#### UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

Année 1997

Thèse Nº 151/1

## DOPEXAMINE ET REACTION INFLAMMATOIRE APRES PONTAGE AORTO-CORONAIRE

THESE

SCD UNIV.LIMOGES

D 035 100403 8

pour le

#### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 1997

par



née le 23 Mai 1966 à Saint-Etienne (Loire)



#### **EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur FEISS

Monsieur le Professeur LASKAR

Madame le Professeur NATHAN-DENIZOT

Monsieur le Professeur VALLEIX

Monsieur le Docteur BONNAUD

Monsieur le Docteur LANSADE

PRESIDENT

JUGE

JUGE

Membre invité

#### UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

Année 1997

Thèse No

51

## DOPEXAMINE ET REACTION INFLAMMATOIRE APRES PONTAGE AORTO-CORONAIRE

#### **THESE**

pour le

#### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 1997

par

# Saction de Méconina de Méconina de Méconina de Lindon de Méconina de Lindon de Lindon

#### **Georges RUSSIER**

née le 23 Mai 1966 à Saint-Etienne (Loire)

#### **EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur FEISS Monsieur le Professeur LASKAR Madame le Professeur NATHAN-DENIZOT Monsieur le Professeur VALLEIX Monsieur le Docteur BONNAUD Monsieur le Docteur LANSADE PRESIDENT
JUGE
JUGE
JUGE
Membre invité

Membre invité

#### UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul \* (C.S)

ALAIN Luc (C.S)

ALDIGIER Jean-Claude

ARCHAMBEAUD Françoise

ARNAUD Jean-Paul (C.S)

BARTHE Dominique (C.S)

BAUDET Jean (C.S)

BENSAID Julien (C.S) BERNARD Philippe

BERTIN Philippe

BESSEDE Jean-Pierre

BONNAUD François (C.S)

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)

BORDESSOULE Dominique (C.S) BOULESTEIX Jean (C.S)

BOUQUIER Jean-José

**BOUTROS-TONI Fernand** 

BRETON Jean-Christian (C.S) CATANZANO Gilbert (C.S)

**CHRISTIDES Constantin** 

**COGNE Michel** 

COLOMBEAU Pierre (C.S)

CUBERTAFOND Pierre (C.S)

DARDE Marie-Laure (C.S)

DE LUMLEY WOODYEAR

Lionel (C.S)

DENIS François (C.S)

**DESCOTTES Bernard (C.S)** 

DUDOGNON Pierre DUMAS Jean-Philippe

DUMAS Michel (C.S)

**DUMONT Daniel** 

DUPUY Jean-Paul (C.S)

FEISS Pierre (C.S)

GAINANT Alain

GAROUX Roger (C.S)

GASTINNE Hervé

GAY Roger (C.S)

GERMOUTY Jean HUGON Jacques

LABROUSSE Claude (C.S)

LABROUSSE François

LASKAR Marc (C.S)

LAUBIE Bernard (C.S) LEGER Jean-Marie (C.S) OPHTALMOLOGIE

CHIRURGIE INFANTILE

**NEPHROLOGIE** 

MEDECINE INTERNE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE

CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE

DERMATOLOGIE

**THERAPEUTIQUE** 

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

**PNEUMOLOGIE** 

**DERMATOLOGIE** 

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

**PEDIATRIE** 

CLINIQUE DE PEDIATRIE

BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

**IMMUNOLOGIE** 

**UROLOGIE** 

CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

**PARASITOLOGIE** 

**PEDIATRIE** 

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE** 

**ANATOMIE** 

REEDUCATION FONCTIONNELLE

UROLOGIE

NEUROLOGIE

MEDECINE DU TRAVAIL

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

CHIRURGIE DIGESTIVE

PEDOPSYCHIATRIE

REANIMATION MEDICALE

REANIMATION MEDICALE

PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE

REEDUCATION FONCTIONNELLE

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES

PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)

**NEPHROLOGIE** 

LIOZON Frédéric

CLINIQUE MEDICALE

**MABIT** Christian

ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

**MELLONI Boris** 

**PNEUMOLOGIE** 

MENIER Robert (C.S)

**PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE** 

**MERLE** Louis MOREAU Jean-Jacques (C.S)

NEUROCHIRURGIE

**MOULIES** Dominique

CHIRURGIE INFANTILE

NATHAN-DENIZOT Nathalie PECOUT Claude (C.S)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE 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 (C.S) ROUSSEAU Jacques (C.S) BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

SAUTEREAU Denis SAUVAGE Jean-Pierre (C.S) HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

TABASTE Jean-Louis (C.S)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

TREVES Richard (C.S)

**GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE** RHUMATOLOGIE

TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S) CANCEROLOGIE 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 (C.S)

**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 mon père,

honnête dans ton travail, souvent pénible, tu m'as permis de réaliser mes études, je te dédie cette thèse.

#### A ma mère,

ton combat actuel est un exemple pour moi, je te remercie encore une fois pour tous les sacrifices tout au long de mes études, je te dédie cette thèse.

#### A notre président de thèse,

#### Monsieur le Professeur FEISS

Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale Anesthésiologiste des Hôpitaux Chef de service

Vous avez guidé notre formation,

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail,

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

#### A notre directeur de thèse,

#### Madame le Professeur NATHAN,

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

Nous vous sommes très reconnaissant pour le soutien que vous nous avez apporté tout au long de ce travail, Vous nous avez permis de le mener à bien, Soyez assurée de notre sincère reconnaissance.

#### A nos juges,

#### A Monsieur le Professeur LASKAR,

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

Nous vous sommes très reconnaissant de l'accueil au sein de votre équipe pour la réalisation de cette étude,

Nous vous remercions d'accepter de juger ce travail.

#### A Monsieur le Professeur VALLEIX,

Professeur des Universités d'Anatomie Chirurgien des Hôpitaux

> Nous avons apprécié la qualité de votre accueil, Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail, Soyez assuré de notre profond respect.

#### A Monsieur le Docteur BONNAUD,

Anesthésiologiste

Je te suis très reconnaissant de m'avoir confié la deuxième partie de ce travail,

Je te remercie vivement pour ta présence.

#### A Monsieur le Docteur LANSADE,

Anesthésiologiste des Hôpitaux Praticien Hospitalier

Je te remercie pour l'enseignement pratique que tu as commencé à me transmettre,

Je souhaite poursuivre une partie de ma formation à tes côtés.

Je remercie,

Olivier BAUDIN,
Le Docteur Bénédicte DELYE,
Les infirmières anesthésistes,
Les anesthésistes de chirurgie B,

qui m'ont aidé à réaliser ce travail.

#### A mon ancien chef de clinique Antoine GUILLAUME,

pour tous les conseils lorsque tu étais chef de clinique, et pour tous les conseils à venir, je te remercie. Merci à Madame le Docteur Thérèse LANDREAU, pour sa contribution à ce travail.

#### A Cathy,

je te remercie pour ce travail, et pour ces centaines de couper-coller, pendant plus de 8 mois,

je te chéris maintenant, avec le bébé que tu portes.

#### **PLAN**

#### **Chapitre 1: INTRODUCTION**

# Chapitre 2 : LA REACTION INFLAMMATOIRE ET LA CIRCULATION EXTRACORPORELLE EN CHIRURGIE CARDIAQUE

#### I- INTRODUCTION

#### II- L'ACTIVATION DU COMPLEMENT

- 1. Le système du complément
- 2. L'activation du complément au cours de la circulation extracorporelle
- 3. Les conséquences de l'activation du complément sur les cellules cibles
  - 3.1. Les polynucléaires neutrophiles
    - a. L'activation des P.N.N.
    - b. Les conséquences de l'activation des P.N.N.
      - L'interaction P.N.N.-endothélium
      - La dégranulation des P.N.N.
      - La production des formes actives de l'oxygène
  - 3.2. Les monocytes et les macrophages
    - a. La production de cytokines
      - L'interleukine 6
      - L'interleukine 8

- Le tumor necrosis factor
- L'interleukine 1

#### b. L'expression de molécules d'adhésion sur les

#### monocytes

#### 3.3. La cellule endothéliale

#### III- AUTRES MEDIATEURS DE LA REACTION

#### **INFLAMMATOIRE**

- 1. L'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles
- 2. L'activation des plaquettes
- 3. L'activation de la coagulation et de la fibrinolyse
- 4. Les médiateurs lipidiques
- 5. L'oxyde nitrique

#### **Chapitre 3: LA DOPEXAMINE**

#### I- INTRODUTION

#### II- PHARMACOCINETIQUE

#### III- PHARMACODYNAMIE

#### **IV- EFFETS CLINIQUES**

- 1. Effets hémodynamiques
- 2. Effets rénaux
- 3. Effets sur la circulation splanchnique
- 4. Effets sur la circulation coronaire et le métabolisme

#### myocardique

#### V- EFFETS SECONDAIRES

#### VI- UTILISATION CLINIQUE

- 1. Dopexamine et insuffisance cardiaque
- 2. Dopexamine et chirurgie cardiaque
- 3. Dopexamine et choc septique

#### **Chapitre 4: MATERIEL ET METHODES**

#### I- LES CRITERES D'INCLUSION

#### II- LES CRITERES D'EXCLUSION

#### III- LES CRITERES DE SORTIE DE L'ETUDE

#### IV- LE PROTOCOLE DE L'ETUDE

- 1. Groupe A
- 2. Groupe B
- 3. Le pH intramuqueux gastrique
- 4. Les prélèvements

#### V- LE PROTOCOLE D'ANESTHESIE

#### VI- LA SURVEILLANCE DE L'ANESTHESIE

#### VII- LA SORTIE DE C.E.C.

#### VIII- LA PERIODE POSTOPERATOIRE

#### IX- ANALYSE STATISTIQUE

#### Chapitre 5: RESULTATS

#### I- LES PATIENTS EXCLUS

#### II- LES DONNEES PRE-OPERATOIRES

#### III- LES CARACTERISTIQUES PEROPERATOIRES

#### IV- LA TEMPERATURE

#### V- LES MEDICAMENTS UTILISES

- 1. Groupe A
- 2. Groupe B

#### VI- LES DONNEES HEMODYNAMIQUES

- 1. La fréquence cardiaque
- 2. La pression artérielle moyenne
- 3. La pression veineuse centrale ou la pression auriculaire droite
- 4. La pression d'occlusion de l'artère pulmonaire
- 5. La pression artérielle pulmonaire moyenne
- 6. L'index cardiaque
- 7. L'index systolique

- 8. L'index de travail systolique du ventricule gauche et l'index de travail systolique du ventricule droit
  - 9. Les résistances vasculaires systémiques
  - 10. Les résistances vasculaires pulmonaires

#### VII- LA SATURATION VEINEUSE EN OXYGENE

#### VIII- LES PARAMETRES PULMONAIRES

- 1. PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, score d'hypoxémie
- 2. Les résultats du lung injury score

#### IX- LE PH INTRAMUQUEUX GASTRIQUE

- 1. La PCO<sub>2</sub> intramuqeuse
- 2. Les concentrations d'ions H<sup>+</sup>i

#### X- LES LACTATES

XI- GLOBULES BLANCS, PLAQUETTES, TCA

#### XII- LES PERTES SANGUINES POSTOPERATOIRES

#### XIII- LES TAUX SERIQUES DES INTERLEUKINES 6 ET 8

- 1. IL-6 / protidémie
- 2. IL-8 / protidémie

#### XIV- LES COMPLICATIONS DANS LE GROUPE DOPEXAMINE

#### XV- LES COMPLICATIONS DANS LE GROUPE TEMOIN

**Chapitre 6: DISCUSSION** 

I- LES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DES DEUX GROUPES

II- LES EFFETS HEMODYNAMIQUES DE LA DOPEXAMINE

II- LA SATURATION DU SANG VEINEUX MELE EN OXYGENE

IV- LE PH INTRAMUQUEUX ET LES LACTATES

V- LA REACTION INFLAMMATOIRE

**Chapitre 7: CONCLUSION** 

**Chapitre 8 : ANNEXES** 

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

# Chapitre 1 INTRODUCTION

La chirurgie cardiaque, malgré les progrès réalisés, reste grevée d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables; une étude américaine rapporte un taux de 15 à 25 % de complications postopératoires (22, 49). Ces complications sont essentiellement cardiovasculaires, respiratoires, et neurologiques (40).

La circulation extracorporelle (C.E.C.) entraîne l'activation de nombreux systèmes, notamment au niveau de l'hémostase et de l'inflammation (15, 68); actuellement, l'héparinisation systémique permet un contrôle de la cascade de la coagulation.

La C.E.C. provoque un tableau d'inflammation systémique aiguë (52) et cette réponse inflammatoire participe à certaines complications postopératoires :

-la circulation extracorporelle peut, à elle seule, être à l'origine de la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale (66). En effet, dans certains cas (chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, polytraumatisme grave, brûlure étendue, choc hémorragique, pancréatite), l'élément initiateur du S.D.M.V. n'est pas d'origine bactérienne mais correspond à un état d'inflammation persistant, incontrôlé et aspécifique.

-la réponse inflammatoire systémique induite par la C.E.C. peut s'accompagner d'une défaillance respiratoire semblable au syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (52, 69). Dans les années 1960, BAER et coll. (5) décrivaient le poumon dit de "pompe" provoqué par la circulation extracorporelle. En fait, l'afflux liquidien et cellulaire explique les anomalies notées sur la radiographie (79), et les phénomènes cellulaires sont dus à des interactions complexes mettant en jeu les polynucléaires

neutrophiles, les plaquettes, la cellule endothéliale, le tout médié par de nombreux médiateurs avec aux premiers rangs les cytokines tels que le tumor necrosis factor, l'interleukine-1, l'interleukine-6, et l'interleukine-8 (17); ceci ne se différencie aucunement des observations faites chez des patients souffrant de S.D.R.A. post-traumatique ou après un état de choc de quelque origine qu'il soit.

-même si la prise en charge péri-opératoire des patients en chirurgie cardiaque s'est considérablement améliorée, la performance cardiaque postopératoire est altérée chez certains patients. Dans les cas les plus graves, en particulier si une atteinte importante de la fonction ventriculaire existait déjà en pré-opératoire, un état de choc cardiogénique peut s'installer. Le ou les mécanismes responsables de cette dysfonction restent à préciser. L'activation par la C.E.C. des médiateurs de l'inflammation pourrait expliquer certaines de ces altérations (68).

L'ischémie myocardique est une des principales causes du syndrome de bas débit. La lésion myocardique dépend de la durée de l'ischémie et de la qualité de la protection myocardique par la cardioplégie; la lésion dépend également des conditions de reperfusion. KAWAMURA et coll. (60) pensent que la lésion associée à l'ischémie et à la reperfusion résulte en partie de l'action des neutrophiles, l'interaction des neutrophiles avec les cellules vasculaires endothéliales et l'activité de médiateurs, les cytokines qui induisent et modifient les réactions entre ces substances. Ces auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de l'interleukine-6 et de l'interleukine-8 résulte de l'ischémie, et suggèrent qu'en activant les neutrophiles, ces cytokines participent à la genèse de la lésion de reperfusion. D'autres travaux confirment cette hypothèse (63). L'examen anatomo-pathologique du tissu myocardique reperfusé révèle une

margination étendue des polynucléaires et l'obstruction des capillaires coronaires (68).

La réponse inflammatoire associée à la C.E.C. est probablement le résultat de plusieurs mécanismes intriqués (15, 52, 68) :

-le contact du sang avec les différents matériaux du circuit de circulation extracorporelle, induisant l'activation du complément et de la coagulation partiellement contrôlés par l'héparinisation et l'utilisation de circuits biocompatibles,

-les phénomènes d'ischémie-reperfusion, au niveau du coeur et du poumon,

-l'ischémie splanchnique et mésentérique avec libération d'endotoxine.

FIDDIAN-GREEN (31) détecte des épisodes d'ischémie splanchnique chez 50 % des patients de chirurgie cardiaque, en se basant sur la variation du pH intramuqueux. TAO et coll. (102) confirment l'ischémie de la muqueuse de l'intestin durant la C.E.C. chez l'animal.

ANDERSEN et coll. (4) rapportent une lésion ischémique de l'intestin se produisant précocement quelques minutes après le départ de la C.E.C., démontrée par la mesure du pH de la muqueuse gastrique inférieure à 7,35 et par l'élévation des concentrations d'endotoxines systémiques, ce qui suggère une augmentation de la perméabilité de la muqueuse et la translocation de bactéries de l'intestin.

Une endotoxémie systémique se produit immédiatement au départ de la circulation extracorporelle, avec une deuxième augmentation après la levée du clampage de l'aorte (56). Dans le travail de ANDERSEN et coll. (1), les 2 pics sont observés : une première élévation des endotoxines

circulantes dès le début de la C.E.C. expliquée par la présence de substances pyrogènes dans le liquide de perfusion, et une deuxième augmentation d'endotoxines après la levée du clamp aortique. A propos du second pic, ROCKE et coll. (89) suggèrent que l'augmentation brutale du flux splanchnique quand le coeur rééjecte de nouveau s'accompagne d'une décharge d'endotoxines.

L'hypoperfusion splanchnique et mésentérique peropératoire pourrait être un des initiateurs potentiels de la réponse inflammatoire. L'augmentation de la perméabilité de la barrière digestive qui s'ensuit est responsable d'une translocation des bactéries et/ou d'endotoxines à travers la paroi de l'intestin. Pour HILL (52), ce concept est un élément important qui déclenche et pérennise la réponse inflammatoire systémique; cet auteur compare la circulation extracorporelle à un "état septique".

Les stratégies thérapeutiques proposées pour atténuer la réponse inflammatoire en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle sont principalement : les corticoïdes (3, 54), l'aprotinine (53, 111), l'hypothermie (75, 76), la biocompatibilité et la pré-héparinisation du circuit de C.E.C. (57, 87, 96), l'hémofiltration (58).

A côté de ces orientations thérapeutiques, le profil pharmacologique de la dopexamine permet d'envisager son utilisation. En effet, la dopexamine avec ses propriétés vasodilatatrices splanchniques pourrait s'opposer à l'ischémie splanchnique.

Si l'ischémie splanchnique est responsable tout ou partie de la réaction inflammatoire généralisée, l'administration systématique d'un vasodilatateur splanchnique devrait s'accompagner d'une réduction de la réaction inflammatoire.

Le but de ce travail est donc d'évaluer au moment de la C.E.C. et au cours des 24 premières heures postopératoires, les effets de l'administration de dopexamine sur la circulation splanchnique (avec le calcul du pHim), et l'évolution de la réponse inflammatoire (avec la mesure des taux sériques d'interleukines-6 et -8).

