHI G.,
MONDADORI C., ZANCHETTI A.
Human renovascular effects of Dopexamine hydrochlorid : a novel
agonist of peripheral dopamine and beta2 adrenoreceptors.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987, 32 : 1-4
79. MAGRINI F., FOULDS R., ROBERT N., MACCHI G.,
MONDADORI C., ZANCHETTI A.
Renal hemodynamic effect of dopexamine hydrochloride.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 : 53C-56C
80. MAINOUS M.R., DEITCH E.A.
Bacterial translocation and its potential role in the pathogenesis of multiple
organ failure.
J. Intens. Care Med. 1992, 7 : 101-108
81. MARIK P.E.
Gastric intramucosal pH : a better predictor of multiorgan dysfunction
syndrome and death than oxygen derived variables in patient with sepsis.
Chest 1993, 104 : 225-229
82. MARSHALL J.C., CHRISTOU N.V., MEAKINS J.L.
The gastrointestinal tract. The « undrained abscess » of multiple organ
failure.
Ann. Surg. 1993, 218 : 111-119

83. MAYNARD N.
Splanchnic ischemia in the critically ill.
Crit. Care Int. 1994, 9 : 12-15
84. MAYNARD N., ATKINSON S., MASON R., SMITHIES M.,
BIHARI D.
Influence of intravenous ranitidine on gastric intramucosal pH in critically
ill patients.
Crit. Care Med. 1994, 22 : A79
85. MAYNARD N., ATKINSON S., PIERRE D.R.
Routine blood-gas analysis and gastric tonometry for intramural pH.
Lancet 1993, 341 : 691-692
86. MAYNARD N., BIHARI D.J., BEALE R., SMITHIES M.,
BALDOCK G., MASON R., Mc COLL I.
Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients
with acute circulatory failure.
JAMA 1993, 270 : 1203-1210
87. MAYNARD N., BIHARI D.J., MASON R., BALDOCK G.,
Mc COLL I.
Comparison between gastric intramucosal pH and pulmonary artery
oxygen transport measurements on the intensive care unit.
Br. J. Surg. 1992, 79 : A441

88. MAYNARD N., SMITHIES M.N., MASON B., BIHARI D.J.
Dopexamine and gastric intramucosal pH in critically ill patients.
Intens. Care Med. 1992, 20 (suppl. 2) : 572
89. MEAKINS J.L., MARSHALL J.C.
The gut as the motor of multiple systems organ failure.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 339-348
90. MEIER HEILMANN H., HANNEMANN L., WEYAND D., HEISS-
DUNLOP W., HUND A., REINHART K.
Is gastric mucosal pHi-monitoring better for the assessment of tissue
oxygenation than whole body O₂ supply and O₂ consumption monitoring.
Intens. Care Med. 1992, 18 (suppl. 2) : F53
91. MILLER C.L., SZABO G., WU J.Y.
Immunologic consequences.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 237-248
92. MILLIKEN J., NAHOR A., FINE J.
A study of the factors involved in the development of peripheral
vascular collapse following release of the occluded superior mesenteric
artery.
Br. J. Surg. 1965, 52 : 699-704

93. MONTGOMERY A., HARTMENT M., JONSSON K., HAGLUND U.
Intramucosal pH measurement with tonometers for detecting
gastrointestinal ischemia in porcine hemorrhagic shock.
Circ. Shock 1989, 29 : 319-327
94. MOTSCH J., BACH A., BÖHRER H., SCHMIDT H., SCHÖNAU T.,
MARTIN E.
Gastric tonometry : effect of sucralfate on calculated intramural pH.
Acta Anesthesiol. Scand. 1995, 39 : 666-670
95. MOUSDALE S., CLYBURN P.A., MACKIE A.M.
Comparison of the effects of dopamine, dobutamine and dopexamine
upon renal blood flow : a study in normal healthy volunteers.
Br. J. Clin. Pharmacol. 1988, 25 : 555-560
96. MURRAY J.F., MATTHAY M.A., LUCE J.M., FLICK M.R.
An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome.
Am. Rev. Resp. Dis. 1988, 138 : 720-723
97. MYTHEN M.G., WEBB A.R.
Intra operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased
postoperative complications and cost.
Intens. Care Med. 1994, 20 : 99-104
98. MYTHEN M.G., WEBB A.R.
The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-
operative organ dysfunction.
Intens. Care Med. 1994, 20 : 203-209

