

**Application d'un modèle d'analyse de l'interaction ventriculo-artérielle à la
défaillance hémodynamique**

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma gratitude à ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Je pense tout d'abord à Isabelle, Maxime et Antoine qui m'ont encouragé tout au long de ce travail et à mes parents grâce à qui j'ai pu réaliser ma vocation médicale.

Je tiens particulièrement à remercier le Professeur Bernard Lambermont, promoteur de ma formation d'Intensiviste et de ces travaux de recherche. Sa disponibilité, ses conseils et son sens critique me furent très précieux. Intensiviste et Physiologiste de compétence unanimement reconnue, c'est aussi grâce à lui que furent posées les questions auxquelles nous avons tenté de répondre dans ce travail.

Le Professeur Vincent D'Orio a largement contribué à ma formation d'Interniste depuis mes stages au Service des Urgences jusqu'à ma spécialisation en Soins Intensifs. Il est le coordinateur de tous ces travaux et m'a fait bénéficier de sa compétence en Physiologie pour l'interprétation des résultats et la rédaction des articles.

Ma gratitude va aussi au Professeur Michel Malaise qui m'a permis de mener à bien ma formation en Médecine Interne. C'est auprès des Professeurs Luc Piérard et Victor Legrand que j'ai réalisé mon assistantat en Cardiologie et que je me suis intéressé aux aspects non invasifs et invasifs de l'étude de la fonction cardiovasculaire.

Tous les travaux présentés dans cette thèse n'auraient pu être réalisés sans Hémoliège, Centre de Recherche en Hémodynamique, longtemps dirigé par le Professeur Raymond Limet, trop tôt disparu. Je remercie ses membres, les Professeurs Alexandre Ghuysen, Philippe Kolh et Annie Fossion, les Docteurs Vincent Tchana-Sato et Nathalie Janssen pour leur aide dans la réalisation des manipulations expérimentales. Les bases mathématiques et les développements informatiques m'ont été transmis par Monsieur Cédric Gommès, Docteur en Sciences. Je remercie le Professeur Paul Gérard pour l'analyse statistique et les discussions mathématiques. Ma gratitude va également à Monsieur Thomas Desaive, Docteur en Sciences, pour ses conseils et sa collaboration technique.

C'est grâce au Professeur Philippe Kolh que j'ai pu rencontrer et réaliser des collaborations avec les Professeurs Patrick Segers et Pascal Verdonck de l'Institut d'Ingénierie BioMédicale de Université de Gand, le Professeur Nico Westerhof de l'Institut de Physiologie de Université d'Amsterdam et le Professeur Nikos Stergiopoulos du Laboratoire de Physiologie Appliquée de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

Enfin, j'exprime ma reconnaissance à Monsieur Jean-Paul Cheramy pour son aide logistique et à Mademoiselle Anne Jeoris pour la dactylographie et la mise en page de ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	13
2. SYSTÈME VENTRICULAIRE.....	17
2.1. Introduction	18
2.2. Relation de Frank-Starling	19
2.3. Contractilité myocardique.....	19
2.4. Modèle ventriculaire à élastance variable	21
2.4.1. Introduction.....	21
2.4.2. La notion d'élastance ventriculaire variable.....	22
3. SYSTÈME VASCULAIRE	27
3.1. Introduction	28
3.2. Modèle Windkessel à 2 éléments	28
3.3. Analyse fréquentielle et modèle Windkessel à 3 et 4 éléments	29
3.4. Elastance artérielle	35
4. INTERACTION VENTRICULO-ARTÉRIELLE.....	37
4.1. Introduction	38
4.2. Concept de retour veineux de Guyton	38
4.3. Concept de couplage ventriculo-artériel de Sunagawa.....	40

5. ENERGÉTIQUE CARDIAQUE.....	45
5.1. Introduction	46
5.2. Boucles pression-volume.....	46
5.3. Efficience myocardique	48
 6. MODÈLE IN VIVO	 51
6.1. Introduction	52
6.2. Procédure chirurgicale	52
6.3. Acquisition et analyse des données	53
6.4. Analyse statistique	54
 7. MODÈLE IN VITRO	 55
7.1. Introduction	56
7.2. Modèle hydraulique complet.....	57
 8. MODÈLE NUMÉRIQUE.....	 61
8.1. Introduction	62
8.2. Programme d'analyse numérique « HEMOSOFT ».....	62
8.2.1. Propriétés ventriculaires.....	63
8.2.2. Propriétés artérielles	63
8.2.3. Energétique myocardique	65
8.3. Programme de simulation numérique « INTERACTION »	65

9. L'ÉLASTANCE ARTÉRIELLE EFFECTIVE COMME INDICE DE LA POST-CHARGE VENTRICULAIRE DROITE69

9.1.	Introduction	70
9.2.	Méthodes.....	70
9.3.	Résultats	71
9.3.1.	Paramètres Windkessel et boucles PV	71
9.3.2.	Comparaison E_a (PV) et E_a (WK)	74
9.3.3.	E_a (PV) et R_T/T	76
9.4.	Discussion	77

10. LE DP/DT_{MAX} ARTÉRIEL COMME INDICE DE LA CONTRACTILITÉ VENTRICULAIRE GAUCHE81

10.1.	Introduction	82
10.2.	Matériels et méthodes.....	83
10.3.	Protocole expérimental	84
10.4.	Acquisition et analyse des données	84
10.5.	Analyse de statistique.....	84
10.6.	Résultats	85
10.7.	Discussion	89
10.8.	Conclusion	91

11. L'ÉLASTANCE ARTÉRIELLE DÉPEND DE LA SÉVÉRITÉ DE L'INSUFFISANCE AORTIQUE93

11.1.	Introduction	94
11.2.	Méthode.....	95
11.2.1.	Données humaines.....	95
11.2.2.	Modèle numérique du couplage ventriculo-artériel.....	95

11.2.3.	Estimation des propriétés cardiaques, artérielles et quantification de l'insuffisance valvulaire aortique dans les 3 groupes.....	96
11.2.3.1.	Paramètres cardiaques.....	96
11.2.3.2.	Paramètres artériels et insuffisance valvulaire aortique.	98
11.2.4.	Contribution de la résistance périphérique totale, de la résistance de régurgitation valvulaire aortique et de la compliance artérielle totale sur E_a , sur E_{es}/E_a , sur le travail systolique, et sur l'efficacité ventriculaire gauche	99
11.3.	Résultats	100
11.3.1.	Estimation des propriétés cardiaques et artérielles ainsi que de la régurgitation valvulaire aortique dans les 3 groupes.....	100
11.3.2.	Impact hémodynamique de R, de C et de la régurgitation valvulaire aortique	102
11.3.3.	Effet de R, C et de la régurgitation aortique sur l'élastance artérielle	103
11.3.4.	Aspects énergétiques et couplage ventriculo-artériel systémique.....	104
11.4.	Discussion	105
12.	DISCUSSION GÉNÉRALE.....	111
12.1.	Modélisation de l'interaction ventriculo-artérielle	112
12.2.	Application clinique	113
12.3.	Conclusion	115

Liste des principales abréviations et des symboles

- ATP adénosine triphosphate
- C..... compliance vasculaire
- CO..... débit cardiaque
- $dP/dt_{\max}$ variation instantanée maximale de la pression ventriculaire
- Eélastance
- E_aélastance artérielle effective
- EDPVR.....relation pression-volume télé-diastolique
- E_{es}élastance ventriculaire télé-systolique
- E_{es}/E_acouplage ventriculo-artériel systémique
- EFfraction d'éjection
- $E_{\max}$élastance ventriculaire maximale
- ESPVR.....relation pression-volume télé-systolique
- $E(t)$ élastance ventriculaire instantanée
- $G(i)$conduction ventriculaire segmentaire
- G_pconductance ventriculaire parallèle
- HRfréquence cardiaque
- Linductance
- $P_{ao}(t)$pression aortique instantanée
- $P_{atr}(t)$ pression atriale instantanée
- P_dpression d'aval du système cardio-vasculaire
- P_{dia}pression artérielle diastolique
- PEénergie potentielle du ventricule

- P_{ed}pression ventriculaire télédiastolique
- P_{ee}pression ventriculaire de fin d'éjection
- P_{es}pression ventriculaire télésystolique
- P_{mas}pression ventriculaire maximale
- P_{mean} pression artérielle moyenne
- PPpression artérielle pulsée
- $PRSW$ preload recruitable stroke work (relation $SW-V_{ed}$)
- P_{sys}pression artérielle systolique
- $P_v(t)$pression ventriculaire instantanée
- PVAaire pression-volume
- $Q_{ao}(t)$débit aortique instantané
- Q_{moy}débit aortique moyen
- $R_1=Z_C$ impédance caractéristique
- R_2résistance périphérique
- R_trésistance artérielle totale
- σ_bconductivité spécifique du sang
- SVvolume éjecté
- SW travail systolique
- SW/PVA efficacité mécanique
- t temps
- t_0début du cycle cardiaque
- T période du cycle cardiaque
- t_dtemps de diastole

- t_s temps de systole
- V_{ed} volume ventriculaire télé-diastolique
- V_{es} volume ventriculaire télé-systolique
- VG ventricule gauche
- V_{min} volume ventriculaire de fin d'éjection
- V_0 intercept volumique de ESPVR
- VO_2 consommation myocardique en oxygène
- $V_v(t)$ volume ventriculaire instantané
- WK2 modèle windkessel à deux éléments
- WK3 modèle windkessel à trois éléments
- WK4 modèle windkessel à quatre éléments
- Z_{in} impédance d'entrée
- $Z_C = R_1$ impédance caractéristique

1. Introduction

La défaillance cardio-circulatoire, qu'elle soit associée ou non à une atteinte directe du myocarde, se traduit par l'impossibilité d'assurer un débit sanguin adéquat, aboutissant à une hypoxémie tissulaire. Elle est la principale cause de mortalité en soins intensifs. L'inadaptation du débit sanguin aux besoins de l'organisme entraîne elle-même une cascade de réponses périphériques et neuro-endocrines qui s'ajoutent aux désordres initiaux, entraînant le système cardiovasculaire dans la spirale délétère du choc.

L'évaluation et le traitement de la défaillance cardio-circulatoire requièrent une modélisation de l'ensemble du système cardiovasculaire. L'approche usuelle considère que la performance cardio-vasculaire dépend de quatre facteurs: la pré-charge, la contractilité ventriculaire, la post-charge et la fréquence cardiaque. Pour obtenir ces quatre facteurs, l'intensiviste utilise des techniques diagnostiques invasives et non invasives. Le niveau de pré-charge est donné par les indices de remplissage, la contractilité est souvent assimilée à la fraction d'éjection, et la post-charge est régie par les résistances vasculaires en fonction de la pression artérielle et du débit sanguin selon la loi de Poiseuille simplifiée. Le traitement de la défaillance cardio-circulatoire est alors conduit dans le but d'interrompre le cercle vicieux. Pré-charge et post-charge sont manipulées par le recours aux solutions de remplissage ou à des drogues vaso-actives ou diurétiques. La baisse de contractilité ventriculaire fait appel à l'administration de drogues inotropes. Cependant, il n'est pas rare que ces moyens thérapeutiques se révèlent inadaptés à la situation hémodynamique réelle et ne produisent pas les effets attendus. De tels échecs peuvent être expliqués non seulement par la sévérité de l'atteinte du système cardio-vasculaire, mais aussi en raison d'une discordance entre la situation évaluée par des indices imprécis et la situation hémodynamique réelle.

Deux facteurs ne sont pas pris en compte dans l'approche hémodynamique traditionnelle: d'une part, le débit cardiaque est assimilé à une fonction continue qui ne tient pas compte du caractère pulsatile des ondes de débit et de pression, et d'autre part, le cœur et le réseau vasculaire sont considérés séparément, alors que la performance cardio-vasculaire est le résultat d'une interaction permanente entre le cœur et les vaisseaux. Pour être conforme à la réalité, il est indispensable de considérer le système cardiovasculaire en respectant le profil dynamique, oscillatoire et périodique de l'éjection ventriculaire vers un système vasculaire doté de propriétés élastiques et résistives.

Des modèles intégrant ces différentes propriétés sont donc utiles pour comprendre et traiter adéquatement la défaillance cardio-circulatoire. Un modèle est adéquat quand il reproduit avec succès la réalité, quels que soient les désordres physiopathologiques. A l'inverse, si le modèle se comporte différemment du système réel, de nouvelles questions sont posées. C'est le principe de la modélisation. Il n'existe pas bien entendu de modèle parfait, cependant la réalité peut être approchée de manière fiable par la modélisation. Quantité de modèles ont été élaborés parallèlement au développement des techniques de numérisation, depuis le modèle hydraulique élémentaire de Robinson jusqu'aux modèles numériques qui décomposent chaque segment du système cardio-vasculaire en éléments finis. Les modèles rudimentaires sont discordants avec la réalité, surtout dans les états instables. A l'inverse, les modèles numériques à éléments finis sont complexes, nécessitent des mesures multiples, irréalisables en pratique et ne sont pas validés. Un principe écrit par Aristote, repris au XIV^{ème} siècle par Guillaume d'Ockham, et qui peut toujours être considéré comme un postulat fondamental des sciences modernes stipule que, pour décrire la réalité de manière adéquate, un modèle doit être aussi simple que possible, en respectant les contraintes[†]. Dans cet ordre d'idées, le modèle de couplage ventriculo-artériel, élaboré par Sunagawa¹, représente le meilleur compromis entre complexité du modèle et qualité des résultats fournis. Il caractérise de manière fiable le comportement dynamique du système cardiovasculaire à partir d'un nombre restreint de données mesurées à l'entrée du système uniquement. Il analyse l'interaction permanente entre le cœur et la circulation en intégrant le caractère pulsatile des signaux de pression et de débit artériels. Ce concept utilise des indices d'élastance, dérivés de modèles ventriculaires et vasculaires, exprimés dans la même unité et est applicable sur le versant gauche et sur le versant droit de la circulation.

Cependant, l'application de ce modèle d'interaction cardiovasculaire en pratique clinique est limitée par la lourdeur des mesures invasives et par la nécessité de manipulations potentiellement génératrices d'instabilité chez le patient critique. L'objectif de cette thèse est de déterminer dans quelle mesure des simplifications peuvent lui être apportées et quelles en sont les limites, en vue de son utilisation

[†] «le plus limité, s'il est adéquat, est toujours préférable» Aristote 322 av. J.-C , « Frustra fit per plura quod potest fieri par pauciora : C'est en vain que l'on fait avec plusieurs ce que l'on peut faire avec un petit nombre. » Guillaume d'Ockham, 1323.

dans le diagnostic et le traitement de la défaillance cardio-circulatoire. Nous avons étudié ce modèle dans des situations physiopathologiques diverses et parfois opposées dans leurs mécanismes: l'embolie pulmonaire qui entraîne une augmentation dramatique de post-charge ventriculaire droite, le choc septique qui est responsable d'une chute de post-charge ventriculaire gauche et l'insuffisance aortique qui est responsable d'une augmentation de la pré-charge ventriculaire gauche.

Dans les *chapitres 2, 3 et 4*, nous expliquons la modélisation ventriculaire, vasculaire et le concept de couplage ventriculo-vasculaire. Dans le *chapitre 5*, nous montrons les aspects énergétiques du couplage. Les *chapitres 6, 7 et 8* détaillent les procédures expérimentales in vivo, les modèles in vitro et la modélisation numérique. Dans le *chapitre 9*, nous montrons que l'élastance artérielle pulmonaire peut être déterminée simplement et valablement par le rapport de la pression de fin de systole (diminuée de la pression auriculaire gauche) au volume éjecté. Dans le *chapitre 10*, nous mettons en évidence que, dans certaines conditions de remplissage, la contractilité ventriculaire gauche peut être simplement évaluée à partir du signal de pression artérielle invasive. Dans le *chapitre 11*, nous étudions les limites du modèle dans la défaillance cardio-circulatoire secondaire à l'insuffisance valvulaire aortique. Les implications de nos recherches et les perspectives cliniques sont discutées au *chapitre 12*.

2. Système ventriculaire

2.1. Introduction

Le cœur est une pompe chargée de fournir la pression nécessaire à la circulation du sang au travers de l'ensemble de l'arbre vasculaire. Pour déterminer la performance cardiaque, il paraît dès lors logique de considérer la pression et le débit générés par la pompe cardiaque de manière similaire à ceux générés par une simple pompe à eau.

Le fonctionnement d'une pompe peut être représenté graphiquement par une courbe constituée de l'ensemble des points dont les coordonnées sont la pression et le débit moyens. La pression moyenne est calculée comme la moyenne des pressions mesurées dans le ventricule au cours du cycle cardiaque. La même opération est répétée pour le débit généré par le cœur et mesuré à sa sortie, c'est-à-dire au niveau de la racine aortique. En modifiant la pression que le cœur doit vaincre pour éjecter (post-charge), on obtient un certain nombre de couples pression – débit qui déterminent les points de fonctionnement de la pompe. Ces points décrivent alors une courbe de pompe parabolique (*figure 2.1*). Les points extrêmes de la courbe correspondent à un battement non éjectant (aorte clampée) ou au contraire à une post-charge nulle (aorte complètement ouverte). La forme du graphe est caractéristique de chaque cœur, alors que sa position peut changer avec l'état fonctionnel. De manière identique à une simple pompe à eau, la surface rectangulaire sous un point de fonctionnement est la puissance moyenne générée par le ventricule et correspond au produit de la pression et du débit moyens ².

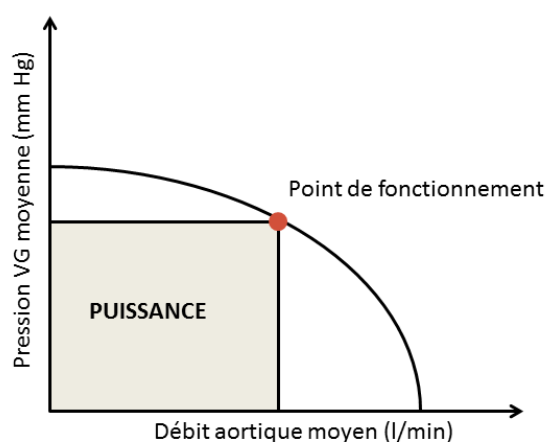


Figure 2.1 Courbe caractéristique de pompe

L'état fonctionnel de la pompe cardiaque est modifié par les conditions de remplissage, la fréquence cardiaque ou l'état contractile du cœur suite à l'administration de drogues inotropes (*figure 2.2*)³.

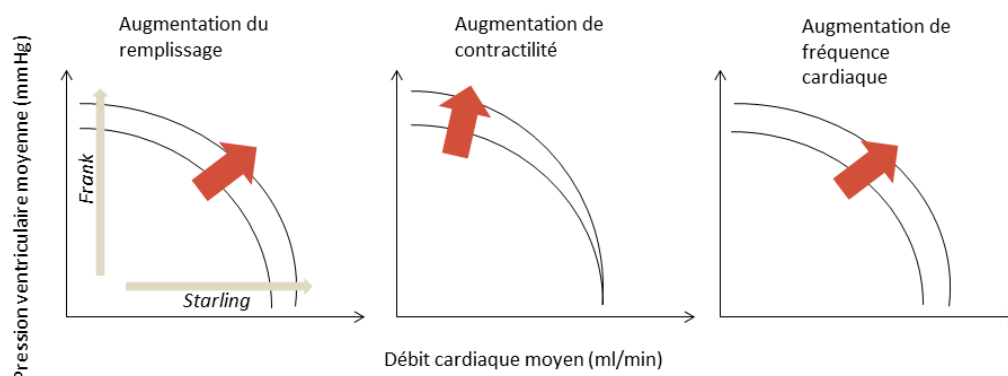


Figure 2.2 Influence des conditions de remplissage, de la contractilité et de la fréquence cardiaque sur la position des courbes caractéristiques de pompe d'un ventricule gauche isolé.

2.2. Relation de Frank-Starling

Le remplissage ventriculaire ou pré-charge, c'est-à-dire le volume du ventricule gauche en fin de diastole, modifie la position de la courbe. Un remplissage plus important entraîne un pré-étirement plus important des fibres myocardiques et une puissance plus élevée, c'est l'effet Frank-Starling. Alors que cet effet était connu depuis plusieurs décades, Otto Frank rapporta qu'un remplissage plus élevé entraînait une augmentation de la pression isovolumique dans le ventricule isolé de batracien. Deux décades plus tard, Ernst Starling mit au point une « résistance de Starling » pour produire des battements cardiaques isobares et démontra qu'une majoration du remplissage aboutit à une majoration du débit cardiaque (*Figure 2.2*).

2.3. Contractilité myocardique

La performance myocardique dépend donc non seulement de la pré-charge (représentée par la pression télédiastolique) et de la post-charge (charge en pression contre laquelle le ventricule doit éjecter), mais aussi de la contractilité intrinsèque du myocarde. En effet si le muscle cardiaque est maintenu à une longueur constante, sa contraction est génératrice de force. Toute augmentation préalable de la longueur du

muscle résulte en une plus grande force générée. Le muscle peut aussi développer davantage de force, indépendamment de sa longueur initiale, lorsque l'environnement biochimique se modifie. C'est ainsi qu'est définie la propriété de contractilité. De telles modifications de contractilité sont simples à détecter si le muscle est constamment maintenu à une longueur déterminée, et que tout raccourcissement est empêché. Cependant, lorsque le muscle peut se raccourcir, la force qu'il génère est conditionnée par la vitesse et le degré de raccourcissement. Dans les conditions physiologiques, la longueur du muscle est variable, ce qui rend difficile la détermination de la contractilité. Dans le cœur in situ, cette distinction entre les changements de performance mécanique secondaires aux mécanismes de Frank-Starling et ceux qui dépendent de l'état contractile est difficile. Afin d'établir une telle distinction et de connaître la contractilité intrinsèque du muscle cardiaque, il est nécessaire que l'indice de contractilité soit indépendant de la longueur initiale de la fibre myocardique et qu'il ne soit pas influencé par les conditions de charge. Différents indices de contractilité sont utilisés en pratique, mais tous dépendent de manière plus ou moins importante des conditions de charge^{4,5}.

La variation instantanée maximale de la pression ventriculaire ($dp/dt_{\max}$) est un indice de contractilité fréquemment utilisé en pratique car il est aisément dérivé du signal de pression artérielle (ou ventriculaire). De plus, il a l'avantage de pouvoir être suivi en continu. Cependant, il est également dépendant de la pré-charge et dans une moindre mesure de la fréquence cardiaque et de la post-charge. En soins intensifs, il est fourni instantanément par des systèmes d'analyse du signal de pression artérielle invasive[‡]. Nous avons étudié plus particulièrement cet indice dans le *chapitre 10* de ce travail au cours du choc endotoxique⁶. Dans certaines conditions de remplissage, il est relativement précis et pourrait être utilisé pour suivre la contractilité intrinsèque du ventricule gauche.

Les indices tels que la fraction d'éjection ventriculaire gauche et le taux d'éjection systolique sont des indices d'éjection. Ces indices ont l'avantage de pouvoir être déterminés par une échographie rudimentaire. En réalité, ils sont très loin de refléter la contractilité ventriculaire gauche et sont intrinsèquement liés aux conditions de post-charge⁷. D'autres indices (tels que l'indice de Tei⁸) sont basés sur les intervalles de temps systoliques, comme le rapport période pré-éjectionnelle / temps d'éjection ventriculaire, qui est relativement peu dépendant de la fréquence cardiaque.

‡ LiDCO™ (LiDCO Ltd, London, UK), PiCCO™ (Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany), Vigileo™ (Flotrac™/Vigileo™, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)

Cependant, les intervalles de temps systoliques sont également modifiés par les conditions de charges⁹.

Avec le développement de l'échocardiographie, des indices basés sur le déplacement relatif de la paroi myocardique ont été décrits, mais aucun n'a pu prouver son indépendance vis-à-vis des conditions de charge¹⁰. Citons par exemple l'accélération myocardique durant la contraction isovolumique (IVA), proposé comme paramètre relativement indépendant des conditions de charge mais rapidement remis en question, surtout dans l'insuffisance cardiaque gauche¹¹.

2.4. Modèle ventriculaire à élastance variable

2.4.1. Introduction

Afin de résoudre le problème de la détermination de la contractilité intrinsèque du myocarde et de performance myocardique, les physiologistes ont modélisé le ventricule et la contraction ventriculaire. Des modèles hydrauliques astucieux ont été mis au point par des ingénieurs biomédicaux étudiant la simulation des profils dynamiques de pression et de débit dans les conduits artériels. Le modèle de Robinson est basé sur les propriétés élastiques du ventricule. Le ventricule est divisé en deux compartiments: un compartiment contractile actif et un compartiment élastique passif. Ces compartiments sont placés en séries et reliés par une résistance¹². Cependant, le changement des propriétés élastiques au cours du temps n'est pas modélisé, ce qui conduit à d'importantes divergences avec les valeurs in vivo. Le modèle de Beneken et Dewit est un modèle à trois éléments: un élément contractile en parallèle avec un élément élastique, le tout en série avec un autre élément élastique. Le module élastique de ce dernier est défini par la relation non linéaire tension-longueur obtenue par un relâchement rapide du muscle activé. A l'inverse du modèle de Robinson, où une valeur constante est attribuée à la chambre compliante élastique, la pression intraventriculaire instantanée $[P(t)]$ est décrite comme une fonction variable en fonction du temps $[\alpha(t)]$ du volume ventriculaire instantané $[V(t)]$, V^o étant le volume mort $[P(t)=0]$:

$$P(t) = \alpha(t)[V(t) - V^o]$$

Ce modèle reproduit de manière beaucoup plus fiable le comportement ventriculaire au cours d'un cycle cardiaque. Il introduit la notion d'élastance variable au travers de la fonction $\alpha(t)$ ¹³.

2.4.2. La notion d'élastance ventriculaire variable

Tout indice dérivé directement de la pression ou du volume ventriculaire est dépendant des conditions de charge du ventricule. Par contre, la relation dynamique entre la pression et le volume ventriculaire instantané [$P(t)$ et $V(t)$] à plusieurs niveaux de charge est logiquement indépendante de ces conditions. Le cycle cardiaque est représenté par le diagramme PV, obtenu en plaçant le point [$V(t)$ et $P(t)$] à chaque instant t du cycle cardiaque. La *figure 2.3* représente le diagramme PV obtenu à partir des courbes temporelles de $P(t)$ et $V(t)$.

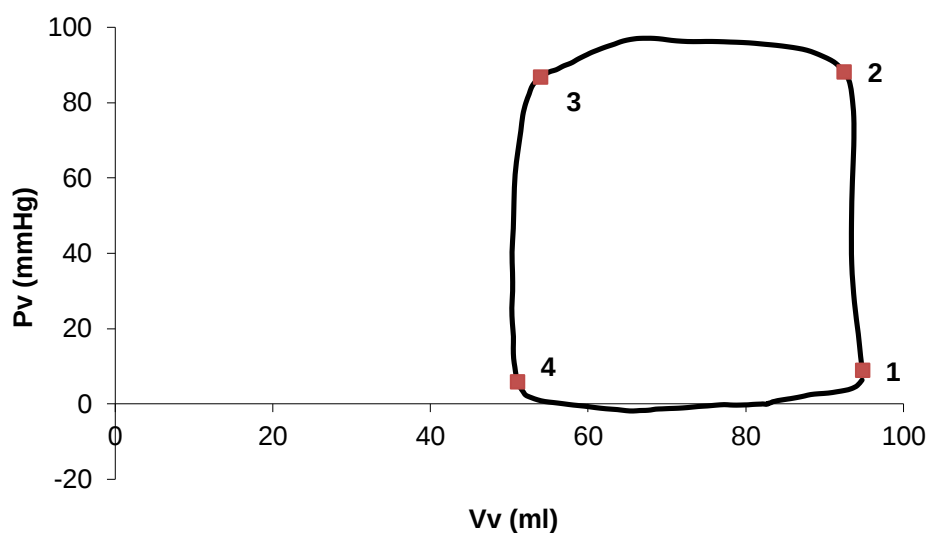


Figure 2.3.a Boucle PV. Pv, pression ventriculaire ; Vv, volume ventriculaire

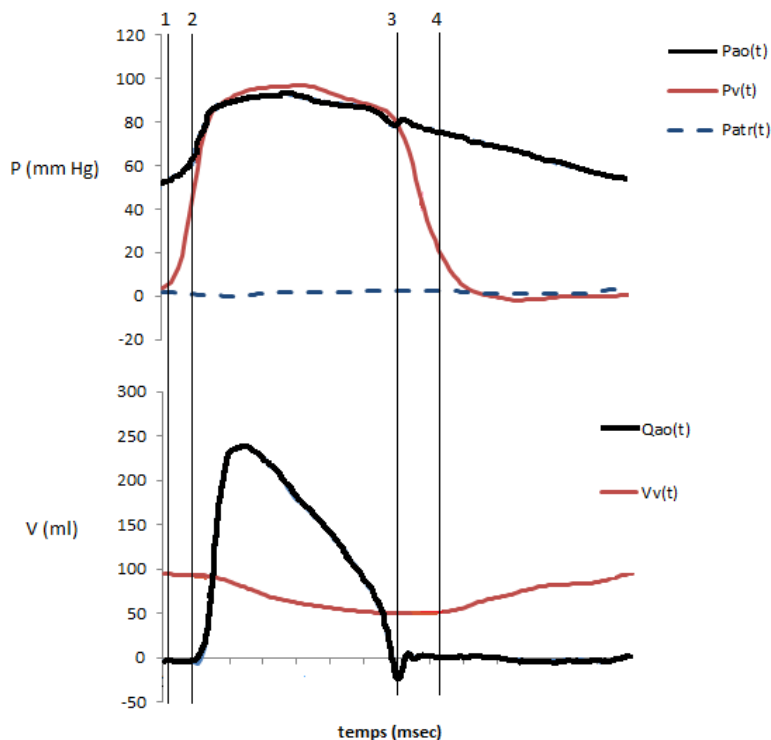


Figure 2.3. b. Evolution temporelle des signaux de pression (P_v), volume (V_v) ventriculaire ainsi que débit (Q_{ao}) et pression (P_{ao}) aortique.