#### Chapitre 2

# LA REACTION INFLAMMATOIRE ET LA CIRCULATION EXTRACORPORELLE EN CHIRURGIE CARDIAQUE

#### I- INTRODUCTION

Une réaction inflammatoire accompagne la circulation extracorporelle (C.E.C.). Les mécanismes impliqués sont de mieux en mieux décrits; le mécanisme principal pourrait être l'activation du système du complément.

Les fragments activés du complément ont des effets pro-inflammatoires majeurs sur les cellules cibles suivantes :

- ⇒ les polynucléaires neutrophiles; l'activation de ces cellules entraîne l'adhésion à l'endothélium, leur dégranulation, et également la production de radicaux libres.
- ⇒ les monocytes et les macrophages, avec la synthèse de cytokines : les interleukines-1, -6 et -8 et le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'interleukine-10.
- ⇒ les cellules endothéliales, dont les fonctions sont nombreuses. Ces cellules sont aussi activées par des cytokines.

Les protéines du complément activé sont les premiers signaux d'activation, puis les cytokines assurent le relais pour l'amplification, l'entretien et/ou l'inhibition de la réponse inflammatoire.

D'autres médiateurs de la réaction inflammatoire sont produits au cours de la C.E.C. à la suite de l'activation des mastocytes, des polynucléaires basophiles, des plaquettes, des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse. Les effets de ces médiateurs s'ajoutent aux précédents pour l'amplification et l'entretien de la réaction inflammatoire.

#### II- L'ACTIVATION DU COMPLEMENT

L'activation du complément est le phénomène central (8, 77).

#### 1. Le système du complément

Le système du complément est un élément essentiel parmi les mécanismes de défense de l'organisme face à une agression.

Deux voies permettent son activation:

- ⇒ la voie classique, activée par des complexes de type antigèneanticorps, des immunoglobulines agrégées entre elles, la protéine C-réactive.
- ⇒ la voie alterne, activée par des surfaces artificielles non endothéliales, par des agents bactériens (par le lipopolysaccharide bactérien : LPS), et des substances contenant des polysaccharides.

Les 2 voies d'activation du complément se rejoignent, permettent la production d'anaphylatoxines (C3a et C5a). La cascade du complément se poursuit par la voie commune effectrice qui aboutit au complexe terminal ou complexe lytique, le C5b-9 qui s'insère dans les membranes phospholipidiques et entraîne la lyse cellulaire.

#### 2. L'activation du complément au cours de la C.E.C.

L'activation se fait principalement par la voie alterne et elle est le résultat du contact du sang avec les surfaces artificielles du circuit de C.E.C. (45, 110, 114). Les endotoxines bactériennes transloquées de la lumière intestinale vers la circulation sanguine active également le système du complément (56). Cette décharge de lipopolysaccharides bactériens est expliquée par les lésions de la muqueuse intestinale (4). HILL (52) et VAN DEVENTER (108) expliquent en partie l'activation du complément directement par les endotoxines, et également par les cytokines (TNF et IL-6) produites par les macrophages après l'action des endotoxines sur ces cellules. La voie alterne

est aussi activée par les interfaces sang-air (avec une différence selon l'oxygénateur utilisé (109)), et par la dissection des tissus au cours de l'intervention.

Le complément peut être activé par la voie classique, notamment par la formation des complexes héparine-protamine, et par la protéine C-réactive.

Actuellement, dans les mécanismes de l'activation du système du complément, HILL (52) met en avant deux éléments combinés : l'endotoxinémie et le contact du sang avec le circuit de C.E.C.

Les produits issus de l'activation du complément vont agir sur des cellules cibles; les anaphylatoxines sont capables d'activer les cellules pro-inflammatoires et phagocytaires, et d'induire des lésions cellulaires directes.

Des taux élevés de C3a, trois heures après la C.E.C. sont corrélés à la survenue de complications postopératoires, notamment pulmonaires (78).

### 3. Les conséquences de l'activation du complément sur les cellules cibles

Les cellules cibles sont les polynucléaires neutrophiles (P.N.N.), les monocytes et les macrophages, et les cellules endothéliales.

#### 3.1. Les polynucléaires neutrophiles

#### a. L'activation des P.N.N.

L'activation des P.N.N. est une étape importante dans la genèse de certaines lésions post-opératoires (44). DREYER et coll. (26) font la liaison entre une partie des lésions pulmonaires après circulation extra-corporelle et l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires (à la surface des P.N.N. activés). D'autres études soulignent le phénomène d'accumulation des neutrophiles via la mise en jeu des molécules d'adhésion, et relient ce phénomène à la lésion myocardique lors de la reperfusion après la C.E.C. (112). Pour ENTMAN et coll. (29), les neutrophiles adhèrent aux myocytes cardiaques, libèrent des radicaux libres oxygénés induisant la mort cellulaire du myocyte.

Au début d'une chirurgie cardiaque avec C.E.C., la neutropénie transitoire est expliquée en partie par l'hémodilution. A côté de l'hémodilution, la neutropénie est par la suite liée à l'activation des P.N.N. avec adhésion et séquestration. Les P.N.N. sont également retenus au niveau des poumons en raison de la diminution du flux sanguin dans ce territoire pendant la C.E.C. Lors de la levée du clampage aortique, malgré un flux sanguin restitué, les P.N.N. sont encore séquestrés (rôle des médiateurs) (86).

A la fin de la C.E.C., une neutrophilie s'installe; elle est caractérisée par un grand nombre de formes immatures, ce qui suggère un relargage médullaire.

L'hypothermie diminue l'activation et la réponse des P.N.N. dues au complément (75, 83).

#### b. Les conséquences de l'activation des P.N.N.

Trois événements font suite à l'activation des P.N.N.:

- l'adhésion à l'endothélium (interaction P.N.N.-endothélium)

- la dégranulation
- la production de formes actives de l'oxygène

#### ■ L'interaction P.N.N.-endothélium

⇒ Deux types de molécules d'adhésion leucocytaires sont décrites : les ß2-intégrines et les L-sélectines.

□ L'interaction P.N.N.-endothélium (76, 28) : Dans le courant sanguin, la majorité des P.N.N. normaux n'adhèrent pas à l'endothélium vasculaire.

L'expression des molécules d'adhésion leucocytaires (CD11b / CD18) est augmentée dès le début de la C.E.C. et permet l'adhésion du P.N.N. à l'endothélium vasculaire. Au cours de la C.E.C., les anaphylatoxines et l'IL-8 augmentent l'expression des \( \mathbb{B}2-\) intégrines et diminuent l'expression des L-sélectines.

L'adhésion des P.N.N. activés aux cellules endothéliales entraîne la libération de composés cytotoxiques, notamment les enzymes protéolytiques et les radicaux libres de l'oxygène.

De plus, l'activation du complément entraîne une diminution de la déformabilité des P.N.N.; ce phénomène favorise la séquestration de ces cellules dans les capillaires pulmonaires dont le diamètre est de plus petite taille (23). La ferme adhésion du P.N.N. à la cellule endothéliale (médiée par ICAM-1, molécule d'adhésion intercellulaire, ligand de CD11b / CD18) a pour prérequis un ralentissement du flux des leucocytes (phénomène dit de roulement), ce qui permet un contact prolongé avec les différents stimuli inflammatoires.

L'adhésion P.N.N./endothélium est suivie de la migration des P.N.N. à travers cet endothélium.

#### ■ La dégranulation des P.N.N.

La fixation de C5a sur son récepteur à la surface des P.N.N. provoque l'augmentation de l'expression d'une autre catégorie de récepteurs : les récepteurs pour les fractions C3b et C3bi du complément. La stimulation de ces récepteurs par leurs ligands C3b et C3bi génère la dégranulation des P.N.N. (78). Dans leurs granules, les P.N.N. contiennent des protéinases qui dégradent les constituants de l'endothélium : l'élastine, le collagène, la membrane basale. L'élastase est une protéinase massivement relarguée des granules lors de la dégranulation. Pendant la C.E.C., la concentration d'élastase augmente et se maintient à un taux élevé jusqu'à 48 heures après la C.E.C. (14). L'élastase hydrolyse l'élastine, constituant de l'endothélium, qui est ainsi endommagé. L'élastase a aussi des effets sur la coagulation et sur les plaquettes, et provoque des perturbations de l'hémostase qui pourraient participer aux complications hémorragiques rencontrées en postopératoires.

La myéloperoxydase est également relarguée des granules des P.N.N. Elle existe en grande quantité dans leurs granules. Une partie des produits qu'elle engendre ont des propriétés bactéricides et cytolytiques (30).

La lactoferrine est une des substances sécrétées des granules des P.N.N. Elle potentialise sur la production des radicaux libres oxygénés par les P.N.N.

#### ■ La production de formes actives de l'oxygène

La dernière étape de l'activation des P.N.N. par le complément est la production de radicaux libres oxygénés.

La formation de radicaux libres oxygénés (R.L.O.) est un phénomène de défense de l'organisme en réponse à un stimulus, infectieux ou immunitaire. Les R.L.O. sont normalement produits en quantité limitée. Les cellules phagocytaires stimulées peuvent produire une quantité importante de R.L.O.

qui exercent une action toxique; les endotoxines bactériennes renforcent la production de ces substances en activant les P.N.N. et les monocytes (61).

Lors de l'ischémie et plus encore de la reperfusion avec afflux d'oxygène, des quantités importantes de radicaux libres d'oxygène sont libérées à partir de nombreuses cellules, en particulier des polynucléaires neutrophiles et des macrophages; il est possible que ces radicaux libres d'oxygène aient un rôle déterminant dans la création des lésions endothéliales et tissulaires, en particulier des oedèmes pulmonaires lésionnels au cours du S.D.R.A. (66). Les R.L.O. peuvent intervenir avec l'élastase dans des complications pulmonaires postopératoires (syndrome de détresse respiratoire aiguë) (55); ces mécanismes sont intriqués avec les autres médiateurs de l'inflammation. Des R.L.O. sont produits au niveau myocardique au moment de la reperfusion (6).

#### 3.2. Les monocytes et les macrophages

Les monocytes et les macrophages sont des cellules cibles pour les fractions du complément; la fixation des anaphylatoxines sur des récepteurs spécifiques de leur surface, déclenche la synthèse et la libération de cytokines, en particulier le tumor necrosis factor (TNF), les interleukines-1, -6, -8.

Les endotoxines bactériennes circulantes stimulent également ces cellules, et ce stimulus renforce la synthèse de cytokines.

Les cytokines (16, 68) sont des médiateurs glycoprotéiques, permettant la communication intercellulaire. Elles fonctionnent en réseau, chacune d'entre elles peut influer la production ou les effets d'une autre cytokine.

Les cytokines agissent sur leurs cellules cibles en se fixant sur des récepteurs présents à la surface de ces cellules.

On distingue les cytokines douées d'une action pléiotropique (cytokines multifonctionnelles : IL-1, IL-6, TNF...), et les cytokines exerçant un nombre limité d'effets (IL-8...) (85) (cf. tableau page suivante).

De plus, les monocytes activés expriment à leur surface des molécules d'adhésion.

#### a. La production de cytokines

#### ■ L'interleukine-6 (IL-6)

De nombreuses cellules sécrètent l'interleukine-6; les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales, les lymphocytes et les fibroblastes libèrent l'IL-6, après stimulation par l'interleukine-1 (IL-1), le tumor necrosis factor (TNF), ou par d'autres stimuli : les virus, le LPS, l'hypoxie (60, 63, 68).

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle : elle participe à la prolifération et à la différenciation des lymphocytes, à l'activation des macrophages, à la stimulation des lignées cellulaires hématopoïétiques.

L'IL-6 est un médiateur important de la réponse inflammatoire aiguë. Elle active la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C-réactive, fibrinogène,  $\alpha_1$ -antitrypsine...). D'autres cytokines (IL-1...) vont accroître la production par l'hépatocyte de protéines de l'inflammation.

L'IL-6 est une des interleukines avec une action pyrogène, avec l'IL-1.

KUKIELKA et coll. (63) montrent que l'IL-6 mRNA et l'IL-6 augmentent au niveau du coeur lors de la reperfusion; ces auteurs constatent que le pic

Tableau: Classification fonctionnelle des cytokines.

	hématopoïèse	modulation de la réponse immunitaire	réponse inflammatoire
IL-1	+	+	+
IL-6	+	+	+
TNF		+	+
IL-8			+

selon PONVERT (85)

d'IL-6 mRNA précède l'augmentation de ICAM-1 mRNA. La lésion du myocyte par les P.N.N. nécessite l'expression de ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire). L'IL-6 active les cellules endothéliales qui vont augmenter l'expression des molécules d'adhésion pour les P.N.N. (ICAM-1); les \( \mathbb{B}2\)-intégrines leucocytaires (CD11b / CD18) permettent l'adhésion du P.N.N. sur le ligand ICAM-1. KAWAMURA (60) et KUKIELKA (63) retiennent le rôle de l'IL-6 dans la lésion de reperfusion.

L'IL-6 est utilisée comme marqueur pour l'induction ou la suppression de la réponse inflammatoire chez un patient sous C.E.C. (70, 91).

Après la C.E.C., les taux sériques d'IL-6 et d'IL-8 augmentent, avec un pic 2 à 6 heures après le déclampage aortique (60). Ces taux se maintiennent quelques heures après l'intervention (13).

#### ■ L'interleukine-8 (IL-8)

L'IL-8 est une cytokine produite par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales, en réponse à différents stimuli : l'IL-1, le TNFα, l'hypoxie (84, 98). Les monocytes synthétisent également l'IL-8 après stimulation par les lipopolysaccharides bactériens et les virus.

L'interleukine-8 a deux effets principaux sur les neutrophiles humains : le chimiotactisme et la libération d'enzymes granulaires (59, 68). Cette interleukine stimule les P.N.N. et permet l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires (les \$\beta\_2\$-intégrines : CD11b / CD18 et les L-sélectines). Ce phénomène provoque l'adhésion de P.N.N. à l'endothélium (les \$\beta 2\$-intégrines ont pour ligand ICAM-1 sur la cellule endothéliale) et la migration de ces cellules vers les sites de l'inflammation. Cette interleukine entraîne la dégranulation des P.N.N. avec libération d'enzymes

lysosomiales, comme l'élastase granulocytaire. L'IL-8 est un médiateur important des lésions endothéliales (destruction des membranes basales) causées par les P.N.N. (90). Elle augmente la perméabilité vasculaire en agissant sur les cellules endothéliales (85).

L'IL-8 joue un rôle dans la formation des radicaux libres oxygénés.

Elle exerce des effets chimiotactiques et activateurs sur les polynucléaires basophiles et stimule la libération d'histamine (84, 85).

L'IL-8 est un agent pyrogène.

#### ■ Le tumor necrosis factor (TNF)

Un grand nombre de cellules synthétisent le TNF: les macrophages, les neutrophiles, les cellules endothéliales, les lymphocytes, les fibroblastes, après stimulation par les lipopolysaccharides bactériens (18). Les cellules myocardiques dans des conditions normales ne synthétisent pas de TNF; soumis à certaines formes de stress (endotoxines, LPS), les cardiomyocytes de souris produisent le TNF (42).

Les endotoxines ou les lipopolysaccharides, après passage dans la circulation systémique, se lient à une protéine plasmatique spécifique. Cette protéine permet l'adhésion des L.P.S. aux macrophages par un récepteur spécifique à la surface du macrophage, ce qui stimule la production du tumor necrosis factor par le macrophage (113).

Les endotoxines libérées pourraient déclencher la production de TNF après la levée du clamp aortique et après la fin de la C.E.C. (56).

Les anaphylatoxines et l'interleukine-1 stimulent aussi la synthèse de TNF.

Des taux élevés de TNF sont retrouvés après la C.E.C. de façon inconstante (4). Pour KAWAMURA et coll. (60), le taux de TNF diminue 60 minutes après le clampage aortique et ce taux ne change plus par la suite.

Le TNF est impliqué dans les processus inflammatoires et de réparation tissulaire; le TNF stimule les macrophages et d'autres cellules inflammatoires, et induit ainsi la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-8 et TNF lui-même (18).Le TNF active les P.N.N. : augmentation de l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires, dégranulation, augmentation de l'activité phagocytaire. Le TNF a une action pyrogène.

Deux types de récepteurs au TNF ont été mis en évidence dans le coeur humain; les effets inotropes négatifs du TNF semblent être médiés par ces récepteurs (104).

FINKEL démontre in vitro que le TNF altère la contraction musculaire (32); l'interleukine 6 produit les mêmes effets. Certaines études suggèrent que l'effet inotrope négatif du TNF est dû à l'activation de l'enzyme INOS (isoforme de la synthétase oxyde nitrique) (32, 93). Ces données ne sont pas confirmées par d'autres auteurs (115).

#### ■ L'interleukine-1 (IL-1)

La source principale de l'IL-1 est les monocytes et les macrophages; l'IL-1 est aussi produite par les lymphocytes, les fibroblastes, les cellules épithéliales (85).

Les anaphylatoxines se fixent sur leurs récepteurs monocytaires et déclenchent la synthèse d'IL-1 (46). La production d'IL-1 est aussi provoquée par les lipopolysaccharides bactériens.

Le taux d'IL-1 augmente et présente un pic 24 heures après la fin de la C.E.C. (46).

L'IL-1 intervient dans les réactions inflammatoires en augmentant l'adhérence des leucocytes à la paroi vasculaire, et les propriétés phagocytaires, cytotoxiques et sécrétoires des macrophages (85). L'IL-1 agit sur les monocytes et induit la synthèse d'IL-6. L'IL-1 active la cellule endothéliale qui exprime alors des molécules d'adhésion pour les polynucléaires neutrophiles. La cellule endothéliale activée par l'IL-1 sécrète d'autres cytokines : l'IL-8, des facteurs de croissance hématopoïétiques, l'IL-1.

L'IL-1 agit sur le système nerveux central (fièvre, anorexie) et sur le système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie) (85).

# b. L'expression de molécules d'adhésion sur les monocytes

En parallèle de la production des cytokines, les monocytes activés expriment des molécules d'adhésion, tout comme les polynucléaires neutrophiles.

L'expression de ces molécules est responsable de l'adhésion des monocytes aux plaquettes (88). Au cours de la C.E.C., la quantité des complexes plaquettes-monocytes augmente; ces complexes forment des micro-agrégats.