99. NELSON D., KING C., DODD S., SCHUMAKER P., Mc CAIN S.
Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog.
Am. J. Physiol. 1987, 63 : 387-393
100. NELSON D., SAMSEL R.W., WOOD L.D., SCHUMAKER P.T.
Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake
during endotoxemia.
Am. J. Physiol. 1988, 64 : 2410-2419
101. PAPA M., HALPERIN Z., RUBINSTEIN E., ORENSTEIN A.,
GAFIN S., ADAR R.
The effect of ischemia of the dog's colon transmural migration of
bacteria and endotoxin.
J. Surg. Res. 1983, 35 : 264-269
102. PARDY B.D., DUDLEY H.A.F.
Posttraumatic pulmonary insufficiency.
Surg. Gynec. Obstet. 1977, 144 : 259-269
103. PARRAT J.R., WAINWRIGHT C.L., FAGBEMI O.
Effect of dopexamine hydrochloride in the early stages of experimental
myocardial infarction and comparison with dopamine and dobutamine.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 (suppl. 5) : 18C-23C

104. PHELAN D., WHITE M., Mc DONAGH P.D., Mc GOVERN E.,
LUKE D.
Prophylactic perioperative dopexamine hydrochloride : a controlled
study of tissue oxygenation.
Clin. Int. Care 1991, 2 : 37-40
105. POELAERT J.M., MUNGROOP H.E., KOOLEN J.J., VAN DEN
BERG P.C.M.
Hemodynamic effects of dopexamine in patients following coronary
artery bypass surgery.
J. Cardiothorac. Anesth. 1989, 3 : 441-443
106. POOLE J.W., SAMMARTANO R.J., BOLEY S.J.
The use of tonometry in the early diagnosis of mesenteric ischemia.
Curr. Surg. 1987, 44 : 21-24
107. PORTER J.M., SUSSMANM.S., BULKLEY G.B.
Splanchnic vasospasm in circulatory shock.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 73-88
108. REILLY P.M., BULKLEY G.B.
Vasoactive mediators and splanchnics perfusion.
Crit. Care Med. 1993, 21 : S55-S68

109. RIDDINGTON D., VENKATESH B., CLUTTON-BROCK T., BION J.
Potentials hazards in estimation of gastric intramucosal pH.
Lancet 1992, 340 : 547
110. ROYSTON D., FLEMING J.S., DESAI J.B., WESTABY S.,
TAYLOR K.M.
Increased production of peroxidation products associated with cardiac
operations.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1986, 91 : 759-766
111. RUOKONEN E., TAKALA J., KARI A.
Regional blood flow and oxygen transport in patients with a low output
syndrom after cardiac surgery.
Crit. Care Med. 1992, 21 : 1304-1311
112. SANTMAN F.W.
Prolonged infusion of varied doses of dopexamine hydrochloride for low
cardiac output after cardiac surgery.
J. Cardiothorac. Anesth. 1992, 6 : 568-572
113. SCHIEDLER M.G., CUTLER B.S., FIDDIAN-GREEN R.G.
Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic
surgery : a comparison with risk factors and inferior mesenteric artery
stump pressures.
Arch. Surg. 1987, 122 : 881-886

114. SCHLICHTING E., LYBERG T.
Routine blood-gas analysis and gastric tonometry for intramural pH.
Lancet 1993, 341 : 692
115. SHOEMAKER W., APPEL P., KRAM H., WAXMAN K., LEE T.S.
Prospective trial of supranormal values in survivors as therapeutic goals
in high risk surgical patients.
Chest 1988, 94 : 1176-1186
116. SILVERMAN H.J., TUMA P.
Gastric tonometry in patients with sepsis : effect of dobutamine infusions
and packed red blood cell transfusions.
Chest 1992, 102 : 184-188
117. SINCLAIR D.G., HOULDSWORTH P.E., KEOGH B., PEPPER J.R.,
EVANS T.W.
Gut permeability following bypass surgery : a randomised study
comparing the effects of dopamine and dopexamine.
Sous presse
118. SLADEN R.N.
Temperature and ventilation after hypothermic cardiopulmonary bypass.
Anesth. Analg. 1985, 64 : 816-820
119. SMITH G., O'CONNOR S.E.
An introduction to the pharmacologic properties of dopacard.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 : 9C-17C