Le point 1 de la *figure 2.3* correspond au début de la contraction, pendant la période suivante, le ventricule va développer une pression en maintenant un volume constant. Il s'agit de la période isovolumique. Lorsque la pression ventriculaire est plus élevée que la pression aortique, la valvule aortique s'ouvre (point 2). Le ventricule éjecte alors son contenu, alors que la pression varie peu, c'est la phase d'éjection qui est suivie par la fermeture de la valvule aortique et ensuite par le point 3 qui représente la fin de l'éjection. Au-delà de ce point, le ventricule subit une phase de relaxation isovolumique. Dès que la pression ventriculaire chute sous la pression atriale, la valvule mitrale s'ouvre (point 4) et le ventricule se remplit jusqu'au point 1. Suga et Sagawa¹⁴ ont analysé les propriétés remarquables de la boucle PV correspondant à un cycle cardiaque. Ils ont ainsi constaté que, en variant les conditions de charge, la position et la forme de la boucle PV changent mais les points de fin de systole restent alignés sur une même droite si la contractilité ne change pas. Cette droite est appelée relation PV de fin de systole (ESPVR). L'abscisse à l'origine

de cette droite donne le volume mort, V^o (Figure 2.4). Son équation est donnée par :

$$P_{es} = E_{es}(V_{es} - V^o) = E_{es}(V_{ed} - V^o - SV) \quad \text{Eq. 2.1}$$

où P_{es} et V_{es} sont la pression et le volume de fin de systole, V_{ed} le volume fin de diastole et SV le volume éjecté. E_{es} est la pente de cette droite, appelée élastance de fin de systole, et est l'indice de contractilité de référence par excellence car il est indépendant des conditions de charge par définition.

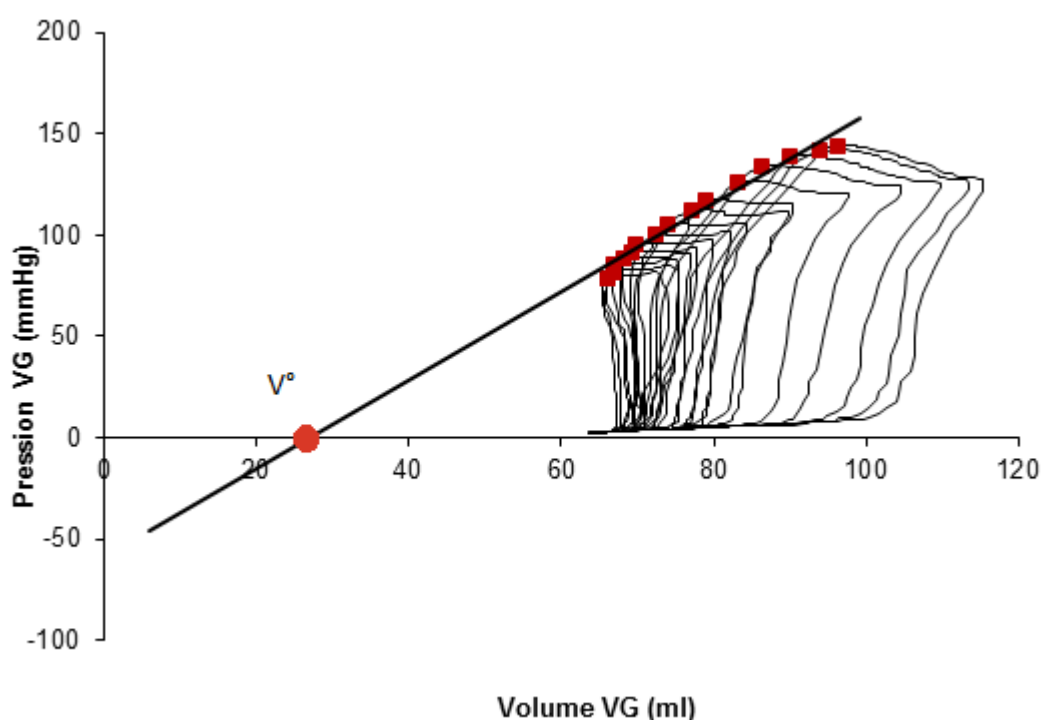


Figure 2.4 L'élastance télésystolique ventriculaire gauche (E_{es}) représente la contractilité ventriculaire. Elle est déterminée par la pente de la relation entre la pression de fin de systole et le volume (ESPVR), à différents niveaux de charge. V^o est l'intercept volumique de cette droite.

A partir du point V^o , une droite peut être dessinée vers chaque point de la boucle PV et une pente (ou élastance) peut être calculée point par point au cours du cycle cardiaque. Le système ventriculaire peut donc être décrit comme une chambre à élastance variable et caractérisé par une courbe d'élastance ventriculaire donnée par l'expression suivante :

$$E(t) = \left[\frac{P(t)}{V(t) - V^o} \right] \quad \text{Eq. 2.2}$$

Par conséquent, la courbe est caractéristique pour un cœur donné, dans un état fonctionnel donné, et valable pour tous les points de fonctionnement. Suga et Sagawa¹ ont montré que la normalisation de la courbe d'élastance selon l'amplitude et le temps donne une courbe d'élastance générale qui est typique de chaque espèce. Chaque courbe d'élastance normalisée est approximativement identique quelles que soient les conditions de charge, de fréquence cardiaque, de pathologie et d'administration de drogues. Le maximum de cette courbe d'élastance est appelé $E_{\max}$ et correspond donc aussi à la pente (E_{es}) de la relation entre la pression de fin de systole et le volume à différents niveaux de charge (ESPVR) (Figure 2.5).

$$E_{\max} = E(t)_{\max} = \left[\frac{P(t)}{V(t) - V^0} \right]_{\max} = E_{es} \quad \text{Eq. 2.3}$$

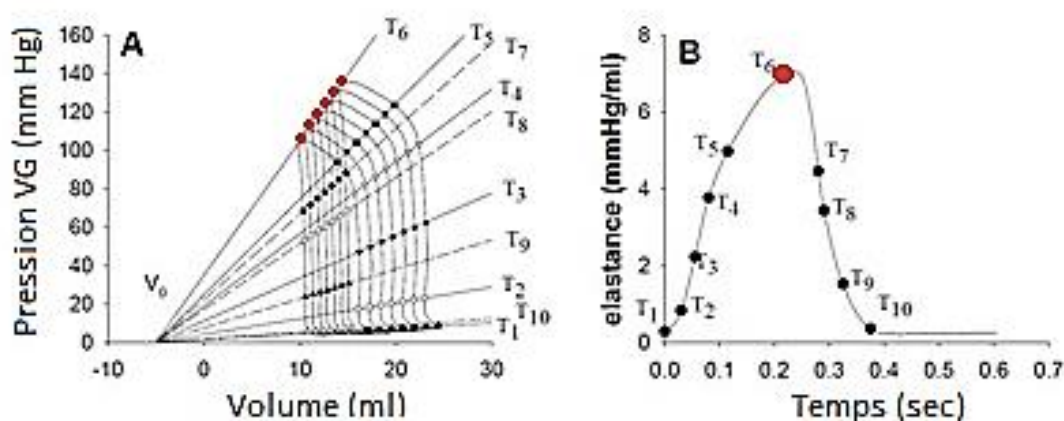


Figure 2.5. Détermination de la courbe d'élastance point par point à partir des boucles PV à différents niveaux de pré-charge.

La détermination de E_{es} nécessite une modification de pré-charge pour obtenir différents points de la droite ESPVR. Une telle modification de pré-charge étant difficilement réalisable en pratique clinique, plusieurs méthodes alternatives ont été développées pour éviter de recourir à une manipulation du retour veineux. La méthode dite « *single beat* » proposée par Takeuchi et al.¹⁵ consiste à ajuster une sinusoïde sur l'onde de pression ventriculaire¹⁵. Le maximum de cette sinusoïde correspond à la pression maximale qui serait développée par un cycle non éjectant. Le point correspondant à ce cycle non éjectant dans l'espace PV est défini par cette pression calculée et le volume télédiastolique. La droite d'élastance maximale (ESPVR) est obtenue en traçant la tangente à la boucle PV passant par ce point (Figure 2.6).

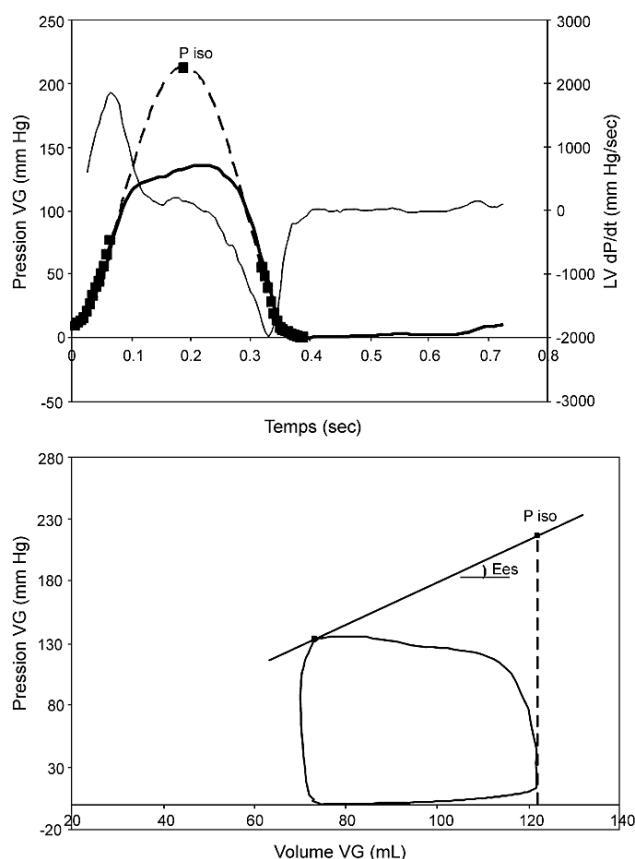


Figure 2.6. Une sinusoïde est ajustée sur la courbe de pression ventriculaire avant $dP/dt_{\max}$ et après $dP/dt_{\min}$ (points en carré noir gras). Le maximum de cette courbe définit une pression maximale qui serait développée par un cycle non éjectant (Piso) au volume télédiastolique (Ved) (graphe du dessus). Ved et Piso définissent donc un point de la droite ESPVR dans l'espace PV. La pente de la tangente à la boucle PV passant par ce point donne Ees (graphe du dessous).

Cette méthode « *single beat* » semble plus valable pour l'évaluation de la contractilité du ventricule gauche que pour le ventricule droit. En effet, nous avons comparé cette méthode « *single beat* » à la méthode classique de diminution de pré-charge en modifiant la contractilité ventriculaire droite chez des animaux par l'administration de dobutamine ou d'esmolol. Une équivalence entre les 2 méthodes n'a pu être démontrée mais uniquement des tendances concordantes avec la méthode de référence¹⁶.

3. Système vasculaire

3.1. Introduction

En pratique, on utilise les résistances vasculaires (systémiques ou pulmonaires) calculées par la loi de Poiseuille simplifiée pour définir la post-charge ventriculaire gauche ou droite. Cependant, cette définition ignore le caractère pulsatile et donc fréquence-dépendant de l'écoulement artériel ainsi que les phénomènes de réflexion d'ondes et les propriétés viscoélastiques des parois vasculaires. L'élasticité des grosses artères et l'effet d'inertie de la masse sanguine sont complètement négligés.

3.2. Modèle Windkessel à 2 éléments

Hales (1735) fut le premier à mesurer la pression artérielle et à remarquer que la pression dans le système artériel n'est pas constante mais varie tout au long du cycle cardiaque. Il constata que les variations de pression sont en relation avec l'élasticité des grosses artères. Weber (1827) proposa ensuite une comparaison entre l'élasticité des grosses artères et un réservoir à air « Windkessel » utilisé à l'époque par les pompiers pour amortir le débit pulsatile des engins de pompage (*figure 3.1*). Otto Frank (1899) mit en équations ce modèle dit « Windkessel » (WK) à 2 éléments consistant en une résistance et une compliance. La résistance dans une conduite est donnée par la loi de Poiseuille (la résistance étant inversement proportionnelle à la puissance 4 du rayon du vaisseau sanguin). La résultante de toutes les résistances du circuit sanguin est la résistance périphérique totale, R , qui est donnée par la différence entre la pression d'entrée et de sortie du circuit vasculaire divisée par le débit sanguin moyen. La compliance, C , est principalement déterminée par l'élasticité des grosses artères et donnée par le rapport d'une variation de volume résultant d'une variation de pression. Le modèle WK à 2 éléments prédit ainsi que, dès la fermeture de la valve aortique, la décroissance de la pression suit une exponentielle décroissante dont la constante de temps est égale à RC : $P_{dia} = P_{es} e^{\frac{-t}{RC}}$ (P_{es} étant la pression aortique en fin de systole). En conséquence, ce modèle de base est un modèle en boucle fermée qui décrit entièrement le système vasculaire, en termes de relation entre le débit et la pression à son entrée, et par 2 paramètres qui ont une véritable signification physiologique. Il est intéressant de constater que la contribution de la compliance artérielle est souvent négligée en clinique et même dans beaucoup d'études sur l'hypertension artérielle. Cependant, ce simple modèle à

2 éléments montre bien que la charge réelle à laquelle le cœur est confronté consiste en une résistance et une compliance et que les 2 éléments sont importants.

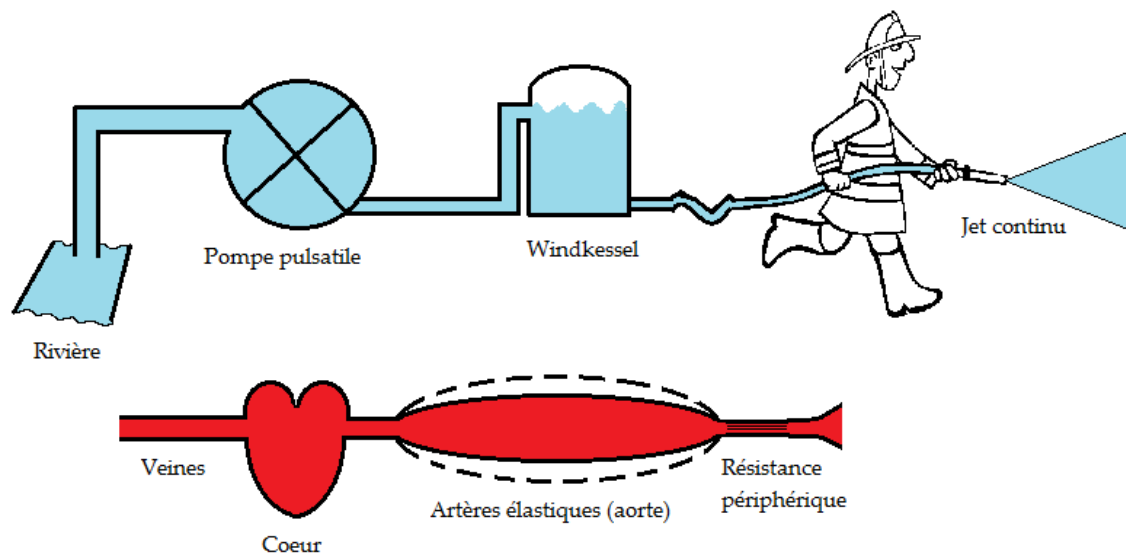


Figure 3.1 Le concept de Windkessel. Le réservoir d'air est appelé « Windkessel » et les gros vaisseaux ont les mêmes propriétés élastiques que ce réservoir d'air. La combinaison de la compliance avec la valve aortique et la résistance périphérique permet de maintenir un débit périphérique plutôt constant.

3.3. Analyse fréquentielle et modèle Windkessel à 3 et 4 éléments

Dans les années 1930 et 1940, avec le développement des appareils électromagnétiques capables de mesurer l'onde de débit et des calculs automatisés, on utilisa l'analyse de Fourier pour étudier la relation entre la pression et le débit. Le débit sanguin étant pulsatile, il peut être décomposé comme tout signal périodique selon le théorème de Fourier en un certain nombre d'ondes sinusoïdales (harmoniques) d'amplitudes différentes et dont la fréquence est un multiple de la fréquence fondamentale de celui-ci. La somme de ces ondes correspond de manière plus précise au signal original si le nombre d'harmoniques utilisés augmente. L'amplitude des différents harmoniques diminue avec l'augmentation de leur fréquence propre (Figure 3.2).

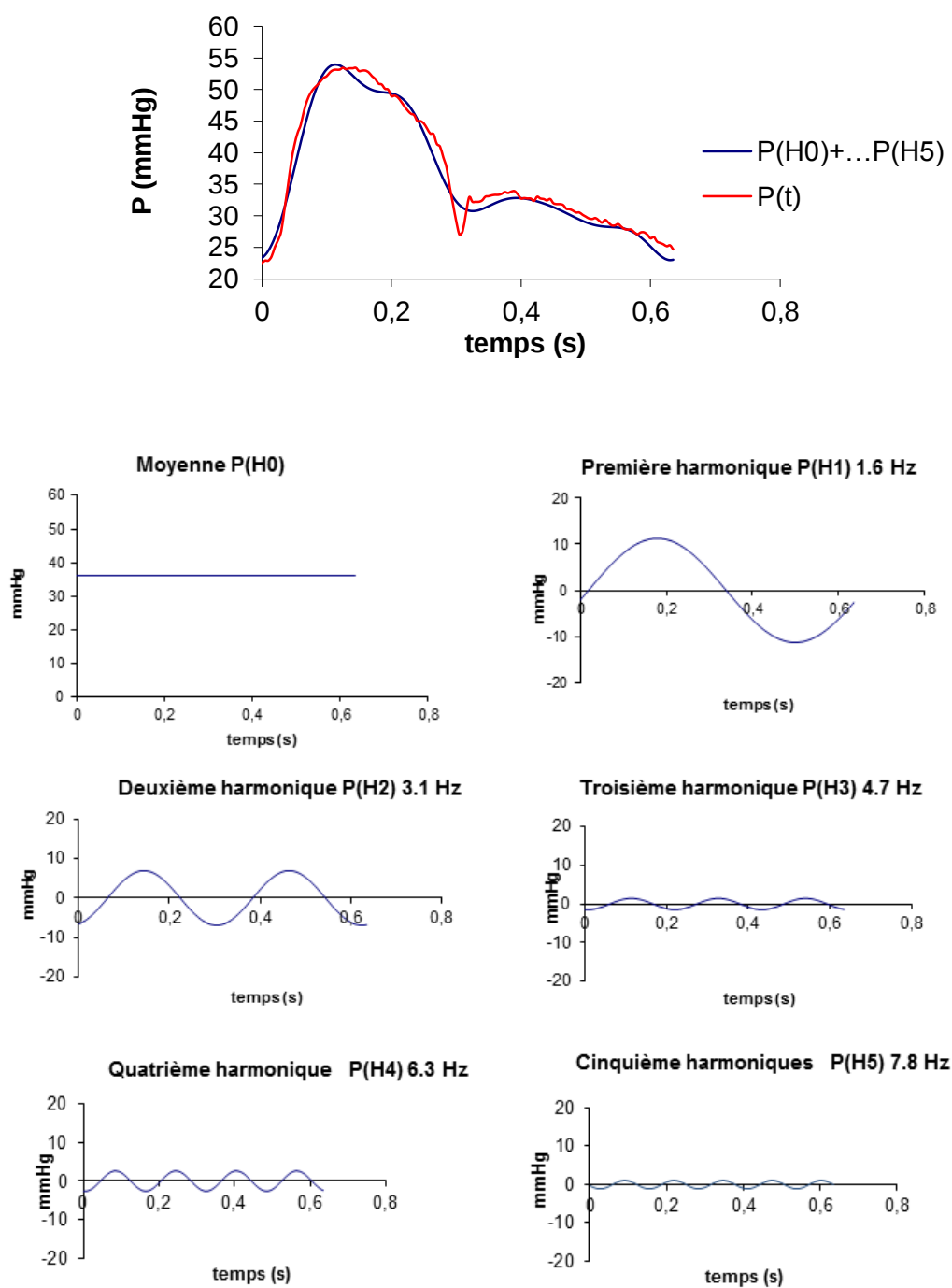


Figure 3.2 Décomposition du signal de pression aortique en fonction du temps en série de Fourier. Le graphe montre comment le fondamental et cinq harmoniques peuvent être superposés pour reconstituer le signal.

Le signal de pression et le signal de débit peuvent donc être exprimés sous forme d'un spectre de fréquence caractérisé par un module et une phase. Le rapport du spectre de pression sur celui du spectre de débit est le spectre d'impédance. Le module étant le rapport des modules pour chaque harmonique et la phase étant la différence de phases pour chaque harmonique. L'impédance d'entrée (Z_{in}) (c'est-à-dire l'impédance mesurée au niveau de la racine aortique) fournit la description la plus complète de la charge hydraulique à laquelle le ventricule est confronté. L'évolution du module et de la phase de l'impédance d'entrée de l'aorte en fonction de la fréquence est décrite à la *figure 3.3*. L'impédance d'entrée n'est pas utilisable directement, car elle s'exprime sous forme d'un nombre complexe avec un spectre de module et de phase en fonction de la fréquence (ω).

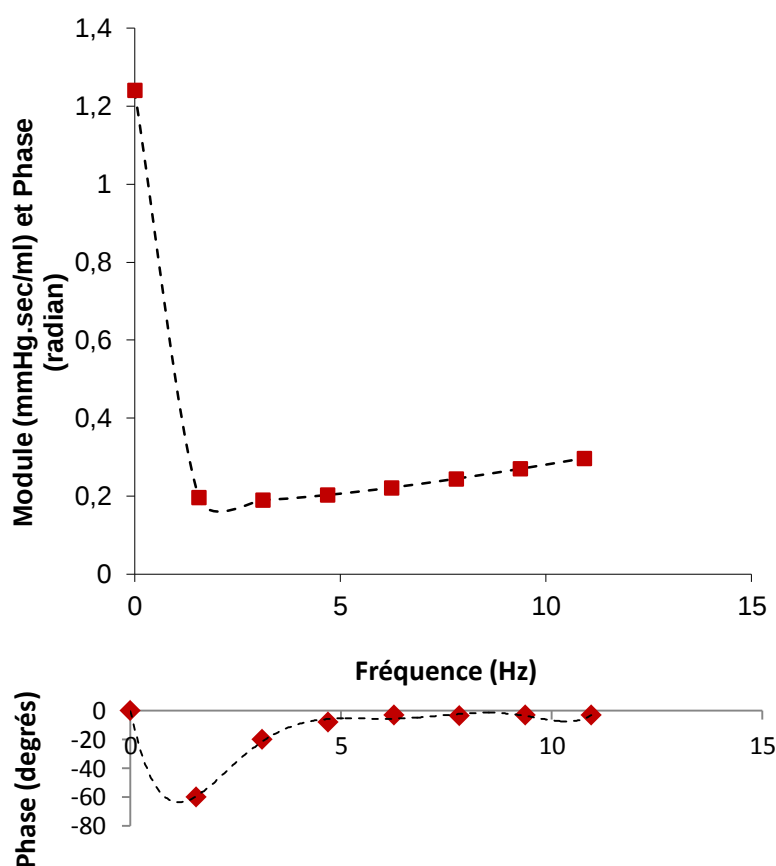


Figure 3.3 Impédance d'entrée: module et phase en fonction de la fréquence.

A la fréquence nulle, le rapport de la différence de pression artérioveineuse et du débit moyen est la résistance vasculaire totale ou résistance périphérique. Pour les fréquences intermédiaires, le module décroît d'abord rapidement et la phase est

négative. Ceci est dû aux propriétés viscoélastiques, c'est la contribution de la compliance artérielle ($1/\omega C$). Ensuite, le module décroît moins rapidement et la phase augmente. Ceci est dû à l'inertie de l'écoulement caractérisée par une inertance (ωL). A haute fréquence, on constate que le module tend vers une valeur constante et que la phase est proche de 0. C'est la contribution de l'impédance «caractéristique» qui caractérise les gros vaisseaux. En d'autres termes, sans phénomène de réflexion d'ondes dans le système vasculaire, l'impédance d'entrée serait égale à l'impédance caractéristique. Cette impédance caractéristique est donc une constante avec une phase proche de 0 et a la valeur d'une résistance qui caractérise uniquement les gros vaisseaux. De l'analyse fréquentielle, on tire par conséquent 4 paramètres importants: la résistance périphérique (R_2), la compliance (C), l'inertance (L) et la résistance caractéristique (Z_c ou R_1)¹⁷.

En utilisant l'analogie électrique, c'est-à-dire en considérant que le système vasculaire peut être représenté par un circuit comprenant les éléments issus de l'analyse fréquentielle (compliance, résistance et inertance ou capacité, résistance et inductance), il est possible de reconstituer le signal de débit (ou courant) à partir du signal de pression (ou différence de potentiel) et vice-versa, donc de caractériser complètement le système vasculaire. Ce modèle, sous sa forme la plus élémentaire est constitué uniquement d'une résistance et d'une compliance, et correspond au modèle WK à 2 éléments de Frank (modèle 2 éléments, WK2, *figure 3.4*) qui comprend simplement une résistance périphérique (R_2) et une compliance (C), représentant l'élasticité de toutes les artères. En ajoutant la résistance dite caractéristique (Z_c ou R_1) qui représente les gros vaisseaux, Westerhof¹⁸ a montré que le modèle est beaucoup plus performant (modèle 3 éléments, WK3, *figure 3.4*). Une amélioration est encore obtenue en ajoutant un quatrième élément: une inertance qui joue un rôle de déphasage surtout en basse fréquence (modèle 4 éléments, WK4, *figure 3.4*)^{19,20}.

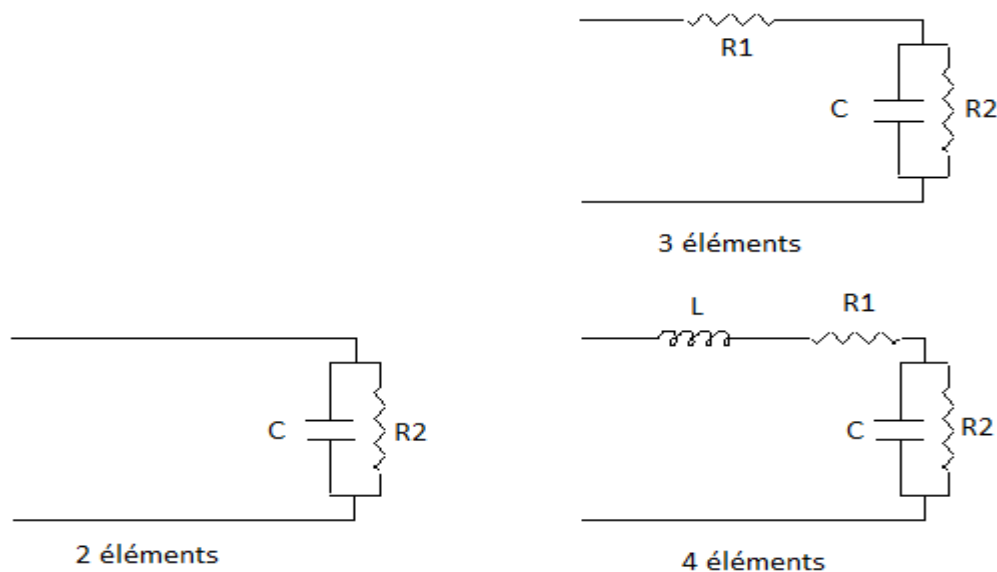


Figure 3.4 Modèles Windkessel à 2, 3 et 4 éléments

Le signal de débit à l'entrée du circuit (systémique ou pulmonaire) peut donc être reconstitué à partir du signal de pression (et vice-versa), de manière extrêmement fiable en connaissant les paramètres du modèle WK. C'est le principe de la simulation numérique et l'intérêt des modèles numériques qui peuvent reproduire des situations pathologiques. A l'inverse, les différents paramètres de ces modèles peuvent être déterminés à partir de données obtenues in vivo. C'est ce qui est réalisé dans notre laboratoire, en insérant des capteurs de mesure de débit et de pression aortiques (ou artériels pulmonaires) sur un modèle expérimental animal dans une pathologie déterminée. Comme nous le verrons dans les prochains chapitres, les modèles WK sont utiles pour représenter la charge à laquelle le cœur est confronté. Les paramètres du modèle WK ont une signification physiologique et peuvent être utilisés dans le domaine temporel. Pour les déterminer à partir de données in vivo, plusieurs méthodes sont possibles :

- La méthode que nous avons utilisée est basée sur le fait que la relation entre le débit et la pression peut être exprimée par une équation différentielle du second ordre. Elle est détaillée dans le *chapitre 8* sur la modélisation numérique.
- La méthode de l'impédance d'entrée est décrite au chapitre précédent. Elle permet, en décomposant le signal en série de Fourier, de déterminer

complètement le spectre d'impédance et d'en déduire chaque élément du modèle à 2, 3 ou 4 éléments.

- La méthode de la constante de temps postule que la décroissance de la pression dans l'aorte ascendante pendant la diastole, quand le débit est nul, peut être décrite par une courbe exponentielle. La constante de temps de cette courbe, τ est le produit de la résistance périphérique et de la compliance artérielle totale : $\tau = R.C$. Comme $R = P_{moyen}/Q_{moyen}$, on déduit C, la compliance. Cette méthode aisée ne permet de donner que les paramètres du modèle à deux éléments mais est utile pour comparer différents états. τ peut aussi être donné par la surface sous la partie diastolique de l'onde de pression divisée par la différence de pression entre le début (P1 au temps t1) et la fin (P2 au temps t2) de la décroissance diastolique²¹ :

$$\tau = RC = \int_{t1}^{t2} \frac{P}{P2-P1} dt$$

- Le rapport du volume éjecté (SV) divisé par la pression pulsée (PP) donne la compliance : $C = \frac{SV}{PP}$ ²².
- La méthode de la vitesse de l'onde calcule la vitesse de l'onde de pression entre la carotide et l'artère fémorale²³.