#### 3.3. La cellule endothéliale

Les médiateurs de l'inflammation, en particulier l'IL-1 et le  $TNF\alpha$  ont également pour cible les cellules de l'endothélium vasculaire. La cellule endothéliale activée exprime alors des molécules d'adhésion pour les P.N.N., les E-sélectines. Dans le groupe des E-sélectines, ELAM-1 est une glycoprotéine responsable de l'adhésion des P.N.N. aux cellules

endothéliales par un mécanisme différent mais complémentaire de celui des  $\beta_2$ -intégrines (71).

D'autres médiateurs de l'inflammation : l'histamine, le complexe d'attaque de membrane C5b-9, les radicaux libres entraînent l'expression de molécules : les P-sélectines, depuis les granules intracellulaires à la surface des cellules endothéliales. La glycoprotéine GMP-140 (une P-sélectine) est principalement exprimée au niveau de l'endothélium des petites veines. Le GMP-140 a un ligand à la surface des P.N.N. et participe à l'adhésion des P.N.N. à l'endothélium, en particulier au niveau des capillaires pulmonaires (48, 95).

L'IL-1 et le TNF\alpha augmentent la perm\u00e9abilit\u00e9 de la cellule endoth\u00e9liale entra\u00e3nant une fuite vasculaire.

Sous les effets de ces 2 cytokines, la cellule endothéliale acquiert des propriétés thrombolytiques par production de facteur tissulaire et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

Le TNF $\alpha$  provoque la libération de cytokines : IL-1, IL-8, par la cellule endothéliale.

L'IL-1, l'adrénaline, la thrombine stimulent la production d'endothéline-1 par la cellule endothéliale; l'endothéline-1 est une substance vasoconstrictrice, facteur d'augmentation de la pression artérielle.

La cellule endothéliale libère un facteur chimiotactique pour les monocytes et les macrophages, ce qui permet l'arrivée de ces cellules sur les sites de l'inflammation et l'amplification du phénomène inflammatoire.

# III- AUTRES MEDIATEURS DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

## 1. L'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles sont activés par les anaphylatoxines et par les lésions tissulaires de la chirurgie; les médiateurs contenus dans les granules cytoplasmiques de ces cellules sont libérés : comme l'histamine qui est relarguée en grande quantité, et les produits du métabolisme des acides gras membranaires et de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes et platelet activating factor).

Au cours d'une C.E.C. la quantité d'histamine sérique augmente et l'histamine est responsable d'un accroissement de la perméabilité capillaire et d'une vasodilatation des vaisseaux les plus petits (25).

L'activation de ces cellules, tout comme l'activation du complément est une étape précoce de la réaction inflammatoire; le relais est assuré par les cytokines.

# 2. L'activation des plaquettes

Lors d'une C.E.C., le contact des plaquettes avec les surfaces du circuit de circulation extra-corporelle conduit à leur activation.

Les plaquettes activées libèrent le contenu de leurs granules : le thromboxane-A2, le calcium, la sérotonine, des facteurs de la coagulation, le facteur 4 plaquettaire (PF-4).

Le thromboxane-A2 entraîne une agrégation plaquettaire et une vasoconstriction. Pour DAVIES, l'agrégation plaquettaire et la

Le thromboxane-A2 entraîne une agrégation plaquettaire et une vasoconstriction. Pour DAVIES, l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction des artères coronaires, secondaire à la production de thromboxane, peut contribuer à la morbidité de la C.E.C. (19).

Le PF-4 stimule la libération d'histamine par les polynucléaires basophiles et la libération d'élastase par les P.N.N.

Tout comme les cellules endothéliales, les plaquettes activées expriment à leur surface une molécule d'adhésion de type P-sélectines : le GMP-140; les plaquettes adhèrent alors aux polynucléaires ainsi qu'aux monocytes (88) (formation de micro-agrégats).

Le GMP-140 est contenu dans les granules intra-endothéliaux et intraplaquettaires.

Les plaquettes activées libèrent aussi une quantité de GMP-140 sous forme soluble, qui se fixe et sature les récepteurs au GMP-140 à la surface des P.N.N. (le GMP-140 a un ligand à la surface du P.N.N.) (62), ainsi cette molécule diminue l'adhésion des P.N.N. à l'endothélium.

# 3. L'activation de la coagulation et de la fibrinolyse

Les surfaces artificielles du circuit extracorporel (surfaces chargées négativement) et le collagène des tissus lésés par la chirurgie activent le facteur XII (21). Le facteur XII activé (F.XIIa) agit alors sur la kallicréine, activant la cascade des kinines, qui sont des substances vasoactives. La bradykinine est à l'origine d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux.

Les polynucléaires neutrophiles sont activés par le F.XIIa, et libèrent l'élastase de leurs granules.

La kallicréine favorise le chimiotactisme, l'agrégation et la dégranulation des P.N.N. La kallicréine exerce un rétrocontrôle positif et active le facteur XII.

Ces effets combinés participent aux lésions des capillaires, à l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux, aux perturbations de l'hémostase.

#### 4. Les médiateurs lipidiques

Après stimulation par les cytokines, de nombreuses cellules inflammatoires produisent des dérivés de l'acide arachidonique (25); ce sont les eicosanoïdes, classés en 2 groupes : les prostaglandines (PgE2, PgI2) et le thromboxane-A2 (issus de la voie de la cycloxygènase) , et les leucotriènes (LT B4, LT C4, LT D4, LT E4) issus de la voie de la lipoxygènase. Les leucotriènes sont générés principalement par les P.N.N. activés (2).

Toutes ces molécules jouent un rôle dans la vasoconstriction et la vasodilatation des vaisseaux, la perméabilité vasculaire, et l'agrégation plaquettaire.

De nombreux médiateurs participent à l'hypoperfusion splanchnique. Les métabolites de l'acide arachidonique (thromboxane-A2, prostaglandines et leucotriènes) sont des vasoconstricteurs mésentériques.

Le leucotriène B4 prend part à l'adhésion des polynucléaires à l'endothélium vasculaire, active des récepteurs spécifiques à la surface des P.N.N. avec libération des enzymes protéolytiques et production de radicaux libres oxygénés; le LT B4 altère les cellules de l'endothélium vasculaire et augmente la perméabilité vasculaire par ce mécanisme. Le LT B4 influence la synthèse de l'IL-1(2).

Les leucotriènes sont des vasoconstricteurs potentiels des artères coronaires et peuvent être générés par les cellules trouvées dans les artères athéromateuses. Les taux de leucotriènes sont élevés chez les patients en ischémie myocardique et après C.E.C. ALLEN suggère que les leucotriènes, médiateurs de l'inflammation, participent à la genèse de l'ischémie cardiaque (2).

Le Platelet Activating Factor (P.A.F.) est un autre médiateur lipidique produit au cours de la C.E.C. (81).De nombreuses cellules une fois stimulées synthétisent le P.A.F. : les polynucléaires, les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales, les mastocytes, les plaquettes. La production du P.A.F. est stimulée par de nombreuses substances dont : le complément, les leucotriènes, la circulation extracorporelle elle-même.

Le P.A.F. favorise l'agrégation des plaquettes et des P.N.N. Puissant vasodilatateur, il augmente la perméabilité capillaire. Il stimule la production de substances impliquées dans l'inflammation : le thromboxane-A2, les leucotriènes, l'IL-1, les radicaux libres oxygénés.

Dans certaines situations physiopathologiques, la mise en jeu du P.A.F. est connue; ces situations possèdent en commun une activation des cellules de l'inflammation et des répercussions cardiopulmonaires, et peuvent aboutir à des défaillances viscérales sévères (66). Le P.A.F. a des effets directs mais peut agir indirectement via la libération d'autres médiateurs : les amines (histamine, sérotonine, catécholamines), les métabolites de l'acide arachidonique (thromboxane-A2, leucotriènes), les enzymes lysozomiaux, les radicaux libres et l'oxyde nitrique.

### 5. L'oxyde nitrique (52)

L'oxyde nitrique (NO) est synthétisé par l'endothélium vasculaire, par le biais d'une famille d'enzymes : les oxyde nitrique synthétases. La production "habituelle" de NO endogène inhibe l'adhésion neutrophiles-endothélium, par une régulation de l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires, et le NO inhibe également l'agrégation des plaquettes. L'enzyme responsable de la synthèse du NO endogène est l'oxyde nitrique synthétase constitutive, et une petite quantité de NO est produite sous l'action de cette enzyme.

Une isoforme de cette enzyme (INOS : isoforme de la synthétase oxyde nitrique) est le résultat des endotoxines et des cytokines, en particulier TNF et IL-1, et une grande quantité de NO est alors produite. L'oxyde nitrique serait responsable de lésions tissulaires par formation de composés toxiques, par activation de la voie de la cycloxygénase ou par d'autres mécanismes non identifiés. Dans deux études animales (34, 64), les auteurs rapportent des lésions pulmonaires possiblement induites par le NO. Selon FINKEL et coll. (32), la production de NO par le biais des cytokines TNF et IL-6, est la cause d'une dépression myocardique, sur un coeur animal isolé, par des effets inotropes négatifs.

Au total, la réaction inflammatoire au cours de la C.E.C. est un phénomène complexe dont les acteurs (médiateurs libérés) et les réalisateurs (cellules productrices) sont connus, mais dont le rôle respectif est mal élucidé. La soupe inflammatoire induite par la C.E.C. a deux conséquences : induire à la surface des cellules sanguines et vasculaires l'expression de récepteurs

permettant la migration intratissulaire des cellules inflammatoires, ce qui va aboutir à des lésions cellulaires qui vont évoluer pour leur propre compte. Le rôle direct des médiateurs sur les complications postopératoires est la deuxième conséquence. Celle-ci n'est pour le moment pas parfaitement démontrée bien que de nombreuses corrélations (taux de médiateurs / complications) aient été observées. L'épuration extracorporelle de ces médiateurs par hémofiltration réduit les complications post-C.E.C. Ceci constitue un deuxième argument sur le rôle de la réponse inflammatoire dans la genèse des complications post-C.E.C.

# Chapitre 3 LA DOPEXAMINE

#### I- INTRODUCTION

La dopexamine est une catécholamine de synthèse (11, 33). Ce produit est un puissant vasodilatateur et un inotrope positif; la dopexamine fait partie de la famille des inodilatateurs. Dans le cadre de la thérapie cardiovasculaire (41), une partie des travaux sur les nouveaux agonistes dopaminergiques a permis la synthèse d'un agent capable de stimuler les récepteurs dopaminergiques, et de diminuer la post-charge, en évitant les propriétés indésirables de la dopamine, telles qu'une vasoconstriction, ou une tachycardie.

#### II- PHARMACOCINETIQUE

La demi-vie d'élimination de la dopexamine chez un volontaire sain est de 6 minutes, et de 11 minutes chez un patient en bas débit cardiaque. Les effets de cette catécholamine sont d'apparition rapide et diminuent également rapidement lors de l'arrêt de la perfusion. L'élimination de ce produit et de ses métabolites inactifs est fécale et urinaire.

# III- PHARMOCODYNAMIE (cf tableau page suivante)

Les propriétés principales de la dopexamine (39) sont la stimulation des récepteurs adrénergiques bêta-2 (c'est un puissant agoniste bêta-2), et celle des récepteurs dopaminergiques (divisés en deux sous-types: les récepteurs DA1 et DA2). La dopexamine n'a aucune action sur les récepteurs adrénergiques de type alpha (à la différence de la dopamine et de la dobutamine), même à doses élevées. Elle possède une faible activité

Tableau : Propriétés pharmacologiques de la dopexamine

0,34
0,17
0
0,1
60
10
0

D'après SMITH ET O'CONNOR (25).

bêta-1. Enfin, cette molécule est un inhibiteur de la recaptation neuronale de la noradrénaline (effet d'inhibition du recaptage de type 1).

# **IV- EFFETS CLINIQUES**

### 1. Effets hémodynamiques

Les principaux effets hémodynamiques de la dopexamine (35, 43) sont une augmentation dépendante de la dose du débit cardiaque, associée à une diminution importante des résistances vasculaires systémiques (activité agoniste bêta-2 et DA1) et à un effet inotrope positif (activité agoniste bêta-2, effet bêta-1 indirect par inhibition du recaptage de type 1 de la noradrénaline).

La vasodilatation périphérique s'exerce au niveau artériolaire, sans effet sur le système capacitif. L'effet inotrope permet d'assurer le maintien de la pression artérielle moyenne, simultanément à la vasodilatation périphérique directe. Les modifications de la pression artérielle sont soit minimes, soit absentes. Il existe une tendance à une augmentation modérée de la fréquence cardiaque.

Chez le patient insuffisant cardiaque chronique, l'amélioration de l'index cardiaque est consécutive à une augmentation du volume d'éjection systolique (surtout lors de doses inférieures ou égales à 2 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), et de la fréquence cardiaque (pour des doses plus élevées).

L'accélération de la fréquence est due en partie à la mise en jeu du baroréflexe consécutif à la baisse des résistances périphériques. D'autres mécanismes entrent en jeu : mécanisme direct comme la stimulation bêta-2, mécanisme indirect comme l'inhibition du recaptage de la noradrénaline. Dans un travail sur l'intérêt de la dopexamine dans le traitement des bas

débits après chirurgie cardiaque, DU GRES (27) retrouve après la phase de titration, une diminution progressive de la fréquence cardiaque et ne retient pas une baisse de l'activité de la dopexamine avec le temps, car la diminution continue des résistances périphériques pendant toute la perfusion indique la persistance de l'efficacité du produit.

Les résistances vasculaires pulmonaires et la pression de remplissage du ventricule gauche sont abaissées. VAN DER STARRE (107), au cours d'une étude chez 20 patients subissant un pontage aortocoronarien, rapporte en postopératoire une baisse des résistances artérielles pulmonaires, une baisse de la pression capillaire pulmonaire, une amélioration de la performance ventriculaire gauche.

#### 2. Effets rénaux

La plupart des études expérimentales et cliniques montrent que la dopexamine augmente le flux sanguin rénal par vasodilatation directe, et améliore la fonction rénale. Les effets bénéfiques observés par de nombreux auteurs sont une augmentation de la clairance de la créatinine, du volume urinaire, de l'excrétion du sodium, et du taux de filtration glomérulaire.

Le mécanisme des effets vasodilatateur rénal, diurétique et natriurétique de la dopexamine, repose sur son effet agoniste sur les récepteurs DA1 vasculaires et tubulaires rénaux (80).

STEPHAN et coll. (97) ont comparé les effets de la dopexamine et de la dopamine sur le système cardiovasculaire et le rein, chez 20 patients après chirurgie cardiaque. Dans le groupe dopexamine, l'augmentation du flux sanguin rénal était moins importante que celle de l'index cardiaque, et la diminution des résistances vasculaires systémiques et rénales était équivalente. Dans ce travail, STEPHAN et coll. n'ont pas retrouvé d'action

de la dopexamine sur les récepteurs DA1, contrairement aux résultats de MAGRINI et coll. (72); une perfusion de dopexamine à 3 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> entraînait une augmentation du flux sanguin rénal supérieure à celle du débit cardiaque; les résistances vasculaires rénales diminuaient alors que les résistances vasculaires systémiques n'étaient pas modifiées. MAGRINI et coll. ont donc retrouvé une action sélective rénale de la dopexamine.

### 3. Effets sur la circulation splanchnique

La dopexamine améliore la perfusion splanchnique. L'augmentation du flux sanguin splanchnique est le fait de l'activité agoniste DA1 du produit.

Chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, LEIER (65) utilise la dopexamine à faibles et à plus fortes doses (0,9 à 2,3 µg.kg¹.min⁻¹) et montre une réduction des résistances vasculaires au niveau hépatosplanchnique, et une augmentation du flux sanguin hépatosplanchnique.

Chez des patients en soins intensifs présentant une acidose intramuqueuse gastrique, MAYNARD et coll. (73) évaluent les effets d'une perfusion de dopexamine à faibles doses (1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) sur le flux sanguin splanchnique mesuré par le pH gastrique intramuqueux (pHim). Les mesures hémodynamiques systémiques (index cardiaque, résistances vasculaires systémiques) ne sont pas modifiées. Les mesures de pHim augmentent de façon significative. Les auteurs concluent à une amélioration du flux sanguin splanchnique par une vasodilatation sélective des vaisseaux splanchniques.

Certaines études plus récentes ne retrouvent pas ces résultats. TRINDER et coll. (105) perfusent 12 patients dont le pHim est inférieur à

7,32 avec de la dopexamine (les doses varient de 4 à 6 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), ou un placebo; un remplissage est également réalisé. Les valeurs de pHim n'augmentent pas; les effets hémodynamiques de la dopexamine sont présents. GARDEBACK et coll. (36) incluent 35 patients en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle et recherchent les effets d'une perfusion de dopexamine (à 1 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), ou de dopamine (à 2,5 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), ou d'un placebo, depuis l'induction de l'anesthésie et pendant 16 heures en période postopératoire, sur le pH gastrique intramuqueux considéré comme un signe d'ischémie splanchnique. La dopexamine et la dopamine ne modifient pas les chiffres de pHim pendant la circulation extracorporelle et après chirurgie cardiaque.

# 4. Effets sur la circulation coronaire et le métabolisme myocardique

Pour DE MARCO et coll. (20), la dopexamine améliore les performances cardiaques sans augmenter les dépenses métaboliques; les effets d'une perfusion de dopexamine sur différents paramètres hémodynamiques et sur le métabolisme myocardique sont évalués chez 10 patients présentant une insuffisance cardiaque : aucune variation n'est constatée pour la consommation d'oxygène par le myocarde.

BOYD et coll. (12) évaluent la capacité de la dopexamine à augmenter le transport d'oxygène (DO2) en période péri-opératoire chez des patients pour une intervention de chirurgie vasculaire, et étudient les effets de ce produit sur la demande d'oxygène. La dopexamine permet d'augmenter la DO2 en période peri-opératoire tout en accroissant de façon

limitée de la consommation en oxygène (VO2) de l'ensemble de l'organisme et celle du myocarde (MVO2).