120. SMITHIES M., YEE T.H., JACKSON L., BEALE R., BIHARI D.
Protecting the gut and the liver in the critically ill : effects of
dopexamine.
Crit. Care Med. 1994, 22 : 789-795
121. STEPHAN H., SONTAG H., HENNING H., YOSHIMINE K.
Cardiovascular and renal hemodynamic effects of dopexamine :
comparison with dopamine.
Br. J. Anesth. 1990, 65 : 380-387
122. SUFFREDINE A.F., SHELHAMER J.H., NEUMANN R.D.,
BRENNER M., BALTARO R.J., PARILLO J.E.
Pulmonary and oxygen transport effects of intravenously administred
endotoxin in normal humans.
Am. Rev. Resp. Dis. 1992, 145 : 1398-1403
123. TAYLOR K.M.
Pulsatile perfusion.
In : Taylor K.M. (eds) : Cardiopulmonary bypass : principles and
management. Baltimore M.D., Williams and Wilkins, 1988, pp 85-114
124. TAYLOR K.M.
Vasopressor release and multiple organ failure in cardiac surgery.
In : Marston A., Bulkley G.B., Fiddian-Green R.G. et al. (eds) :
Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis, MO, Mosby,
1989, pp 89-99

125. UUSARO A., RUOKONEN E., TAKALA J.
Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery.
Br. J. Anesth. 1995, 74 : 149-154
126. VAN DER STARRE P.J.A., ROSSEL P.M.
Dopexamine hydrochloride after coronary artery bypass grafting.
Am. J. Cardiol. 1988, 62 (suppl. 5) : 78C-82C
127. WATKINS D.M., PETERSON M.B., KONG D.L. et coll.
Thromboxane and prostacyclin changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1982, 84 : 250
128. WATKINS L.J., LUCAS S.K., GARNER T.J.
Angiotensin II levels during cardiopulmonary bypass : a comparison between pulsatile and non pulsatile flow.
Surg. Forum 1979, 30 : 229-230
129. WILLIAMS L.F. Jr., GOLBERG A.H., POLANSKY B.J.
Myocardial effects of intestinal ischemia.
J. Surg. Res. 1969, 9 : 319-323

BIBLIOGRAPHIE

BOWDEN M.I., BION J.F.

Dopexamine hydrochloride. A review.

Care Critically Ill. 1990, 10 : 48-52

DAHAN M.S.

Hepatic dysfunction in the critically ill and injured.

Intens. Care World 1994, 11 : 9-14

DANTZKER D.R.

The gastrointestinal tract. The canary of the body ?

JAMA 1993, 270 : 1247-1248

DEITCH E.A.

Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy.

Ann. Surg. 1992, 216 : 117-134

GHOSH S., GRAY B., ODURO A., LATIMER R.D.

Dopexamine hydrochloride : pharmacology and use in low cardiac output states.

J. Card. Thorac. Anesth. 1991, 5 : 382-389

HAGLUND U.

Intramucosal pH.

Intens. Care Med. 1994, 20 : 90-91

MOHSEN KHOLOUSSY A., POLLACK D., MATSUMOTO T.

Pronostic signifiante of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients.

Crit. Care Med. 1984, 12 : 115-116

RICHARD C., TEBOUL J.L.

Oxygénation tissulaire.

Coll. Anesthésiologie Réanimation, n° 42, Ed. Masson, 1995, 249 p.

SIEMONS A.W., VAN DER STARRE P.J.A.

Peripheral vascular effects of dopexamine hydrochloride during cardiopulmonary bypass.