$PWV = \frac{\Delta x}{\Delta t}$ où x est la distance fémoro-carotidienne et t le temps mesuré entre les pieds de l'onde de pression.

$\Delta x = \frac{\Delta V}{\Delta A}$ où V est le volume éjecté dans l'aorte et A la section de l'aorte. Donc $PWV = \frac{\Delta V}{\Delta t \cdot \Delta A}$.

Or, comme $\frac{\Delta V}{\Delta t} = \Delta Q$ où Q est le débit, on obtient : $PWV = \frac{\Delta Q}{\Delta A}$.

Donc, si l'artère est rigide et peu élastique, la variation de section sera faible et la vitesse élevée.

La relation de Moens-Korteweg donne la relation entre cette vitesse d'onde et la compliance (C) : $PWV = \sqrt{\frac{A \cdot \Delta P}{\rho \cdot \Delta A}} = \sqrt{\frac{1}{C} \frac{A}{\rho}}$ où ρ = viscosité sanguine. Cette méthode permet de déterminer la compliance (aortique seulement) de manière non invasive.

- Une autre méthode simple pour déterminer la résistance caractéristique est de simplement faire le rapport des pentes des ondes de pression et de débit aortique durant la phase précoce de l'éjection cardiaque: $Z_c = \frac{\Delta P / \Delta t}{\Delta Q / \Delta t}$, puisqu'à ce moment il n'y a pas encore de réflexions d'ondes²⁴.

3.4. Elastance artérielle

De la même manière que pour le système ventriculaire, les propriétés du système artériel systémique peuvent être exprimées par la relation pression téléstolique (Pes) – volume éjecté (SV). En effet, la relation pression artérielle moyenne (Pm) – débit moyen (Qm) peut être exprimée par ¹:

$$Pm - Pra = RT \cdot Qm \quad \text{Eq. 3.1}$$

RT étant la résistance artérielle totale et Pra la pression dans l'oreillette droite. En considérant que $Pm = Pes$, que la pression auriculaire droite (Pra) est négligeable par rapport à la pression artérielle moyenne systémique, et en substituant Qm par le rapport SV/T , où T est la durée du cycle cardiaque, on peut écrire :

$$Pes \approx \frac{RT \cdot SV}{T} \quad \text{Eq. 3.2}$$

La pente de la relation entre Pes et SV, appelée « élastance artérielle effective, Ea », est donc approximativement donnée par :

$$Ea \approx \frac{RT}{T} \quad \text{Eq. 3.3}$$

Autrement dit, le simple rapport de la résistance artérielle totale sur la période du cycle cardiaque ou le rapport de la pression téléstolique ventriculaire sur le volume éjecté donne l'élastance artérielle effective :

$$Ea = \frac{RT}{T} = \frac{Pes}{SV} \quad \text{Eq. 3.4}$$

Alors que pour la circulation systémique, la pression dans l'oreillette droite, Pra, est négligeable par rapport à la pression artérielle moyenne, ceci n'est plus vrai pour la circulation pulmonaire et la pression d'aval (c'est à dire la pression dans l'oreillette gauche, Pla) doit être considérée :

$$Ea = \frac{Pes - Pla}{SV} \quad \text{Eq. 3.5}$$

A côté de cette détermination simple de l'élastance, Sunagawa et al. ²⁵ ont montré que l'on pouvait exprimer Ea en fonction des paramètres du modèle WK3 par la relation :

$$Ea = \frac{R1 + R2}{ts + R2 \cdot C(1 - e^{-\frac{td}{R2 \cdot C}})} \quad \text{Eq. 3.6}$$

où R₁ est l'impédance caractéristique, R₂ la résistance périphérique, ts le temps de systole, C la compliance et td le temps de diastole. Ea est fonction de l'impédance d'entrée du système vasculaire au travers des différents paramètres WK. Ea est donc un indice décrivant la réelle post-charge ventriculaire, puisqu'elle intègre la notion de pulsatilité et les phénomènes de réflexion d'ondes. Son avantage par rapport au

spectre d'impédance d'entrée (Z_{in}) est qu'elle est utilisable dans le domaine temporel.

L'équation 3.6 peut aussi s'écrire:

$$Ea = \frac{RT}{ts + \tau(1 - e^{-\frac{td}{\tau}})} \quad \text{Eq. 3.7}$$

Avec $RT = R_1 + R_2$, la résistance totale et $\tau = R_2.C$, la constante de temps de décroissance de la pression diastolique.

Mathématiquement, cette dernière équation peut être simplifiée de la manière suivante : Si τ est long par rapport à td ($\tau \gg td$), alors le dénominateur devient $ts + td = T$, c'est-à-dire la durée du cycle cardiaque.

Donc, si $\tau \gg td$ et $P_m \approx P_{es}$ et on retrouve l'approximation décrite au début du paragraphe :

$$Ea \approx RT/T \approx P_{es}/SV \quad \text{Eq. 3.8}$$

Kelly et al.²⁶ ont montré qu'en pratique, quand ces 2 hypothèses sont vérifiées, P_{es}/SV constitue une excellente approximation de Ea . Ils ont ainsi comparé Ea issu du modèle WK (Equation 3.7) à P_{es}/SV et montré que cela se vérifiait d'autant plus que les phénomènes de réflexions d'ondes sont importants, c'est-à-dire dans des situations pathologiques (hypertension artérielle par exemple). De la même manière, nous avons vérifié que cette approximation était valable dans la circulation pulmonaire en comparant P_{es}/SV à Ea calculé via l'équation 3.7. Ceci fait l'objet du chapitre 9.

4. Interaction ventriculo-artérielle

Ventriculo-arterial coupling: From concepts to clinical applications

Philippe Morimont, Bernard Lambermont, Alexandre Ghuysen, Paul Gerard,
Philippe Kolh, Vincent D'Orio

Réanimation, 2009, 18 : 201-6

Annexe 1

4.1. Introduction

La performance ventriculaire dépend de l'interaction permanente entre la pompe cardiaque et le réseau vasculaire d'aval. Le ventricule (gauche ou droit) est en effet une pompe chargée de fournir à la masse sanguine une énergie suffisante pour pouvoir circuler au sein du réseau vasculaire (systémique ou pulmonaire). Les caractéristiques ventriculaires intrinsèques fixent les conditions initiales de l'écoulement vasculaire. En corollaire, par ses propriétés élastiques et résistives, le réseau vasculaire a la valeur d'une contrainte physique qui fixe les caractéristiques de l'environnement dans lequel la pompe doit opérer. Dès lors, l'évaluation de la performance cardiovasculaire requiert de caractériser chacun des constituants: le réseau vasculaire et le ventricule. Dans cette optique, deux concepts radicalement différents permettent de caractériser cette interaction ; l'un est basé sur des valeurs moyennes alors que l'autre tient compte du caractère pulsatile et dynamique de la circulation. Guyton et al.²⁷ décrivent cette interaction en considérant le cœur comme une pompe alimentée par un débit de retour veineux continu en aval d'un circuit purement résistif, sans tenir compte du caractère pulsatile de la circulation. A l'opposé, Sunagawa et al.¹ ont développé un concept de couplage entre le ventricule (gauche ou droit) et le système vasculaire (systémique ou pulmonaire) qui tient compte du caractère spécifiquement pulsatile de la circulation. C'est ce concept qui est le utilisé dans ce travail pour analyser la défaillance du système cardiovasculaire suite à des perturbations résultant d'une embolie pulmonaire ou d'endotoxines.

4.2. Concept de retour veineux de Guyton

La performance du système cardiovasculaire est le résultat d'une interaction permanente entre le coeur et le réseau vasculaire. Le point de fonctionnement d'une pompe est par définition l'intersection entre la courbe de pompe et la courbe caractéristique de la tuyauterie dans l'espace pression-débit. Guyton²⁷ a montré que le retour veineux est déterminé par la pression systémique moyenne de remplissage, la pression dans l'oreillette droite et les résistances veineuses systémiques. La courbe de débit cardiaque en fonction de la pression auriculaire droite représente le fonctionnement de la pompe cardiaque et la courbe du retour veineux exprimé aussi en fonction de la pression auriculaire droite représente les propriétés du réseau vasculaire. L'intersection des deux courbes donne ainsi le point d'équilibre (ou de

fonctionnement) du système cardiovasculaire dans les conditions données (Figure 4.1). Ce concept est utile pour comprendre le fonctionnement global du système et l'état d'un patient critique. Le retour veineux s'annule lorsque la pression auriculaire droite (Pra) atteint la pression systémique moyenne de remplissage (Psm). Psm correspond à la pression dans le système vasculaire entier lorsque le cœur est arrêté et est donc définie par l'intersection de la relation entre le retour veineux et la pression auriculaire droite avec l'axe des abscisses. Psm peut être déterminée en pratique en maintenant une pause inspiratoire dans des conditions de charge différentes et en extrapolant la relation entre le retour veineux et la pression auriculaire droite jusqu'à l'intersection avec l'axe des abscisses^{28,29}. La pression auriculaire droite est approximée par la PVC et le retour veineux par le débit cardiaque (dérivé par exemple de l'onde de PA). L'efficacité cardiaque est alors définie de la manière suivante :

$$Eh = \frac{Psm - Pra}{Psm} \quad \text{Eq. 4.1}$$

où Psm = la pression veineuse systémique moyenne

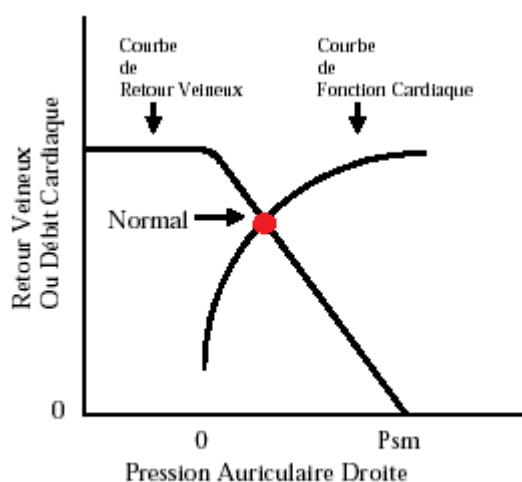


Figure 4.1. L'intersection entre la courbe de retour veineux et la courbe de fonction cardiaque donne le point de fonctionnement du système cardiovasculaire.

Dans le cas d'un patient présentant un état de choc avec un bas débit cardiaque, il est parfois difficile de dire si le bas débit résulte d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypovolémie. Ce concept permet de distinguer les deux causes et d'adapter le remplissage. En effet, s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque, Eh est basse et Psm élevée. Au contraire, s'il s'agit d'une hypovolémie, Eh est normale mais Psm est bas²⁸.

D'autres concepts décrivant l'interaction cœur – circulation ont été développés mais toujours en terme de valeurs moyennes comme le concept précédent de Guyton. En analysant les signaux de pression et de débit instantanés, O'Rourke et van den Horne^{26,27} ont montré que le spectre d'impédance d'entrée de l'aorte est étroitement lié à l'interaction ventriculo-artérielle^{30,31}.

4.3. Concept de couplage ventriculo-artériel de Sunagawa

Le système ventriculaire et le système artériel opèrent de manière simultanée, de telle sorte que leur interaction, c'est-à-dire leur couplage, détermine le volume d'éjection systolique et la pression d'éjection. Sunagawa et al.¹ ont décrit les propriétés du ventricule et de l'arbre vasculaire en termes d'équations algébriques simples en tenant compte du caractère instantané des signaux de pression et de débit. Les propriétés des deux versants du système sont caractérisées sous forme d'une élastance. L'élastance étant une variation de pression en rapport avec une variation de volume, elle caractérise la relation entre le volume d'éjection et la pression d'éjection sur chaque versant du système ventriculo-artériel. Le rapport de ces deux élastances, qui partagent donc la même unité, est un index de couplage qui détermine de manière précise l'efficacité du transfert d'énergie du ventricule au système vasculaire¹. L'élastance téléstolique ventriculaire, E_{es} , représente également la contractilité du ventricule comme nous l'avons montré dans le *chapitre 2*. Rappelons simplement que E_{es} (ou E_{max}) est la pente de la droite des points de fin de systole (ESPVR) des boucles PV lors d'une modification de pré-charge, ou encore le maximum de la courbe d'élastance ventriculaire :

$$E_{es} = \frac{P_{es}}{V_{ed} - V^0 - SV} \quad \text{Eq. 4.2}$$

L'élastance artérielle effective, E_a , est donnée par le rapport de P_{es}/SV comme nous l'avons montré dans le *chapitre 3*:

$$E_a = \frac{P_{es} - P_{aval}}{SV} \quad \text{Eq. 4.3}$$

P_{aval} étant la pression aval: P_{ra} pour la circulation systémique ou P_{la} pour la circulation pulmonaire.

Par conséquent, tant le système ventriculaire que le système artériel peuvent être décrits par une relation entre P_{es} et SV . Cette relation est donnée par la droite d'élastance ventriculaire (de pente E_{es}) et la droite d'élastance artérielle (de pente

Ea). Le volume éjecté est donc déterminé en éliminant P_{es} entre les équations 4.2 et 4.3 de ces droites d'élastance :

$$SV = \frac{E_{es}(V_{ed} - V^o) - P_{aval}}{E_{es} + E_a} \quad \text{Eq. 4.4}$$

Ou encore si P_{aval} peut être négligée (circulation systémique) :

$$SV = \frac{E_{es}(V_{ed} - V^o)}{E_{es} + E_a} \quad \text{Eq. 4.5}$$

SV correspond à l'abscisse de l'intersection entre les deux relations $P_{es} - SV$, c'à d à l'intersection des 2 droites d'élastance (figure 4.2).

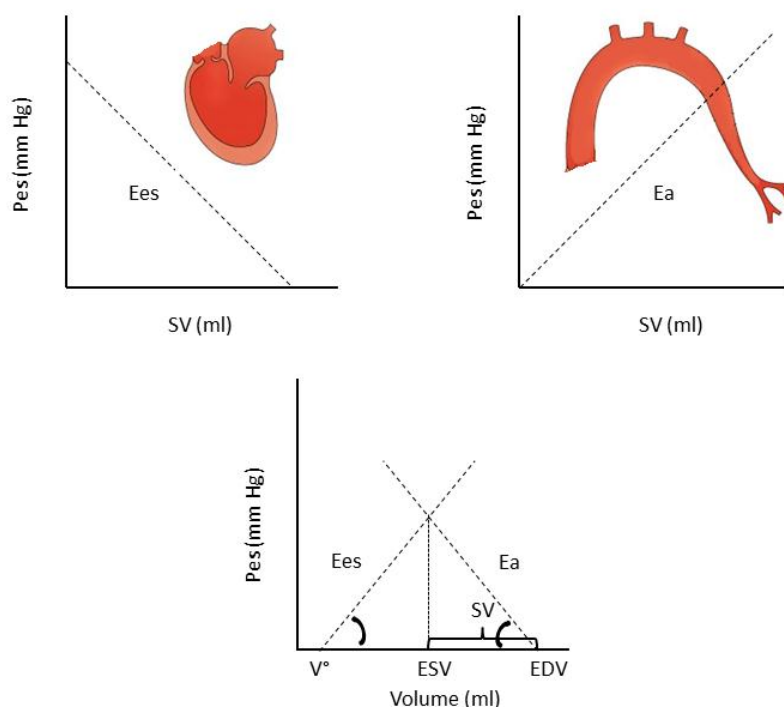


Figure 4.2. Selon le concept de couplage ventriculo-artériel de Sunagawa, le système cardiovasculaire est représenté par deux chambres élastiques (ventriculaire, au-dessus à gauche et artérielle, au-dessus à droite). Chaque chambre élastique est caractérisée par une relation linéaire entre le volume éjecté (SV) et la pression téléstolique (P_{es}). Le point d'intersection des deux relations reportées dans l'espace PV correspond au point de couplage ventriculo-artériel qui détermine la valeur du volume téléstolique (ESV) (en-dessous). Le SV étant égal à la différence entre le volume télédiastolique (EDV) et ESV.

Ce modèle de couplage a été validé expérimentalement à partir de cœurs isolés et perfusés, éjectant dans un modèle artériel caractérisé par des niveaux variables de résistance et de compliance.

Dans ce concept, puisque les pentes de ces relations $P_{es} - SV$ ont chacune une dimension d'élastance volumique (mmHg/ml), le système artériel est traité comme une chambre élastique pourvue d'une élastance volumique, E_a , et le système ventriculaire est traité comme une chambre élastique pourvu d'une élastance télésystolique, E_{es} . Autrement dit, le volume éjecté par le ventricule lorsqu'il est couplé au lit vasculaire d'aval est déterminé par les deux élastances. Le rapport de ces deux élastances E_{es}/E_a définit le couplage ventriculo-artériel systémique ou pulmonaire puisque ce concept peut être appliqué à l'interaction du ventricule gauche avec le réseau systémique et du ventricule droit avec le réseau vasculaire pulmonaire.

Une des premières publications mettant en évidence l'importance clinique du couplage ventriculo-artériel est celle de Binkley et al.^{32,33}. Ces auteurs ont étudié la variation du volume d'éjection systolique en réponse à l'administration de doses croissantes de dobutamine chez des patients présentant une cardiomyopathie congestive dilatée. Ils ont observé que, malgré une sollicitation pharmacologique identique de la réserve contractile du ventricule gauche, chez certains patients (répondeurs), le volume éjecté augmentait significativement, alors que chez les autres (non-répondeurs), celui-ci ne changeait pas. Les auteurs ont constaté que, chez les répondeurs, l'effet inotrope positif de la dobutamine s'accompagnait d'une modification du spectre d'impédance aortique (réduction de la résistance caractéristique, augmentation de la compliance et diminution des phénomènes de réflexion d'ondes) correspondant à une diminution de l'élastance artérielle de manière à faciliter le couplage ventriculo-artériel.

Nous avons étudié l'évolution du couplage ventriculo-artériel dans l'ischémie myocardique aigüe. L'occlusion coronaire provoque une diminution de E_{es} , associée à un déplacement des boucles vers la droite. L'augmentation de E_a associée à une diminution de E_{es} provoque une altération importante du couplage ventriculo-artériel. L'analyse du système vasculaire par le modèle WK à 4 éléments démontre que l'augmentation de E_a est due à une augmentation des résistances périphériques, qui apparaît de manière précoce, combinée plus tardivement à une chute de compliance artérielle. Cependant, l'inductance et la résistance caractéristique ne varient pas de manière significative³⁴. Il a été également démontré, au sein de notre

laboratoire, que d'importantes altérations du couplage ventriculo-artériel pulmonaire se produisent au cours du choc septique et de l'embolie pulmonaire³⁵⁻³⁹.

5. Energétique cardiaque

5.1. Introduction

L'énergie chimique contenue dans l'ATP, produit par phosphorylation oxydative dans la mitochondrie en conditions aérobies, est convertie en énergie mécanique lorsque l'ATP est hydrolysée par la myosine ATPase. Cette énergie mécanique est utilisée pour raccourcir les fibres myocardiques et générer une force contractile. La contraction se produit lors de la libération de calcium par le reticulum sarcoplasmique. Le raccourcissement des fibres myocardiques produit le travail mécanique externe. Etant donné que 95 % de l'ATP est produit par le métabolisme aérobie, la consommation d'oxygène peut être utilisée comme indice de l'énergie utilisée par le cœur. Cette consommation myocardique en oxygène (VO_2) augmente suite à une hausse de la charge en pression ou en volume.

5.2. Boucles pression-volume

L'énergétique cardiaque peut être étudiée par les courbes PV. L'énergie totale générée par chaque contraction cardiaque est représentée par l'aire délimitée par le segment systolique de la boucle PV, la droite d'élastance télésystolique (ESPVR) et la relation pression-volume télédiastolique (EDPVR). Cette surface est appelée «aire pression-volume» ou PVA. PVA s'exprime en mmHg . ml et représente une énergie qui est la somme d'un travail mécanique externe (SW) exercé pendant la systole et d'une énergie potentielle (PE) emmagasinée à la fin de la systole. $\text{PVA} = \text{SW} + \text{PE}$ où SW est l'aire de la boucle PV et PE est l'aire complémentaire située sous la droite d'élastance (*Figure 5.1*). PE se dégrade en chaleur, mais peut aussi se transformer en travail mécanique externe durant la relaxation ventriculaire, lorsque l'impédance du système vasculaire associe une compliance élevée et une résistance faible. C'est le cas du ventricule droit en raison de la grande compliance et de la faible résistance du lit vasculaire pulmonaire⁴⁰.

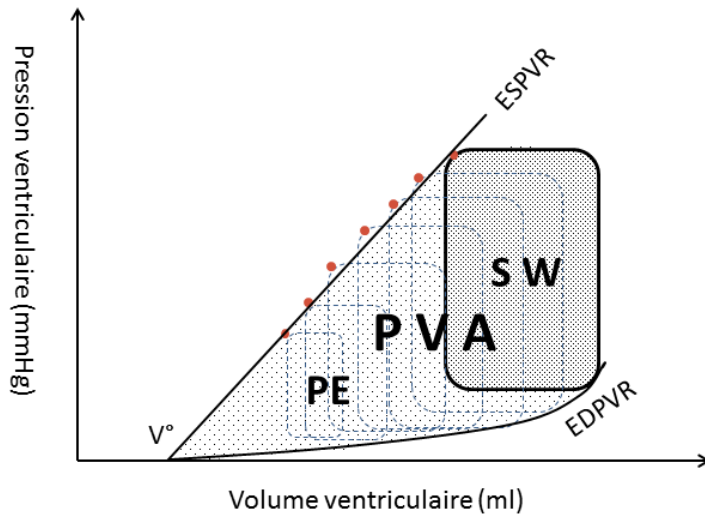


Figure 5.1 L'énergie totale générée par chaque contraction cardiaque est représentée par l'aire délimitée par le segment systolique de la boucle PV, la droite d'élastance télésystolique (ESPVR) et la relation pression-volume télédiastolique (EDPVR). Cette surface est appelée « aire pression-volume » ou PVA. Le travail mécanique externe (SW) est la surface de la boucle PV. PE est l'aire complémentaire située sous la droite d'élastance : $PVA = SW + PE$.

Suga et al.⁴¹ ont montré que la consommation myocardique en oxygène peut être exprimée en fonction de PVA et de Ees²⁵:

$$VO_2 = a.PVA + b.Ees + c \quad \text{Eq. 5.1}$$

Où a, b et c sont des constantes.

Le premier terme exprime la relation entre la mécanique et la consommation d'oxygène. Les deux autres termes représentent la consommation d'oxygène pour une contraction isobare. Le second terme est le coût lié au couplage excitation-contraction et dépend de l'état contractile du muscle cardiaque, représenté par Ees. Le dernier terme est la consommation basale en oxygène utilisée pour la maintenance de la structure cellulaire etc.

Dans un état contractile stable (Ees = constante), la consommation myocardique en oxygène est donc corrélée de manière linéaire avec PVA :

$$VO_2 = a.PVA + c^\circ \quad \text{Eq. 5.2}$$

Où a et $c^\circ (= b.Ees + c)$ sont des constantes.

En regroupant diverses conditions expérimentales, Suga et al.^{25,41,42} ont obtenu les valeurs suivantes :

$$VO_2 = 1,2 \cdot 10^{-5} \cdot PVA + 0,013 \quad \text{Eq. 5.3}$$

Avec un coefficient de corrélation de 0.98.

5.3. Efficience myocardique

L'efficience cardiaque est définie par analogie à celle d'une pompe hydraulique comme le rapport de l'énergie utile à l'énergie consommée. L'énergie délivrée par le cœur est le travail mécanique externe (SW) et l'énergie fournie est la consommation cardiaque en oxygène (VO₂) :

$$\textbf{Efficience mécanique} = \frac{SW}{VO_2} \quad \text{Eq. 5.4}$$

L'efficience myocardique de conversion est le rapport de l'énergie mécanique totale (PVA) à la consommation cardiaque en oxygène :

$$\textbf{Efficience myocardique de conversion} = \frac{PVA}{VO_2} \quad \text{Eq. 5.5}$$

Il découle des équations. 5.4 et 5.5 que le rapport $\frac{SW}{PVA}$ lie l'efficience de la conversion à l'efficience mécanique.

Sur base de la courbe pression-volume, il est possible de calculer le SW et PVA en fonction de Ees et Ea :

$$SW = Ees (Ved - V^o)^2 \frac{Ea/Ees}{(1+Ea/Ees)^2} \quad \text{Eq. 5.6}$$

$$PVA = SW + PE = SW \left(1 + \frac{Ea}{2Ees} \right) \quad \text{Eq. 5.7}$$

Donc:

$$PVA = Ees (Ved - V^o)^2 \frac{\frac{Ea}{Ees}}{\left(1 + \frac{Ea}{Ees}\right)^2} \left[1 + \frac{Ea}{2Ees} \right] \quad \text{Eq. 5.8}$$

Il en résulte:

$$\frac{SW}{PVA} = \frac{2Ees}{2Ees + Ea} \quad \text{Eq. 5.9}$$

En combinant l'équation 5.9 avec l'équation 5.2, l'efficience mécanique du ventricule s'exprime par :

$$\frac{SW}{VO_2} = \left[a \left(1 + 0,5 \frac{Ea}{Ees} \right) + (b \cdot Ees + c) \frac{\left(1 + \frac{Ea}{Ees} \right)^2}{Ea(Ved - V^o)^2} \right]^{-1} \quad \text{Eq. 5.10}$$

Des propriétés remarquables découlent de l'analyse de ces quatre dernières équations¹ :

- Le SW est maximal lorsque Ea = Ees.
- L'efficience mécanique (SW/VO₂) est maximale quand Ea = Ees/2.
- Ea a des effets plus importants sur l'efficience mécanique que sur le SW.

- Lorsqu' E_{es} est peu élevé, c'est-à-dire si le cœur est faiblement contractile, l'effet de la variation de E_a sur le SW et l'efficacité mécanique est d'autant plus important.

6. Modèle in vivo

6.1. Introduction

Les procédures expérimentales et les protocoles utilisés, rapportés dans ce travail, ont été revus et approuvés par le Comité d’Ethique de la Faculté de Médecine de l’Université de Liège. Toutes les manipulations expérimentales sont en accord avec les « Principes pour les Soins et l’Utilisation des Animaux de Laboratoires » publié par l’Institut National de la Santé Américain (NIH Publication No. 85-23, révisée en 1996).

6.2. Procédure chirurgicale

Les expériences sont réalisées sur des porcs sains, de race pure Piétrain, des deux sexes, et pesant de 18 à 30 kg. Les animaux, à jeun depuis la veille, sont préanesthésiés par injection intramusculaire de ketamine (20 mg/kg) et de diazepam (1 mg/kg). L’anesthésie est ensuite induite et maintenue par une infusion continue de sufentanil (0,5 µg/kg/h) et de pentobarbital de sodium (5 mg/kg/h). Afin de prévenir tout mouvement spontané, une curarisation est induite par administration de bromide de cisatracurium (0,1 mg/kg/h).

Après intubation endotrachéale par trachéotomie cervicale, les porcs sont soumis à la respiration artificielle par un respirateur en mode volume contrôlé (Evita2, Dräger, Lübeck, Allemagne), insufflant un volume courant de 10 ml/kg à la fréquence de 20/minute. Des mesures de CO₂ de fin d’expiration (ET CO₂) sont réalisées de manière continue (Capnomac, Datex, Helsinki, Finlande), afin de s’assurer de l’efficacité de la ventilation. Les paramètres ventilatoires sont ajustés pour maintenir ET CO₂ entre 30 et 35 mmHg. De même, la saturation en oxygène du sang artériel est étroitement surveillée et maintenue à une valeur supérieure à 95 %, grâce à un ajustement approprié de la teneur en oxygène de l’air inspiré. Pendant toute la durée de l’expérimentation, du liquide physiologique est perfusé à un débit de 10 ml/kg/h. La température est maintenue à 37°C à l’aide d’un matelas chauffant.

Certaines manipulations requièrent la mesure instantanée du débit et de la pression au niveau de la racine de l’aorte (ou de l’artère pulmonaire) pour l’étude des paramètres WK. Le débit aortique (ou pulmonaire) est obtenu à l’aide d’une bague de débit (Transonic Systems Inc, New York, USA) placée autour de l’aorte ascendante (à 2 cm de la valvule aortique) (ou de l’artère pulmonaire, à 2 cm de la valve pulmonaire) après réalisation d’une thoracotomie. Dans ce cas, le thorax est

ouvert par sternotomie médiane, le péricarde est incisé et suturé à la paroi thoracique pour former une gouttière. La racine de l'aorte ascendante est disséquée, libérée du tissu adipeux et conjonctif périaortique. La pression dans l'aorte ascendante (ou dans l'artère pulmonaire) est obtenue par un cathéter à capteur interne de pression (Sentron pressure-measuring catheter, Cordis, Miami, FL, USA) avancé immédiatement en aval de la bague de débit.

Pour l'étude des boucles PV à gauche, un cathéter à conductance (Cardiodynamics, Zoetermeer, Pays-Bas), muni de 12 électrodes et d'un capteur de pression à son extrémité, est introduit par l'artère carotide commune droite et placé dans la cavité ventriculaire gauche. A droite, le même type de cathéter à conductance est introduit dans les cavités droites par la veine cave supérieure.

La pression auriculaire droite est mesurée par un cathéter à capteur interne de pression (Sentron pressure-measuring catheter, Cordis, Miami, FL, USA), introduit par la veine cave supérieure. La fréquence cardiaque est obtenue à partir d'un enregistrement électrocardiographique continu comportant trois dérivations.

Un ballon de Fogarty de 6F (Baxter Healthcare Corp. ; Oakland, CA, USA) est placé dans la veine cave inférieure par une vénotomie fémorale droite. Le gonflement de ce ballon produit une diminution graduelle de la pré-charge ventriculaire droite puis gauche.