#### V- EFFETS SECONDAIRES

La dopexamine est habituellement bien tolérée chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë et chez les sujets après chirurgie cardiaque, pour des doses de 0,5 à 10 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

Il est rapporté lors de perfusion de dopexamine, la survenue d'une augmentation de la fréquence cardiaque habituellement sans signification clinique, plus rarement de tachycardies qui apparaissent en général aux posologies élevées et de façon plus prononcées chez des patients en fibrillation auriculaire. La tachycardie est susceptible de représenter un effet gênant, d'une part en limitant le gain en terme de débit cardiaque lorsqu'elle devient trop importante, d'autre part par le risque d'ischémie myocardique qu'elle peut faire courir à un patient coronarien; des douleurs angineuses ont été rapportées avec ce produit. SVENSON (99) utilise la dopexamine dans l'insuffisance ventriculaire gauche consécutive à un infarctus myocardique et rapporte une accélération de la fréquence cardiaque responsable d'angor pour des posologies ne dépassant pas 1 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

HAKIN et coll. (47) constatent une activité ectopique ventriculaire plus importante chez des malades en insuffisance cardiaque ou après chirurgie cardiaque, avec de faibles doses de dopexamine (0,5 à 1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Cependant, les études expérimentales confirment que ce produit est moins arythmogène que les autres amines.

Des nausées, des vomissements, des tremblements ont été rapportés, en rapport avec la stimulation des récepteurs DA2.

#### VI- UTILISATION CLINIQUE

Les indications, actuellement autorisées, de la dopexamine sont au nombre de deux:

- en cardiologie: le traitement à court terme des poussées aiguës de l'insuffisance cardiaque chronique congestive.
- ⇒ lors de la chirurgie cardiaque: le traitement des syndromes de bas débit.

### 1. Dopexamine et insuffisance cardiaque (100, 101)

La dopexamine, chez certains patients en insuffisance cardiaque aiguë consécutive à l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive, à la dose de 0,5 à 6 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, pour une courte durée ou sur une plus longue période, provoque : une augmentation dose dépendante de l'index cardiaque, du volume d'éjection systolique, une baisse des résistances vasculaires systémiques sans modification ou avec une faible diminution de la pression artérielle ( inférieure à 10 %). La pression veineuse centrale et la pression capillaire pulmonaire sont inchangées.

# 2. Dopexamine et chirurgie cardiaque (92)

Dans le cadre de la chirurgie cardiaque, une partie des épisodes de bas débits constatés en période postopératoire est due à une vasoconstriction excessive pour un ventricule gauche aux performances limités. La dopexamine peut être une thérapeutique intéressante. En effet, une défaillance cardiaque aiguë associant un bas débit cardiaque et des résistances vasculaires élevées, sera traitée au mieux par un agent inotrope et vasodilatateur ayant peu d'effets chronotropes. Dans l'étude de

DU GRES et coll. (27), la dose optimale se situe entre 2 et 4 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, selon la sensibilité du sujet (phase de détermination). Dans le travail de VAN DER STARRE et coll.(107), l'administration de dopexamine chez 17 patients en bas débit cardiaque après pontages aortocoronariens, est suivie d'une augmentation de l'index cardiaque, d'une diminution des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires; la pression veineuse centrale reste inchangée.

Cependant, l'utilisation de la dopexamine dans cette indication est contestée par certains auteurs (24); les études où le groupe contrôle est l'association dopamine-dobutamine sont peu nombreuses. Le support hémodynamique idéal n'est pas connu. Aucune étude ne trouve de différence en terme de morbidité.

### 3. Dopexamine et choc septique

Au cours des études préliminaires, NOUIRA et coll. (82) recherchent l'intérêt de la dopexamine dans le traitement du choc septique. L'étude est réalisée chez 8 patients présentant un choc septique, après correction du déficit volémique plasmatique avec une expansion visant à maintenir une pression capillaire pulmonaire supérieure à 12 mmHg. L'amélioration des performances cardiaques est suivie d'un accroissement du débit urinaire et d'une diminution des lactates. Pour ces auteurs, l'association de faibles doses de dopexamine (2 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) et de noradrénaline exerce des effets hémodynamiques bénéfiques sur la perfusion tissulaire dans le choc septique.

HANNEMANN et coll. (50) utilisent une perfusion de dopexamine aux mêmes doses chez 39 sujets en choc septique, stables au plan hémodynamique. Les résultats sont une augmentation significative du

transport d'oxygène (DO2, de 16 %) et de la consommation d'oxygène (VO2, de 9 %). L'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde (MVO2) explique en partie l'accroissement de VO2. Pour HANNEMANN, il n'est pas certain que les valeurs obtenues soient le reflet de l'amélioration de l'oxygénation des organes où celle-ci est compromise; l'intérêt du produit reste à établir.

# Chapitre 4 MATERIEL ET METHODES

Cette étude prospective et randomisée a été acceptée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Limousin. Une lettre d'information a été donnée au malade et un consentement éclairé, écrit et signé a été obtenu auprès des patients.

#### I- LES CRITERES D'INCLUSION

Les 30 patients inclus dans ce protocole sont des malades qui souffraient d'une coronaropathie et qui devaient bénéficier d'un ou plusieurs pontages aorto-coronariens.

#### II- LES CRITERES D'EXCLUSION

Les contre-indications à l'administration du médicament sont une partie des critères d'exclusion :

-patient recevant un traitement par inhibiteur de la mono-amineoxydase (IMAO).

-phéochromocytome.

-obstacle à l'éjection du ventricule gauche : cardiomyopathie obstructive ou rétrécissement aortique.

Les patients qui présentaient les critères suivants ont également été exclus :

-altération de la fonction systolique du ventricule gauche, avec l'existence d'une fraction d'éjection pré-opératoire inférieure à 50 %.

-présence ou antécédents de troubles du rythme cardiaque.

#### III- LES CRITERES DE SORTIE DE L'ETUDE

Ce sont:

-la survenue au cours de la perfusion de dopexamine d'un trouble du rythme cardiaque : extra-systoles ventriculaires, tachycardie avec fibrillation auriculaire.

-une tachycardie supérieure à 140 cpm, persistante après un remplissage vasculaire.

#### IV- LE PROTOCOLE DE L'ETUDE

Les 30 patients sont répartis par tirage au sort en deux groupes A et B.

### 1. Groupe A

La perfusion de Dopexamine est débutée après l'induction de l'anesthésie et après avoir effectué une première mesure des données hémodynamiques, du pH intramuqueux gastrique ainsi que les prélèvements sanguins. La dose initiale de Dopexamine est de 0,5 µg/kg/min. Après chaque période de 10 minutes, la dose est augmentée par incréments de 0,5 µg/kg/min jusqu'à 1,5 µg/kg/min, si la tension artérielle moyenne reste supérieure à 60 mmHg et/ou en l'absence de tachycardie définie par une fréquence cardiaque supérieure à 20 % de la valeur avant l'induction de l'anesthésie. La perfusion de Dopexamine est poursuivie à ce débit et stoppée à la 24ème heure.

# 2. Groupe B

Les patients du groupe témoin reçoivent un placebo. La perfusion est un soluté glucosé à 5 %. Les différents débits d'administration sont les mêmes pendant 24 heures.

## 3. Le pH intramuqueux gastrique (pHim)

La surveillance du pHim gastrique est réalisée grâce à une sonde de tonométrie mise en place après l'induction de l'anesthésie. Le ballonnet de la sonde (ballonnet vidé correctement de l'air avant l'introduction) est rempli avec 2,5 ml de sérum physiologique. Un délai de trois quarts d'heure est retenu avant la récupération d'un échantillon de 1,5 ml. Le premier ml de sérum physiologique retiré n'est pas utilisé. Ce délai est un temps nécessaire pour obtenir l'équilibration entre la PCO<sub>2</sub> du sérum physiologique du ballonnet de la sonde de tonométrie (PtCO<sub>2</sub>) et la PCO<sub>2</sub> du contenu de la cavité gastrique.

Quatre prélèvements sont réalisés pour chacun des patients :

-temps  $1:T_1:45$  minutes après la mise en place de la sonde de tonométrie, avant incision et avant la mise en route de la circulation extracorporelle.

-temps 2 :  $T_2$  : après la sortie de pompe d'assistance circulatoire, en état hémodynamique stabilisé.

-temps 3 : T<sub>3</sub> : à la 6 ème heure.

-temps  $4: T_4: à la 24$  ème heure.

# 4. Les prélèvements

Lors des différentes mesures de pHim, les prélèvements sanguins sont faits par voie artérielle : gaz du sang, lactates, taux sériques d'interleukine-6 et interleukine-8.

Les échantillons de sérum physiologique prélevés sur la sonde de tonométrie sont immédiatement analysés avec un analyseur de gaz du sang, de même que la gazométrie afin d'obtenir de façon simultanée la concentration de bicarbonate artériel.

Les tubes pour les dosages des lactates sont maintenus dans la glace et l'analyse des prélèvements est faite rapidement.

Les dosages d'IL-6 et d'IL-8 sont effectués sur le sérum par test Elisa (après centrifugation et congélation).

#### V- LE PROTOCOLE D'ANESTHESIE

La prémédication comprend :

- -Chlorhydrate de morphine et flunitrazépam
- -Cimétidine 800 mg per os la veille au soir de l'intervention
- -Médicaments à visée cardiaque nécessaires

L'induction et de l'entretien de l'anesthésie :

Pour l'induction, les morphiniques utilisés sont : le sufentanil à la dose de  $0.5~\mu g/kg$ , ou le fentanyl à  $5~\mu g/kg$ . Le choix de l'hypnotique varie selon le patient : thiopental ou étomidate, en fonction des paramètres hémodynamiques. Le curare est le bromure de pancuronium à la dose de  $0.1~\mu g/kg$ . Avant la sternotomie et le début de la circulation extracorporelle, des réinjections de sufentanil ou de fentanyl sont faites pour obtenir, au maximum de la titration une dose totale de  $30~\mu g/kg$  et  $3~\mu g/kg$  respectivement. En sortie de C.E.C. de nouvelles injections de morphiniques sont parfois effectuées en fonction des critères hémodynamiques, pour une analgésie correcte.

La circulation extracorporelle est assurée avec un oxygénateur à membrane, et réalisée en hypothermie entre 28°C et 30°C.

Dans les 2 groupes, les patients reçoivent de l'aprotinine.

Aucun patient ne reçoit du bicarbonate de sodium.

#### VI- LA SURVEILLANCE DE L'ANESTHESIE

La surveillance est effectuée avec un électrocardioscope, une voie artérielle radiale et un cathéter de Swan-Ganz avec SvO<sub>2</sub>, des capteurs de température oesophagienne et vésicale.

Au moment des 4 prélèvements T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, les paramètres suivants sont enregistrés :

- -fréquence cardiaque.
- -pression artérielle.
- -pression veineuse centrale, pression artérielle pulmonaire, pression d'occlusion de l'artère pulmonaire.
  - -3 mesures de débit cardiaque sont réalisées, par thermodilution.
- -les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires, l'index cardiaque et les index de travail systolique du ventricule gauche et du ventricule droit sont calculés à chaque temps T.

#### VII- LA SORTIE DE C.E.C.

En cas de problème hémodynamique au moment de la sortie de circulation extracorporelle, l'optimisation des paramètres hémodynamiques sera assurée avec l'arbre décisionnel présenté dans les figures 1 et 2 (cf. figures pages suivantes), selon le groupe du patient.

#### VIII- LA PERIODE POSTOPERATOIRE

Pendant les 24 premières heures, le recueil des complications hémodynamiques et pulmonaires est effectué.

Les complications hémodynamiques sont définies par la nécessité d'instaurer des amines vasopressives, pour le maintien d'une pression artérielle moyenne supérieure à 60 mmHg, la survenue de troubles du

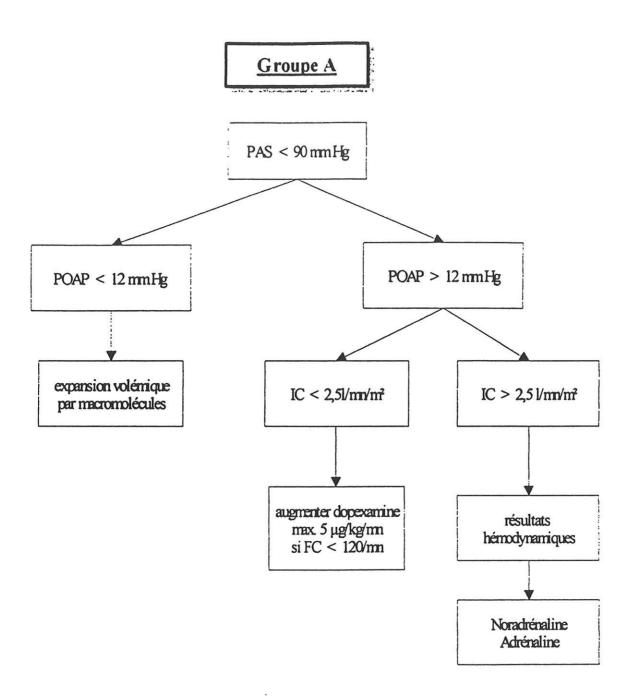


Figure 1 : arbre décisionnel utilisé en cas de difficulté en sortie de C.E.C.

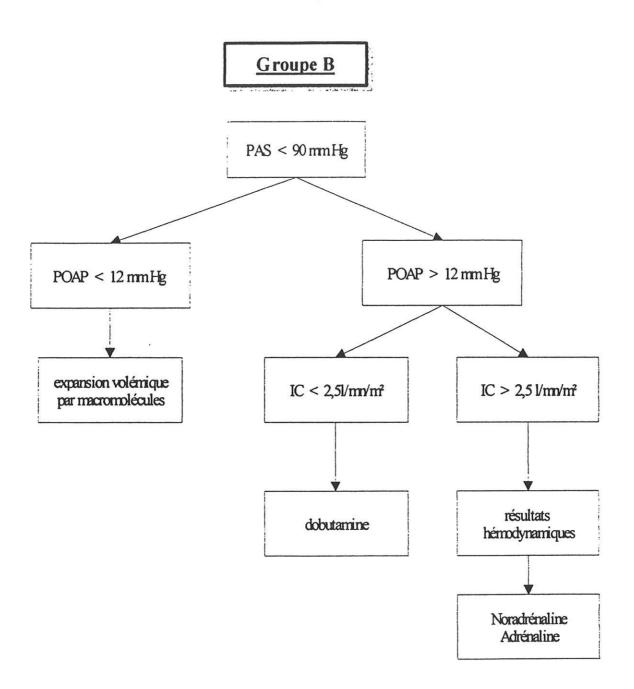


Figure 2 : arbre décisionnel utilisé en cas de difficulté en sortie de C.E.C.

rythme avec la mise en place d'un traitement antiarythmique, la survenue d'un infarctus du myocarde.

Les paramètres de ventilation des patients en postopératoire sont réglés pour obtenir une normocapnie. Dans les cas de complications pulmonaires, une pression positive télé-expiratoire peut être utilisée, avec une gazométrie artérielle de contrôle. La fonction respiratoire est surveillée et évaluée par le "lung injury score" (79) (cf. tableau page suivante).

#### IX- ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique des données est réalisée avec le logiciel Statgraphie® (Uniware). A l'intérieur de chaque groupe, une analyse de variance en fonction du temps, suivie d'un test t (ou d'un test de Mann Whitney selon l'homogénéité des variances), a comparé les données obtenues par rapport au premier temps de prélèvement. Les comparaisons intergroupes ont comparé les données obtenues à chaque temps par test de Mann Whitney.

Tableau : Les scores des lésions pulmonaires, selon MURRAY et coll. (79)

□ radiographie pulmonaire : infiltrat	absence	0
	1 quadrant	1
	2 quadrants	2
	3 quadrants	3
	4 quadrants	4
□ PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	<5	0
	6-8	1
	9-11	2
	12-14	2 3
	>15	4
□ score d'hypoxémie : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>300	0
	225-299	1
	175-224	2
	100-174	3
	<100	4
□ compliance ml/cm H <sub>2</sub> O (si mesurée)	≥80	0
	60-79	1
	40-59	2
	20-39	3
	≤19	4

- le score final est obtenu en divisant la somme des 3 ou 4 paramètres par le nombre de composants utilisés (3 ou 4)
- 0 = absence de lésion
- $0,1 \rightarrow 2,5 = 1$ ésions pulmonaires modérées
- ■>2,5 = lésions pulmonaires sévères, dont S.D.R.A.

# Chapitre 5 RESULTATS

#### I- LES PATIENTS EXCLUS

4 patients sont exclus du protocole (tous sont exclus avant de débuter la circulation extracorporelle).

-Deux patients inclus dans le groupe témoin sont exclus de l'étude pour des problèmes liés au matériel :

-ballonnet de la sonde de tonométrie percé,

-dysfonctionnement de la sonde de Swan-Ganz / SvO<sub>2</sub> (calibrage avant introduction, montée et mise en place sans difficulté); l'essai d'une seconde calibration in vivo n'est pas réussi.

-Dans le groupe dopexamine, deux patients sont exclus du protocole :

-une panne de l'appareil à gaz du sang est responsable de résultats faussés pour des prélèvements faits à T<sub>1</sub> : gaz du sang et PCO<sub>2</sub> du sérum physiologique du ballonnet; deux prélèvements faits une seconde fois, avec un départ en C.E.C. différé de trente minutes sont de nouveau un échec.

-un sujet est exclu pour un effet secondaire lié au produit : apparition de trouble du rythme cardiaque de type extra-systoles ventriculaires. D'autres causes (troubles métaboliques, hypoxie) ont été éliminées. Les ESV sont apparues à la dose de 1 μg/kg/min, chez un patient sans antécédent de trouble du rythme cardiaque.

# II- LES DONNEES PRE-OPERATOIRES (cf. tableau 1 en annexe)

Dans les deux groupes, l'âge et les résultats du cathétérisme cardiaque gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche F.E. et pression télédiastolique ventriculaire gauche Ptd) sont comparables.

Tous les patients ont des pressions télédiastoliques ventriculaires gauches dans des limites normales, et une fraction d'éjection ventriculaire gauche qui n'est pas altérée.

Par contre, le poids et la surface corporelle des patients du groupe placebo sont significativement plus élevés (respectivement p = 0.01; et p = 0.02).

Dans le groupe A, 4 femmes sont inclues. Le groupe B comprend 2 femmes.

# III- LES CARACTERISTIQUES PEROPERATOIRES (cf. tableau 2 en annexe)

-La durée de la C.E.C., le temps de clampage de l'aorte, la durée de l'intervention chirurgicale, le nombre de pontages réalisés, ne montrent pas de différence significative entre les groupes A et B.

-Les doses d'aprotinine, d'héparine et de protamine :

Le nombre de flacons d'aprotinine (un flacon = 250 KIU. d'aprotinine) est comparable dans les deux groupes.

Les doses d'héparine au cours de la C.E.C. et les quantités de protamine ne sont pas significativement différentes.