J. Cardiothorac. Anesth. 1989, 3 : 15

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION.....	14
II - ANATOMIE DE LA CIRCULATION SPLANCHNIQUE	17
1 - <u>INTRODUCTION</u>.....	18
2 - <u>ANATOMIE MACROSCOPIQUE</u>.....	18
<i>2.1 - <u>Le tronc commun</u>.....</i>	<i>18</i>
<i>2.2 - <u>L'artère mésentérique supérieure</u></i>	<i>20</i>
<i>2.3 - <u>L'artère mésentérique inférieure</u>.....</i>	<i>22</i>
3 - <u>ANATOMIE MICROSCOPIQUE</u>.....	24
III - PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION SPLANCHNIQUE	26
1 - <u>OXYGENATION DE LA PAROI INTESTINALE</u>	27
2 - <u>REGULATION</u>	29
<i>2.1 - <u>Régulation neuronale</u></i>	<i>29</i>
<i>2.2 - <u>Régulation humorale</u>.....</i>	<i>30</i>
<i>2.3 - <u>Régulation locale</u>.....</i>	<i>31</i>

2.3.1 - <i>Autorégulation</i>	31
2.3.2 - <i>Rôle de la PaO₂</i>	31
2.3.3 - <i>Rôle de la PaCO₂</i>	32

IV - ISCHEMIE SPLANCHNIQUE AU COURS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE..... 33

1 - INTRODUCTION..... 34

2 - MECANISMES..... 35

2.1 - Vasoconstricteur..... 35

2.2 - Agrégation cellulaire..... 40

2.3 - Réchauffement du patient..... 41

2.4 - Autres facteurs..... 42

3 - CONCLUSIONS..... 43

V - CONSEQUENCES DE L'ISCHEMIE SPLANCHNIQUE 44

1 - INTRODUCTION..... 45

2 - BAS DEBIT APRES CHIRURGIE CARDIAQUE..... 46

3 - <u>INFECTIONS NOSOCOMIALES</u>	48
4 - <u>SYNDROME DE DEFAILLANCE MULTIVISCERALE</u>	49
5 - <u>CONCLUSIONS</u>	51
VI - MESURE DE L'OXYGENATION TISSULAIRE	53
1 - <u>MESURE DE LA CONSOMMATION D'OXYGENE (Vo₂)</u> . 54	
1.1 - <u>Principe</u>	54
1.1.1 - <i>Méthode des échanges gazeux</i>	55
1.1.2 - <i>Principe de Fick</i>	55
1.2 - <u>Comparaison des deux méthodes</u>	56
1.3 - <u>Limites</u>	56
2 - <u>TONOMETRIE</u>	57
2.1 - <u>Introduction</u>	57
2.2 - <u>Historique</u>	59
2.3 - <u>Principe</u>	60
2.3.1 - <i>Valeur de la mesure [CO₃H]</i>	61
2.3.2 - <i>Valeur de la PCO₂</i>	62

2.4 - <u>Validation</u>	63
2.5 - <u>Avantages de la mesure tonométrique du pHim</u>	65
2.6 - <u>Limites et inconvénients</u>	66
2.7 - <u>Indications cliniques de la mesure du pHim</u>	67
2.7.1 - <i>pHim : élément pronostique</i>	67
2.7.2 - <i>pHim : élément diagnostique</i>	68
2.7.3 - <i>pHim comme élément de suivi thérapeutique</i>	69
2.8 - <u>Conclusions</u>	70
VII - DOPEXAMINE	71
1 - <u>INTRODUCTION</u>	72
2 - <u>PHARMACOLOGIE</u>	72
2.1 - <u>Biochimie</u>	72
2.2 - <u>Métabolisme</u>	73
2.3 - <u>Effets sur les récepteurs</u>	74
2.3.1 - Récepteurs β_1	74
2.3.2 - Récepteurs β_2	74
2.3.3 - Récepteurs α	75
2.3.4 - Récepteurs dopaminergiques	75