La formation de thrombus autour des cathéters est prévenue par l'injection intraveineuse de 100 U/kg d'héparine, immédiatement avant la mise en place de ceux-ci.

6.3. Acquisition et analyse des données

Tous les signaux ainsi que les boucles PV ventriculaires sont représentés à l'écran pour monitoring permanent. Les signaux analogiques sont convertis de manière continue en signaux digitaux par un logiciel approprié (Cudas, Dataq Instruments Inc., Akron, OH, USA ou Notocord-hem evolution, Notocord, Paris, France) à une fréquence déterminée.

Les volumes ventriculaires gauches sont déterminés en utilisant la technique du cathéter à conductance à double champ^{43,44}. Pour convertir les conductances segmentaires mesurées $G(i)$ en volumes segmentaires absolus $V(i)$, on utilise la formule

$$V(i) = (1/\alpha)(L^2/\sigma_b)[G(i) - G_p(i)] \quad \text{Eq. 6.1}$$

où L est la distance séparant entre elles les électrodes du cathéter et σ_b la conductivité spécifique du sang. Le terme $G_p(i)$ est la conductance parallèle du segment (i), introduit afin de corriger la dispersion du champ électrique dans les structures entourant la cavité ventriculaire. Le facteur α prend en compte le caractère non homogène du champ électrique dans la cavité. La conductivité du sang est mesurée de manière régulière pendant toute la durée de l'expérimentation. Les conductances parallèles $G_p(i)$ sont déterminées à la fin de chaque acquisition par la méthode du liquide salin hypertonique⁴³. Afin de changer de manière transitoire la conductivité spécifique du sang dans le ventricule gauche, un petit volume (1-2 ml) d'une solution NaCl 10 % est injecté dans l'artère pulmonaire pendant l'acquisition continue des données. Pour chaque battement, la conductance télésystolique est ensuite représentée en fonction de la conductance télédiastolique. A ce point, la cavité ventriculaire ne contribue pas à la conductance, qui est alors entièrement due aux structures avoisinantes. Le facteur α est déterminé en identifiant le débit cardiaque (SV/T) au débit aortique moyen, mesuré par la bague électromagnétique à thorax ouvert ou par échocardiographie transthoracique à thorax fermé.

Tous les signaux numériques sont analysés par le logiciel « Hemosoft », décrit au *chapitre 8*, qui détermine les paramètres ventriculaires, vasculaires et analyse l'énergétique myocardique selon les méthodes détaillées aux *chapitres 2, 3, 4 et 5*.

6.4. Analyse statistique

Les données sont exprimées en termes de moyenne $\pm$ erreur type de la moyenne (SEM). Les changements de paramètres ventriculaires et artériels, ainsi que les variations des différentes relations, sont évalués par analyse de variance pour plans factoriels à effet aléatoire (cochon) et à effet fixe (condition expérimentale). Lorsque F de Snedecor s'avère significatif, des comparaisons multiples sont réalisées par le test de Scheffé. Les résultats des tests statistiques sont considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 % ($p < 0,05$). Les calculs statistiques sont effectués avec l'aide du logiciel Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA).

7. Modèle in vitro

7.1. Introduction

Le modèle classique, en boucle fermée, représentant le système cardio-vasculaire consiste en une pompe reliée à un circuit comprenant une résistance en parallèle avec une compliance. Il est dérivé directement du concept de Stephen Hales élaboré en 1733. Otto Frank utilisa le fameux réservoir à air (« Windkessel » en allemand) pour simuler la compliance du système cardio-vasculaire (*chapitre 3*).

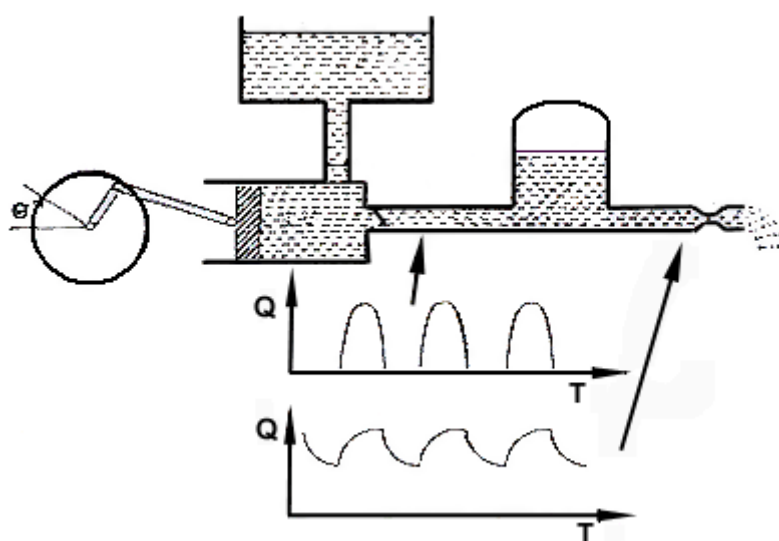


Figure 7.1. Effet du réservoir à air « Windkessel » sur l'onde de débit.

L'idée d'utiliser de l'air trappé au lieu d'un système à ressort évite les problèmes liés à la fatigue de ce dernier. Les autres avantages sont la disponibilité de l'air et le fait que son comportement compressible est non linéaire, de la même manière que les vaisseaux sanguins. A haute pression, le vaisseau sanguin est peu compliant et moins compressible, exactement comme l'air. Le désavantage est que l'air est sensible aux variations de température et qu'un réservoir de grand diamètre est nécessaire pour éviter des variations trop importantes du niveau de fluide (et donc de la pression) en réponse à l'action pulsatile de la pompe.

Le modèle de Windkessel de Frank fût ensuite (1930) amélioré par Broesmer et Ranke qui ont ajouté un troisième élément (résistif) proximal au modèle classique. Ils pensèrent que cet élément était nécessaire pour simuler la résistance de la valve aortique, mais ce fût Westerhof qui décrivit la réelle fonction de ce troisième élément en 1968. Cet élément résistif prend en compte les propriétés à haute fréquence de

l'aorte proximale, alors que le modèle classique ne représentait que les propriétés élastiques des grosses artères, les propriétés résistives des artérioles et les propriétés à basse fréquence (< 4 Hz) de l'aorte⁴⁵.

7.2. Modèle hydraulique complet

Ce modèle de Westerhof fût le point de départ de ce qui est appelé « mock circulation loop », c'est-à-dire des boucles de simulation in vitro du système cardio-vasculaire qui sont des outils précieux pour la mise au point de valves ou de cœur artificiels. Ce modèle hydraulique est représenté à la *figure 7.2*. Dans ce travail, il a été utilisé en collaboration avec le laboratoire d'hydraulique de l'Université de Gand pour étudier et valider un modèle numérique d'insuffisance aortique. Ce modèle est donc composé d'une chambre à air (compliance des gros vaisseaux) et d'une résistance (action résistive des artérioles et capillaires) suivie d'un réservoir de débordement maintenu à une pression veineuse constante de 5 mmHg avec une compliance infinie. Une petite résistance « caractéristique » est placée en amont de manière à former un modèle hydraulique à 3 éléments de Westerhof. Tous les éléments sont connectés entre eux par des tubulures en PVC de 21 mm de diamètre intérieur. Les connexions sont maintenues aussi courtes que possible pour éviter les problèmes d'inertie. L'inertie résiduelle inévitable peut être considérée comme le quatrième élément décrit par Stergiopulos et al.⁴⁶. Des accès (Luer Locks) pour introduire un cathéter de mesure de pression sont prévus dans la chambre à air ainsi qu'avant et après la résistance. Le débit est mesuré juste en amont de la chambre à air via une bague de débit ultrasonique. La chambre compliant est composée d'un cylindre hermétique utilisant les propriétés élastiques de l'air trappé. La compliance est ajustée par une valve qui permet d'injecter ou retirer de l'air. La résistance périphérique est composée d'une mousse contenue dans une membrane cylindrique contenue elle-même dans un cylindre rigide horizontal (*Figure 7.2 en haut à gauche*). Cette résistance est ajustée en injectant du fluide entre la membrane et le cylindre. La petite résistance caractéristique n'est pas ajustable et consiste simplement en un morceau de mousse placé à l'entrée de la chambre à air. Le réservoir veineux de débordement est un réservoir cylindrique à l'air atmosphérique.

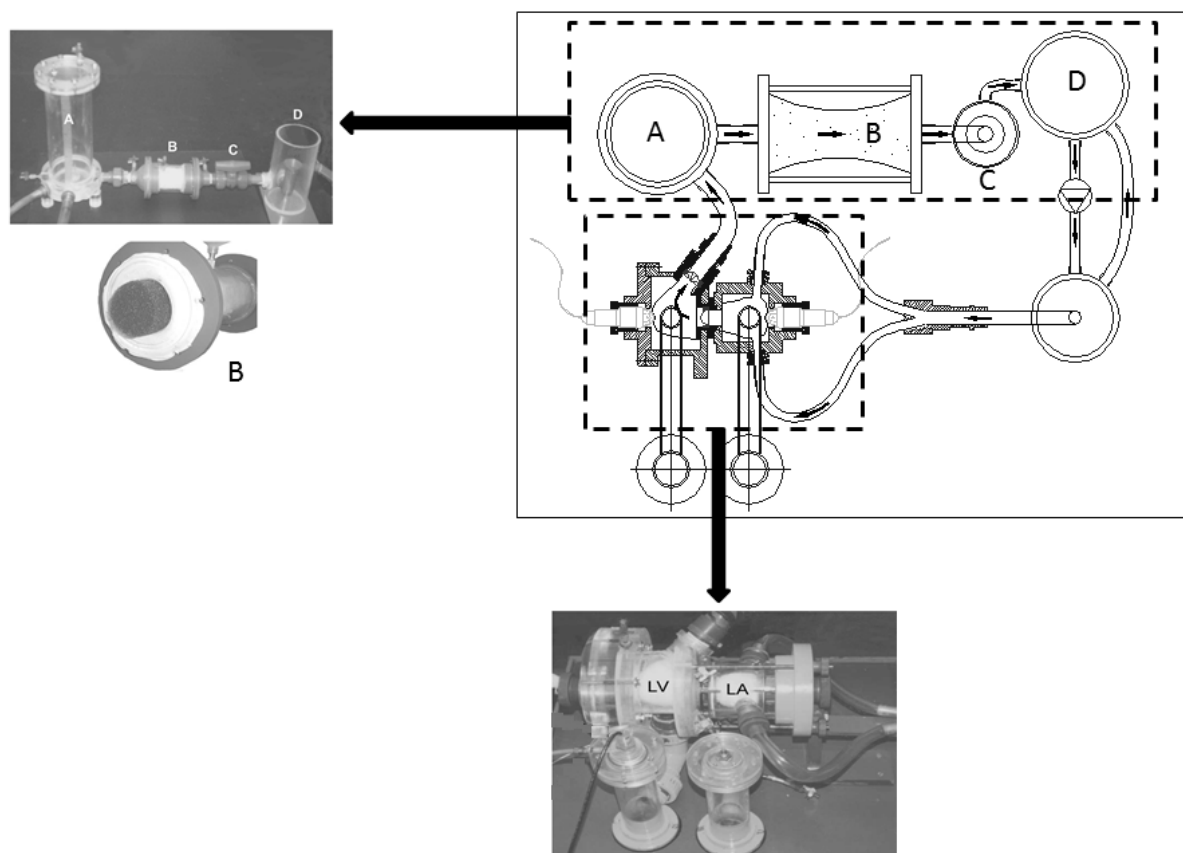


Figure 7.2. Modèle hydraulique (« mock loop ») de l'Université de Gand, Belgique. Le circuit est constitué d'un réservoir à air « Windkessel » (A), une résistance périphérique variable (B), une valve (C) et d'un réservoir (D) et est alimenté par une pompe pulsatile constituée d'une chambre auriculaire (LA) et d'une chambre ventriculaire (LV).

Pour valider le modèle, le circuit est connecté à une pompe pulsatile. Cette pompe est appelée « pré-charge dynamique » et est composée de deux chambres en silicone représentant le ventricule et l'oreillette, avec une valve mécanique prothétique (bileaflet) et une valve biologique en péricarde de porc respectivement comme valve aortique et valve mitrale (*Figure 7.2 en bas*). Les deux axes siliconés sont suspendus dans un réservoir rempli d'eau dont le volume est régulé par un piston pneumatique⁴⁷. Un modèle numérique WK4 est ajusté sur les données de pression et de débit mesurées. La compliance et les résistances hydrauliques sont alors ajustées de manière à obtenir des paramètres WK à quatre éléments identiques à celles mesurées *in vivo* dans un intervalle physiologique. D'autres systèmes sont décrits dans la littérature. Un modèle contrôlable de « mock loop » du système cardio-

vasculaire systémique et pulmonaire basé sur le même principe de chambre à air a été mis au point par Donovan pour tester un cœur artificiel total. Ce modèle in vitro est relativement compact et formé d'une boîte en acrylique transparente (203x406x609 mm) divisée en quatre chambres. Il permet donc de simuler à la fois la circulation systémique et pulmonaire. Le cœur artificiel étant connecté via une canule sur chaque chambre. Un volume d'air variable dans chaque chambre représente la compliance et une valve à soufflet, la résistance. Selon Donovan, cette valve à soufflet a un effet similaire au baroréflexe via l'action variable du soufflet selon la pression⁴⁸. D'autres « mock loop » plus complexes ont été mis au point. Citons par exemple la « Pennsylvania State University mock loop » (1971) adoptée par le NIH comme la référence aux Etats Unis.

8. **Modèle numérique**

8.1. Introduction

L'analyse numérique est la procédure informatique permettant le calcul des différents paramètres des modèles WK et des modèles d'élastances (décrits dans les *chapitres 2 et 3*) à partir des signaux de pressions, débits et volumes instantanés, mesurés in vivo. Le programme informatique utilisé dans ce travail est dénommé «HEMOSOFT» et a été utilisé dans la plupart des manipulations in vivo. Ce programme a été développé dans notre centre de recherche en Hémodynamique (HEMOLIEGE) par T. POCHET et ensuite C. GOMMES (Ingénieurs Civils, Université de Liège) et perfectionné en ce qui concerne l'analyse en temps réel, le calcul « single beat » (*chapitre 2*) et la fonction diastolique par nous-mêmes.

La simulation numérique est l'outil permettant de représenter mathématiquement le comportement réel d'un système en utilisant un programme informatique. Le programme de simulation «INTERACTION» utilisé dans ce travail a été conçu en collaboration avec P. SEGERS (Université de Gand) et écrit en MATLAB à partir de la courbe d'élastance ventriculaire et d'un modèle WK4 du système vasculaire.

8.2. Programme d'analyse numérique « HEMOSOFT »

Le programme « Hemosoft » permet d'une part l'analyse des courbes PV ventriculaires en état stable ou lors d'une variation de pré-charge, et d'autre part, il permet l'analyse et la détermination du spectre d'impédance d'entrée aortique ou pulmonaire et des paramètres des modèles WK .

Le programme est composé d'un menu principal qui fait appel à 4 principales routines : « steady state », « preload », « diastolic function » et « arterial ». Les 3 premières analysent les courbes PV en conditions stables ou de réduction de précharge. La routine « arterial » détermine les paramètres du modèle WK et le spectre d'impédance aortique ou pulmonaire.

Le principe du programme est de considérer chaque signal comme un vecteur de dimension « n », n étant le temps d'un cycle cardiaque (T) divisé par l'intervalle de temps entre 2 mesures t_i (ou multiplié par la fréquence d'échantillonnage du système

d'acquisition (v): $\mathbf{n} = \frac{\mathbf{T}}{t_i} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{v}$ et donc tous les calculs sont effectués à partir de vecteurs: Qao (ou Qap) (1,...i ...,n), Pao (ou Pap) (1,...i ...,n), Vv(1,...i ...,n) et Pv(1,...i ...,n) de dimension n, Qao (Qap), Pao (Pap), Vv et Pv étant le débit aortique (artériel pulmonaire), la pression aortique (artérielle pulmonaire), le volume ventriculaire et la pression ventriculaire (gauche ou droite). Les calculs élémentaires de dérivation, intégration, recherche de maximum, minimum, inversion de matrice, graphique (etc.) sont ainsi standards et programmés en sous-routines, appelées dans chacune des routines principales.

8.2.1. Propriétés ventriculaires

La détermination de E_{es} nécessite la connaissance du volume mort, V_0 . V_0 est l'intersection de la droite ESPVR avec l'axe des abscisses. V_0 est calculé de manière itérative. Les points de fin de systole sont déterminés par la tangente à chaque boucle PV passant par V_0 . Autrement dit, pour chaque instant, i , $\mathbf{P}(i)/[\mathbf{V}(i) - \mathbf{V}_0]$ est calculé et le maximum correspond à l'instant de fin de systole. Une régression linéaire est réalisée sur les points de fin de systole et l'intersection de cette droite avec l'axe des abscisses donne la nouvelle valeur de V_0 . $V_0 = 0$ au départ et les itérations sont effectuées jusqu'à convergence des valeurs de V_0 vers une valeur variant de moins de 0.1 ml.

Divers autres paramètres ventriculaires sont calculés tels que, par exemple, le pic positif et le pic négatif de la dérivée première de la pression ventriculaire : dP/dt_{max} et dP/dt_{min} , respectivement.

8.2.2. Propriétés artérielles

La méthode utilisée dans le programme pour déterminer les paramètres des modèles WK est basée sur le fait que la relation entre le débit et la pression peut être exprimée par une équation différentielle du second ordre.

$$a_0 Q + a_1 \frac{dQ}{dt} + a_2 \frac{d^2 Q}{dt^2} = b_0 P + b_1 \frac{dP}{dt} \quad \text{Eq. 7.1}$$

Afin d'éviter l'utilisation de dérivées du second degré, qui accroît dangereusement le rapport signal bruit, l'équation suivante est intégrée :

$$\int_{t_0}^t Q(\tau) d\tau = k_1 \int_{t_0}^t P(\tau) d\tau + k_2 (P(t) - P(t_0)) + k_3 (Q(t) - Q(t_0)) + k_4 \left(\frac{dQ}{dt}(t) - \frac{dQ}{dt}(t_0) \right) \quad \text{Eq.7.2}$$

Où

Q = débit sanguin (aortique ou pulmonaire)

P = pression artérielle (aortique ou pulmonaire)

t_0 = début du cycle cardiaque dont le repère est l'onde R de l'électrocardiogramme.

La régression linéaire multiple estime les constantes k_i de manière à réduire au minimum la somme des carrés des résidus, c'est-à-dire la somme des carrés des différences mesurées entre les valeurs observées des deux membres de cette équation :

$$\text{RSS} = \sum_t \left\{ \int_{t_0}^t Q(\tau) d\tau - k_1 \int_{t_0}^t P(\tau) d\tau - k_2 [P(t) - P(t_0)] - k_3 [Q(t) - Q(t_0)] - k_4 \left[\frac{dQ}{dt}(t) - \frac{dQ}{dt}(t_0) \right] \right\}^2 \quad \text{Eq. 7.3}$$

La linéarité de la régression garantit l'unicité de l'estimation des paramètres k_i ($i=1,4$). Les paramètres k_1 , k_2 , k_3 et k_4 sont des fonctions de L, R_1 , C et R_2 :

$$k_1 = \frac{1}{R_1 + R_2} \quad k_2 = \frac{CR_2}{R_1 + R_2} \quad k_3 = -\frac{L + CR_1R_2}{R_1 + R_2} \quad k_4 = -\frac{LCR_2}{R_1 + R_2}$$

Les valeurs de L, R_1 , R_2 et C sont ensuite obtenues en résolvant les équations ci-dessus qui n'admettent qu'une seule solution. L'unicité de l'estimation de R_1 , R_2 , L et C est ainsi assurée. La méthode est programmée en Visual Basic (Microsoft Corporation, Santa Rosa, CA, USA). Après acquisition, les données de pression et de débit sont analysées par le programme. Dans ce travail, ce sont les résultats du modèle à quatre éléments qui sont considérés, toutefois le programme identifie simultanément les données du modèle à deux (WK2) et à trois éléments (WK3). En effet, les paramètres du WK3 sont obtenus à partir de la relation 7.3. Si L est considéré égal à zéro et ceux du WK2 sont obtenus par les mêmes relations en considérant R_1 et L nuls.

L'élastance artérielle (E_a) est calculée grâce à l'équation 3.6 (chapitre 3).

8.2.3 Energétique myocardique

Sur base de différentes surfaces calculées dans l'espace PV, différents paramètres énergétiques sont déterminés, selon la méthodologie décrite dans le *chapitre 5* de ce travail

8.3. Programme de simulation numérique

« INTERACTION »

Ce programme permet de reconstituer les pressions et volumes ventriculaires ainsi que les pressions et débits aortiques. La fonction cardiaque est donc représentée par le modèle ventriculaire à élastance variable et couplé à un modèle WK 4 éléments représentant la charge artérielle. Les paramètres donnés du modèle artériel systémique sont la résistance périphérique totale (R_2), la compliance totale (C), l'inertance (L) et l'impédance caractéristique de l'aorte (R_1).

La courbe d'élastance est définie par l'équation 2.2. Les paramètres donnés de la fonction ventriculaire sont la pente d'élastance E_{es} , V^0 , l'intercept volémique de la droite d'élastance (ESPVR), ainsi que la pente de la relation PV télédiastolique (EDPVR), la pression télé-diastolique ventriculaire, la fréquence cardiaque et le temps pour atteindre l'élastance maximale ($t_{E_{max}}$).

La valve aortique est modélisée comme une résistance linéaire de faible valeur dans le sens de l'éjection et une résistance de fuite $R_{L_{ao}}$ de valeur variable. Quand la différence entre la pression ventriculaire gauche et la pression aortique est positive, la valeur de la résistance d'éjection est utilisée tandis que $R_{L_{ao}}$ est utilisé dès que la différence de pression devient négative. La valve mitrale est également modélisée par 2 résistances variables selon le sens de l'écoulement. (*figure 8.1*).

Le signal de pression ventriculaire est donc donné par la courbe d'élastance ventriculaire variable. Cette courbe peut être décrite soit par la combinaison de 2 sinusoides ou de 2 exponentielles avec une fonction pour la partie ascendante de la courbe et une autre pour la partie descendante. Il est également possible d'utiliser

une seule fonction, appelée « Double Hill » et qui décrit l'ensemble de la courbe avec une seule fonction et 5 paramètres.

$$E_n(t) = a \left[\frac{\left(\frac{t}{\alpha_1 T}\right)^{n_1}}{1 + \left(\frac{t}{\alpha_1 T}\right)^{n_1}} \right] \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\alpha_2 T}\right)^{n_2}} \right]$$

a est un facteur d'amplitude.

α_1 , α_2 , n_1 et n_2 règlent le temps relatif des parties ascendantes et descendantes de la courbe ainsi que le caractère pointu.

La courbe d'élastance ventriculaire gauche normalisée est indépendante de la pathologie et du morphotype.

Chez l'homme, ces constantes sont : $\alpha_1 = 0.303$

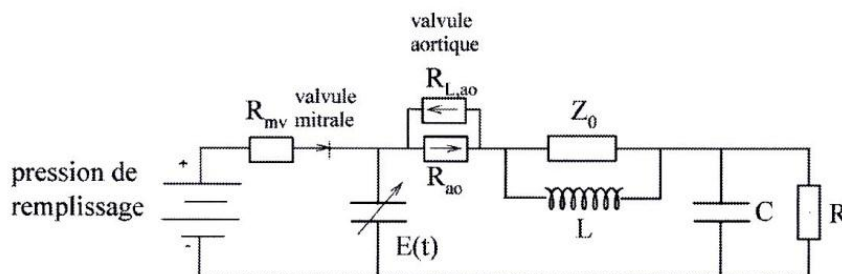
$$\alpha_2 = 0.508$$

$$n_1 = 1.32$$

$$n_2 = 21.9$$

$$\text{et } a = 1.66 \text{ mmHg/ ml.}$$

Un signal de pression ventriculaire est ainsi généré à partir d'un signal volumique sinusoïdal. Connaissant $\tau (=R_2.C)$ et les temps de systole et diastole, un signal de pression aortique est généré aux bornes du modèle WK4 éléments. Les 4 paramètres étant déterminés, le signal de débit est reconstitué. Plusieurs scénarios peuvent être étudiés en imposant certains paramètres et leurs effets sur d'autres et sur les courbes pressions-volumes ou pressions-débits (*figure 8.2*)



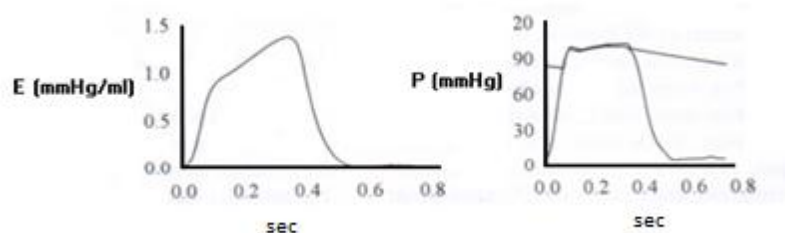


Figure 8.1. Modèle numérique couplant un modèle ventriculaire à élastance variable $E(t)$ à un modèle vasculaire « Windkessel 4 éléments » avec une valve mitrale de résistance R_{mv} et une valve aortique de résistances R_{ao} (éjection) et $R_{L,ao}$ (fuite). Le modèle est basé sur la courbe d'élastance $E(t)$ (en bas à gauche). Les signaux de pression ventriculaire et aortique simulés sont également représentés en fonction du temps (en bas à droite).

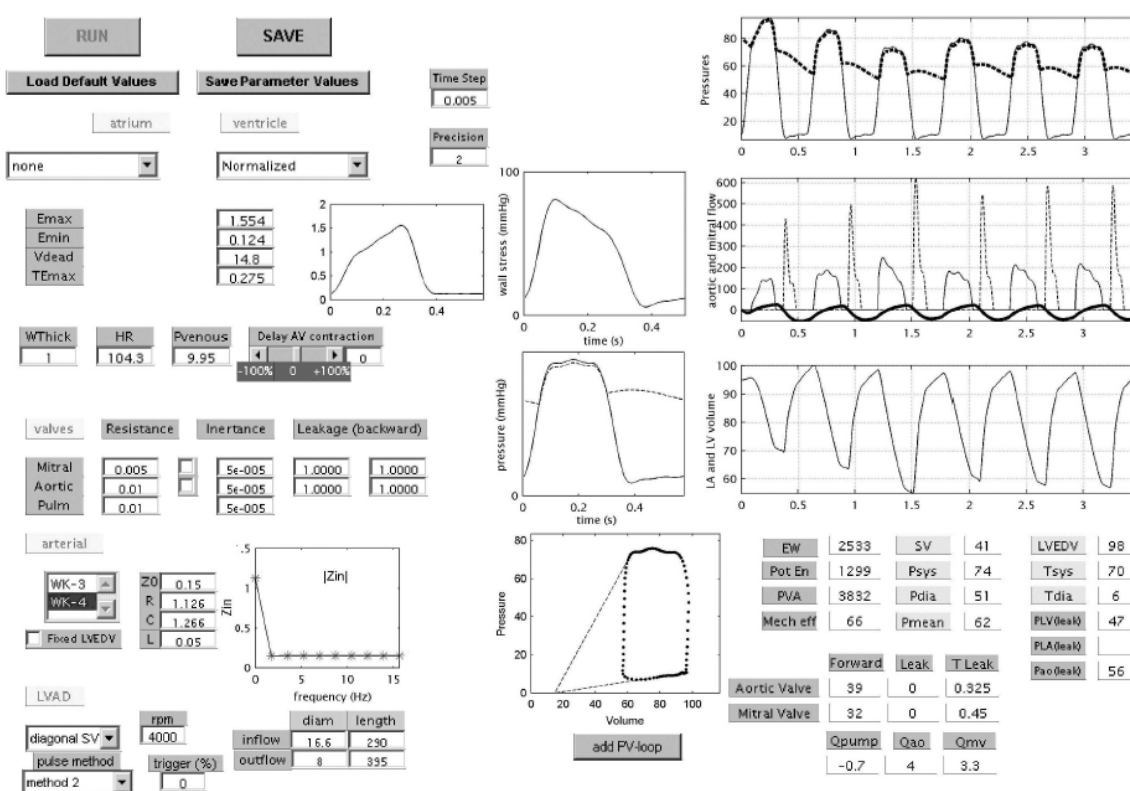


Figure 8.2. Exemple d'interface de simulation du programme « Iteration » en MATLAB.

9. L'élastance artérielle effective comme indice de la post-charge ventriculaire droite

Effective arterial elastance as an index of pulmonary vascular load

Philippe Morimont, Bernard Lambermont, Alexandre Ghuysen, Paul Gerard, Philippe Kolh, Patrizio Lancellotti, Vincent Tchana-Sato, Thomas Desaive, Vincent D'Orio

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 294:H2736-H2742

Annexe 2

9.1. Introduction

Quelle qu'en soit l'origine, l'hypertension artérielle pulmonaire peut entraîner plus ou moins rapidement une défaillance cardio-circulatoire. En pratique clinique, la post-charge ventriculaire droite est assimilée à la résistance vasculaire pulmonaire moyenne (RVP). Celle-ci étant déterminée par le rapport de la chute de pression au passage du réseau vasculaire pulmonaire (différence entre la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPmean) et la pression dans l'oreillette gauche (Pla) et le débit sanguin pulmonaire moyen [débit cardiaque (CO)]. Bien que négligeables dans les situations physiologiques, la composante pulsatile et les phénomènes de réflexions d'onde deviennent prédominants dans les situations pathologiques telles que le sepsis sévère, le choc septique ou l'embolie pulmonaire ⁴⁹⁻⁵². En conséquence, la RVP moyenne ne reflète pas la post-charge ventriculaire droite réelle. Le spectre d'impédance artérielle pulmonaire, défini dans le domaine fréquentiel, est la description la plus précise et la plus complète de la post-charge ventriculaire droite réelle ^{53,54}. Cependant, en raison de sa complexité, cette approche est difficile à utiliser en pratique clinique et à relier aux données obtenues dans le domaine temporel. Comme nous l'avons expliqué dans le *chapitre 3*, l'élastance artérielle, E_a , est un paramètre qui incorpore les éléments du modèle WK de la circulation pulmonaire [résistance caractéristique (R_1), résistance périphérique (R_2) et compliance vasculaire pulmonaire (C)]. E_a peut être également obtenue par le rapport de la pression ventriculaire droite de fin de systole (P_{es}) sur le volume éjecté (SV). Ce rapport est déterminé facilement par les boucles PV, alors que les paramètres du modèle WK nécessitent débit et pression instantanés au niveau de la racine de l'artère pulmonaire. Dans la circulation systémique, une excellente corrélation et un bon agrément ont été retrouvés entre E_a (WK) dérivé du modèle WK et E_a (PV) évalué par le simple rapport de P_{es}/SV ²⁶. Cependant, dans la circulation pulmonaire, une telle équivalence entre les deux méthodes n'a jamais été démontrée. En conséquence, l'objet de ce travail est d'étudier la validité de E_a (PV) pulmonaire dans un modèle animal expérimental de choc endotoxinique ou d'embolie pulmonaire.