# -Les liquides peropératoires :

Les apports liquidiens peropératoires, cristalloïdes (dont le liquide de priming) et colloïdes, ne sont pas différents en volume et en nature dans le groupe dopexamine et dans le groupe témoin.

Les volumes récupérés par "Cell Saver" et transfusés à la fin de l'intervention ne sont pas significativement différents.

Dans le groupe A, 3 patients reçoivent 1 unité de plasma frais congelé (300 ml, autotransfusion); 6 personnes du groupe témoin sont autotransfusées

avec 1 unité de plasma frais congelé (5 unités de 300ml, 1 unité de 400 ml).

Dans le groupe dopexamine, 3 patients ont reçu 1 culot globulaire; dans le groupe placebo, 6 patients ont été transfusés avec 1 unité de sang. Dans les deux groupes, il s'agissait de culots d'autotransfusion.

## IV- LA TEMPERATURE (cf. tableau 3 en annexe)

La température est suivie au cours de la C.E.C. à l'aide de deux capteurs thermiques (celui du stéthoscope oesophagien et celui de la sonde vésicale). En postopératoire, la surveillance de la température vésicale est poursuivie. L'évolution de la température au cours du temps est la même dans les deux groupes, sans différence intergroupe.

#### V- LES MEDICAMENTS UTILISES

# 1. Groupe A

Pour 24 heures, la dose totale moyenne de dopexamine est de 107,7 +/- 15,7 mg.

Dans ce groupe, 5 patients reçoivent du diltiazem; la quantité moyenne perfusée est de 9,8 +/- 3,6 mg sur l'ensemble des patients du groupe.

La nicardipine est utilisée chez 1 patient du fait d'une P.A.M. supérieure à 100 mmHg.

L'adrénaline est utilisée chez deux patients. Mais la mise en place de ce traitement n'est pas en rapport avec l'arbre décisionnel de sortie de C.E.C.

-Le premier patient développe au cours des 6 premières heures après la C.E.C. un infarctus myocardique. Aucune cause n'est retrouvée lors de la reprise chirurgicale. Une perfusion d'adrénaline a été débutée à la fin de la C.E.C. pour un effet β-stimulant (dose totale de 1,6 mg sur une durée de 8 heures).

-Le second patient présente en sortie de pompe d'assistance circulatoire un état de choc avec P.A.M. à 50 mmHg et hypertension artérielle pulmonaire supérieure à 40 mmHg. Aucune cause précise ne sera retenue après vérification chirurgicale et échographie cardiaque trans-oesophagienne (protamine, ischémie). La dose totale d'adrénaline reçue a été de 3,6 mg (de 0,2mg/h à 1,2mg/h).

## 2. Groupe B

La dobutamine a été débutée chez 7 patients. Pour 3 patients, la perfusion de dobutamine est commencée à la suite des résultats de l'arbre décisionnel de fin de C.E.C.

Dans ce groupe témoin, 8 patients sont perfusés avec du diltiazem; la dose moyenne pour les sujets du groupe B est de 22,5 +/- 7,2 mg. Pour cet antagoniste calcique, la différence intergroupe n'est pas significative (p=0,13).

Un inhibiteur des canaux calciques, la nicardipine, est utilisé chez 2 patients dans le cadre d'une P.A.M. supérieure à 100 mmHg.

Dans ce groupe, 2 patients ont reçu en période postopératoire une perfusion de dopamine pour une action diurétique (dose totale sur 24 heures : 31,7 +/-21,5 mg).

### VI- LES DONNEES HEMODYNAMIQUES

## 1. La fréquence cardiaque ou F.C. (cf. tableau 4 en annexe)

La F.C. des patients perfusés avec la dopexamine est augmentée, de façon significative, après la C.E.C., à la 6ème heure, et à la 24ème heure.

Aux temps T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>, les patients du groupe témoin ont une F.C. également augmentée, avec une différence significative.

Cependant, les valeurs de F.C. restent toujours plus élevées dans le groupe A et une différence significative entre les deux groupes existe aux temps  $T_2$  (p = 0.012) et  $T_3$  (p = 0.04).

Un patient du groupe A a été exclu de l'étude avant le début de la C.E.C. pour un trouble du rythme par extra-systoles ventriculaires.

# 2. La pression artérielle moyenne ou P.A.M. (cf. tableau 5 en annexe)

De l'induction à la 24ème heure postopératoire, la P.A.M. des patients des groupes A et B évolue de façon parallèle; aucune différence significative n'existe entre les deux groupes aux quatre temps.

Au temps  $T_2$ , la baisse de la pression artérielle moyenne est significative dans les deux groupes (par rapport à  $T_1$ ). A  $T_3$  et à  $T_4$ , l'augmentation de la P.A.M. est significative dans les groupes A et B (par rapport à  $T_2$ ).

# 3. La pression veineuse centrale ou P.V.C. / la pression auriculaire droite ou P.O.D. (cf. tableau 6 en annexe)

Dans chaque groupe, les mesures de la P.O.D. ne montrent pas de différence significative au cours du temps depuis  $T_1$  jusqu'à  $T_4$ .

A chaque temps de mesure (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>), aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes A et B.

Mais les valeurs de la P.O.D. des patients perfusés avec la dopexamine sont globalement inférieures aux chiffres de P.O.D. des patients témoins, depuis l'induction jusqu'à la 24ème heure postopératoire (à  $T_1$ : p=0,35 / à  $T_2$ : p=0,15 / à  $T_3$ : p=0,25 / à  $T_4$ : p=0,23).

# 4. La pression d'occlusion de l'artère pulmonaire ou POAP (cf. tableau 7 en annexe)

La POAP des patients du groupe A reste inférieure à la POAP des patients témoins, et cette différence est significative au temps  $T_2$ , et proche de la significativité au temps  $T_3$  (respectivement p=0.03 et p=0.06).

De l'induction à la 24ème heure postopératoire, la POAP des patients du groupe dopexamine ne montre pas de différence significative au cours du temps.

Dans le groupe témoin, la POAP varie en fonction du temps; l'augmentation est significative à  $T_2$ . Mais de  $T_1$  à  $T_4$ , la POAP est globalement stable dans ce groupe.

## 5. La pression artérielle pulmonaire moyenne ou papm (cf. tableau 8 en annexe)

Les résultats des papm des patients des deux groupes ne montrent pas de différence significative en fonction du temps.

Par contre, les papm des patients perfusés avec la dopexamine restent inférieures aux papm des patients témoins, depuis  $T_1$  jusqu'à la 24 ème heure postopératoire.

A  $T_1$ , la différence est significative (les patients du groupe A ne sont pas encore perfusés avec la dopexamine). Aux autres temps, cette différence n'est pas significative ( $T_2$ : p=0,055 /  $T_3$  p=0,055 /  $T_4$ : p=0,059).

#### 6. L'index cardiaque ou I.C. (cf. tableau 9 en annexe)

Au temps  $T_2$  (après la sortie de pompe d'assistance circulatoire), l'index cardiaque est significativement supérieur dans le groupe A (p = 0.03).

A T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>, les I.C. des deux groupes ne sont pas significativement différents.

Dans le groupe A, l'I.C. augmente en sortie de C.E.C. et cette augmentation est significative; à  $T_3$  et à  $T_4$  l'augmentation de l'I.C. reste significative (par rapport à  $T_1$ ). Par contre dans le groupe B, c'est à la 6 ème heure que l'I.C. s'améliore mais la différence n'est pas significative, et c'est à la 24 ème heure que cette augmentation est significative (l'augmentation de l'I.C. est significative de  $T_2$  à  $T_4$ ).

#### 7. L'index systolique ou I.S. (cf. tableau 9 en annexe)

Pour le groupe A ainsi que pour le groupe B, les différences en fonction du temps ne sont pas significatives.

Aux 4 temps de mesure  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ , les différences entre les deux groupes ne sont pas significatives.

## 8. L'index de travail systolique du ventricule gauche (IWSVG) et l'index de travail systolique du ventricule droit (IWSVD) (cf. tableau 10 en annexe)

Les valeurs de l'IWSVG et de l'IWSVD ne montrent pas de différence significative entre les groupes, à chaque temps T.

L'IWSVG des patients du groupe dopexamine ne présente pas de différence significative au cours du temps. Pour les patients témoins, une baisse significative de l'IWSVG existe à T<sub>2</sub>.

En fonction du temps, le calcul de l'IWSVD ne montre pas de différence significative pour le groupe A ainsi que pour le groupe B.

## 9. Les résistances vasculaires systémiques ou R.V.S. (cf. tableau 11 en annexe)

A tous les temps de mesure, aucune différence significative n'est notée entre les groupes A et B.

En sortie de C.E.C., les R.V.S. diminuent pour les patients des 2 groupes; la diminution est significative pour les patients du groupe dopexamine. A T2, les R.V.S. du groupe dopexamine sont à une limite normale inférieure.

A T<sub>3</sub>, les R.V.S. restent basses dans les 2 groupes, et de façon significative pour les patients du groupe A.

## 10. Les résistances vasculaires pulmonaires ou R.V.P. (cf. tableau 11 en annexe)

Aucune différence n'est mise en évidence entre les groupes aux 4 temps, ainsi qu'en fonction du temps pour le groupe A et le groupe B.

Cependant les R.V.P. du groupe dopexamine restent globalement inférieures

à chaque temps à celles du groupe témoin.

## VII- LA SATURATION VEINEUSE EN OXYGENE (SvO<sub>2</sub>) (cf. tableau 12 en annexe)

Dans le groupe témoin, la SvO<sub>2</sub> ne présente aucune variation significative en fonction du temps.

Dans le groupe dopexamine, la  $SvO_2$  diminue à  $T_4$  de façon significative (par rapport au temps  $T_1$ ).

Une différence significative intergroupe existe à un temps précis.

En sortie de C.E.C., la SvO<sub>2</sub> baisse dans le groupe témoin, mais cette différence n'est pas significative. A  $T_2$ , dans le groupe A, la SvO<sub>2</sub> augmente, mais de façon non significative. Par contre, la différence entre le groupe A et le groupe B est significative à  $T_2$  (p = 0.03).

#### VIII- LES PARAMETRES PULMONAIRES

#### 1. PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, score d'hypoxémie (cf. tableau 13 en annexe)

La  $PaO_2$  dans le groupe A est globalement plus élevée que dans le groupe témoin depuis  $T_1$  et elle le reste jusqu'à  $T_4$ , mais cette différence n'est significative qu'au temps  $T_2$ , à la fin de la C.E.C. (p = 0.01). A ce temps précis, la  $FiO_2$  délivrée est tout à fait comparable dans les deux groupes.

A chaque temps T, la FiO<sub>2</sub> n'est pas différente dans le groupe dopexamine et dans le groupe B.

Le score d'hypoxémie :  $PaO_2$  /  $FiO_2$  est un des quatre paramètres du score des lésions pulmonaires. Les scores d'hypoxémie sont globalement plus élevés pour les patients du groupe A, avec une différence intergroupe au temps  $T_2$  (p = 0,01).

Dans chaque groupe, le score d'hypoxémie n'est pas significativement différent en fonction du temps.

#### 2. Les résultats du "lung injury score" (cf. tableau 14 en annexe)

Les complications pulmonaires sont recherchées à  $T_3$  et  $T_4$ , avec le calcul du "lung injury score".

Les scores des lésions pulmonaires sont calculés à partir de la radiographie thoracique, de la valeur de la pression positive de fin d'expiration, du rapport d'hypoxémie (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>). Un score final compris entre 0,1 et 2,5 correspond à des lésions pulmonaires modérées.

Les scores de lésions pulmonaires des groupes A et B sont groupés (de 0,5 à 0,7) sans différence significative.

#### IX- LE PH INTRAMUQUEUX GASTRIQUE (pHi)

Il est difficile de donner une valeur normale de pHi.

Un pH tissulaire normal est aux alentours de 7,40.

Des valeurs de pHi de 7,39 chez des volontaires sains traités (par des anti-H<sub>2</sub>), et un chiffre de 7,30 pour les sujets non traités sont proposés. D'autres valeurs de pHi : 7,32 et 7,35 sont également utilisées comme valeurs limites.

Le pH est une valeur logarithmique. L'étude statistique est faite avec les concentrations en ions H<sup>+</sup>.

#### 1. La PCO<sub>2</sub> intramuqueuse (PCO<sub>2</sub>i) (cf. tableau 15 en annexe)

Aucune différence significative n'est retrouvée pour la PaCO<sub>2</sub>: en fonction du temps pour chaque groupe, et en fonction des groupes à chaque temps T.

Les  $PCO_2i$  (analyse du sérum physiologique du ballonnet de la sonde de tonométrie) présentent une différence intergroupe significative à  $T_1$  (p = 0,02); à  $T_1$  les patients du groupe A ne sont pas perfusés avec la dopexamine.

A T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>, les PCO<sub>2</sub>i ne montrent pas de différence significative entre les groupes.

Le rapport PaCO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub> intramuqueuse est calculé à chaque temps et pour chaque groupe. Aucune différence intergroupe n'est mise en évidence aux 4 temps.

#### 2. Les concentrations d'ions H<sup>+</sup>i (cf. tableau 15 en annexe)

A chacun des 4 temps, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> aucune différence significative n'est mise en évidence entre les groupes A et B.

L'évolution de la concentration en ions H<sup>+</sup>i au cours du temps est comparable pour les patients des 2 groupes.

A T<sub>2</sub>, à la fin de la C.E.C., l'augmentation de la concentration en ions H<sup>+</sup>i est significative pour les patients des deux groupes.

A la 6 ème et à la 24 ème heures postopératoires, [H<sup>+</sup>i] augmente de façon significative dans le groupe dopexamine et aussi dans le groupe témoin.

#### X- LES LACTATES (cf. tableau 16 en annexe)

L'analyse des résultats de la lactatémie en fonction du temps met en évidence des variations comparables dans les deux groupes.

A T<sub>1</sub>, la lactatémie est normale.

L'augmentation des lactates est significative à T<sub>2</sub>.

Le taux des lactates baisse de façon significative de  $T_2$  à  $T_3$ .

Les autres variations en fonction du temps ne sont pas significativement différentes et leur évolution est comparable pour les deux groupes.

La lactatémie est cependant globalement supérieure dans le groupe A avec une différence intergroupe.

A la 6ème heure postopératoire, la lactatémie est significativement différente (p=0,04); le taux est supérieur aux valeurs normales pour les patients du groupe dopexamine, et le taux est proche de la valeur normale supérieure pour le groupe témoin.

A  $T_2$  et à  $T_4$ , la différence intergroupe n'est pas significative ( $T_2$ : p=0,11 /  $T_4$ : p=0,12).

## XI- GLOBULES BLANCS, PLAQUETTES, T.C.A. (cf. tableau 17 en annexe)

La numération des globules blancs ne met pas en évidence de différence significative intergroupe aux 4 temps de prélèvement T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>.

Les résultats de plaquettes ne montrent pas de différence significative entre les groupes A et B aux différents temps de prélèvement.

La numération des plaquettes baisse de façon significative au cours du temps dans les deux groupes.

Les T.C.A. des patients ne sont pas significativement différents en fonction des groupes, à chaque temps T.

Le T.C.A. augmente de façon significative en fonction à  $T_2$  et à  $T_3$  dans les deux groupes. De  $T_3$  à  $T_4$ , le T.C.A. diminue significativement pour le groupe A et pour le groupe B.

## XII- LES PERTES SANGUINES POSTOPERATOIRES (cf. tableau 18 en annexe)

Les pertes sanguines sont notées à la 6 ème et à la 24 ème heures postopératoires.

Les quantités ne sont pas significativement différentes entre les groupes, à  $T_3$  et à  $T_4$ .

## XIII- LES TAUX SERIQUES DES INTERLEUKINES-6 ET -8 (cf. tableau 19 en annexe)

Les taux sériques d'IL-6 et d'IL-8 ne montrent pas de différence entre les groupes A et B quelque soit le temps T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>.

En fonction du temps, les dosages d'IL-6 et d'IL-8 présentent des différences significatives à T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> dans le groupe A ainsi que dans le groupe B.

L'étude statistique est faite avec les valeurs du rapport interleukines / protidémie : IL-6 / protides (IL-6 / P) et IL-8 / protides (IL-8 / P), pour s'affranchir du facteur hémodilution.

Les résultats des rapports IL-6 / P et IL-8 / P ne mettent en évidence aucune différence intergroupe significative à chaque temps T.

#### 1. IL-6 / P

A T<sub>2</sub>, la différence intergroupe est proche de la significativité (p=0,07).

En fonction du temps, une différence significative est retrouvée dans les deux groupes, aux temps  $T_3$  et  $T_4$ .

#### 2. IL-8 / P

Aux quatre temps, aucune différence intergroupe n'est significative.

Dans les deux groupes, en fonction du temps, une différence significative est notée à  $T_2$ .

L'évolution de IL-6 / P et IL-8 / P n'est pas la même à partir du temps  $T_2$ .

#### XIV- LES COMPLICATIONS DANS LE GROUPE DOPEXAMINE

4 patients présentent une complication en période postopératoire.

#### premier patient:

- complication hémorragique d'origine chirurgicale
- pas de complication hémodynamique
- pas de trouble de la coagulation
- reprise chirurgicale à la 4ème heure postopératoire
- hémostase sur un greffon veineux, sans C.E.C.

#### deuxième patient :

- infarctus myocardique
- avec état hémodynamique instable
- 2ème C.E.C. (dès la 2ème heure postopératoire)
- compression du pontage entre l'aorte et l'artère pulmonaire (?)
- 2ème geste de revascularisation
- dopexamine stoppée / adrénaline en postopératoire
- décès du patient après les 24 premières heures

#### troisième patient:

- complication pulmonaire
- à T<sub>4</sub> (24ème postopératoire)
- atteinte pulmonaire radiologique gauche sans hypoxémie
- sevrage en cours

#### quatrième patient :

- complication pulmonaire à T<sub>4</sub>
- hypoxémie, sans atteinte radiologique
- poursuite de la ventilation, sevrage non débuté

#### XV- LES COMPLICATIONS DANS LE GROUPE TEMOIN

4 patients développent une complication postopératoire.