2.4 - <i>Autres effets</i>	76
2.4.1 - <i>Recaptage de la noradrénaline</i>	76
2.4.2 - <i>Effets arythmogènes</i>	77
3 - <u>PHARMACODYNAMIE</u>	77
3.1 - <i>Etudes chez l'animal</i>	77
3.2 - <i>Etudes cliniques chez l'homme</i>	78
3.2.1 - <i>Introduction</i>	78
3.2.2 - <i>Dopexamine et insuffisance cardiaque aiguë congestive</i>	79
3.2.3 - <i>Dopexamine et chirurgie cardiaque</i>	80
3.2.4 - <i>Dopexamine et circulation rénale</i>	81
3.2.5 - <i>Dopexamine et circulation splanchnique</i>	83
 VIII - ETUDE PERSONNELLE	 84
1 - <u>MATERIEL ET METHODE</u>	86
1.1 - <i>Critères d'inclusion</i>	86
1.2 - <i>Critères d'exclusion</i>	86
1.3 - <i>Critères de sortie prématurée de l'étude</i>	86
1.4 - <i>Protocole expérimental</i>	87
1.5 - <i>Protocole anesthésique</i>	89

2 - <u>ANALYSE STATISTIQUE</u>	92
3 - <u>RESULTATS</u>	93
3.1 - <u>Comparaison des groupes A et B</u>	93
3.1.1 - <i>Données générales</i>	93
3.1.2 - <i>Evolution des paramètres hémodynamiques</i>	94
3.1.2.1 - <i>Fréquence cardiaque</i>	94
3.1.2.2 - <i>Pression artérielle moyenne</i>	95
3.1.2.3 - <i>Pression artérielle pulmonaire</i>	
<i>Pression pulmonaire bloquée</i>	96
3.1.2.4 - <i>Résistances vasculaires systémiques et</i>	
<i>pulmonaires</i>	99
3.1.2.5 - <i>Index cardiaque</i>	102
3.1.3 - <i>Evolution du pHim</i>	104
3.1.4 - <i>Variation de l'acide lactique</i>	107
3.2 - <u>Comparaison des groupes C et D</u>	108
3.2.1 - <i>Données générales</i>	109
3.2.2 - <i>Evolution des paramètres hémodynamiques</i>	110
3.2.3 - <i>Evolution du pHim</i>	112
3.2.4 - <i>Variations de l'acide lactique</i>	117

VIII - DISCUSSION	119
1 - <u>EFFET HEMODYNAMIQUE DE LA DOPEXAMINE</u>	120
2 - <u>ANALYSE DU pHim</u>	123
2.1 - <u>Intérêt de l'utilisation d'un tonomètre en chirurgie</u> <u>cardiaque</u>	123
2.2 - <u>Intérêt de la dopexamine sur la circulation</u> <u>splanchnique</u>	126
3 - <u>CONCLUSIONS</u>	128
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	130
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	156

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 60

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté



VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La surveillance de l'état d'oxygénation de la circulation splanchnique à l'aide de sondes de tonométrie semble particulièrement intéressante pour les malades de réanimation médicale et chirurgicale. Dans cette étude, une diminution du pH intramuqueux s'est montrée capable de prédire les complications hémodynamiques et pulmonaires.

L'apport de faibles doses de dopexamine a permis de maintenir un pH intramuqueux supérieur à celui d'un groupe de patients recevant un placebo. De plus, les épisodes d'ischémie splanchnique ont été moins nombreux.

En raison de la petite taille des effectifs, aucun bénéfice en terme de survenue de complications n'a été obtenu. Il apparaît dès lors intéressant de poursuivre cette évaluation sur un collectif plus large.

Etant donné le risque que représente la survenue d'une ischémie splanchnique chez un patient opéré du coeur et compte-tenu de l'absence de moyens susceptibles de la détecter hormis par la mesure du pHim, il semble important de surveiller l'oxygénation de ce territoire grâce à des sondes de tonométrie chez les patients de chirurgie cardiaque et de s'en servir comme guide thérapeutique.

MOTS-CLES

- chirurgie cardiaque
- dopexamine
- ischémie splanchnique
- pH intramuqueux
- tonométrie