9.2. Méthodes

La procédure chirurgicale de mise en place des différents cathéters de mesure est détaillée au *chapitre 6.1*. Les manipulations sont effectuées dans deux groupes de six

animaux. Dans le premier groupe (groupe A), une embolie pulmonaire est réalisée par l'injection de caillots autologues (0.3 g/kg) dans la veine cave supérieure immédiatement après les mesures basales. Dans le second groupe (groupe B), une préparation d'endotoxine intraveineuse (0.5 mg/kg de lipopolysaccharide d'E coli sérotype 0127 :B8, sigma, Saint-Louis, MO) est administré pendant 30 minutes après les mesures basales. L'acquisition et l'analyse des données sont réalisées selon la méthodologie détaillée au *chapitre 6.2*. Un modèle WK à trois éléments est utilisé pour analyser l'écoulement au travers du circuit pulmonaire à partir des capteurs de pression et débit placés au niveau de l'artère pulmonaire et d'un capteur de pression (Pla) placé dans l'oreillette gauche. Les paramètres du modèle WK sont déterminés à partir du programme « Hemosoft » décrit dans le *chapitre 8.2*. Dix cycles cardiaques sont analysés dans un état stable toutes les 30 minutes après injection de caillots (groupe A) ou administration d'endotoxine (groupe B) et les valeurs moyennes sont calculées. L'élastance artérielle pulmonaire est évaluée de deux manières différentes : Ea (WK) est dérivée du modèle WK à trois éléments selon l'équation 3.6 et Ea (PV) est dérivée directement des boucles PV droites en état stable selon l'équation 3.4. Pes, la pression de fin de systole est déterminée précisément par la méthode de réduction de pré-charge en gonflant un ballon de Fogarty dans la veine cave inférieure selon la méthodologie expliquée dans le *chapitre 3*.

9.3. Résultats

9.3.1. Paramètres Windkessel et boucles PV

Dans le groupe A, l'embolie pulmonaire est à l'origine d'altérations importantes de la forme des ondes de pression et de débit : inflexion de pression précoce, pic de pression systolique tardive, onde de débit pointue (*figure 9.1*).

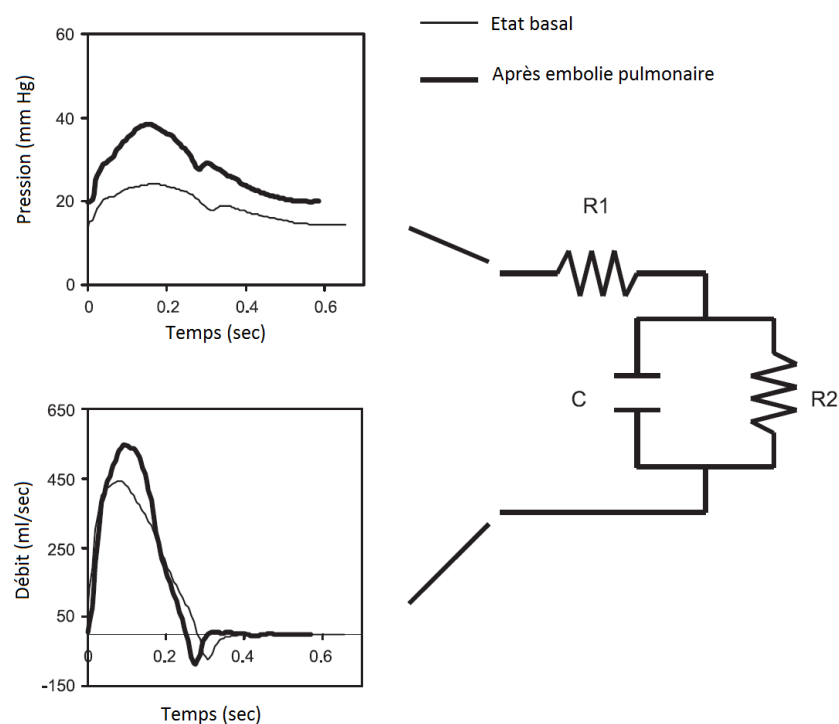


Figure 9.1. Modèle WK à 3 éléments avec les signaux de pression et de débit avant et après embolie pulmonaire.

Les boucles PV correspondantes deviennent oblongues suite à l'élévation de la pression d'éjection (*figure 9.2, à gauche*). Dans le groupe B, l'administration d'endotoxine a pour conséquence un élargissement des boucles PV (*figure 9.2, à droite*). Ces modifications sont en relation avec la réduction de la compliance artérielle et l'intensification des réflexions d'ondes.

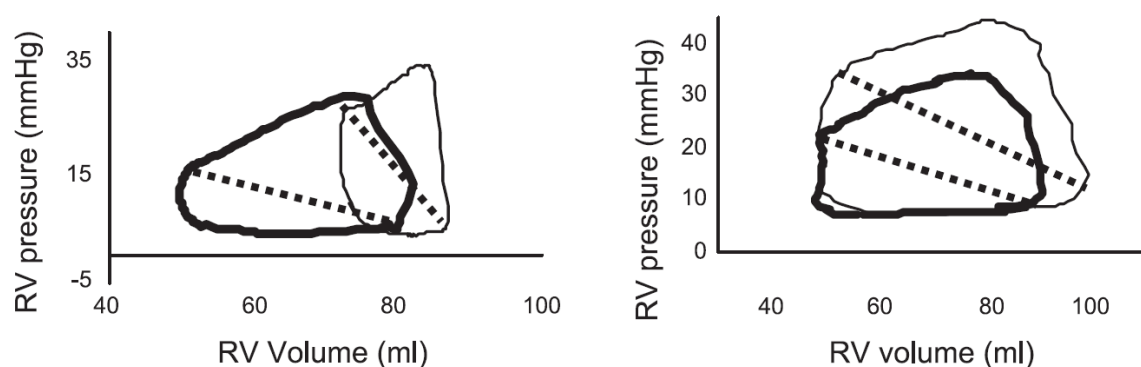


Figure 9.2. Modification de la forme des boucles PV (à gauche, groupe A et à droite, groupe B).

En réalité, les embolies de caillots et l'administration d'endotoxine entraînent des modifications significatives des paramètres WK (*figure 9.3*). Dans le groupe A, R1 ne change pas significativement, par contre, on note une élévation rapide de R2 et une chute de C après l'embolie pulmonaire. Dans le groupe B, R1 et R2 augmentent significativement après l'administration d'endotoxine alors que C diminue progressivement.

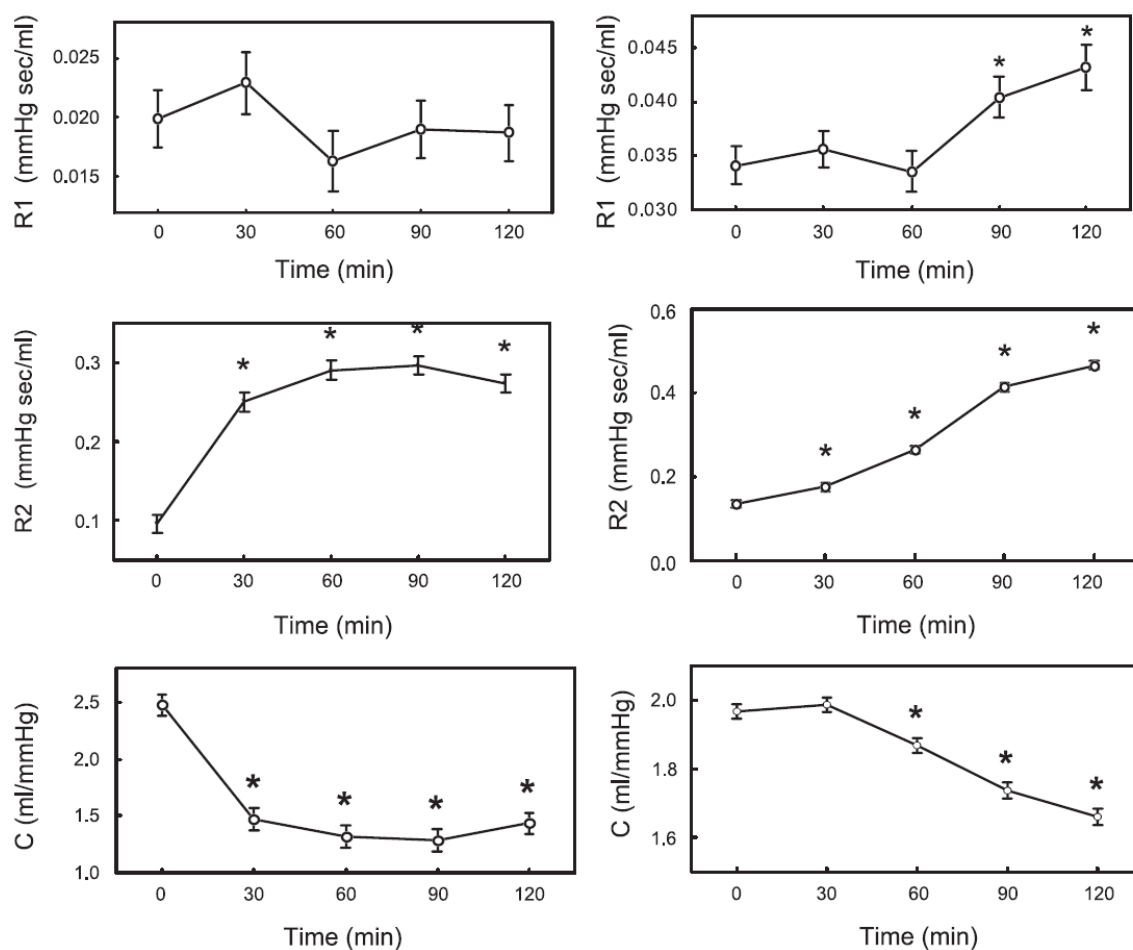


Figure 9.3. Evolution des paramètres du modèle windkessel (R1, R2, C) dans les groupe A (gauche) et dans le groupe B (droite). *P < 0.05 par rapport aux valeurs basales.

9.3.2. Comparaison Ea (PV) et Ea (WK)

L'évolution temporelle de Ea (PV) et Ea (WK) est décrite à la *figure 9.4*. Dans le groupe A, Ea (PV) et Ea (WK) augmentent rapidement après la première injection de caillots dans la veine cave. Dans le groupe B, les deux paramètres augmentent progressivement après l'administration d'endotoxine. Dans chaque groupe, Ea calculé via la méthode simple [Ea (PV)] et via la méthode complexe [Ea (WK)] décrivent une évolution parallèle. Malgré les variations des propriétés vasculaires secondaires à l'embolie pulmonaire ou l'administration d'endotoxine, l'élastance artérielle pulmonaire Ea, évaluée par les deux méthodes, montre une évolution

strictement similaire. Cependant, E_a (PV) est légèrement plus élevée que E_a (WK). La différence entre les deux valeurs est significativement réduite en incorporant la pression dans l'oreillette gauche (Pla) dans le calcul de E_a (PV) : E_a^* (PV) = (Pes-Pla)/SV (voir *chapitre 3.4*). La différence entre les deux méthodes diminue de 0.24 ± 0.07 à 0.11 ± 0.08 mmHg/ml (moyenne $\pm$ SD) dans le groupe A et de 0.29 ± 0.11 à 0.08 ± 0.1 mmHg/ml (moyenne $\pm$ SD) dans le groupe B.

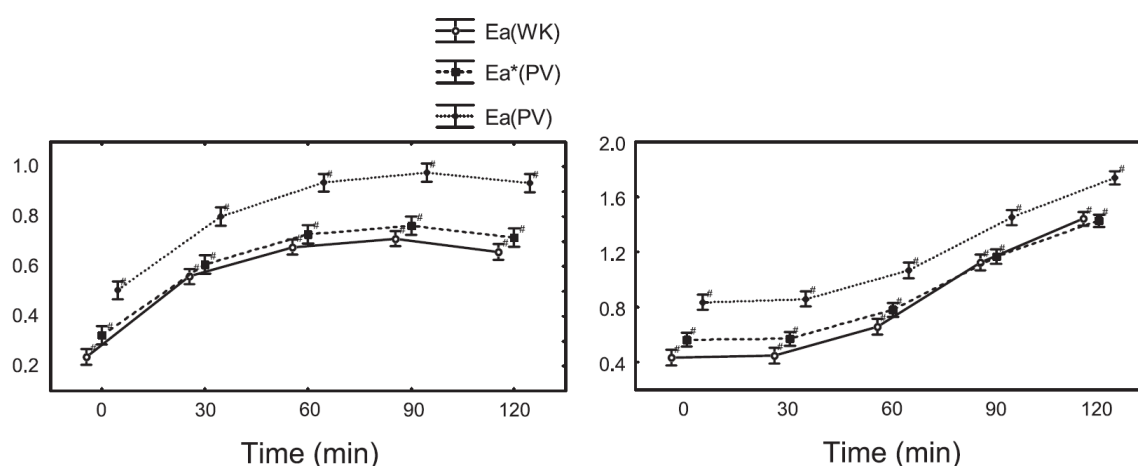


Figure 9.4. Evolution de E_a (WK), E_a (PV), et E_a^* (PV) dans le groupe A (à gauche) et dans le groupe B (à droite).

Les régressions linéaires entre E_a^* (PV) et E_a (WK) sont identiques et données par :

E_a^* (PV) = $0.92 E_a$ (WK) + 0.1 [$r^2 = 0.96$, $n = 56$, $SEE = 0.1$, $P < 0.0001$] dans le groupe A, et E_a^* (PV) = $0.88 E_a$ (WK) + 0.19 [$r^2 = 0.97$, $n = 56$, $SEE = 0.21$, $P < 0.0001$] dans le groupe B (*figure 9.5*).

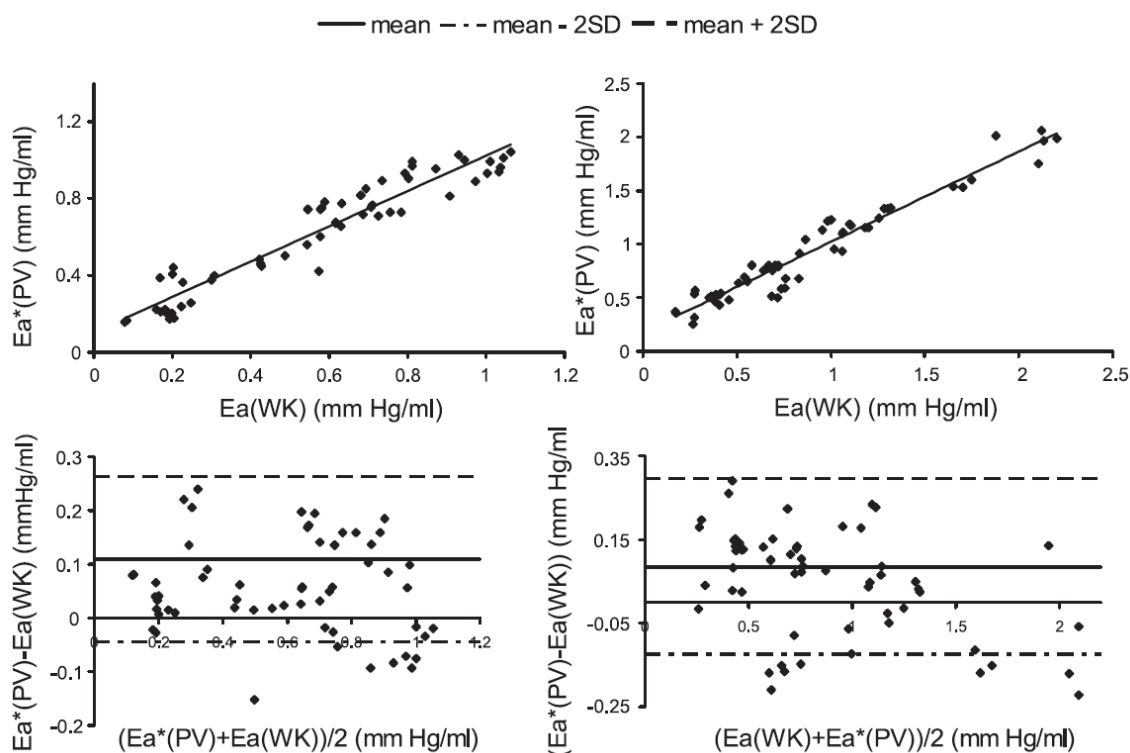


Figure 9.5. *Au dessus:* Corrélation entre $Ea^*(PV)$ et $Ea(WK)$ dans le groupe A (à gauche) et le groupe B (à droite). *En dessous :* Le test Bland-Altman compare $Ea^*(PV)$ and $Ea(WK)$ dans le groupe A (à gauche) et dans le groupe B (à droite). La ligne continue est la différence moyenne et les lignes en trait interrompu sont la différence moyenne ± 2 SD.

Les limites d'agrément indiquent que les différences entre les deux méthodes n'excèdent pas 0.08 mmHg/ml dans le groupe A et 0.11 mmHg/ml dans le groupe B pour 95 % des cas (*figure 9.5*).

9.3.3. Ea (PV) et R_T/T

Comme pour la relation entre Ea (PV) et Ea (WK), une forte corrélation est mise en évidence entre Ea (PV) et R_T/T :

Ea (PV) = $1.1 \cdot R_T/T + 0.27$ [$r^2 = 0.96$, $P < 0.0001$, $n = 58$, $SEE = 0.032$] dans le groupe A ,
et Ea (PV) = $0.98 \cdot R_T/T + 0.36$ [$r^2 = 0.97$, $P < 0.0001$, $n = 56$, $SEE = 0.059$] dans le groupe B. Le biais entre les deux méthodes est encore réduit en utilisant Ea^* (PV) à la place de Ea (PV) :

$Ea^* (PV) = 1.04 \cdot R_T/T + 0.11$ [$r^2 = 0.93 = P < 0.0001$, $n = 58$, $SEE = 0.038$] dans le groupe A et $Ea^* (PV) = 0.95 \cdot R_T/T + 0.23$ [$r^2 = 0.96$, $P < 0.0001$, $n = 56$, $SEE = 0.051$] dans le groupe B. Les SEE peu élevés correspondent à un bon agrément entre les deux paramètres (*figure 9.6*).

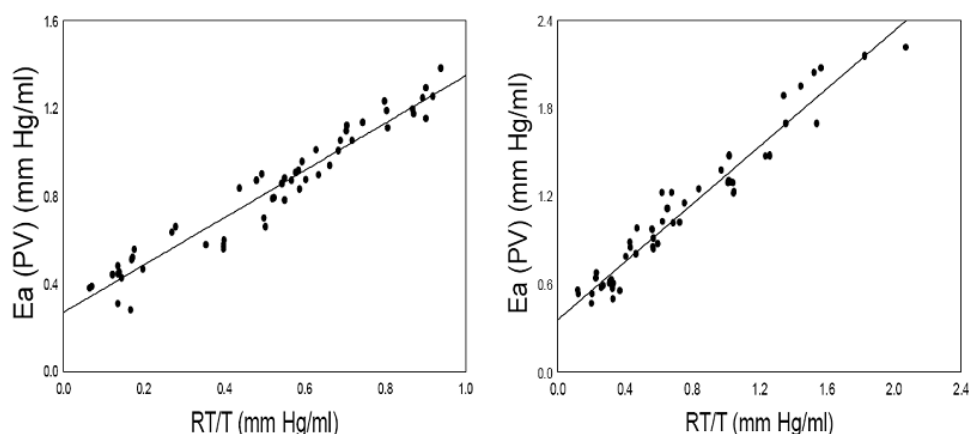


Figure 9.6 Correlation entre $Ea^*(PV)$ et R_T/T .

9.4. Discussion

Dans cette étude, nous avons déterminé si la charge vasculaire pulmonaire peut être évaluée par le simple rapport de Pes/SV [$Ea(PV)$] ou non. Nos résultats montrent une excellente corrélation entre $Ea(PV)$ calculée par le simple rapport de Pes/SV et $Ea(WK)$ calculée par la méthode de référence via le modèle de WK, dans des conditions hémodynamiques variables qui résultent d'une embolie pulmonaire ou d'une agression par endotoxine. Cependant, $Ea(PV)$ excède $Ea(WK)$ significativement. Cependant, la différence entre les deux valeurs disparaît quasiment si $Ea^*(PV)$, qui incorpore la pression dans l'oreillette gauche (Pla), est utilisée à la place de $Ea(PV)$. Cette constatation implique que, contrairement à la circulation systémique, l'effet de la pression d'aval n'est pas négligeable dans la circulation pulmonaire. Sagawa et al.⁵⁵ ont suggéré d'incorporer la présence d'une pression d'aval effective dans Ea . Néanmoins, Pla est fréquemment ignoré et Ea est calculé simplement comme le rapport de Pes/SV comme dans la circulation systémique⁵⁶⁻⁵⁹. Les relations linéaires entre $Ea^* (PV)$ et $Ea (WK)$ dans chaque groupe étaient à peu près identiques. Ces résultats sont concordants avec ceux de Kelly et

al.²⁶ dans la circulation systémique, qui a montré que E_a (PV) est une méthode utile pour évaluer la charge artérielle et son interaction avec le ventricule. Les auteurs ont suggéré que E_a (PV) est un outil puissant pour évaluer les effets de l'augmentation de la charge pulsatile due à l'âge et l'hypertension sur les boucles PV. Ils ont aussi montré que la résistance artérielle moyenne sous-estime les effets réels de la charge artérielle sur la performance cardiaque.

Nos résultats démontrent que E_a^* (PV) peut être utilisée à la place de E_a (WK) dans la circulation pulmonaire. La corrélation entre E_a (PV) et E_a (WK) est excellente dans les conditions basales ainsi qu'après l'embolie pulmonaire ou l'administration d'endotoxine, comme montré par le test de Bland-Altman dans les deux groupes. Dans le groupe A, E_a augmente de manière asymptotique immédiatement après l'embolie pulmonaire, en concordance avec la chute brutale de compliance et l'augmentation rapide de la résistance totale dans l'arbre vasculaire pulmonaire. Dans le groupe B, E_a augmente de manière progressive avec une tendance exponentielle en concordance avec une diminution progressive de la compliance et une augmentation progressive de la résistance totale vasculaire pulmonaire. Bien que les conditions expérimentales soient complètement différentes, les corrélations entre les deux méthodes dans chacun des groupes sont à peu près identiques.

Nos données montrent que l'embolie pulmonaire et l'agression endotoxinique entraînent une réponse vasculaire pulmonaire complexe impliquant une interrelation dynamique et temps-dépendante entre R_1 , C et R_2 . Néanmoins, la corrélation entre les deux méthodes dans chaque groupe est restée excellente en dépit des variations importantes dans les paramètres WK.

Le rapport de E_{max} sur E_a détermine l'efficacité énergétique du myocarde (*chapitre 5*). Ce rapport est supérieur à 1 dans le ventricule normal opérant avec une efficacité optimale. Nous avons démontré dans des études précédentes que, dans la décompensation cardiaque due à l'embolie pulmonaire et au sepsis, ce rapport diminue à la suite d'une mauvaise utilisation de l'énergie par le cœur en souffrance^{35,37,38}. E_a (PV) combiné à E_{max} est donc une manière simple de caractériser l'interaction ventriculo-artérielle. Pour la circulation systémique, Segers et al.⁶⁰ ont suggéré que E_a pouvait être approximé par R_T/T uniquement pour les hautes valeurs de C . Pour la circulation pulmonaire, nos résultats montrent aussi une corrélation significative entre les deux méthodes ainsi que entre E_a^* (PV) et R_T/T , malgré les variations importantes de la compliance vasculaire pulmonaire. Nous avons

précédemment montré une évolution concordante entre E_{max}/E_a et le SW dans l'embolie pulmonaire ou le choc septique^{35,37,38,61}. Ceci est probablement en relation avec la compliance vasculaire pulmonaire de base qui est plus élevée que dans circuit systémique.

Déterminer E_a comme le simple rapport de P_{es} moins P_{la} sur SV est un moyen simple et facilement accessible en clinique pour évaluer la charge vasculaire pulmonaire. Par contre, E_a (WK) nécessite des mesures invasives du débit et de la pression pulmonaire, ce qui en limite l'utilisation potentielle^{61,62}. La tolérance ou l'adaptation du ventricule droit à une augmentation de la charge vasculaire pulmonaire est un point clé dans le pronostic des patients souffrant d'une hypertension artérielle pulmonaire. Par conséquent, l'évaluation du couplage ventriculo-artériel pulmonaire en utilisant le rapport de la contractilité (évaluée par ESPVR) à E_a paraît essentielle pour évaluer correctement le transfert d'énergie du ventricule droit vers la circulation pulmonaire. Cependant, la détermination de E_{max} nécessite des variations de pré-charge, difficiles à réaliser en pratique clinique. C'est la raison pour laquelle, des méthodes d'évaluation de E_{max} sur un seul cycle cardiaque ont été développées, mais cependant pas encore validées pour le ventricule droit⁶³. Des études complémentaires devraient être encouragées. Dans notre étude, le SV nécessaire au calcul de E_a (PV) est dérivé du débit pulmonaire divisé par la fréquence cardiaque pour éviter l'influence des vices valvulaires souvent associés à la défaillance droite.

Quelques limitations doivent être considérées dans notre méthode. En effet, pour que E_a (PV) puisse être mathématiquement dérivée de E_a (WK), deux hypothèses sont nécessaires, comme décrit dans le *chapitre 3*: la constante de temps de décroissance diastolique ($\tau = R_2.C$) est longue par rapport à la période de diastolique (t_d) et P_{es} est approximativement égal à la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP_{mean}). En comparaison avec la circulation systémique, les résistances vasculaires pulmonaires plus faibles sont contre-balancées par la très haute compliance vasculaire pulmonaire de telle manière que la première hypothèse peut être considérée comme valable dans les conditions basales. Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, l'augmentation de R_2 compense la chute de compliance C de telle manière que cette première hypothèse reste aussi valable. En raison d'un niveau de pression plus bas dans la circulation pulmonaire, la différence entre P_{es} et PAP_{mean} est plus importante que dans la circulation systémique. Cependant, dans l'hypertension artérielle pulmonaire, en

raison de niveaux de pression plus élevés et de réflexions d'ondes durant la systole, PAPmean tend à être plus près de Pes, rendant également valable la seconde hypothèse.

En conclusion, plusieurs études mettent en évidence les effets d'une post-charge pulsatile anormale sur les mécanismes de l'insuffisance cardiaque droite ^{49,50,64,65}. Des méthodes d'évaluation de la charge vasculaire pulmonaire ont été proposées, mais requièrent une acquisition complète des ondes de pression et de débit artériels pulmonaires. En conséquence, de telles méthodes sont quasi impossibles à appliquer en clinique courante. Dans cette étude, nous suggérons d'utiliser le simple rapport de la pression télé-systolique ventriculaire droite (diminuée de la pression auriculaire gauche) au volume éjecté par le ventricule droit, dans l'hypertension artérielle pulmonaire. La pression d'aval joue un rôle important dans la circulation pulmonaire et devrait donc être incorporée dans l'élastance artérielle pulmonaire effective.

10. Le $dP/dt_{\max}$ artériel comme indice de la contractilité ventriculaire gauche

**Arterial $dP/dt_{\max}$ accurately reflects left ventricular contractility
during shock when adequate vascular filling is achieved.**

Philippe Morimont, Bernard Lambermont, Thomas Desaive, Nathalie
Janssen, Geoffrey Chase, Vincent D'Orio

BMC Cardiovascular Disorders 2012 ; 12 :13

Annexe 3

10.1. Introduction

L'altération de la fonction myocardique associée à un sepsis est relativement fréquente, par contre sa sévérité est souvent sous-estimée^{66,67}. La détermination de la fonction systolique ventriculaire gauche durant le choc septique reste une préoccupation majeure des cliniciens⁶⁸. Comme nous l'avons vu dans les *chapitres 2 et 4*, la méthode de référence pour la détermination de la contractilité ventriculaire gauche est basée sur la relation entre la pression et le volume de fin de systole (ESPVR). La pente de cette relation définit l'élastance maximale ou élastance télé-systolique (Ees), un indice complètement indépendant des conditions de charge. Cependant, cette méthode est difficile à appliquer en pratique clinique, parce qu'elle requiert la mise en place d'un cathéter intra-ventriculaire gauche pour obtenir un signal de pression « haute-fidélité » et des modifications de la pré-charge. Plusieurs autres indices de contractilité ont été proposés, mais la plupart d'entre eux sont influencés par les conditions de charge^{5,69,70}. Une exception relative à ceci est le maximum de la dérivée première de la pression ($dP/dt_{\max}$) ventriculaire qui est relativement indépendant de la post-charge⁷¹. La plupart des patients en état critique sont équipés d'un cathéter de monitoring de pression artérielle invasive. $dP/dt_{\max}$ peut être aisément dérivé de la courbe de pression artérielle donnée par ce cathéter (pente maximale du signal de pression systolique artérielle périphérique). Cependant, l'utilisation de $dP/dt_{\max}$ artériel comme indice de contractilité ventriculaire gauche a toujours été remise en question, parce que $dP/dt_{\max}$ est bien connu comme étant dépendant de la pré-charge et des conditions de remplissage^{70,72}. De plus, en pratique clinique, le signal de pression est habituellement dérivé d'un cathéter de pression à colonne de fluide et non pas d'un cathéter avec capteur de pression en bout de sonde. Les conditions de remplissage chez un patient en état critique sont habituellement évaluées par la variation de pression pulsée induite par la pression positive de ventilation (PPV), qui est un prédicteur sensible et spécifique de la réponse à la pré-charge. PPV est mesurée sur un cycle respiratoire et est définie comme la différence entre la pression pulsée maximale et minimale divisée par la moyenne de ces deux pressions. Pour les états hypovolémiques, PPV induit par des variations cycliques du gradient de pression résultant de la ventilation mécanique est élevée. Par contre, quand un remplissage adéquat est obtenu, PPV est basse⁷³.