#### premier patient:

- infarctus myocardique avant la 6ème heure postopératoire
- coronarographie réalisée en urgence : artère coronaire droite thrombosée
- décision pré-opératoire : pas de geste de revascularisation possible (athérome important de l'artère coronaire droite)
  - aggravation de l'état hémodynamique
  - décès avant T<sub>3</sub>

#### deuxième patient :

- complication pulmonaire
- à T<sub>4</sub>
- hypoxémie, sans atteinte radiologique
- ventilation poursuivie, pas de sevrage

#### troisième patient :

- complications hémodynamique et pulmonaire
- à T<sub>4</sub>
- médicaments nécessaires : dobutamine et noradrénaline
- hypoxémie, sans atteinte radiologique
- poursuite de la ventilation, pas de sevrage

#### quatrième patient :

- complications hémodynamique et pulmonaire à T<sub>3</sub>
- utilisation de dobutamine
- pas de complication hémodynamique à T<sub>4</sub>
- hypoxémie et image radiologique gauche à T<sub>3</sub>
- hypoxémie sans atteinte radiologique à T<sub>4</sub>
- ventilation poursuivie, pas de sevrage

# Chapitre 6 DISCUSSION

### I- LES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DES DEUX GROUPES

Avant administration de dopexamine, les données démographiques préopératoires des patients des groupes A et B sont comparables (âge, fraction d'éjection ventriculaire gauche, pression télédiastolique du ventricule gauche).

Le poids des patients du groupe témoin est supérieur à celui des patients du groupe dopexamine. L'effectif des patients de l'étude (15 par groupe) est de petite taille.

Les résultats des données hémodynamiques après induction de l'anesthésie mettent en évidence une différence : la pression artérielle pulmonaire moyenne est supérieure dans le groupe témoin à  $T_1$ .

La pression artérielle pulmonaire moyenne des patients témoins reste globalement supérieure sur l'ensemble de l'étude.

Les caractéristiques peropératoires sont comparables dans les 2 groupes (durée de la circulation extracorporelle, nombre de pontages, doses d'aprotinine, d'héparine et de protamine, remplissage, diurèse, température).

#### II- LES EFFETS HEMODYNAMIQUES DE LA DOPEXAMINE

Les résultats des données hémodynamiques mettent en évidence des modifications dans le groupe dopexamine par rapport au groupe témoin.

■ Après la circulation extracorporelle, l'index cardiaque augmente de façon significative dans le groupe dopexamine; cette amélioration est consécutive à une augmentation significative de la fréquence cardiaque et non à celle de l'index systolique qui est inchangé.

Les résistances vasculaires systémiques sont globalement plus basses dans le groupe perfusé avec la dopexamine; le produit entraîne une vasodilatation périphérique au niveau artériolaire (35, 43). L'absence d'augmentation de l'index systolique malgré l'effet vasodilatateur de la dopexamine suggère que la vasodilatation périphérique n'a pas été un facteur majeur d'augmentation de l'index cardiaque.

La pression artérielle moyenne n'est pas modifiée dans le groupe dopexamine par rapport au groupe témoin; l'augmentation de l'index cardiaque assure le maintien de la P.A.M., de façon simultanée à la vasodilatation périphérique (100, 101).

■ En sortie de C.E.C., la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire est significativement différente : dans le groupe dopexamine, la POAP n'est pas modifiée, tandis que dans le groupe témoin, la POAP augmente de façon significative par rapport à l'induction.

Les résistances vasculaires pulmonaires sont globalement inférieures dans le groupe dopexamine.

Ces résultats correspondent aux propriétés pharmacologiques de la dopexamine : baisse des résistances vasculaires pulmonaires, baisse de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire et amélioration de la performance ventriculaire gauche (33, 39, 107).

Le remplissage effectué est comparable dans les deux groupes. Cependant, la pression dans l'oreillette droite et la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire, globalement inférieures dans le groupe dopexamine, suggèrent des pressions de remplissage ventriculaire et une précharge inférieures dans le groupe

dopexamine; ces résultats sont compatibles avec les propriétés du produit. Quelques auteurs proposent une expansion volémique pour maintenir une POAP supérieure à 12 mmHg avant introduction de la dopexamine (82), ce que l'on ne retrouve pas dans d'autres études (7).

Il est possible que l'effet de la dopexamine sur l'index cardiaque chez les patients étudiés, dépendant de l'augmentation de la fréquence cardiaque, résulte d'un défaut de précharge et de remplissage.

■ A partir de la 6ème heure postopératoire, ainsi qu'à la 24ème heure, l'index cardiaque des patients des 2 groupes ne montre plus de différence significative; et à la 24ème heure, l'I.C. des patients traités par dopexamine et des patients témoins est comparable et la valeur est de 4l/min/m²;

-la réduction des effets hémodynamiques de la dopexamine est évoquée par certains auteurs, 6 heures après l'admission en unité de soins intensifs ou 12 heures après le début de l'administration du produit (7, 35); HAUSDORFF propose comme explication à ce phénomène une désensibilisation des récepteurs adrénergiques bêta en réponse à une stimulation agoniste prolongée (51).

Ce phénomène de désensibilisation des récepteurs adrénergiques a été aussi observé au décours de la C.E.C. et serait un mécanisme pouvant expliquer la variabilité d'effet des agents inotropes après une C.E.C.

-pour d'autres auteurs, l'activité de la dopexamine se maintient avec le temps : une diminution de la fréquence cardiaque est retrouvée, mais la diminution continue des résistances périphériques pendant toute la perfusion indique la persistance de l'efficacité du produit (27, 107).

#### III- LA SATURATION DU SANG VEINEUX MELE EN OXYGENE

Dans notre étude, la différence significative observée en sortie de C.E.C. entre les deux groupes A et B peut être expliquée par l'augmentation du débit cardiaque.

A la 24ème heure postopératoire, la baisse de la SvO<sub>2</sub> (significative pour le groupe dopexamine par rapport à l'induction) peut être rapportée à l'augmentation de la demande en oxygène qui accompagne la période de réveil, la phase de sevrage, et l'extubation.

Si les cathéters actuellement disponibles sont suffisamment fiables pour détecter les variations de SvO<sub>2</sub>, il est nécessaire selon certains auteurs d'observer une variation d'au moins 7 % pour authentifier la modification de SvO<sub>2</sub> (37, 103).

Par ailleurs, l'oxygénation tissulaire régionale est mal appréciée par la mesure de SvO<sub>2</sub> (10); et une valeur de SvO<sub>2</sub> normale n'élimine pas une souffrance tissulaire régionale, hépato-splanchnique par exemple (103).

#### IV- LE PH INTRAMUQUEUX ET LES LACTATES

Au cours de l'étude, aucune différence intergroupe n'a été mise en évidence d'une part pour la concentration en ions H<sup>+</sup>i.

Une seule différence intergroupe existe pour la lactatémie, au temps T<sub>3</sub>.

La survenue d'une ischémie splanchnique, ainsi qu'une diminution du pH intramuqueux gastrique observée chez ces patients, a été largement rapportée au cours de la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (4, 31, 52).

Lorsque le pHi gastrique est calculé et utilisé comme indicateur d'une ischémie splanchnique, il devient difficile de fixer une valeur seuil. Des valeurs de pHi de 7,39 chez des volontaires sains traités (par des anti-H<sub>2</sub>), et un chiffre de 7,30 pour les sujets non traités sont proposés; d'autres valeurs de pHi : 7,32 et 7,35 sont aussi utilisées comme valeurs limites (9).

Contrairement à ce qui était attendu, l'administration systématique de dopexamine ne s'est pas accompagnée d'une réduction des critères d'ischémie splanchnique généralement utilisés.

A ceci plusieurs explications peuvent être proposées :

-pour certains auteurs, le pH intramuqueux gastrique, après chirurgie cardiaque, ne reflète pas les modifications du flux sanguin splanchnique; il est suggéré que la distribution du flux sanguin est hétérogène dans ce territoire (7, 36, 105, 106). Certains auteurs considèrent actuellement que la meilleure façon de détecter une authentique ischémie muqueuse consiste à

estimer la différence du CO<sub>2</sub> entre le sang artériel (ou bien la PetCO<sub>2</sub>) et la muqueuse (36, 9).

Dans ce travail, le rapport PaCO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub>i ne met pas en évidence de différence entre les groupes.

-l'administration de dopexamine s'est accompagnée d'un hypermétabolisme; cette deuxième hypothèse est étayée par l'augmentation des lactates dans le groupe dopexamine, particulièrement au temps T<sub>3</sub>.

L'augmentation des lactates peut résulter d'un métabolisme anaérobie mais aussi d'un hypermétabolisme.

D'une part, la constatation d'une hyperlactatémie ne permet pas de préjuger du caractère général ou locorégional de la souffrance hypoxique (67).

D'autre part, en postopératoire, une hyperlactatémie persiste dans le groupe dopexamine. BERENDES (7) et GEISSER (37, 38) ont évalué les effets métaboliques de la dopexamine. L'accroissement de la production de glucose hépatique sous l'effet des catécholamines (dont la dopexamine) s'accompagne d'une amplification de l'activation de la néoglucogenèse, ce qui peut donc résulter en une augmentation de la concentration plasmatique des lactates. BERENDES (7) rapporte des concentrations de lactates et des glycémies élevées sous dopexamine à raison de 2μg/kg/min.

Seule l'analyse du rapport lactate / pyruvate aurait permis de dissocier ischémie et activation du métabolisme du glucose.

#### V- LA REACTION INFLAMMATOIRE

Au cours de ce travail, aucune différence significative n'est retrouvée dans les deux groupes, pour les taux sériques d'interleukines -6 et -8.

Un auteur présente des résultats intéressants à propos de la réaction inflammatoire au cours de la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (7); le taux sérique d'IL-6 est significativement inférieur chez les patients perfusés avec 2µg/kg/min de dopexamine; dans cette étude, deux autres groupes (en plus du groupe contrôle) recevaient aussi une perfusion de dopexamine mais à des doses inférieures respectivement de 0,5 et 1µg/kg/min.

Les dosages d'endotoxinémie réalisés au cours de l'étude ne montrent pas de différence.

L'interleukine-8 n'est pas dosée.

Dans ce travail, l'auteur suggère que la réaction inflammatoire est de moindre importance devant l'atténuation des taux d'IL-6.

Par contre, la filiation hypothétique : protéine C-réactive, réaction inflammatoire, IL-6, endotoxinémie, faite par BERENDES ne peut être retenue.

# Chapitre 7 CONCLUSION

La réponse inflammatoire après pontage aorto-coronaire avec circulation extracorporelle, suivie à l'aide de deux marqueurs : taux sériques des interleukines -6 et -8, n'est pas modifiée malgré la perfusion de dopexamine (catécholamine de synthèse avec des propriétés vasodilatatrices splanchniques). Le pH intramuqueux gastrique calculé (pHim), avec une sonde de tonométrie gastrique, n'est pas amélioré au cours de la C.E.C. et pendant les 24 heures postopératoires. Le monitorage de la perfusion splanchnique peut être mis en cause. L'action de la dopexamine au niveau du territoire splanchnique n'est pas mise en évidence au cours de ce travail. Au plan méthodologique, des appareils qui mesurent directement la PCO<sub>2</sub> intragastrique peuvent être utilisés; la mesure directe du débit vasculaire est à envisager pour l'avenir. La prescription de vasodilatateurs spécifiques est probablement un complément thérapeutique de la vasoconstriction splanchnique, sous réserve d'une normalisation préalable de la volémie.

**Chapitre 8** 

**ANNEXES** 

Tableau 1 : Données pré-opératoires. Moyenne +/- ET; \* p<0,05 par comparaison au groupe témoin.

groupe A: dopexamine

groupe B: placebo

	A	В
Age (ans)	64,4 +/- 2,0	64,6 +/- 3,4
F.E. (%)	68,2 +/- 2,2	64,7 +/- 3,1
Ptd (mmHg)	7,1 +/- 1,8	10,3 +/- 2,0
Poids (kg)	67,8 +/- 3,1*	81,0 +/- 3,8
Surface corporelle (m²)	1,73 +/- 0,04*	1,90 +/- 0,05

#### Sujet normal:

fraction d'éjection ventriculaire gauche (F.E.) : 58 à 75 %

pression télédiastolique du ventricule gauche (Ptd) : 5-12 mmHg

Tableau 2 : Caractéristiques per-opératoires. Moyenne +/- ET.

groupe A: dopexamine

groupe B : placebo

	A	В
durée de la C.E.C. (min)	91,4 +/- 7,2	96,5 +/- 9,0
nombre de pontages	3 +/- 0,3	2,8 +/- 0,3
aprotinine (fl. de 250 KIU.)	3,23 +/- 0,32	3,25 +/- 0,43
héparine (mg)	315 +/- 24	364 +/- 25
protamine (mg)	236 +/- 18	272 +/- 19
cristalloïdes (ml)	2986 +/- 269	3494 +/- 413
colloïdes (ml)	541 +/- 96	400 +/- 145
Cell Saver (ml)	744 +/- 54	644 +/- 32
Diurèse / 24 <sup>H</sup> (ml)	2415 +/- 212	2391 +/- 300

Tableau 3 : Températures vésicales. Moyennes +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$  (°C).

	A	В
$T_1$	35,9 +/- 0,18	35,9 +/- 0,2
$T_2$	35,7 +/- 0,2	35,9 +/- 0,2
$T_3$	37,3 +/- 0,2 #	37,4 +/- 0,2 #
$T_4$	38,0 +/- 0,2 #	37,6 +/- 0,2 #

T<sub>1</sub>: avant le début de la C.E.C.

T<sub>2</sub> : après la sortie de pompe d'assistance circulatoire

 $T_3$ : à la 6 ème heure

T<sub>4</sub>: à la 24 ème heure

Tableau 4 : Evolution des fréquences cardiaques (cpm). Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

groupe A = dopexamine

groupe B = témoin

	$T_1$	$T_2$	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
A	57,4 +/- 3,9	88,0 +/- 4,1 *#	96,4 +/- 4,5 *#	97,6 +/- 4,5 #
В	52,6 +/- 4,3	69,0 +/- 4,3	80,4 +/- 4,5 #	87,7 +/- 4,5 #

F.C. valeurs normales: 50-90 cpm

Tableau 5 : Evolution de la pression artérielle moyenne (mmHg). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

	$T_1$	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	$T_4$
A	91,2 +/-3,5	76,4 +/- 3,7 #	83,4 +/- 4,1	94,0 +/- 4,1
В	85,3 +/- 3,9	74,4 +/- 3,9 #	87,1 +/- 4,1	96,3 +/- 4,1

P.A.M. valeurs normales: 80-110 mmHg

Tableau 6 : Pressions dans l'oreillette droite (mmHg) groupes A = dopexamine groupe B = témoin

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
A	4,7 +/- 1	6,3 +/- 1,1	5,5 +/- 1,2	5,5 +/- 1,2
В	6,1 +/- 1,1	8,9 +/- 1,1	7,3 +/- 1,2	7,8 +/- 1,2

P.O.D. valeurs normales: 1-6 mmHg

Tableau 7 : Variations de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire (mmHg). Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

groupe A: dopexamine

groupe B: témoin

	$T_1$	$T_2$	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
A	6,5 +/- 1	7,8 +/- 1,1 *	6,1 +/- 1,2	6,7 +/- 1,2
В	8,1 +/- 1,1	12,1 +/- 1,1 #	9,0 +/- 1,2	7,5 +/- 1,2

Pcp ou POAP: valeurs normales: 4-12 mmHg

Tableau 8 : Evolution des pressions artérielles pulmonaires moyennes (mmHg).

Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe.

groupe A: dopexamine

groupe B: témoin

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
A	13,1 +/- 1,3 *	16,1 +/- 1,4	14,8 +/- 1,5	15,2 +/- 1,5
В	17,7 +/- 1,4	20,7 +/- 1,4	18,6 +/- 1,5	18,7 +/- 1,5

valeurs normales des papm : 10-25 mmHg

Tableau 9 : Variations de l'I.C. (l/min/m<sup>2</sup>). Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ .

groupe A: dopexamine

groupe B: témoin

	A	В
$T_1$	2,6 +/- 0,2	2,7 +/- 0,2
$T_2$	4,0 +/- 0,2 *#	2,9 +/- 0,2
$T_3$	4,0 +/- 0,3 #	3,5 +/- 0,3
$T_4$	3,9 +/- 0,3 #	4,1 +/- 0,3 #

valeurs normales de l'I.C.: 2,5-4 l/min/m<sup>2</sup>

Tableau 9 : Variations de l'I.S. (ml)

	A	В
$T_1$	46 +/- 0,3	51 +/- 0,4
$T_2$	48 +/- 0,3	43 +/- 0,4
$T_3$	43 +/- 0,4	45 +/- 0,4
$T_4$	40 +/- 0,4	48 +/- 0,4

valeurs normales de l'I.S. : 40 à 60 ml

Tableau 10 : Variations de l'index de travail systolique du ventricule gauche et de l'IWSVD (g.m/m²). Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

groupe A: dopexamine

groupe B: témoin

IWSVG	A	В
$T_1$	54,4 +/- 4,4	56,2 +/- 4,9
$T_2$	44,9 +/- 4,7	37,5 +/- 4,9 #
$T_3$	47,0 +/- 5,3	48,9 +/- 5,1
$T_4$	49,2 +/- 5,1	60,3 +/- 5,1

valeurs normales de l'IWSVG : 50 +/- 5 g.m/m²

IWSVD	A	В
$T_1$	5,5 +/- 0,9 *	8,6 +/- 1,1
$T_2$	6,5 +/- 1,0	7,1 +/- 1,1
$T_3$	5,6 +/- 1,2	7,4 +/- 1,1
$T_4$	5,6 +/- 1,1	6,9 +/- 1,1

valeurs normales de l'IWSVD :  $8 + -5 \text{ g.m/m}^2$ 

Tableau 11 : Résistances vasculaires systémiques (U.I.). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	T <sub>4</sub>
A	36,3 +/- 2,4	19,9 +/- 2,6 #	20,2 +/- 2,9 #	25,1 +/- 2,8
В	31,4 +/- 2,7	25,2 +/- 2,7	23,4 +/- 2,8	22,2 +/- 2,8

R.V.S. valeurs normales: 20 à 30 U.I.

Tableau 11: Résistances vasculaires pulmonaires (U.I.)

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	T <sub>4</sub>
A	2,9 +/- 0,4	2,4 +/- 0,4	2,4 +/- 0,5	2,5 +/- 0,5
В	3,5 +/- 0,4	3,4 +/- 0,4	2,7 +/- 0,5	2,8 +/- 0,5

R.V.P. valeurs normales: 1 à 3 U.I.

Tableau 12 : Variations de la  $SvO_2$  dans les groupes A dopexamine et B témoin (%). Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ .

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	T <sub>4</sub>
A	80,3 +/- 2,0	82,1 +/- 2,2 *	76,7 +/- 2,4	71,5 +/- 2,4 #
В	82,8 +/- 2,3	75,2 +/- 2,3	77,6 +/- 2,4	74,2 +/- 2,4

 $SvO_2$  normale : 70 à 75 %

Tableau 13 :  $PaO_2$  en mmHg et  $FiO_2$  (%). Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ .

groupe A: dopexamine; groupe B: témoin

	$T_1$	T <sub>2</sub>	$T_3$	T <sub>4</sub>
A PaO <sub>2</sub>	335 +/- 21	315 +/- 22 *	201 +/- 24 #	138 +/- 24 #
A FiO <sub>2</sub>	94 +/- 5	96 +/- 5	74 +/- 5 #	58 +/- 5 #
B PaO <sub>2</sub>	275 +/- 23	222 +/- 23	170 +/- 25 #	106 +/- 24 #
B FiO <sub>2</sub>	91 +/- 5	99 +/- 5	73 +/- 5 #	64 +/- 5 #
Ar	3,6 +/- 0,4	3,3 +/- 0,4 *	2,8 +/- 0,5	3,5 +/- 0,5
Br	3 +/- 0,5	2,2 +/- 0,5	2,5 +/- 0,5	2,3 +/- 0,5

Le score d'hypoxémie r est le rapport PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>

Tableau 14 : "lung injury score" à la 6 ème et à la 24 ème heures post-opératoires groupe A : dopexamine; groupe B : témoin

	$T_3$	T <sub>4</sub>
A	0,5 +/- 0,13	0,6 +/- 0,13
В	0,7 +/- 0,13	0,7 +/-0,13

rappel :  $0,1 \rightarrow 2,5 = 1$ ésions pulmonaires modérées

Tableau 15 :  $PaCO_2$  et  $PCO_2$  i (mmHg), et rapport  $PaCO_2$  /  $PCO_2$  i. Moyenne +/-ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ . groupe A : dopexamine; groupe B : témoin

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
A : PaCO <sub>2</sub>	34,9 +/- 1,7	38,9 +/- 1,7	36,1 +/- 1,9	38,3 +/- 1,9
B : PaCO <sub>2</sub>	35,5 +/- 1,8	36,6 +/- 1,8	36,8 +/- 1,9	36,9 +/- 1,9
A: PCO <sub>2</sub> i	25,1 +/- 1,9 *	28,1 +/- 1,9	28,9 +/- 2,1	33,8 +/- 2,1 #
B: PCO <sub>2</sub> i	21,4 +/- 2,0	26,5 +/- 2,0	30,5 +/- 2,1 #	32,9 +/- 2,1 #
A : rapport PaCO <sub>2</sub> /PCO <sub>2</sub> i	1,41 +/- 0,1	1,42 +/- 0,1	1,31 +/- 0,1	1,17 +/- 0,1
B: rapport PaCO <sub>2</sub> / PCO <sub>2</sub> i	1,74 +/- 0,1	1,47 +/- 0,1	1,24 +/- 0,1 #	1,18 +/- 0,1 #

Tableau 15 : [H $^+$ ] / [H $^+$ i] (nmol/l). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

	$T_1$	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
A : [H <sup>+</sup> ]	59,6 +/- 0,9	62,4 +/- 0,9	61,3 +/- 1,0	60,5 +/- 1,0
B : [H <sup>+</sup> ]	59,6 +/- 1,0	62,0 +/- 1,0	61,5 +/- 1,0	60,9 +/- 1,0
A : [H <sup>+</sup> i]	53,1 +/- 1,2	56,1 +/- 1,3 #	60,3 +/- 1,4 #	59,4 +/- 1,4 #
$B:[H^{\dagger}i]$	50,6 +/- 1,3	57,3 +/- 1,3 #	60,4 +/- 1,4 #	61,0 +/- 1,4 #

Tableau 16 : Evolution des lactates (mmol/l). Moyenne +/- ET; \* p<0,05 comparaison intergroupe; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ .

groupe A: dopexamine

groupe B: témoin

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
A	1,54 +/- 0,3	3,84 +/- 0,3 #	2,43 +/- 0,3 *	2,34 +/- 0,3
В	1,65 +/- 0,3	2,95 +/- 0,3 #	1,82 +/- 0,3	1,53 +/- 0,3

Lactatémie normale : 0,5 à 1,7 mmol/l

Hyperlactatémie > 2 mmol/l

Tableau 17 : Evolution des globules blancs (  $/mm^3$  ). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

groupe A: dopexamine

groupe B: témoin

	$T_1$	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	$T_4$
A	7 953 +/- 671	11 161 +/- 721 #	9 718 +/- 784 #	9 109 +/- 784 #
В	6 675 +/- 750	10 633 +/- 750 #	8 700 +/- 784 #	9 209 +/- 784 #

Tableau 17 : Evolution des plaquettes (  $/mm^3$ ). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ .

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
Α	217 066 +/- 9 945	126 307 +/- 10 683 #	132 454 +/- 11 613 #	130 636 +/- 11 613 #
В	218 750 +/- 11 119	137 000 +/- 11 119 #	146 000 +/- 11 613 #	151 454 +/- 11 613 #

Tableau 17 : Evolution du TCA (sec.). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ .

	$T_1$	T <sub>2</sub>	$T_3$	$T_4$
A	38,4 +/- 1,7	40,6 +/- 1,8 #	41,8 +/- 2,0 #	36,3 +/- 2,0
В	32,5 +/- 1,9	39,6 +/- 1,9 #	41,0 +/- 2,0 #	35,9 +/- 2,0

Tableau 18 : Pertes sanguines postopératoires (ml). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ 

groupe A: dopexamine

groupe B : témoin

	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
A	311 +/- 82	538 +/- 82 #
В	264 +/- 82	372 +/- 82 #

Tableau 19 : Taux sériques des interleukines -6 et -8 (pg/ml) et valeurs du rapport interleukines -6 et -8 / protidémie (pg/ml/mg de protides). Moyenne +/- ET; # p<0,05 par comparaison au temps  $T_1$ .

groupe A : dopexamine; groupe B : témoin

IL-6	$T_1$	$T_2$	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
A	6 +/- 42	74 +/- 64 #	283 +/- 47 #	212 +/- 50 #
В	15 +/- 45	19 +/- 64 #	205 +/- 47 #	175 +/- 47 #
IL-8	$T_1$	$T_2$	$T_3$	T <sub>4</sub>
A	9 +/- 4	49 +/- 7 #	22 +/- 5 #	26 +/- 5 #
В	9 +/- 5	29 +/- 7 #	24 +/- 5 #	22 +/- 5 #

IL-6/protides	$T_1$	$T_2$	$T_3$	T <sub>4</sub>
A	0,1 +/- 1,1	2,0 +/- 1,6	6,5 +/- 1,2 #	4,9 +/- 1,2 #
В	0,3 +/- 1,1	0,5 +/- 1,6	4,9 +/- 1,2 #	3,9 +/- 1,2 #
IL-8/protides	$T_1$	$T_2$	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
A	0,2+/- 0,1	1,3 +/- 0,2 #	0,5 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1
В	0,2 +/- 0,1	0,8 +/- 0,2 #	0,6 +/- 0,1	0,5 +/- 0,1

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) ANDERSEN L.W., BACK L., DEGN H., LEHD J., KRASNIK M., RASMUSSEN J.P.

Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987; 93: 115-119.

# (2) ALLEN S., YACOUB M.

Role of leukotrienes in coronary artery surgery. Current Opinion in Cardiology. 1995; 10: 605-613.

#### (3) ANDERSEN L.W., BACK L., THOMSEN B.S.

The effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. J. Cardiothorac. Anesth. 1989; 3: 544-549.

#### (4) ANDERSEN L.W., LANDOW L., BACK L.

Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-α concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Crit. Care Med. 1993; 21: 210-217.

# (5) BAER D.M., OSBORN J.J.

The postperfusion pulmonary congestion syndrome. Am. J. Clin. Pathol. 1960; 34:442-445.

# (6) BAGREL A.

Radicaux libres et systèmes oxydants. Revue française des laboratoires. 1992; 233 : 107-111.

(7) BERENDES E., MOLLHOFF T., VAN AKEN H., SCHMIDT C., ERREN M., DENG M.C., WEYAND M., LOICK H.M.

Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesth. Analg. 1997; 84:950-957.

(8) BONSER R.S., DAVE J.R., JOHN L.

Complement activation before, during and after cardiopulmonary bypass. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1990; 4: 291-296.

(9) BOUACHOUR G., CRETEUR J., VINCENT J.L., SAULNIER F., ONIMUS T., DUROCHER A., POISSON C., GADAY V.

La tonométrie gastrique. pp 237-284. In : Actualités en réanimation et urgences. Arnette Blackwell eds 1996.

# (10) BOULAIN T.

Mesure de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé. In : Oxygénation tissulaire, principes et applications. pp 75-87. C. RICHARD., J.L. TEBOUL. Collection anesthésiologie et réanimation. Masson eds 1995.

(11) BOWDEN M.I., BION J.F.

Dopexamine hydrochloride- a rewiew. Care Critically Ill. 1990; 10: 48-52.

(12) BOYD O., GROUNDS R.M., BENNETT E.D.

The use of dopexamine hydrochloride to increase oxygen delivery perioperatively. Anesth. Analg. 1993; 76: 372-376.

(13) BUTLER J., CHONG G.L., BAIGRIE R.J., PILLAI R., WESTABY S., ROCKER G.M.

Cytokine response to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. Ann. Thorac. Surg. 1992; 53: 833-838.

#### (14) BUTLER J., PILLAI R., ROCKER G.M.

Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1993; 105: 25-30.

#### (15) BUTLER J., ROCKER G., WESTABY S.

Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1993; 55: 352-359.

#### (16) CASEY L.

Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. Ann. Thorac. Surg. 1993; 56: S92-S96.

# (17) CHARBONNEAU P.

Syndrome septique et syndrome de défaillance multiviscérale. pp 845-854. In : Principes de réanimation chirurgicale. J.L. POURRIAT, C. MARTIN. Arnette Blackwell eds 1995.

# (18) COMBES A.

Cytokines proinflammatoires et insuffisance cardiaque. pp 23-30. In : Les journées de la Pitié. Transplantation cardiaque et pulmonaire. C. CABROL, I. GANDJBAKHCH, A. PAVIE. Novartis. 1996.

(19) DAVIES G., SOBEL M., SALZMAN E.

Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass. Circulation. 1980; 61: 808-814.

- (20) DE MARCO T., KWASMAN M., LAU D., CHATTER K. Dopexamine hydrochloride in chronic congestive heart failure with improved cardiac performance without increased metabolic cost. Am. J. Cardiol. 1988; 62: 57C-62C.
- (21) DIETRICH W., MOSSINGER H., SPANNAGEL M., JOCHUM M., WENDT P., BARANKAY A.

Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinin dosages in pediatric patients having cardiac operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1993; 105 : 712-720.

(22) DISCH D., O'CONNOR G., BIRKMEYER J., OLMSTEAD E., LEVY D., PLUME S.

Changes in patients undergoing coronary artery bypass grafting : 1987-1990. Ann. Thorac. Surg. 1994; 57 : 416-423.

(23) DONNELY S.C., HASLETT C.

Cellular mechanisms of acute lung injury: implications for future treatement in adult respiratory distress syndrome. Thorax. 1992; 47: 260-263.

(24) Dopexamine after cardiac surgery. DTB vol. 33 n°4 april 1995.

#### (25) DOWNING S.W., EDMUNDS L.H.

Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1992; 54: 1236-1243.

#### (26) DREYER W.J., MICHAEL L.H., NGUYEN T.

Neutrophil-mediated pulmonary injury in a canine model of cardiopulmonary bypass: evidence for a CD18-dependent mechanism. Circulation. 1992; 86: 2502.

#### (27) DU GRES B., FLAMENS C.

Dopexamine: nouvelle catécholamine utilisable dans le traitement des syndromes de bas dédit après chirurgie cardiaque. Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1991; 10 : 21-27.

# (28) ELLIOTT M.J., FINN A.H.

Interaction between neutrophil and endothelium. Ann. Thorac. Surg. 1993; 56 : 1503-1508.

# (29) ENTMAN M.L., YOUKER K.A., SHOJIT T.

Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes: a compartmented system requiring CD11b / CD18-ICAM-1 adherence. J. Clin. Invest. 1992; 90: 1335-1345.

(30) FAYMONVILLE M.E, PINCEMAIL J., DUCHATEAU J., PAULUS J.M., ADAM A., DEBY-DUPONT G.

Myeloperoxydase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1991; 102: 309-317.

#### (31) FIDDIAN-GREEN R.G., BAKER S.

The predictive value of measurements of pH in the wall of the stomach for complications after cardiac surgery: a comparison with other forms of monitoring. Crit. Care Med. 1987; 15:153-156.

#### (32) FINKEL M.S., ODDIS C.V., JACOB T.D.

Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science. 1992; 257: 387-389.

#### (33) FITTON A., BENFIELD P.

Dopexamine hydrochloride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. Drugs. 1990; 39(2): 308-330.

# (34) FOLKERTS G., HENRICKS P., SLOOTWEG P.J.

Endotoxin-induced inflammation and injury of the guinea-pig respiratory airways cause bronchial hyporeactivity. Am. Rev. Respir. Disease. 1988; 137: 1441-1448.

(35) 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.

(36) GARDEBACK M., SETTERGREN G.

Dopexamine and dopamine in the prevention of low gastric mucosal pH following cardiopulmonary by-pass. Acta Anesthesiol. Scand. 1995; 39: 1066-1070.

(37) GEISSER W., ENSINGER H., TRAGER K., HAHN A., GEORGIEFF M.

Calorigenic and metabolic effects of dopexamine in normals. Eur. J. Anaesth. 1992; 9:435-446.

(38) GEISSER W., TRAGER K., VOGT J., HAHN A., CETIN T., GEORGIEFF M., ENSINGER H.

Glucose production during infusion of different catecholamines in healthy volonteers. Intensive Care Med. 1994; 20: 113-118.

(39) GHOSH S., GRAY B., ODURO A., LATIMER R.D.

Dopexamine hydrochloride: pharmacology and use in low cardiac output states. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1991; 5:382-389.

(40) GILLINOV A., DAVIS E., CURTIS W., SCHLEIEN C., KOEHLER R., GARDNER T., TRAYSTMAN R., CAMERON D.

Cardiopulmonary bypass and the blood-brain barrier. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1992; 104: 1110-1115.

(41) GIRBES A.R.J., VAN VELDHUISEN D.J., SMIT A.J.

Nouveaux agonistes de la dopamine en thérapie cardiovasculaire. Presse Med. 1992; 21 : 1287-1291.

(42) GIROIR B.P., JOHSON J.H., BROWN T.

The tissue distribution of TNF biosynthesis during endotoxemia. J. Clin. Invest. 1992; 90: 693-698.

(43) GRAY P.A., PARK G.R.

The haemodynamic effects of dopexamine infusion in the critically ill. Anaesthesia. 1993; 48 (1): 77-78.

- (44) GU Y.J., DE VRIES A.J., BOONSTRA P.W., VAN OEVEREN W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 112: 494-500.
- (45) GU Y.J., VAN OEVEREN W., AKKERMAN C., BOONSTRA P.W., HUYZEN R.J., WILDEVUUR C.

Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1993; 55: 917-922.

(46) HAEFFNER-CAVAILLON N., KAZATCHKINE M.D.

Induction de la synthèse d'interleukine-1. Un nouveau critère de biocompatibilité des circuits extracorporels. La Presse Médicale. 1991; 20 : 797-801.

(47) HAKIM M., FOULDS R., LATIMER R.D., ENGLISH T.A.H. Dopexamine hydrochloride a beta-2 adrenergic and dopaminergic agonist; hemodynamics effects following cardiac surgery. Eur. Heart J. 1988; 9:853-858.

(48) HAMBURGER S.A., MAC EVER R.P.

GMP-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. Blood. 1990; 75: 550-552.

- (49) HAMMERMEISTER K., BURCHFIEL C., JOHNSON R., GROVER F. Identification of patients at risk for developing major complications at cardiac surgery. Circulation 1990; 82 (4): 380-389.
- (50) HANNEMANN L., REINHART K.

  Dopexamine hydrochloride in septic shock. Chest. 1996; 109: 756-760
- (51) HAUSDORFF W.P., CARON M.G., LEFKOWITZ R.J.

  Turning off the signal: desensitization of β-adrenergic receptor function.

  FASEB J. 1990; 4: 2881-2889.

# (52) HILL G.

The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In : International Anesthesiology Clinies, volume 34, number 2, spring 1996.

- (53) HILL G., ALONSO A., SPURZEM J., STAMMERS A., ROBBINS R. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995; 110: 1658-1662.
- (54) HILL G., SNIDER S., GALBRAITH T., FORST S., ROBBINS R. Glucorticoid reduction of bronchial epithelial inflammation during cardiopulmonary bypass. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1995; 152: 1791-1795.

(55) JANOFF A.

Elastase in tissue injury. Ann. Rev. Med. 1985; 36: 207-216.

(56) JANSEN N.J.G., VAN OEVEREN W., GU Y.J., VAN VLIET M.H., EIJSMAN L., WILDEVUUR C.R.H.

Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1992; 54: 744-747.

(57) JANSEN P., VELTHUIS H., HUYBREGTS R.

Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995; 110: 829-834.

- (58) JOURNOIS D., POUARD P., GREELEY W.J., SAFRAN D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Anesthesiology. 1994; 81: 1181-1189.
- (59) KAWAHITO K., KAWAKAMI M., FUJIWARA T., ADACHI H., INO T.

Interleukin-8 and monocyte chemotactic activating factor responses to cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995; 110: 99-102.

(60) KAWAMURA T., WAKUSAWA R., OKADA K., INADA S.

Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. Can. J. Anaesth. 1993; 40: 1016-1021.

#### (61) KHARAZMI A., ANDERSEN L.W., BACK L.

Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989; 98: 381-385.

#### (62) KOMAI H., HAWORTH S.G.

Effects of cardiopulmonary bypass on the circulating level of soluble GMP-140. Ann. Thorac. Surg. 1994; 58: 478-482.

#### (63) KUKIELKA G.L., SMITH C.W., MANNING A.M.

Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Circulation. 1995; 92: 1866-1875.

#### (64) KUO H., LIU S., BARNES P.J.

The effect of endogenous nitric oxide on neurogenic plasma exudation in guinea-pig airways. Eur. J. Pharm. 1992; 221 : 385-388.