L'objectif de cette étude est de déterminer si $dP/dt_{\max}$ artériel dérivé d'un cathéter artériel fémoral de pression invasive (à colonne de fluide) peut être utilisé pour évaluer la contractilité ventriculaire gauche dans des conditions hémodynamiques variables. Pour évaluer cette hypothèse, $dP/dt_{\max}$ artériel, $dP/dt_{\max}$ VG et Ees ont été comparés dans des situations hémodynamiques diverses, résultant d'un choc endotoxique et de l'administration de catécholamines. PPV a été suivi continuellement pour évaluer le remplissage vasculaire.

10.2. Matériels et méthodes

Toutes les procédures expérimentales et protocoles utilisés dans cette étude sont décrits dans le *chapitre 6* concernant la modélisation expérimentale. En particulier, dans ce protocole, les expériences ont été réalisées sur six porcs en bonne santé de race piétrain pesant entre 16 et 28 kilos. Ces animaux ont été prémédiqués avec une administration intra-musculaire de Tilétamine 250 mg et de Zolazépam 250 mg. L'anesthésie a été ensuite réalisée et maintenue par une infusion continue de Sufentanil à 0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ et de Pentobarbital à 5 mg/kg/h . Les mouvements spontanés ont été prévenus par l'administration de Cisatracurium (0.1 mg/kg/h). Après intubation endotrachéale par une trachéostomie cervicale, les animaux ont été reliés à un respirateur en mode volume contrôlé (Datex Ohmeda, Engström Carestation, General Electric USA) programmé pour délivrer un volume tidal de 10 ml/kg à un rythme respiratoire de 20/min avec une FiO_2 de 0.4 et une PEEP de 5 cm d'eau . Comme décrit dans le *chapitre 6*, un cathéter à conductance équipé également d'un capteur de pression en bout de sonde (Scisense, Canada) a été inséré via l'artère carotide gauche dans le ventricule gauche et positionné de telle manière que les électrodes (9 mm d'inter-distance) restent dans la cavité ventriculaire gauche. Un cathéter central a été introduit dans la veine jugulaire droite et placé dans la veine cave supérieure. La pression artérielle invasive a été suivie comme en clinique par un cathéter de monitoring à colonne de fluide de 4F (Pulsiocath, Pulsion Medical system, Allemagne) inséré dans l'artère fémorale droite. Un ballon de Fogarty 6F (Baxter Healthcare Corporation, Oackland, CA, USA) a été avancé dans la veine cave inférieure via une veinotomie fémorale droite. L'inflation de ce ballon a permis la réduction graduelle de la pré-charge nécessaire à la détermination de Ees.

10.3. Protocole expérimental

Après cette préparation chirurgicale, les animaux ont été stabilisés durant 30 minutes (période « basale »). Les données hémodynamiques comprenant la pression artérielle moyenne invasive, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque, le volume ventriculaire gauche et la pression ventriculaire gauche ont été enregistrées de manière continue. Ensuite, les animaux ont reçu une infusion intraveineuse de 0.5 mg/kg d'une endotoxine préparée (lipopolysaccharide d'E. coli sérotype 0.127:B8, Sigma, Saint-Louis, MO, USA) durant 30 minutes (période « endo »). Dès que la pression artérielle systolique a chuté significativement, de la dobutamine à 5 µg/kg/minute et de la norépinéphrine à 5 µg/kg/minute ont été administrées durant 60 minutes (période « catéchol ») et ensuite stoppées (période « choc »). L'administration de liquide par solution de Hartmann a été contrôlée de manière continue par la réponse à la pré-charge. Quand PPV était inférieur ou égale à 11 %, les animaux étaient considérés comme adéquatement remplis.

10.4. Acquisition et analyse des données

Tous les signaux analogiques ont été numérisés et enregistrés (Notocord-hem evolution, Notocord, Paris, France). Durant chaque période de mesure, trois occlusions transitoires de la veine cave inférieure à l'aide du ballon de Fogarty ont été réalisées durant des périodes d'apnée. L'analyse des signaux a été réalisée a posteriori. $dP/dt_{\max}$ artériel et $dP/dt_{\max}$ VG ont été calculés sur 6 cycles, juste avant l'occlusion de la veine cave. Ces indices ont été comparés avec la méthode de référence, Ees, nécessitant des réductions transitoires de pré-charge.

10.5. Analyse de statistique

$dP/dt_{\max}$ artériel, $dP/dt_{\max}$ ventriculaire gauche et Ees ont été comparés en utilisant des régressions linéaires. Un test de Bland-Altman (Statistica version 7, StatSoft) a aussi été réalisé. Les changements dans les paramètres ont été analysés avec une analyse répétée de variance. Les données ont été exprimées comme la valeur moyenne plus ou moins déviation standard.

10.6. Résultats

Les effets de l'administration de l'endotoxine et des catécholamines sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la fraction d'éjection ainsi que le débit cardiaque sont résumés dans le *tableau 10.1*. L'évolution de la contractilité ventriculaire gauche par Ees et par $dP/dt_{\max}$ artériel est décrite à la *figure 10.1*. Ees a diminué de 1.63 ± 0.4 à 1.18 ± 0.55 mmHg/ml durant l'état de choc. $dP/dt_{\max}$ artériel et ventriculaire gauche ont diminué de 1004 ± 41 et 2414 ± 514 à 795 ± 305 et 1235 ± 224 mmHg/s, respectivement. Cependant, durant l'administration de catécholamines, Ees a augmenté à 2.5 ± 0.77 mmHg/ml et $dP/dt_{\max}$ artériel et ventriculaire ont également augmenté à 1872 ± 491 et 3181 ± 485 mmHg/s, respectivement.

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (b/min)	FE (%)	CO (L/min)
Basal	113 ± 12	69 ± 9	98 ± 12	55 ± 7	4.7 ± 0.9
Endo	109 ± 9	64 ± 11	106 ± 16	57 ± 8	4.9 ± 0.8
Catechol	$88 \pm 12^*$	$41 \pm 8^*$	129 ± 13	$69 \pm 7^*$	$6.3 \pm 0.9^*$
Shock	$46 \pm 15^*$	$24 \pm 10^*$	77 ± 16	41 ± 7	$2.0 \pm 1.1^*$

Tableau 10.1 Données hémodynamiques.

PAS = pression artérielle systolique, PAD = pression artérielle diastolique, FC = fréquence cardiaque, FE = fraction d'éjection VG, CO = débit cardiaque, *P < 0.01 en comparaison à l'état basal.

SAP = systolic arterial pressure, DAP = diastolic arterial pressure, HR = heart rate, FE = left ventricular ejection fraction, CO = cardiac output, *P < 0.01 compared to basal

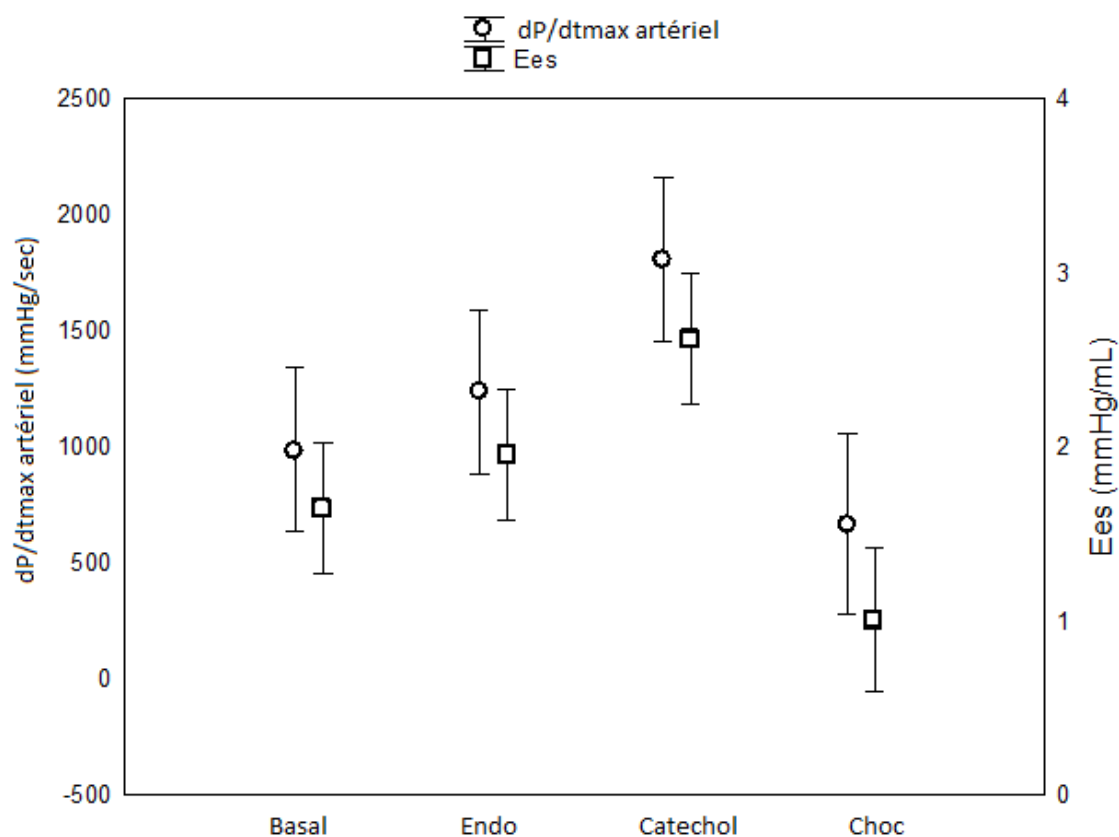


Figure 10.1. Contractilité VG évaluée par $dP/dt_{\max}$ artériel et Ees. Moyenne $\pm$ SD. Toutes les variations sont significatives sauf entre la période « basale » et la période « endo ».

Globalement, $dP/dt_{\max}$ artériel et Ees sont corrélés significativement ($r = 0.51$, $p < 0.001$), mais avec un faible agrément (figures 10.2 et 10.3). $dP/dt_{\max}$ VG et artériel sont corrélés significativement ($r = 0.58$, $p < 0.001$) mais $dP/dt_{\max}$ artériel sous-estime significativement $dP/dt_{\max}$ VG (biais = 1018 ± 364 mmHg/sec). $dP/dt_{\max}$ VG et Ees sont corrélés significativement ($r = 0.78$, $p < 0.001$) (figure 10.4).

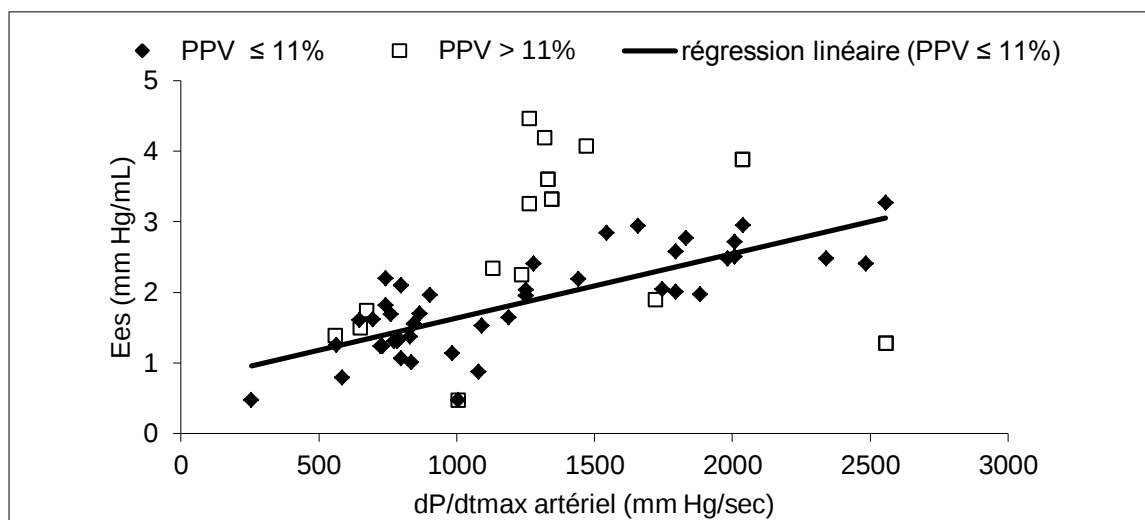


Figure 10.2. Régression linéaire entre $dP/dt_{\max}$ artériel et Ees.

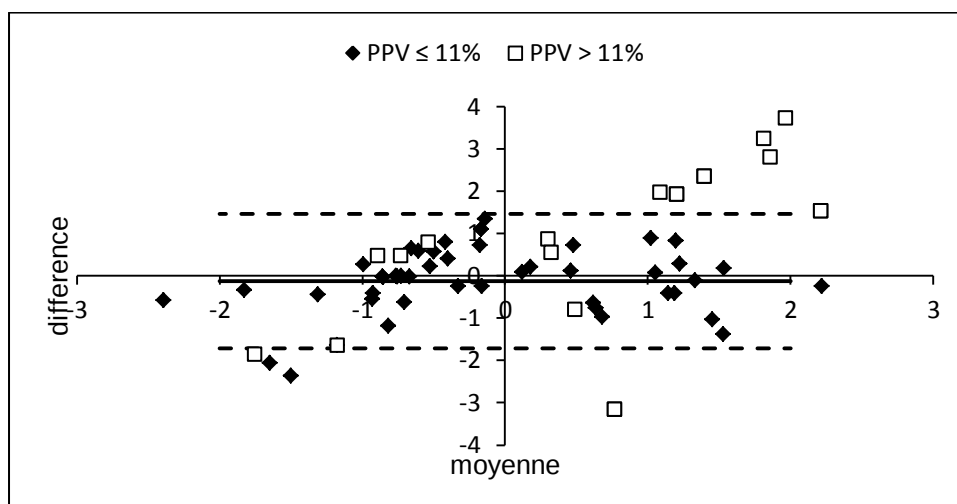


Figure 10.3. Test de Bland-Altman normalisé. Moyenne = $(Ees^{\circ} + dP/dt_{\max} \text{ artériel}^{\circ})/2$ et difference = $Ees^{\circ} - dP/dt_{\max} \text{ artériel}^{\circ}$ où X° est la valeur normalisée de X [$X^{\circ} = (X - X \text{ moyen}) / \text{déviation standard de X}$]. Différence moyenne = ligne pleine and intervalle de confiance à 95% = lignes en trait interrompu (pour $PPV \leq 11\%$).

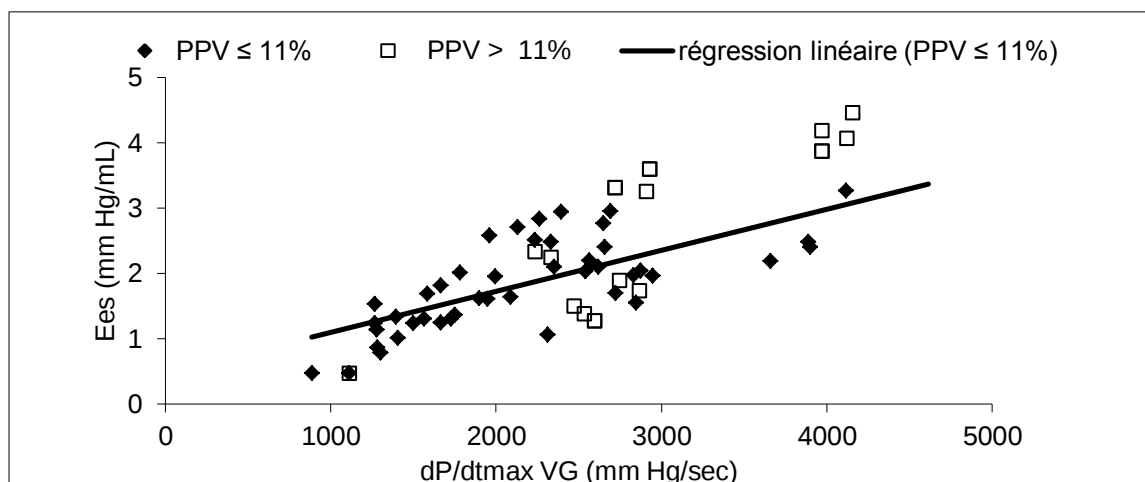


Figure 10.4. Régression linéaire entre $dP/dt_{\max}$ VG et Ees.

Quand un remplissage adéquat a été atteint ($PPV \leq 11\%$), une bien meilleure corrélation entre $dP/dt_{\max}$ artériel et Ees a été mise en évidence ($r = 0.77$, $p < 0.001$) (figure 10.2). Dans ce cas, le test de Bland-Altman normalisé a révélé un bon agrément entre les 2 méthodes (figure 10.3). La corrélation entre $dP/dt_{\max}$ VG et $dP/dt_{\max}$ artériel s'est aussi améliorée quand un remplissage adéquat a été atteint ($r = 0.66$, $p < 0.001$), tandis que la corrélation entre $dP/dt_{\max}$ VG et Ees n'a pas changé significativement ($r = 0.76$, $p < 0.001$) (figure 10.5).

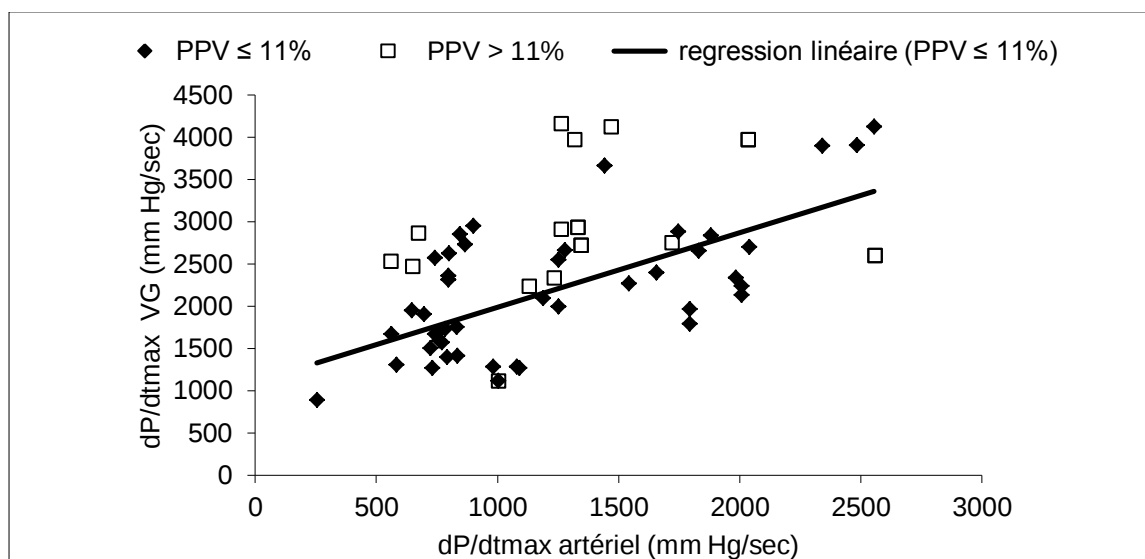


Figure 10.5. Régression linéaire entre $dP/dt_{\max}$ VG et $dP/dt_{\max}$ artériel.

10.7. Discussion

La détermination de la contractilité ventriculaire gauche est un point crucial en pratique clinique. De nombreuses méthodes pour évaluer la contractilité du ventricule gauche ont été développées, mais aucune n'a été validée de manière adéquate en clinique ou nécessite la connaissance de la pression intra-ventriculaire^{7,74}. La méthode de référence, Ees, requiert un signal de pression ventriculaire et de volume, battement par battement, avec variation de la pré-charge. Une analyse à un seul battement a été développée (*chapitre 2*), mais nécessite aussi la connaissance de l'entière de l'onde de pression ventriculaire gauche. En revanche $dP/dt_{\max}$ peut être facilement calculé en pratique clinique, mais est sensible à la fois à la contractilité ventriculaire gauche et à la pré-charge.

Dans l'étude actuelle, nous avons déterminé si $dP/dt_{\max}$ artériel dérivé du signal de monitoring invasif de pression fémorale est fiable pour déterminer la contractilité ventriculaire gauche. Alors que $dP/dt_{\max}$ VG est considéré comme un bon indice de contractilité ventriculaire gauche, malgré sa dépendance à la pré-charge, $dP/dt_{\max}$ artériel est peu connu^{75,76}. Une étude réalisée dans des conditions péri-opératoires chez des patients a mis en évidence que $dP/dt_{\max}$ artériel et $dP/dt_{\max}$ ventriculaire gauche étaient significativement corrélés et cette étude a conclu que les variations relatives de $dP/dt_{\max}$ artériel étaient valables pour déterminer les variations relatives de contractilité ventriculaire gauche⁷⁷. A notre connaissance, malgré une utilisation courante chez les patients critiques, $dP/dt_{\max}$ artériel n'a jamais été comparé directement avec Ees dans des conditions induisant des variations de fonction systolique ventriculaire gauche et à des niveaux de remplissage variables. Nos résultats ont montré une corrélation significative entre $dP/dt_{\max}$ artériel et Ees. De plus, une meilleure corrélation avec un bon agrément entre $dP/dt_{\max}$ artériel et Ees a été observée quand un remplissage adéquat était atteint. Une amélioration semblable a été observée entre $dP/dt_{\max}$ artériel et VG. Cependant, la corrélation entre $dP/dt_{\max}$ VG et Ees n'a pas changé de manière significative avec un remplissage adéquat. $dP/dt_{\max}$ artériel est un indice d'éjection dépendant de la compliance artérielle et des phénomènes de réflexion d'onde de la périphérie vers l'aorte. Tous les facteurs qui peuvent affecter la compliance artérielle et les réflexions d'onde (remplissage vasculaire, agents vasoactifs) peuvent aussi affecter $dP/dt_{\max}$ artériel indépendamment de la fonction contractile ventriculaire gauche. En conséquence, les

modifications dues aux variations de pré-charge combinées avec celles résultant de variations de la compliance artérielle et des phénomènes de réflexions d'onde dues à l'endotoxine et/ou aux catécholamines, peut exacerber les différences entre $dP/dt_{\max}$ artériel et ventriculaire gauche et par conséquent entre $dP/dt_{\max}$ artériel et la méthode de référence, Ees⁷⁸.

Dans cette étude, le remplissage intravasculaire était basé sur PPV. Un remplissage adéquat a été défini comme $PPV \leq 11\%$. Sur base de données cliniques, cette valeur seuil de PPV permet la meilleure discrimination entre les patients répondeurs et non répondeurs à l'administration intra-vasculaire de liquide de remplissage⁷⁹⁻⁸². Dans les conditions péri-opératoires, De Hert et al.⁷⁷ ont montré que les variations relatives de $dP/dt_{\max}$ fémoral reflètent de manière précise les variations relatives de $dP/dt_{\max}$ VG au cours de diverses interventions. Cependant, ce sont les valeurs absolues de contractilité qui sont nécessaires pour une évaluation de l'interaction ventriculo-artérielle, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents. Ces auteurs ont aussi mis en évidence que l'élévation des membres inférieurs induisait une augmentation significative de la pression veineuse centrale et de la pression ventriculaire gauche télé-diastolique, mais sans affecter $dP/dt_{\max}$ artériel ni VG. Cependant, il est bien reconnu que de tels indices statiques (pression veineuse centrale ou pression de fin de diastole ventriculaire gauche) sont de médiocres indicateurs du remplissage et de la réponse à la pré-charge⁷³. Masutani et al.⁸³ ont montré que $dP/dt_{\max}$ VG peut être prédit de $dP/dt_{\max}$ aortique, mais leur méthode nécessite la connaissance du spectre d'impédance aortique qui est difficile à calculer en pratique clinique. Par conséquent, la détermination de la contractilité ventriculaire gauche à partir de $dP/dt_{\max}$ artériel dans des conditions de remplissage adéquates pourrait être une méthode simple et précise pour une potentielle analyse de l'interaction ventriculo-artérielle.

Des considérations méthodologiques doivent être prises en compte dans notre analyse. Premièrement, l'utilisation d'un cathéter à colonne de fluide pourrait être une source d'erreur entre $dP/dt_{\max}$ artériel et Ees. En effet, comme bien établi par différents auteurs, les ondes de pression mesurées avec un cathéter à colonne d'eau doivent être interprétées prudemment, parce que les ondes de pression peuvent être déformées par la réponse dynamique du cathéter. En veillant à un rinçage du cathéter et en filtrant les artefacts, la réponse du cathéter est optimisée dans notre étude⁸⁴. Deuxièmement, $dP/dt_{\max}$ artériel et VG peuvent aussi être influencés par la

fréquence cardiaque. La variabilité de la fréquence cardiaque n'était pas suffisante pour analyser son influence sur $dP/dt_{\max}$ artériel dans cette étude.

10.8. Conclusion

$dP/dt_{\max}$ artériel est une méthode peu invasive, dérivée du cathéter de pression artérielle fémorale, pour évaluer la contractilité myocardique. Cet indice est significativement corrélé avec Ees, la méthode de référence, dérivée d'un cathéter à conductance, dans des situations hémodynamiques variables résultant d'un choc endotoxinique et de l'administration de catécholamines. Notre étude a montré que $dP/dt_{\max}$ artériel peut être utilisé à la place de Ees quand les conditions de remplissage, définies comme $PPV \leq 11\%$, sont rencontrées. En utilisant des indices dynamiques pour assurer un remplissage vasculaire adéquat, la contractilité ventriculaire gauche pourrait donc être prédite de manière fiable par $dP/dt_{\max}$ artériel dérivé du cathéter de monitoring de pression invasive artérielle fémorale chez les patients en état hémodynamique instable.

11. L'élastance artérielle dépend de la sévérité de l'insuffisance aortique

Arterial elastance and heart-arterial coupling in aortic regurgitation are determined by aortic leak severity.

Patrick Segers, Philippe Morimont, Philippe Kolh, Nikos Stergiopoulos, Nico Westerhof, Pascal Verdonck

American Heart Journal 2002 ; 144(4) : 568-76

Annexe 4

11.1. Introduction

Dans le *chapitre 3*, nous avons introduit la notion d'élastance artérielle en tant que mesure de la post-charge ventriculaire droite. Nous avons montré qu'elle était dérivée de l'impédance d'entrée du système artériel par l'utilisation des modèles WK. Dans la circulation systémique, E_a peut être simplement calculée comme le rapport de la pression télé-systolique sur le volume éjecté (*équation 3.8*). E_a combine la composante continue et pulsatile de la post-charge ventriculaire droite. Dans le *chapitre 5*, nous avons décrit le modèle d'analyse de l'interaction ventriculo-artérielle basé sur cette élastance artérielle, E_a , et sur l'élastance télé-systolique, E_{es} . Le rapport de E_{es}/E_a caractérise l'aspect énergétique du couplage ventriculo-artériel. Dans les conditions physiologiques, le rapport E_{es}/E_a est compris entre 1 et 2, le ventricule opérant avec une efficacité maximale ($E_{es}/E_a = 2$) ou avec un travail systolique maximal ($E_{es}/E_a = 1$). Par contre, dans la décompensation cardiaque ou dans d'autres situations pathologiques comme le choc septique, le rapport chute largement sous l'unité. Le rapport E_{es}/E_a est donc considéré comme un indice fondamental, idéalement proche de l'unité dans les conditions physiologiques.

Dans l'insuffisance valvulaire aortique, l'interaction ventriculo-artérielle est perturbée par la fuite valvulaire aortique. Dans ces circonstances, l'interaction entre le ventricule et le réseau artériel se produit tant durant la systole que pendant la diastole, l'hémodynamique étant en grande partie modulée par la sévérité de la fuite aortique. Bien que E_a et E_{es} peuvent encore être calculés à partir des boucles PV, la forme de ces boucles PV est déterminée par la régurgitation aortique elle-même et donc le rapport E_{es}/E_a doit être influencé par la sévérité de la fuite.

Ce chapitre s'appuie sur des données humaines, obtenues à partir d'une étude du couplage ventriculo-artériel et de l'adaptation vasculaire au cours de l'insuffisance valvulaire aortique chronique. Dans cette étude, Devlin et al.⁸⁵ ont réparti les patients en 3 groupes sur base de la performance ventriculaire gauche et de la fonction artérielle caractérisée par E_a . Nous avons utilisé ces données pour évaluer les paramètres d'un modèle numérique permettant une simulation du couplage ventriculo-artériel dans des conditions de contrôle et de régurgitation valvulaire aortique. De cette manière, l'information contenue dans E_a permet de retrouver des paramètres cliniques importants comme la résistance périphérique totale et la résistance liée à la fuite valvulaire et de quantifier précisément la sévérité de la fuite

aortique. De plus, ce modèle numérique permet de quantifier l'effet de variations de la résistance périphérique totale, de la sévérité de la fuite aortique et de la compliance artérielle totale sur l'hémodynamique en général et sur E_a en particulier. Enfin, le modèle permet de déterminer les limitations du concept de couplage ventriculo-artériel basé sur le rapport E_{es}/E_a dans la régurgitation aortique.

11.2. Méthode

11.2.1. Données humaines

Ces données sont issues d'une étude portant sur des patients porteurs d'une insuffisance aortique chronique. Dans cette étude, 45 patients (âge moyen : 50 ± 14 ans) sont classés en 3 groupes selon la contractilité du ventricule gauche (E_{es}) et la fraction d'éjection (EF). Le groupe I consiste en 24 patients présentant une contractilité ventriculaire normale ($E_{es} \geq 1$ mmHg/ml). Le groupe IIa comprend 10 patients avec une contractilité ventriculaire gauche altérée ($E_{es} \leq 1$ mmHg/ml) mais une fraction d'éjection normale ($EF \geq 0.5$), tandis que le groupe IIb (11 patients) présente à la fois une contractilité et une fraction d'éjection diminuée ($EF \leq 0.5$). Les données hémodynamiques sont fournies dans le *tableau 11.1*. Le débit cardiaque (CO, l/min) est calculé à partir de données selon la formule $(HR/1000) \cdot (SV/RI)$, HR étant le rythme cardiaque (b/min), SV étant le volume éjecté (ml), et RI étant l'index de régurgitation (rapport du volume total éjecté par le ventricule gauche au volume éjecté de façon antérograde). Delvin et al.⁸⁵ ont calculé RI à partir d'une méthode radio-isotopique portant sur le ventricule gauche et le ventricule droit, ce dernier permettant de déterminer le volume éjecté de façon antérograde. Dans ce chapitre, l'élastance artérielle est calculée comme le rapport de la pression télé-systolique au volume éjecté (cfr *équation 3.8*, dans le chapitre 3).

11.2.2. Modèle numérique du couplage ventriculo-artériel

Pour cette étude, nous avons utilisé le modèle de simulation numérique détaillé au *chapitre 8.3* et appelé « Interaction » (*figure 11.1*).

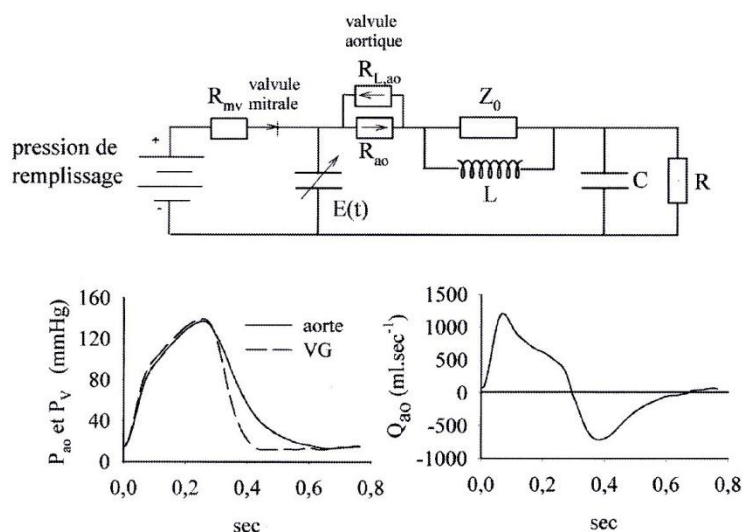


Figure 11.1. Modèle numérique couplant un modèle ventriculaire à élastance variable $[E(t)]$ à un modèle vasculaire « Windkessel 4 éléments » avec une valve mitrale de résistance R_{mv} et une valve aortique insuffisante de résistance R_{ao} à l'écoulement antérograde et de résistance $R_{L,a0}$ de fuite. Les signaux de pression ventriculaire et aortique ainsi que de débit aortique sont également représentés en fonction du temps.

11.2.3. Estimation des propriétés cardiaques, artérielles et quantification de l'insuffisance valvulaire aortique dans les 3 groupes

11.2.3.1. Paramètres cardiaques

Les valeurs des paramètres cardiaques obtenues ou calculées, pour les 3 groupes, à partir de l'étude clinique de Delvin et al.⁸⁵ sont représentées dans le *tableau 11.1*. Le temps nécessaire pour atteindre E_{es} (tE_{es}) est estimé à 35 % de la durée du cycle cardiaque. Sachant que $E_{es} = P_{es}/(V_{es} - V^{\circ})$ et connaissant la pression (P_{es}) et le volume (V_{es}) télé-systoliques ventriculaires gauches, cette équation peut être résolue pour V° , en utilisant les valeurs appropriées pour les 3 groupes. Ceci conduit à des valeurs de $V^{\circ} = 16, -37, \text{ et } 26 \text{ ml}$ pour les groupes I, IIa, IIb, respectivement. Enfin, E_{min} est calculé à partir des données du *tableau 11.1*, selon l'équation $P_{ed}/(V_{ed} - V^{\circ})$ où V_{ed} est le volume télé-diastolique ventriculaire gauche.

Variable	Groupe I	Groupe IIa	Groupe IIb
HR (b/min)	80	78	84
Ped (mmHg)	19	12	22
Psys (mmHg)	153	136	153
Pes (mmHg)	146	134	151
Ved (ml)	84	179	347
Ves (ml)	84	179	347
EF (%)	59	55	34
SV (ml)	118	204	167
RI	2,81	2,53	2,19
Ees (mmHg/ml)	2,15	0,62	0,47
CO (l/min)*	3,36	6,29	6,41
Ea (mmHg/ml)*	1,24	0,66	0,9
Ees/Ea*	1,75	0,94	0,52
Emin (mmHg/ml)*	0,102	0,029	0,045
V° (ml)*	16	-37	26
T (sec)	0,75	0,77	0,71
TEes (sec)	0,26	0,27	0,25
R (mmHg.sec/ml)#	1,9	0,6	0,85
C (ml/mmHg)§	1,15	1,15	1,15
L (mmHg.sec ² /ml)§	0,005	0,005	0,005
Z° (mmHg.sec/ml)§	0,033	0,033	0,033
RL _{ao} (mmHg.sec/ml)#	0,35	0,05	0,2

Tableau 11-1 Données hémodynamiques de Delvin et al.⁸⁵ et paramètres estimés par le modèle numérique pour les 3 groupes de patients. * calculé directement ; § supposé constant ; # estimé. Abréviations : voir texte.

	R	RL _{ao}	C	CO	SV	RI	Psys	Pd	Pmoy
I	1,9	0,35	1,15	3,7	140,9	2,94	160,5	63,3	116,5
I	0,6	0,35	1,15	7,7	140,6	1,47	112,8	32,8	75,5
I	0,85	0,35	1,15	6,2	137,8	1,77	126,7	42,3	88,1
I	1,9	0,05	1,15	2	133,7	5,58	114,3	20,9	62,6
I	1,9	0,2	1,15	3	148,4	3,89	145,9	41,6	96,9
I	1,9	0,35	0,57	3,4	107,8	2,45	181,9	33,6	105,7
I	1,9	0,35	1,72	3,9	157,4	3,14	152,8	82,4	123,3

I	1,9	-	1,15	6,5	80,9	1	228,5	178	205,3
Ila	0,6	0,05	1,15	6,3	200,2	2,53	137,1	12,9	61,8
Ila	0,85	0,05	1,15	4,6	193,3	3,33	141,2	13,3	63,8
Ila	1,9	0,05	1,15	2,1	182,9	7,04	146,4	13,6	66,7
Ila	0,6	0,2	1,15	8,1	195,6	1,88	146,3	24,4	81
Ila	0,6	0,35	1,15	9,2	188,2	1,59	151,4	36,7	91,4
Ila	0,6	0,05	0,57	6,7	146,6	1,71	170	11,7	66,7
Ila	0,6	0,05	1,72	6,1	239,3	3,14	117,6	15,4	59,8
Ila	0,6	-	1,15	12,2	154,6	1	166,2	78,3	121,5
Ilb	0,85	0,2	1,15	6,6	176,2	2,26	156,2	39,3	93
Ilb	0,6	0,2	1,15	8,6	183,8	1,79	148,8	33,8	85,9
Ilb	1,9	0,2	1,15	3,3	165,2	4,13	168,5	49	104,7
Ilb	0,85	0,05	1,15	5	183,8	3,12	144,3	23,4	69,9
Ilb	0,85	0,35	1,15	7,4	162,8	1,85	160,5	54,2	104,2
Ilb	0,85	0,2	0,57	5,9	123,7	1,77	172,2	23,8	83,3
Ilb	0,85	0,2	1,72	7,2	211,2	2,45	151,9	56,6	101,4
Ilb	0,85	-	1,15	9,9	116	1	176,2	103,9	138

Tableau 11-2 Simulations réalisées par le modèle numérique.

11.2.3.2. Paramètres artériels et insuffisance valvulaire aortique.

L'article publié par Delvin et al.⁸⁵ ne contient pas de donnée permettant un calcul direct des paramètres du modèle WK4. Par conséquent, ces paramètres doivent être estimés de manière indirecte. Nous supposons des valeurs fixes pour L (0.005 mmHg.s²/ml) et pour Z° (0.033 mmHg.s/ml),⁸⁶ ces 2 paramètres n'ayant qu'un impact limité sur le débit et la pression vasculaire⁸⁷. De plus, nous supposons que la compliance artérielle totale estimée à 1.15 ml/mmHg (une valeur déterminée dans une autre étude réalisée chez des patients hypertendus, d'un âge comparable) ne varie pas entre les groupes⁸⁶. L'impact de la compliance artérielle totale sur l'hémodynamique est néanmoins analysée dans la suite de ce chapitre.

Dès lors, à ce stade, tous les paramètres sont connus, excepté 2 d'entre eux : la résistance périphérique totale (R) et la résistance liée à la régurgitation valvulaire aortique (RL,ao). Nous réalisons alors des simulations numériques en utilisant différentes combinaisons de R et de RL,ao et nous calculons la pression systolique

ventriculaire gauche ($P_{s,sim}$), le débit cardiaque (CO_{sim}) et l'index de régurgitation (RI_{sim}) à partir des données du *tableau 11.1*, avec RI_{sim} calculé comme $SV/(V_{fwd}-V_{bwd})$, V_{fwd} et V_{bwd} étant les volumes antérograde et rétrograde s'écoulant au travers de la valvule aortique au cours d'un cycle cardiaque, respectivement. La combinaison (R , RL_{ao}) fournissant la relation la plus étroite entre les valeurs mesurées et celles calculées pour la pression systolique VG (P_s), le débit cardiaque (CO) et RI , évaluée comme $\Delta = ([P_s - P_{s,sim}]/P_s)^2 + ([CO - CO_{sim}]/CO)^2 + ([RI - RI_{sim}]/RI)^2$ est considérée comme la combinaison paramétrique optimale.

11.2.4. Contribution de la résistance périphérique totale, de la résistance de régurgitation valvulaire aortique et de la compli- ance artérielle totale sur E_a , sur E_{es}/E_a , sur le travail systolique, et sur l'efficacité ventriculaire gauche

Nous avons évalué l'effet de modifications isolées de la résistance périphérique totale R ou de la sévérité de la fuite valvulaire aortique RL_{ao} sur l'hémodynamique standard et sur les paramètres dérivés tels que l'élastance artérielle, le travail systolique et l'efficacité de la pompe ventriculaire. Pour étudier, par exemple, l'impact de R dans les patients du groupe I, nous avons, tout d'abord, réalisé une simulation dite « de référence » pour ce groupe (par exemple, en utilisant toutes les valeurs de référence du modèle pour le groupe I) et 2 stimulations supplémentaires avec d'autres valeurs attribuées à R , celles-ci étant déterminées pour les groupes IIa et IIb. L'impact de RL_{ao} dans le groupe I est étudié de manière similaire. Enfin, ces simulations sont répétées afin d'étudier l'impact de R et de RL_{ao} dans les groupes IIa et IIb.

Dans les 3 groupes, des simulations additionnelles sont réalisées en utilisant tous les paramètres de référence du modèle, sauf la compli-ance artérielle totale à laquelle est attribuée une valeur de 50 % inférieure (0.57 ml/mmHg) ou de 50 % supérieure (1.72 ml/mmHg) par rapport à la valeur de référence présumée.

Pour toutes ces simulations, E_a est calculé par le rapport de P_{es}/SV , tandis que le couplage ventriculo-artériel est caractérisé par le rapport E_{es}/E_a . Le travail systolique (SW) est calculé comme l'aire sous la boucle pression-volume, tandis que l'aire pression-volume (PVA) est calculée comme l'aire déterminée par la droite d'élastance télé-systolique (de pente E_{es}), la courbe pression-volume télé-diastolique (E_{min}) et la portion systolique de la boucle pression-volume. Le rapport SW/PVA détermine l'efficacité mécanique de la pompe ventriculaire gauche (*chapitre 5*).

11.3. Résultats

11.3.1. Estimation des propriétés cardiaques et artérielles ainsi que de la régurgitation valvulaire aortique dans les 3 groupes

Le *tableau 11.1* donne une vue d'ensemble des paramètres cardiaques et artériels directement dérivés ou estimés. L'effet de R et RI_{ao} sur la pression systolique ventriculaire gauche, le débit cardiaque et l'index de régurgitation pour les données du groupe IIb est illustré à la *figure 11.2*. Pour une résistance de régurgitation valvulaire aortique donnée, une augmentation de la résistance périphérique totale se traduit par une augmentation de la pression systolique et de l'index de régurgitation, et par une diminution du débit cardiaque. Pour une résistance périphérique donnée, une augmentation de RI_{ao} , c'est-à-dire une diminution de la fuite valvulaire aortique, conduit à une augmentation de P_s et du débit cardiaque et à une diminution de RI . Dans le groupe IIb, les paramètres optimaux correspondant aux données mesurées sont $R = 0.85 \text{ mmHg.s/ml}$ et $RI_{ao} = 0.2 \text{ mmHg.s/ml}$, soit $\Delta = 0.001$. Pour les groupes I et IIa, $\Delta = 0.016$ et 0.00007 , respectivement. Le *tableau 11.1* montre les valeurs pour tous les paramètres du modèle, tandis que les comparaisons entre les valeurs mesurées (rapportées par Delvin et al.⁸⁵) et simulées de la pression systolique, du débit cardiaque et des données de régurgitation sont illustrées à la *figure 11.3*.

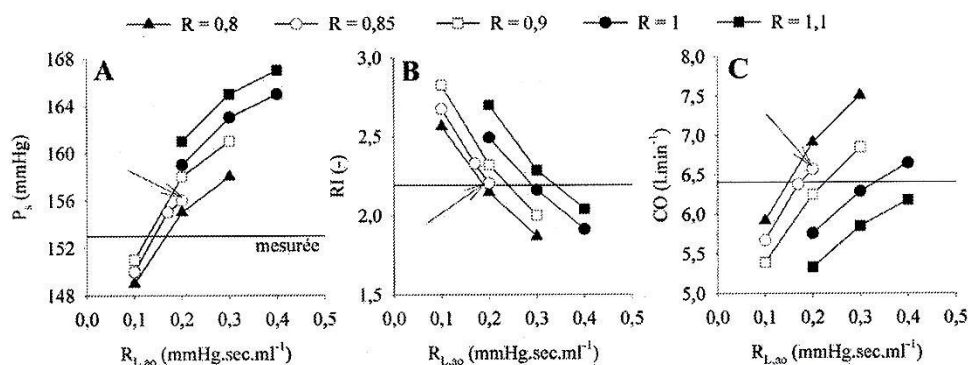


Figure 11.2. Pour évaluer les valeurs de la résistance périphérique totale (R) et la résistance de fuite aortique RL_{ao} , l'espace R, RL_{ao} est exploré et la combinaison de R et RL_{ao} correspondant à la meilleure adéquation entre les valeurs mesurées et estimées de la pression systolique VG (A), de l'index de régurgitation (B), et du débit cardiaque (C) est définie comme optimale. Pour le groupe de patients IIb, la meilleure solution (indiquée par des flèches) est obtenue pour $R = 0.85$ et $RL_{ao} = 0.2$ mmHg/ml.

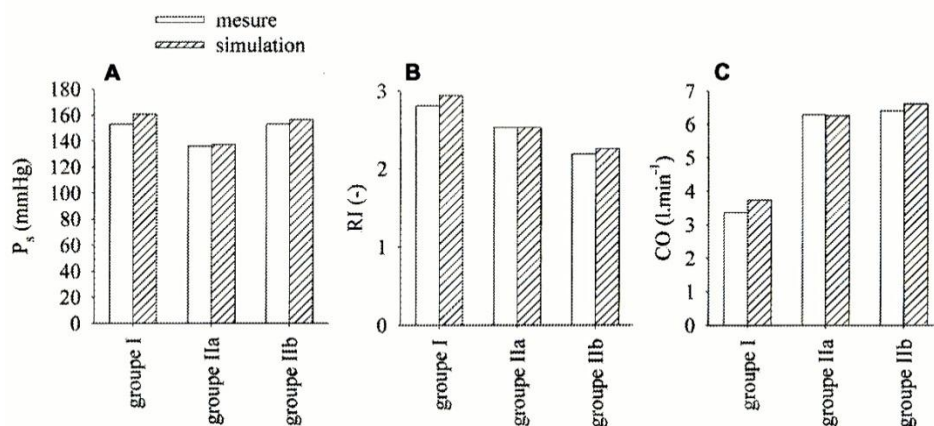


Figure 11.3. Comparaison entre les valeurs mesurées et estimées par le modèle de la pression systolique VG (A), l'index de régurgitation (B), et du débit cardiaque pour chaque sous-groupe de patients. Voir les *tableaux 11.1 et 11.2* pour les valeurs des paramètres.

11.3.2. Impact hémodynamique de R, de C et de la régurgitation valvulaire aortique

Les données montrant l'impact de modifications isolées de la résistance périphérique totale et de la résistance liée à la fuite valvulaire sont présentées dans le *tableau 11.2* et à la *figure 11.4*. Dans tous les groupes, une augmentation de résistance conduit à un accroissement des pressions systoliques et un déplacement vers la droite des boucles pression-volume, mais cet effet est plus marqué pour le groupe I, c'est-à-dire pour le groupe où les patients souffrent de la régurgitation aortique la moins sévère (*figure 11.4, A-C*). L'augmentation de la résistance périphérique diminue le débit cardiaque et accroît l'index de régurgitation (*tableau 11.2*).

Une augmentation de la compliance artérielle totale (*figure 11.4, G-I*) entraîne une diminution de la pression systolique ventriculaire gauche et un déplacement vers la droite de la boucle pression-volume avec une augmentation marquée du volume éjecté. Dans ce cas, les effets sont plus marqués pour le groupe IIa, c'est-à-dire pour celui où le patient présente une régurgitation aortique plus sévère. Une compliance plus élevée provoque une augmentation de la pression artérielle moyenne dans les groupes I et IIb (et dès lors, une augmentation du débit cardiaque), mais non dans le groupe IIa. RI augmente dans tous les groupes (*tableau 11.2*).

Plus la régurgitation valvulaire aortique est sévère, c'est-à-dire plus basse est la résistance RL_{ao} , plus faibles sont la pression systolique (*figure 11.4, D-F*) et le volume de fin de systole. Il est évident qu'une fuite plus sévère entraîne un RI plus élevé et un débit cardiaque plus bas (*tableau 11.2*). La *figure 11.4 (D-F)* et le *tableau 11.2* illustrent également des simulations en l'absence de régurgitation valvulaire correspondant à une hypothétique réparation valvulaire supposant que toutes les propriétés cardiaques et artérielles restent constantes tandis que RL_{ao} tend vers l'infini (absence de fuite). Dans les groupes IIa et IIb, la réparation valvulaire entraînerait une augmentation du débit cardiaque (> 11 l/minute) avec seulement une augmentation modérée de la pression artérielle systolique. Par contre, le débit cardiaque serait normalisé dans le groupe I (6.5 l/minute) avec une augmentation importante de la pression systolique.

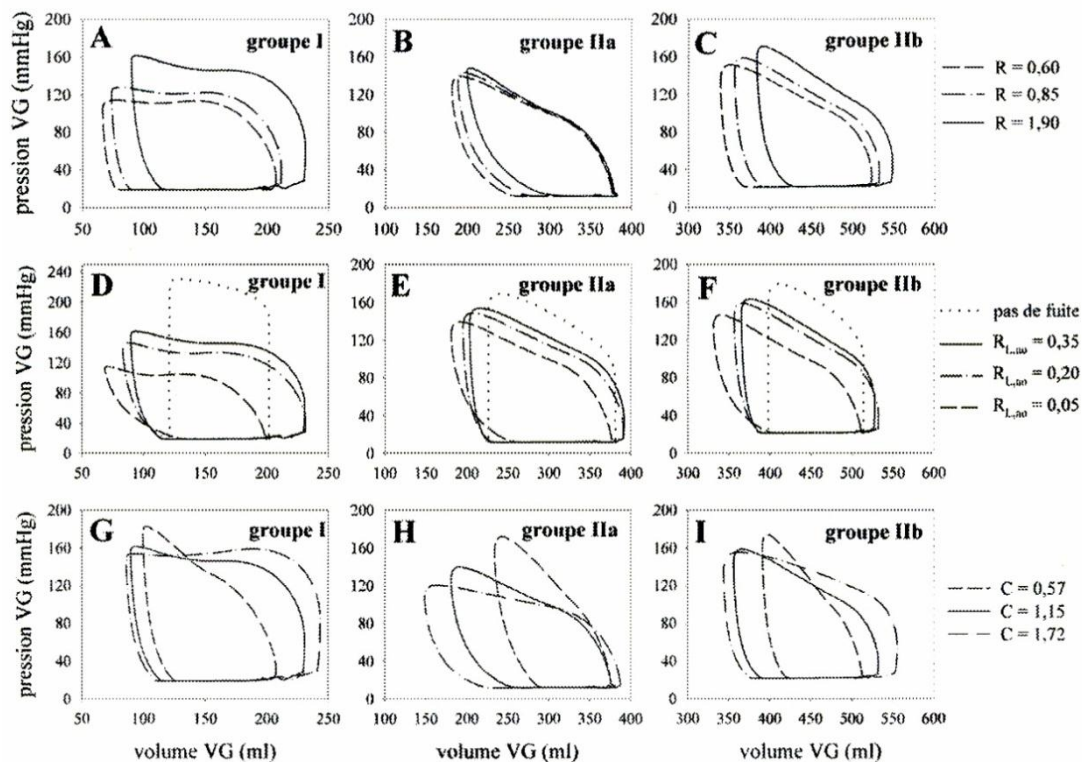


Figure 11.4. A-C : Effets de modifications isolées de la résistance périphérique totale (R) sur les boucles PV dans les 3 sous-groupes. D-F : Impact de la sévérité de l'insuffisance aortique. G-I : Effet de modifications de compliance.

11.3.3. Effet de R , C et de la régurgitation aortique sur l'élastance artérielle

Une augmentation de R , une diminution de C , ainsi qu'une diminution de la sévérité de la fuite valvulaire aortique (augmentation de $R_{l,ao}$) provoquent une augmentation de E_a (figure 11.5). En comparant les simulations de référence pour les 3 groupes avec les simulations correspondant à une hypothétique réparation valvulaire, il découle de la figure 11.5 que la réparation de la valvule aortique entraînerait une augmentation de E_a de 1.14 à 2.81, de 0.69 à 1.08 et de 0.9 à 1.54 mmHg/ml dans les groupes I, IIa et IIb respectivement.

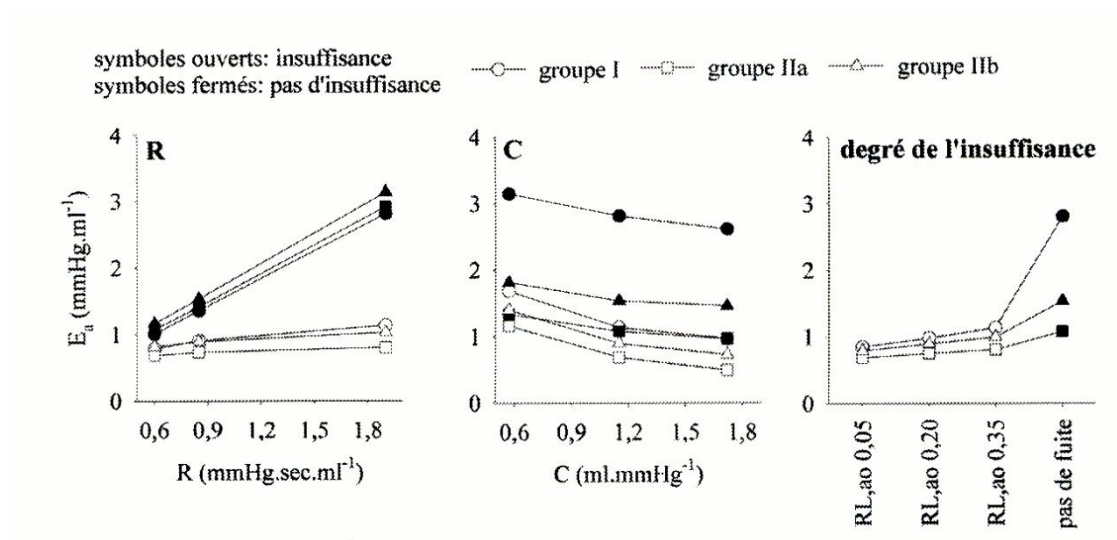


Figure 11.5. Contribution de la résistance périphérique totale (R), de la compliance artérielle totale (C), et de la sévérité de la fuite aortique à l'élastance artérielle en présence ou en l'absence d'une insuffisance aortique.

11.3.4. Aspects énergétiques et couplage ventriculo-artériel systémique

Les relations entre le rapport E_{es}/E_a et le travail systolique et entre E_{es}/E_a et l'efficacité mécanique (SW/PVA) sont illustrées à la *figure 11.6*. Dans chacun des groupes, il n'y a pas de relation évidente entre le travail systolique (SW) et le rapport E_{es}/E_a . Concernant le rapport SW/PVA, tous les points sont situés en-dessous de la relation théorique entre l'efficacité de la pompe et le rapport E_{es}/E_a [$SW/PVA = 1/(1+0.5/(E_{es}/E_a))$], excepté pour les simulations d'une hypothétique absence de fuite pour lesquelles les résultats sont concordants avec cette relation.

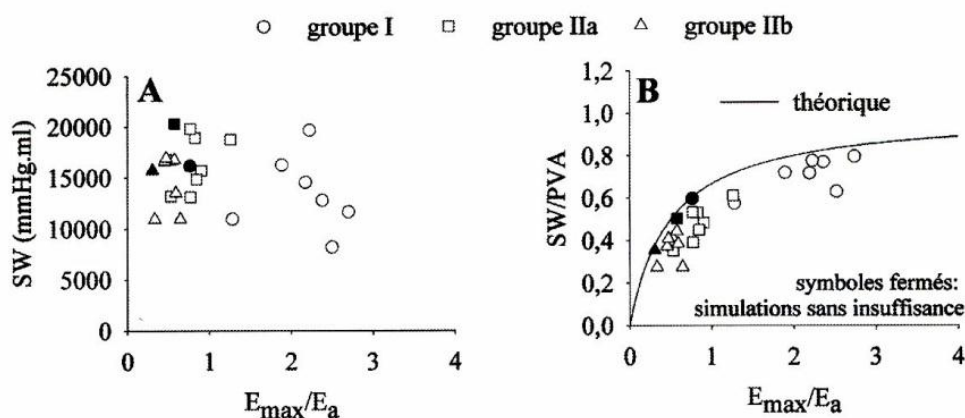


Figure 11.6. Relation entre E_a/E_{max} (ou E_{es}/E_a)⁻¹ (A) et le travail systolique VG et entre E_a/E_{max} et SW/PVA (B). La figure B montre aussi la relation théorique entre ces 2 derniers rapports qui n'est respectée qu'en l'absence d'une insuffisance aortique.

11.4. Discussion

Dans ce chapitre, nous étudions les données hémodynamiques de patients souffrants de régurgitation valvulaire aortique chronique au moyen du modèle numérique de l'interaction ventriculo-artérielle qui est l'objet de cette thèse. Les 3 groupes de patients, tels que défini par Delvin et al.⁸⁵, sur base de critères de performances ventriculaires gauches, montrent des valeurs différentes pour les résistances périphériques totales et pour la sévérité de la régurgitation valvulaire aortique. L'élastance artérielle effective est plus élevée dans le groupe I ($E_{es} \geq 1$ mmHg/ml) en raison d'une résistance périphérique totale élevée (1.9 mmHg.s/ml) et d'une faible fuite valvulaire aortique ($RL_{ao} = 0.35$ mmHg.s/ml). Le groupe IIa ($E_{es} < 1$ mmHg/ml, $EF \geq 0.5$) offre la valeur la plus faible de l'élastance artérielle effective, en raison d'une résistance périphérique basse (0.6 mmHg.s/ml) et une fuite valvulaire aortique sévère ($RL_{ao} = 0.05$ mmHg.s/ml). Le groupe IIb qui présente la performance ventriculaire gauche la plus faible ($E_{es} < 1$ mmHg/ml, $EF < 0.5$) a des valeurs intermédiaires d'élastance artérielle effective ($R = 0.85$ et $RL_{ao} = 0.2$ mmHg.s/ml).