# (65) LEIER C.V.

Regional blood flow responses to vasodilatators and inotropes in congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1988; 62: 86E-93E.

# (66) LEVASSEUR J.P.

Le syndrome de défaillance multiviscérale. pp 232-237. In : Les journées de la Pitié. Assistance circulatoire. C. CABROL, I. GANDJBAKHCH, A. PAVIE. Sandoz 1995.

(67) LEVRAUT J., BEN MILED M., GRIMAUD D.

Intérêt du dosage des lactates en réanimation. pp 561-577. In : Conférences d'actualisation S.F.A.R.1996.

#### (68) LEVY J., KELLY A.

Inflammation and cardiopulmonary bypass. Can. J. Anaesth. 1993; 40 (11): 1009-15.

#### (69) LLAMAS R., FORTHMAN H.J.

Respiration distress syndrome in the adult after cardiopulmonary bypass. JAMA. 1973; 225: 1183-1186.

#### (70) LOPPNOW H., LIBBY P.

Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. J. Clin. Invest. 1990; 85 : 731-738.

(71) LUSCINSKAS F.W., BROCK A.F., ARNAOUT M.A., GIMBRONE M.A.

Endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 dependent and leukocyte (CD11 / CD18)-dependent mechanisms contribute to polymorphonuclear leukocyte adhesion to cytokine-activated human vascular endothelium. J. Immunol. 1989; 142: 2257-2263.

(72) MAGRINI S., FOULDS R., ROBERTS N., MACCHI G., MONDADORI C., ZANCHETTI A.

Human renovascular effects of dopexamine hydrochloride: a novel agonist at peripheral dopamine and beta-2 adrenoreceptors. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987; 32:1-4.

(73) MAYNARD N., SMITHIES M.N., MASON B., BIHARI D.J.

Dopexamine and gastric intramucosal pH in critically ill patients. Intens. Care Med. 1992; 20 (2): 572.

#### (74) MEIER-HELLMANN A., REINHART K.

Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. Acta Anesthesiol. Scand. 1995; 39 (107): 239-248.

(75) MENASCHE P., PEYNET J., HAEFFNER-CAVAILLON N., CARRENO M.P., DE CHAUMARAY T., DILLISSE V., FARIS B., PIWNICA A., BLOCH G., TEDGUI A.

Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. Circulation. 1995; 92 (II): II334-II340.

(76) MENASCHE P., PEYNET J., LE DEIST F., CARRENO M.P., HAEFFNER-CAVAILLON N., DILLISSE V., LARIVIERE J., PIWNICA A., BLOCH G., TEDGUI A.

La température de la circulation extracorporelle influence-t'elle les interactions neutrophiles-endothélium ? Arch. Mal. Coeur. 1995; 88 : 1415-1423.

(77) MOAT N.E., SHORE D.F., EVANS T.W.

Organ dysfonction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. Eur. J. Cardio-thorac. Surg. 1993; 7: 563-573.

(78) MOORE F.D., WARNER K.G., ASSOUSA S., VALERI C.R., KHURI S.F.

The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Ann. Surg. 1988; 208: 95-103.

- (79) MURRAY J.L., MATHAY M.A., LUCE J.M., FLICK M.R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 138: 720-723.
- (80) NAPOLEONE P., CAVALLOTTI C., RICCI A., AMENTA F. Dopexamine hydrochloride in the human kidney: localization, receptor binding and effect on 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate generation. Nephron. 1993; 65: 385-391.
- (81) NATHAN N., DENIZOT Y., FEISS P., LASKAR M., ARNOUX B., BENVENISTE J.

Variations of blood PAF-acether levels during coronary artery surgery. J. Cardioth. Vasc. Anaesth. 1992; 6: 692-696.

(82) NOUIRA S., DHAINAUT J.F., GARROUSTE M.T., BRUNET F., ARMAGAMIDIS A., SCHLEMMER B.

Hemodynamic effects of dopexamine in septic shock. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141 : A139.

(83) OHATA T., SAWA Y., KADOBA K., TANIGUCHI K., ICHIKAWA H., MASAI T., SHIMAZAKI Y., MATSUDA H.

Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions. Asaio Journal. 1995; 41: M288-M291.

(84) OPPENHEIM J.J., ZACHARIAL C., MUKIDA N., MATSUSHIMA K. Properties of the novel pro-inflammatory supergene intercrine family. Ann. Rev. Immunol. 1991; 9:617-648.

#### (85) PONVERT C.

Inflammations et assistance; les cytokines. pp 210-231. In : Les journées de la Pitié. Assistance circulatoire. C. CABROL, I. GANDJBAKHCH, A. PAVIE. Sandoz 1995.

(86) QUIROGA M.M., MIYAGISHIMA R., HAENDSCHEN L.C., GLOVSKY M., MARTIN B.A., HOGG J.C.

The effects of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1985; 90 : 91-96.

(87) REDMOND J.M., GILLINOV A.M., STUART S.

Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. Ann. Thorac. Surg. 1993; 56: 474-479.

(88) RINDER S.C., BONAN J.L., RINDER H.M., MATHEW J., HINES R., SMITH B.R.

Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. Blood. 1992; 79: 1201-1205.

(89) ROCKE D.A., GAFFIN S.L., WELLS M.T., KOEN Y., BROCK-UTINE J.G.

Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987; 93: 832-837.

#### (90) ROT A.

Endothelial cell binding of NAP-1 / IL-8 : role in neutrophil emigration. Immunology today. 1992; 13 : 291-293.

(91) SAKAI T., LATSON T.W., WHITTEN C.W., RING W.S., LIPTON J.M.

Perioperative measurements of interleukin 6 and alpha-melanocyte-stimulating hormone in cardiac transplant patients. J. Cardiothor. Vasc. Anesth. 1993; 7: 17-22.

#### (92) SANTMAN F.W.

Prolonged infusion of varied doses of dopexamine hydrochloride for low cardiac output after cardiac surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1992; 6: 568-572.

# (93) SCHULZ R., NAVA E., MONCADA S.

Induction and potential biological relevance of a Ca<sup>2+</sup>-independent nitric oxide synthase in the myocardium. Br. J. Pharmacol. 1992; 105: 575-580.

# (94) SMITH G.W., O'CONNOR S.E.

An introduction to the pharmacologic properties of Dopacard (dopexamine hydrochloride). Am. J. Cardiol. 1988; 62: 9c-17c.

# (95) SMITH W.C., KASHIMOTO T.K., ABASSI O.

Chemotactic factors regulate Lectin Adhesion Molecule-1 (LECAM-1) dependant neutrophil adhesion of cytokine-stimulated endothelial cells in vitro. J. Clin. Invest. 1991; 87: 609-618.

(96) STEINBERG J., KAPELANSKI D., OLSON J., WEILER J.

Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1993; 106: 1008-1016.

- (97) STEPHAN H., SONNTAG H., HENNING H., YOSHIMINE K. Cardiovascular and renal haemodynamic effects of dopexamine: comparison with dopamine. Br. J. Anaesth. 1990; 65: 380-387.
- (98) STRIETER R.M., CHENSUE S.W., BASHA M.A., STANDIFORD T.J., LYNCH J.P., BAGGIOLINI M., KUNKEL S.L.

Human alveolar macrophage gene expression of interleukin-8 by tumor necrosis factor-α, lipopolysaccharide, and interleukin-1β. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1990; 2:321-326.

#### (99) SVENSON G.

The haemodynamic response to dopexamine hydrochloride in heart failure following acute myocardial infarction. In: The mangement of postoperative low cardiac output syndrome. H. SONNTAG, ed. Fisons, Loughborough (U. K.), 1989.

(100) SVENSON G., STRANDBERG L.E., LINDVALL B., ERHARDT L. Haemodynamic response to dopexamine hydrochloride in post infarction heart failure: lack of tolerance after continous infusion. Br. Heart J. 1988; 60: 489-496.

# (101) TAN L.B., LITTLER W.A., MURRAY R.G.

Beneficial hemodynamic effects of intravenous dopexamine in patients with low output heart failure. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 10: 280-286.

#### (102) TAO W., ZWISCHENBERGER J.B., NGUYEN T.T.

Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995; 110: 819-828.

#### (103) TEBOUL J.L., DURANTEAU J., BOULAIN T.

Indications actuelles du cathéter artériel pulmonaire (SvO<sub>2</sub>, débit cardiaque continu) en anesthésie-réanimation. pp 69-81. In : Les situations critiques au bloc opératoire. J.E.P.U. 1996.

#### (104) TORRE-AMIONE G., KAPADIA S., LEE J.

Expression and functional significance of TNF receptors in human myocardium. Circulation. 1995; 92: 1487-1493.

# (105) TRINDER T.J., LAVERY G. G.

Correction of splanchnic oxygen deficit in the intensive care unit: dopexamine and colloid versus placebo. Anaesth. Intens. Care. 1995; 23: 178-182.

# (106) UUSARO A., RUOKONEN E., TAKALA J.

Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. Br. J. Anaesth. 1995; 74: 149-154.

# (107) VAN DER STARRE P.J.A., ROSSEEL P.M.

Dopexamine hydrochloride after coronary artery bypass grafting. Am. J. Cardiol. 1988; 62: 78c-82c.

(108) VAN DEVENTER S.J.H., HACK C.E., WOLBINK C.E.

Endotoxin-induced neutrophil activation - the role of complement revisited. Prog. Clin. Bio. Resp. 1991; 367: 101-109.

(109) VIDEM V., FOSSE E., MOLLNES T.E., ELLINGSEN O., PEDERSEN T., KARLSEN H.

Different oxygenators for cardiopulmonary bypass lead to varying degrees of human complement activation in vitro. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989; 97: 764-770.

(110) WEERWIND P.W., MAESSEN J.G., VAN TITS L., STAD R.K., FRANSEN E.J., DE JONG D.S., PENN O.

Influence of DurafloII heparin-treated extracorporel circuits on the inflammatory response in patients having coronary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995; 110: 1633-1641.

(111) WHITTEN C.W., LATSON T.W., ALLISSON P.M.

Does aprotinin inhibit cardiopulmonary bypass-induced inflammation ? Anesthesiology. 1992; 77 : A266.

(112) WILSON I., GILLINOV A.M., CURTIS W.E.

Inhibition of neutrophil adherence improves postischemic ventricular performance of the neonatal heart. Circulation. 1993; 88: 372-379.

(113) WRIGHT S.D., RAMOS R.A., TOBIAS P.S.

CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) binding proteine. Science 1990; 249 : 1431-1433.

(114) YAMADA H., KUDOH I., HIROSE Y., TOYOSHIMA M., ABE H., KURAHASHI K.

Heparin-coated circuits reduce the formation of TNF $\alpha$  during cardiopulmonary bypass. Acta. Anaesthesiol. Scand. 1996; 40 : 311-317.

# (115) YOKOYAMA T., VACA L., ROSSEN R.D.

Cellular basis for the inotropic effects of TNF in the adult mammalian heart. J. Clin. Invest. 1993; 92: 2303-2312.

# TABLE DES MATIERES

PLAN	10
Chapitre 1: INTRODUCTION	16
Chapitre 2 : LA REACTION INFLAMMATOIRE ET LA CIRCULATIO	N
EXTRACORPORELLE EN CHIRURGIE CARDIAQUE	22
I- INTRODUCTION	23
II- L'ACTIVATION DU COMPLEMENT	23
1. Le système du complément	24
2. L'activation du complément au cours de la circulation extracorporelle	24
3. Les conséquences de l'activation du complément sur les cellules cibles	25
3.1. Les polynucléaires neutrophiles	25
a. L'activation des P.N.N.	25
b. Les conséquences de l'activation des P.N.N.	26
- L'interaction P.N.Nendothélium	27
- La dégranulation des P.N.N.	28
- La production des formes actives de l'oxygène	28
3.2. Les monocytes et les macrophages	29
a. La production de cytokines	30
- L'interleukine-6	30
- L'interleukine-8	32

- Le tumor necrosis factor	33
- L'interleukine-1	34
b. L'expression de molécules d'adhésion sur les monocytes	35
3.3. La cellule endothéliale	35
III- AUTRES MEDIATEURS DE LA REACTION INFLAMMATOIRE	37
1. L'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles	37
2. L'activation des plaquettes	37
3. L'activation de la coagulation et de la fibrinolyse	38
4. Les médiateurs lipidiques	39
5. L'oxyde nitrique	41
Chapitre 3: LA DOPEXAMINE	43
I- INTRODUTION	44
II- PHARMACOCINETIQUE	44
III- PHARMACODYNAMIE	44
IV- EFFETS CLINIQUES	46
1. Effets hémodynamiques	46
2. Effets rénaux	47
3. Effets sur la circulation splanchnique	48
4. Effets sur la circulation coronaire et le métabolisme myocardique	49
V- EFFETS SECONDAIRES	50

VI- UTILISATION CLINIQUE	51
1. Dopexamine et insuffisance cardiaque	51
2. Dopexamine et chirurgie cardiaque	51
3. Dopexamine et choc septique	52
Chapitre 4: MATERIEL ET METHODES	54
I- LES CRITERES D'INCLUSION	55
II- LES CRITERES D'EXCLUSION	55
III- LES CRITERES DE SORTIE DE L'ETUDE	56
IV- LE PROTOCOLE DE L'ETUDE	56
1. Groupe A	56
2. Groupe B	56
3. Le pH intramuqueux gastrique	57
4. Les prélèvements	57
V- LE PROTOCOLE D'ANESTHESIE	58
VI- LA SURVEILLANCE DE L'ANESTHESIE	59
VII- LA SORTIE DE C.E.C.	59
VIII- LA PERIODE POSTOPERATOIRE	59
IX- ANALYSE STATISTIQUE	62

Chapitre 5: RESULTATS	64
I- LES PATIENTS EXCLUS	65
II- LES DONNEES PRE-OPERATOIRES	65
III- LES CARACTERISTIQUES PEROPERATOIRES	66
IV- LA TEMPERATURE	67
V- LES MEDICAMENTS UTILISES	67
1. Groupe A	67
2. Groupe B	68
VI- LES DONNEES HEMODYNAMIQUES	69
1. La fréquence cardiaque	69
2. La pression artérielle moyenne	69
3. La pression veineuse centrale ou la pression auriculaire droite	70
4. La pression d'occlusion de l'artère pulmonaire	70
5. La pression artérielle pulmonaire moyenne	71
6. L'index cardiaque	71
7. L'index systolique	72
8. L'index de travail systolique du ventricule gauche et l'index de travail	
systolique du ventricule droit	72
9. Les résistances vasculaires systémiques	72
10. Les résistances vasculaires nulmonaires	73

VII- LA SATURATION VEINEUSE EN OXYGENE	73
VIII- LES PARAMETRES PULMONAIRES	74
1. PaO <sub>2</sub> , FiO <sub>2</sub> , score d'hypoxémie	74
2. Les résultats du lung injury score	74
IX- LE PH INTRAMUQUEUX GASTRIQUE	75
1. La PCO <sub>2</sub> intramuqeuse	75
2. Les concentrations d'ions H <sup>+</sup> i	76
X- LES LACTATES	76
XI- GLOBULES BLANCS, PLAQUETTES, TCA	77
XII- LES PERTES SANGUINES POSTOPERATOIRES	78
XIII- LES TAUX SERIQUES DES INTERLEUKINES-6 ET -8	78
1. IL-6 / protidémie	78
2. IL-8 / protidémie	79
XIV- LES COMPLICATIONS DANS LE GROUPE DOPEXAMINE	80
XV- LES COMPLICATIONS DANS LE GROUPE TEMOIN	81
Chapitre 6: DISCUSSION	82
I- LES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DES DEUX GROUPES	83
II- LES EFFETS HEMODYNAMIQUES DE LA DOPEXAMINE	83
II- LA SATURATION DU SANG VEINEUX MELE EN OXYGENE	86
IV- LE PH INTRAMUOUEUX ET LES LACTATES	87

V- LA REACTION INFLAMMATOIRE	87
Chapitre 7: CONCLUSION	90
Chapitre 8: ANNEXES	92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109
TABLE DES MATIERES	130

# 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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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 moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRITER No 51

LE PRÉSIDENT DE LA THÊSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

#### **Georges RUSSIER**

#### THESE MEDECINE; LIMOGES, 1997

TITRE

DOPEXAMINE ET REACTION INFLAMMATOIRE APRES PONTAGE AORTO-CORONAIRE

#### RESUME

**Introduction**: La C.E.C. s'accompagne d'une réaction inflammatoire et cette réponse inflammatoire participe aux complications postopératoires. L'ischémie splanchnique est un des mécanismes de l'inflammation au cours de la chirurgie cardiaque avec C.E.C.

**But** : La dopexamine, catécholamine de synthèse, est utilisée à 1,5 μg/kg/min dans le but d'améliorer la circulation splanchnique et de réduire la réaction inflammatoire.

**Méthodes**: 28 des 30 patients inclus sont étudiés pendant la circulation extracorporelle et au cours des 24 heures postopératoires, avec mesures hémodynamiques (Swan-Ganz-SvO<sub>2</sub>), tonométrie gastrique, taux sériques d'IL-6 et d'IL-8 et lactatémie.

Résultats: Les résultats hémodynamiques dépendent des propriétés pharmacologiques de la dopexamine, sans effets secondaires délétères. Les critères de perfusion splanchnique (pHim) et les marqueurs de l'inflammation, ne sont pas modifiés entre le groupe dopexamine et le groupe témoin.

Conclusion: Le monitorage de la perfusion splanchnique peut être mis en cause. L'action de la dopexamine au niveau du territoire splanchnique n'est pas mise en évidence au cours de ce travail. Au plan méthodologique, des appareils qui mesurent directement la PCO<sub>2</sub> intragastrique peuvent être utilisés; la mesure directe du débit vasculaire est à envisager pour l'avenir. La prescription de vasodilatateurs spécifiques est probablement un complément thérapeutique de la vasoconstriction splanchnique, sous réserve d'une normalisation préalable de la volémie.

#### **MOTS-CLES**

Dopexamine; Circulation extracorporelle (C.E.C.); Inflammation; Interleukines; Ischémie splanchnique.

#### **JURY**

Monsieur le Professeur FEISS		PRESIDENT
Monsieur le Professeur LASKAR		JUGE
Madame le Professeur NATHAN-DENIZOT		JUGE
Monsieur le Professeur VALLEIX		JUGE
Monsieur le Docteur BONNAUD		Membre invité
Monsieur le Docteur LANSADE	p	Membre invité