Etant donné le manque de données directes nécessaires au calcul des paramètres artériels ou des résistances de régurgitation valvulaire aortique, comme par exemple

l'évolution temporelle des pressions ventriculaires gauches et aortiques, et du débit aortique, R et RL_{ao} sont estimés de manière indirecte en s'appuyant sur un modèle d'interaction ventriculo-artérielle. Tous les paramètres cardiaques utilisés dans l'analyse faisant l'objet de ce chapitre sont obtenus à partir des données de Delvin et al.⁸⁵ et sont directement implémentés dans notre modèle. Concernant les paramètres artériels de ce dernier, nous supposons des valeurs de références constantes de Z° et L, paramètres qui ont un effet négligeable sur la pression artérielle et le débit cardiaque dans les limites physiologiques. Nous avons fait varier R et RL_{ao} de manière à trouver la solution qui correspond à la meilleure adéquation entre les valeurs mesurées et prédites pour le débit cardiaque, la pression systolique et l'index de régurgitation. La procédure a abouti à des combinaisons de R-RL_{ao} distinctes pour les 3 groupes, les résultats étant les plus concordants dans le groupe IIa (*figure 11.3*). Il est possible que d'autres combinaisons de R-RL_{ao} puissent encore améliorer les résultats de cette simulation, mais les valeurs des paramètres ne diffèrent pas de plus de 0.05 mmHg.s/ml tant pour R que pour RL_{ao}.

Nous supposons que la compliance artérielle totale dans les 3 groupes (1.15 ml/mmHg) a une valeur identique et obtenue à partir d'une étude réalisée sur des patients hypertendus, d'un âge comparable aux patients de cette étude⁸⁶. Si une autre valeur de compliance artérielle totale était choisie, cela conduirait à des solutions différentes pour R et RL_{ao} dans chacun des 3 groupes. Pour déterminer l'effet d'une telle hypothèse, d'autres simulations ont été réalisées avec tous les autres paramètres maintenus constants sauf la compliance C qui est augmentée ou diminuée de 50 %. En moyenne, une compliance réduite de 50 % diminue le débit cardiaque de 4 % et l'index de régurgitation de 23 %, mais augmente la pression systolique de 16 %. A l'inverse, une augmentation de 50 % de la compliance conduit à une augmentation de 4 % du débit cardiaque et de 13 % de l'index de régurgitation, tandis que la pression artérielle diminue de 7 %. Par conséquent, un autre choix de C dans l'intervalle physiologique n'aurait eu qu'un effet minime sur les résultats obtenus, en maintenant encore une nette différence entre les différents sous-groupes.

L'effet des paramètres artériels (R et C) sur l'élastance artérielle est illustré à la *figure 11.5*. Comme expliqué dans le *chapitre 3*, en supposant que la pression artérielle moyenne est approximativement égale à la pression télé-systolique ventriculaire gauche, l'élastance artérielle peut être estimée par le rapport R_T/T , où R_T est la résistance artérielle totale ($R_T = R + Z^\circ$) et T la durée du cycle cardiaque. Cette

hypothèse n'est clairement pas respectée dans l'insuffisance valvulaire aortique comme l'illustre la *figure 11.5* : l'augmentation de R n'augmente que très modérément E_a . Plus sévère est l'insuffisance aortique (groupe IIa), moindre est l'effet d'une augmentation des résistances périphériques totales. Afin de mieux illustrer ce point important, nous avons réalisé des simulations complémentaires dans lesquelles la valvule aortique est compétente, tout en faisant varier R (et C) dans les mêmes limites que pour les valvules incompétentes (*tableau 11.2*). Ces données sont représentées par des symboles pleins à la *figure 11.5*, où nous pouvons observer une relation linéaire comme attendu. Concernant la compliance artérielle totale, l'inverse est vrai : Alors que la contribution de la compliance artérielle totale à l'élastance artérielle est théoriquement seulement marginale, cet effet est beaucoup plus marqué dans la régurgitation aortique avec de hautes compliances entraînant de basses élastances artérielles.

Etant donné que E_a ne varie pas en fonction de R dans l'insuffisance valvulaire aortique, il est difficile de concevoir E_a comme une propriété artérielle de régulation active. La compliance artérielle totale est principalement une propriété passive des grosses artères élastiques et le déterminant majeur de E_a , c'est-à-dire que la sévérité de la fuite aortique est une propriété donnée et non contrôlable. Par conséquent, si le rapport E_{es}/E_a est un paramètre de régulation, il peut être seulement contrôlé en changeant la contractilité et la fréquence cardiaque dans l'insuffisance valvulaire aortique.

Dans le *chapitre 2*, il a été montré que pour une pré-charge donnée (V_{ed}) et un état inotrope donné du ventricule gauche (E_{es} et V^o), le travail systolique est déterminé par le rapport E_{es}/E_a et est maximal quand ce rapport est égal à 1 (*chapitre 4*). Cette relation est basée sur l'hypothèse que le travail systolique peut être approximé comme le produit du volume éjecté et de la pression télé-systolique, ce qui évidemment est une hypothèse non respectée en cas d'insuffisance aortique. La relation entre le travail systolique et le rapport E_{es}/E_a pour les simulations de régurgitation aortique est décrite à la *figure 11.6* et il peut être observé qu'il n'y a pas de relation directe entre le rapport E_{es}/E_a et le travail systolique même après normalisation des données et que le travail systolique n'est pas maximal pour un rapport $E_{es}/E_a = 1$. Notons cependant qu'une divergence entre la relation théorique prédite entre le rapport E_{es}/E_a et le travail systolique a aussi été observée dans des études expérimentales avec une valve aortique intacte. De Tombe et al.⁸⁸ ont montré

que E_{es}/E_a correspondant au travail systolique maximal est supérieur à 1, tandis que ce travail systolique demeure proche de son maximum (> 90 % de sa valeur optimale) dans une large gamme de rapport E_{es}/E_a (0.8 à 3.3).

Dans le *chapitre 5* sur l'énergétique cardiaque, l'efficacité du cœur en tant que pompe est quantifiée par le rapport entre la consommation totale d'oxygène par le cœur et le travail systolique. Nous avons aussi montré dans ce chapitre que l'aire pression-volume (PVA) est étroitement corrélée à la consommation myocardique en oxygène²⁵. Dès lors, le rapport SW/PVA est un index fiable de l'efficacité de la pompe cardiaque pouvant être calculé à partir de la boucle pression-volume. De plus, il existe une relation théorique entre SW/PVA et E_{es}/E_a : $SW/PVA = 1/[1 + 0.5/(E_{es}/E_a)]^{89}$. Pourtant dans la régurgitation aortique, ce concept de couplage ventriculo-artériel exprimé au travers du rapport E_{es}/E_a n'est pas valable, comme cela est illustré à la *figure 11.6*. Dans celle-ci, uniquement les points correspondant à une valvule aortique compétente adhèrent à cette relation théorique. Dans tous les autres cas, l'efficacité de la pompe est inférieure à celle prédite par la relation E_{es}/E_a .

L'utilisation de l'élastance artérielle effective et du rapport E_{es}/E_a a été favorisée par de nombreuses études théoriques et expérimentales reliant E_{es}/E_a à l'énergétique ventriculaire (*chapitre 4*). Cependant, le rapport E_{es}/E_a peut être considéré comme un paramètre géométrique en relation avec le volume ventriculaire. En effet, en combinant $E_a = P_{es}/SV$ et $E_{es} = P_{es}/(V_{ed}-SV-V^o)$ et en considérant V^o comme négligeable, $E_{es}/E_a = SV/(V_{ed}-SV) = 1/(1-EF)$.

Pour des fractions d'éjection comprises entre 0.5 et 0.7, E_{es}/E_a varie de 1 à 2.4. Dans les cœurs décompensés et dilatés, la fraction d'éjection diminue en raison d'une augmentation du volume télé-diastolique et donc le rapport E_{es}/E_a diminue. Nous retrouvons cette relation entre E_{es}/E_a et EF dans la régurgitation valvulaire aortique par l'analyse de régression réalisée dans tous les cas simulés au *tableau 11.2*, aboutissant à l'équation de régression $1/EF-1 = 1.02.E_a/E_{es} - 0.02$ avec $R^2 = 0.96$.

La raison pour laquelle la fraction d'éjection ventriculaire gauche est proche de 0.5 ($E_{es}/E_a = 1$) dans le cœur normal peut être expliquée sur des bases mécano-énergétiques, mais peut aussi être mise en relation avec des arguments phylogéniques⁹⁰. Le corps humain n'ayant pas de récepteur sensible au travail systolique ou à l'efficacité mécanique, il est peu probable qu'il puisse exister des mécanismes de contrôle maintenant constant le rapport E_{es}/E_a de manière à opérer à

une puissance optimale ou une efficacité optimale. Au contraire, il est plus vraisemblable que les mécanismes de contrôle cardio-vasculaire reposent sur des mesures de pression artérielle, de pression de perfusion coronaire et de tension pariétale.

Il faut insister sur le fait qu'il s'agit ici d'une étude mathématique de modélisation avec les limites qui lui sont inhérentes. Le cœur et l'arbre artériel sont simulés par des modèles linéaires. Néanmoins, plusieurs auteurs ont démontré que la combinaison de tels modèles linéaires permet de prédire l'hémodynamique^{87,91,92}. La valvule aortique est simulée par une simple résistance linéaire. L'utilisation d'un modèle de valvule aortique plus complexe, non linéaire, permettrait de générer des ondes de débit antérograde et de régurgitation, susceptible d'une corrélation optimale avec les observations *in vivo*, mais nous ne disposons pas de données permettant d'élaborer de meilleures lois constitutives pour la valvule aortique. De plus, nous attribuons des valeurs constantes à la compliance artérielle totale, cependant au vu des variations significatives de pression artérielle en cas de régurgitation valvulaire aortique, un modèle non linéaire pression-dépendant de compliance représenterait mieux l'arbre artériel. Toutefois, l'objectif de ce chapitre est aussi d'illustrer les limites du concept de couplage ventriculo-artériel, exprimé par E_{es}/E_a , dans la régurgitation valvulaire aortique et non pas de déterminer un modèle permettant une simulation parfaite des données humaines, ce qui est évidemment impossible avec les données fournies par Delvin et al.⁸⁵. À notre connaissance, de telles données qui consisteraient en des mesures simultanées de pression et de volume ventriculaire gauche, et de pression et de débit aortique, ne sont pas disponibles.

Il y a un intérêt clinique croissant pour la connaissance des propriétés vasculaires en général et de l'élasticité artérielle en particulier. E_a semble être un paramètre intéressant pour caractériser le système artériel principalement dans les études portant sur l'interaction ventriculo-artérielle (*chapitre 3*). Cependant E_a ne peut être considéré comme un substitut de l'impédance artérielle dans la régurgitation aortique, puisque ce paramètre est fortement influencé par la sévérité de la fuite aortique.

Dans ce cas particulier de l'insuffisance aortique, le système artériel doit être quantifié par les propriétés spécifiques du système (la résistance périphérique totale, la compliance artérielle totale et la résistance de la fuite aortique) plutôt que par un seul paramètre global comme E_a . L'utilisation combinée de données cliniques et de

modèles numériques peut aider le clinicien dans ce processus pour identifier et quantifier les propriétés mécaniques du système artériel et de la fuite aortique. Ce type de modèle permet aussi de prédire les effets par exemple de drogue vasodilatatrice ou vaso-constrictrice ou de réparation valvulaire sur l'hémodynamique et la fonction cardiaque.

En conclusion, bien que peu nombreuses, certaines études sont basées sur Ea dans la régurgitation aortique^{85,93,94}. Il est néanmoins important d'attirer l'attention des cliniciens et des chercheurs sur l'utilisation adéquate de Ea particulièrement dans la régurgitation valvulaire aortique. L'introduction des données humaines dans notre modèle de simulation montre que la fuite valvulaire est un modulateur important de Ea et que les hypothèses conduisant au concept de couplage ventriculo-artériel ne sont pas respectées dans ces conditions. Dès lors, l'utilisation de Ea pour caractériser la fonction artérielle et de Ees/Ea comme indice de couplage en général et comme paramètre énergétique en particulier, n'est pas recommandée dans le cas d'une insuffisance valvulaire aortique.

12. Discussion générale

La connaissance des mécanismes physiopathologiques conduisant à la défaillance hémodynamique s'est considérablement améliorée au cours de la dernière décennie. Cependant, l'évaluation objective de cette situation, quelle qu'en soit l'origine, reste le défi quotidien des intensivistes. En particulier, dans le choc septique et l'embolie pulmonaire, le clinicien ne dispose pas de paramètres permettant d'évaluer correctement la circulation pulmonaire et donc la post-charge réelle qu'elle représente pour le cœur droit. De même, dans le choc septique, sur le versant systémique, la contractilité myocardique et son adaptation à la post-charge ventriculaire gauche reste difficile à évaluer avec les moyens habituels.

Les recherches présentées dans cette thèse sont basées sur le fait qu'un modèle mathématique de l'interaction ventriculo-artérielle peut fournir des informations utiles et plus adéquates que celles issues de l'approche traditionnelle qui ne tient pas compte du caractère dynamique et permanent de l'interaction ventriculo-artérielle et qui néglige le caractère pulsatile du système cardiovasculaire. Cependant, les paramètres nécessaires à l'utilisation de ce modèle sont difficilement accessibles au lit du malade. Dès lors, l'objectif de ce travail a été de fournir et de valider des alternatives plus simples et potentiellement accessibles en clinique pour appliquer ce modèle. Dans ce dernier chapitre de conclusion, nous revoyons les résultats les plus importants et les éléments qu'ils peuvent apporter dans l'évaluation et le traitement de la défaillance hémodynamique.

12.1. Modélisation de l'interaction ventriculo-artérielle

Un modèle mathématique doit répondre à plusieurs critères pour être applicable en clinique. Parmi tous ces critères, le modèle doit être aussi simple que possible, ses paramètres doivent être identifiables et interprétables aisément. De nombreux modèles ont été développés, mais le modèle qui représente le meilleur équilibre entre simplicité et adéquation des résultats est celui du couplage ventriculo-artériel, basé sur la notion d'élastance. Ce modèle, appliqué en clinique, est l'outil idéal pour étudier la capacité du cœur à générer un débit et l'interaction entre la contractilité myocardique et la post-charge.

Nous avons montré dans le *chapitre 2* que l'indice de référence pour évaluer la contractilité myocardique est l'élastance télésystolique ventriculaire gauche (Ees), car cet indice est déterminé à charge variable et donc indépendamment des conditions de charge. Au *chapitre 3*, nous avons vu que la charge réelle imposée par la circulation pulmonaire au ventricule droit ou la circulation systémique au ventricule gauche, est précisément déterminée par le spectre d'impédance aortique ou pulmonaire. Celui-ci ne peut être évalué que dans le domaine fréquentiel en raison du caractère pulsatile des ondes de pression et de débit. Le modèle Windkessel permet de passer, via l'analogie hydro-électrique, du domaine fréquentiel au domaine temporel et d'en déduire l'élastance artérielle, Ea. Dans les *chapitres 4 et 5*, nous avons introduit le modèle de couplage ventriculo-artériel, basé sur le rapport des élastances ventriculaires et artérielles. Ce rapport est en relation avec le transfert d'énergie du ventricule au réseau vasculaire. Nous avons montré, dans des travaux antérieurs, réalisés sur des modèles expérimentaux, que le ventricule droit et la circulation pulmonaire sont découplés dans les phases aiguës du choc septique et de l'embolie pulmonaire^{35,37-39,95,96}. Sur le versant systémique, l'ischémie myocardique peut également être à l'origine d'un découplage ventriculo-artériel³⁴. Le *chapitre 6* décrit la méthodologie utilisée pour reproduire des situations pathologiques sur modèle expérimental animal. Les outils utilisés pour l'application du concept de couplage ventriculo-artériel sont détaillés aux *chapitres 7 et 8*. Le *chapitre 7* montre comment il est possible de reproduire des situations hémodynamiques sur des modèles hydrauliques. Au *chapitre 8*, nous avons décrit le modèle numérique permettant soit d'analyser le couplage ventriculo-artériel in vivo, soit de réaliser des simulations numériques de situations pathologiques. Nous avons ainsi utilisé ce modèle de simulation numérique pour évaluer l'effet de la modification de certains paramètres obtenus in vivo sur les indices d'élastance et de couplage suivant des scénarios divers (*chapitre 11*). Cette simulation numérique a mis en évidence que la sévérité d'une insuffisance aortique influence directement l'élastance artérielle et le degré de couplage ventriculo-artériel.

12.2. Application clinique

Les indices d'élastance (artérielle et ventriculaire), et donc l'application du concept de couplage, requièrent des mesures peu réalisables en clinique en raison de leur caractère invasif ou de la nécessité de modifications significatives de la pré-charge.

Dans les *chapitres 9 et 10*, nous avons mis en évidence que ces indices peuvent aussi être déduits de mesures plus simplement accessibles en pratique et sans manipulations potentiellement génératrices d'instabilité, à condition de respecter des conditions précises.

La détermination de l'élastance artérielle nécessite la connaissance des signaux de pression et de débit instantanés (pulmonaires ou aortiques) difficilement accessibles⁶¹. Sur le versant systémique, Kelly et al.²⁶ ont montré que le simple rapport de la pression téléstolique ventriculaire gauche au volume éjecté est équivalent à l'élastance artérielle déduite du spectre d'impédance. De la même manière, nous avons montré dans le *chapitre 9* que ce rapport est également valable pour la circulation pulmonaire, à condition de tenir compte de la pression d'aval (c'est-à-dire la pression dans l'oreillette gauche). Nous avons vérifié cette équivalence dans le choc septique et dans l'embolie pulmonaire⁹⁷.

La détermination de l'élastance ventriculaire est difficile car elle nécessite, en plus de la connaissance des signaux de pressions et volumes ventriculaires instantanés, de recourir à des manipulations significatives de pré-charge irréalisables chez les patients instables. L'extrapolation d'un battement à un cycle non éjectant est une solution élégante qui permet de s'affranchir de cette contrainte de variation de pré-charge, mais elle requiert aussi la connaissance de la pression ventriculaire instantanée sur l'ensemble du cycle cardiaque et donc la présence d'un cathéter intraventriculaire¹⁵. De plus, sur le versant pulmonaire, bien que certains auteurs aient montré des résultats encourageants, nous n'avons pas retrouvé d'équivalence entre cette méthode et la méthode de référence mais uniquement une même tendance^{16,63,98}. Nous avons montré au *chapitre 10* que le maximum de la dérivée première de la pression artérielle fémorale invasive peut être utilisé comme indice de contractilité ventriculaire gauche à la place de Ees, si le remplissage vasculaire est adéquat. Nous avons vérifié cette équivalence dans le choc septique résultant de l'administration d'endotoxines et sous traitement par catécholamines. Cet indice est facilement accessible en pratique clinique puisque tout patient en choc est équipé d'un cathéter de mesure de la pression artérielle invasive.

12.3. Conclusion

L'utilisation du modèle hémodynamique d'interaction ventriculo-artérielle au lit du malade, à la place des approches intuitives dépourvues de signification physiologique réelle, est un défi. La nécessité de recourir à des mesures hautement invasives et à des variations de pré-charge reste une contrainte difficile chez des patients instables. Les recherches présentées dans cette thèse montrent que les indices nécessaires à l'application du modèle peuvent aussi être obtenus à partir de mesures ou de signaux utilisés usuellement en soins intensifs à condition de respecter des conditions précises.

REFERENCES

1. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng.* 1984;12(2):163-189.
2. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation.* Dec 3 2002;106(23):2986-2992.
3. Bristol, ed *The physics of heart and circulation*: IOP Publishing Ltd.; 1993.
4. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Relaxation-systolic pressure relation. A load-independent assessment of left ventricular contractility. *Circulation.* Feb 4 1997;95(3):745-752.
5. Lambert CR, Jr., Nichols WW, Pepine CJ. Indices of ventricular contractile state: comparative sensitivity and specificity. *Am Heart J.* Jul 1983;106(1 Pt 1):136-144.
6. Morimont P, Lambermont B, Desaive T, Janssen N, Chase G, D'Orio V. Arterial dP/dtmax accurately reflects left ventricular contractility during shock when adequate vascular filling is achieved. *BMC Cardiovasc Disord.* Mar 1 2012;12(1):13.
7. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology.* Jan 1991;74(1):172-183.
8. Bruch C, Schmermund A, Marin D, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J.* Nov 2000;21(22):1888-1895.
9. Talley RC, Meyer JF, McNay JL. Evaluation of the pre-ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs. *Am J Cardiol.* Apr 1971;27(4):384-391.
10. Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: can we finally measure contractility? *J Am Coll Cardiol.* Mar 1 2001;37(3):731-734.
11. Margulescu AD, Thomas DE, Ingram TE, et al. Can isovolumic acceleration be used in clinical practice to estimate ventricular contractile function? Reproducibility and regional variation of a new noninvasive index. *J Am Soc Echocardiogr.* Apr 2010;23(4):423-431, 431 e421-426.
12. Robinson DA. Quantitative Analysis of the Control of Cardiac Output in the Isolated Left Ventricle. *Circ Res.* Sep 1965;17:207-221.
13. Beneken. A physical approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular system. In: Reeve E GA, ed. *Physical Basis of Circulatory Transport*. Philadelphia: Saunders; 1967:1-46.
14. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol.* Nov 1983;245(5 Pt 1):H773-780.
15. Takeuchi M, Igarashi Y, Tomimoto S, et al. Single-beat estimation of the slope of the end-systolic pressure-volume relation in the human left ventricle. *Circulation.* Jan 1991;83(1):202-212.
16. Lambermont B, Segers P, Ghuysen A, et al. Comparison between single-beat and multiple-beat methods for estimation of right ventricular contractility. *Crit Care Med.* Sep 2004;32(9):1886-1890.
17. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation.* Jul 1980;62(1):105-116.
18. Westerhof N, Bosman F, De Vries CJ, Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech.* May 1969;2(2):121-143.

19. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput.* Feb 2009;47(2):131-141.
20. Lambermont B, Gerard P, Detry O, et al. Comparison between three- and four-element Windkessel models to characterize vascular properties of pulmonary circulation. *Arch Physiol Biochem.* Dec 1997;105(7):625-632.
21. Liu Z, Brin KP, Yin FC. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am J Physiol.* Sep 1986;251(3 Pt 2):H588-600.
22. Stergiopulos N, Meister JJ, Westerhof N. Simple and accurate way for estimating total and segmental arterial compliance: the pulse pressure method. *Ann Biomed Eng.* Jul-Aug 1994;22(4):392-397.
23. Remington JW, Wood EH. Formation of peripheral pulse contour in man. *J Appl Physiol.* Nov 1956;9(3):433-442.
24. Stergiopulos N, Meister JJ, Westerhof N. Scatter in input impedance spectrum may result from the elastic nonlinearity of the arterial wall. *Am J Physiol.* Oct 1995;269(4 Pt 2):H1490-1495.
25. Suga H, Hayashi T, Shirahata M. Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol.* Jan 1981;240(1):H39-44.
26. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation.* Aug 1992;86(2):513-521.
27. Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol.* Mar 1955;180(3):463-468.
28. Maas JJ, Geerts BF, van den Berg PC, Pinsky MR, Jansen JR. Assessment of venous return curve and mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients. *Crit Care Med.* Mar 2009;37(3):912-918.
29. Pinsky MR. Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* Mar 1984;56(3):765-771.
30. O'Rourke MF, Taylor MG. Input impedance of the systemic circulation. *Circ Res.* Apr 1967;20(4):365-380.
31. van den Horn GJ, Westerhof N, Elzinga G. Interaction of heart and arterial system. *Ann Biomed Eng.* 1984;12(2):151-162.
32. Binkley PF, Van Fossen DB, Nunziata E, Unverferth DV, Leier CV. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Apr 1990;15(5):1127-1135.
33. Binkley PF, Van Fossen DB, Haas GJ, Leier CV. Increased ventricular contractility is not sufficient for effective positive inotropic intervention. *Am J Physiol.* Oct 1996;271(4 Pt 2):H1635-1642.
34. Kolh P, Lambermont B, Ghuysen A, et al. Alteration of left ventriculo-arterial coupling and mechanical efficiency during acute myocardial ischemia. *Int Angiol.* Jun 2003;22(2):148-158.
35. Ghuysen A, Lambermont B, Dogne JM, et al. Effect of BM-573 [N-terbutyl-N'-[2-(4'-methylphenylamino)-5-nitro-benzenesulfonyl]urea], a dual thromboxane synthase inhibitor

- and thromboxane receptor antagonist, in a porcine model of acute pulmonary embolism. *J Pharmacol Exp Ther*. Sep 2004;310(3):964-972.
36. Ghuysen A, Lambermont B, Kolh P, et al. Alteration of right ventricular-pulmonary vascular coupling in a porcine model of progressive pressure overloading. *Shock*. Feb 2008;29(2):197-204.
 37. Lambermont B, Ghuysen A, Kolh P, et al. Effects of endotoxic shock on right ventricular systolic function and mechanical efficiency. *Cardiovasc Res*. Aug 1 2003;59(2):412-418.
 38. Lambermont B, Kolh P, Dogne JM, et al. Effects of U-46619 on pulmonary hemodynamics before and after administration of BM-573, a novel thromboxane A2 inhibitor. *Arch Physiol Biochem*. Jul 2003;111(3):217-223.
 39. Lambermont B, Kolh P, Ghuysen A, et al. Effect of hemodiafiltration on pulmonary hemodynamics in endotoxic shock. *Artif Organs*. Dec 2003;27(12):1128-1133.
 40. Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res*. Mar 1979;44(3):309-315.
 41. Suga H, Hayashi T, Shirahata M, Suehiro S, Hisano R. Regression of cardiac oxygen consumption on ventricular pressure-volume area in dog. *Am J Physiol*. Mar 1981;240(3):H320-325.
 42. Suga H, Hayashi T, Suehiro S, Hisano R, Shirahata M, Ninomiya I. Equal oxygen consumption rates of isovolumic and ejecting contractions with equal systolic pressure-volume areas in canine left ventricle. *Circ Res*. Nov 1981;49(5):1082-1091.
 43. Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, et al. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*. Nov 1984;70(5):812-823.
 44. Steendijk P, Van der Velde ET, Baan J. Left ventricular stroke volume by single and dual excitation of conductance catheter in dogs. *Am J Physiol*. Jun 1993;264(6 Pt 2):H2198-2207.
 45. Westerhof N, Elzinga G, Sipkema P. An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol*. Nov 1971;31(5):776-781.
 46. Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol*. Jan 1999;276(1 Pt 2):H81-88.
 47. Verdonck P, Kleven A, Verhoeven R, Angelsen B, Vandenbogaerde J. Computer-controlled in vitro model of the human left heart. *Med Biol Eng Comput*. Nov 1992;30(6):656-659.
 48. Donovan FM, Jr. Design of a hydraulic analog of the circulatory system for evaluating artificial hearts. *Biomater Med Devices Artif Organs*. 1975;3(4):439-449.
 49. Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Duroux P, Simonneau G, Chemla D. Pulmonary artery pulse pressure and wave reflection in chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. Mar 15 2001;37(4):1085-1092.
 50. Chemla D, Castelain V, Simonneau G, Lecarpentier Y, Herve P. Pulse wave reflection in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. Feb 20 2002;39(4):743-744.
 51. Furuno Y, Nagamoto Y, Fujita M, Kaku T, Sakurai S, Kuroiwa A. Reflection as a cause of mid-systolic deceleration of pulmonary flow wave in dogs with acute pulmonary hypertension: comparison of pulmonary artery constriction with pulmonary embolisation. *Cardiovasc Res*. Feb 1991;25(2):118-124.

52. Lambermont B, Kolh P, Detry O, Gerard P, Marcelle R, D'Orio V. Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res*. Jan 1999;41(1):275-281.
53. Lambermont B, D'Orio V, Gerard P, Kolh P, Detry O, Marcelle R. Time domain method to identify simultaneously parameters of the windkessel model applied to the pulmonary circulation. *Arch Physiol Biochem*. Jul 1998;106(3):245-252.
54. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Oct 2006;291(4):H1731-1737.
55. Sagawa K. Cardiovascular interaction. *Cardiac contraction and the pressure-volume relationship*: Oxford University Press; 1988:p. 239-241.
56. Fourie PR, Coetzee AR, Bolliger CT. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovasc Res*. Sep 1992;26(9):839-844.
57. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng*. 1992;20(1):41-62.
58. Missant C, Rex S, Segers P, Wouters PF. Levosimendan improves right ventriculovascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit Care Med*. Mar 2007;35(3):707-715.
59. Wauthy P, Pagnamenta A, Vassalli F, Naeije R, Brimioulle S. Right ventricular adaptation to pulmonary hypertension: an interspecies comparison. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Apr 2004;286(4):H1441-1447.
60. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Mar 2002;282(3):H1041-1046.
61. Huez S, Brimioulle S, Naeije R, Vachiery JL. Feasibility of routine pulmonary arterial impedance measurements in pulmonary hypertension. *Chest*. Jun 2004;125(6):2121-2128.
62. Muthurangu V, Atkinson D, Sermesant M, et al. Measurement of total pulmonary arterial compliance using invasive pressure monitoring and MR flow quantification during MR-guided cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Sep 2005;289(3):H1301-1306.
63. Brimioulle S, Wauthy P, Ewalenko P, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. May 2003;284(5):H1625-1630.
64. Grant BJ, Lieber BB. Clinical significance of pulmonary arterial input impedance. *Eur Respir J*. Nov 1996;9(11):2196-2199.
65. Naeije R. Pulmonary vascular resistance. A meaningless variable? *Intensive Care Med*. Apr 2003;29(4):526-529.
66. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):6.
67. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med*. Jun 2008;36(6):1701-1706.
68. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med*. Dec 2005;33(12):2752-2756.
69. Drake-Holland AJ, Mills CJ, Noble MI, Pugh S. Responses to changes in filling and contractility of indices of human left ventricular mechanical performance. *J Physiol*. Mar 1990;422:29-39.

70. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation*. Dec 1987;76(6):1422-1436.
71. Little WC. The left ventricular dP/dtmax-end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res*. Jun 1985;56(6):808-815.
72. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. The hemodynamic manifestation of normal myocardial relaxation. A framework for experimental and clinical evaluation. *Acta Cardiol*. 1997;52(3):223-246.
73. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. Jun 2002;121(6):2000-2008.
74. Schiller NB. Ejection fraction by echocardiography: the full monty or just a peep show? *Am Heart J*. Sep 2003;146(3):380-382.
75. Mason DT. Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp-dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol*. Apr 1969;23(4):516-527.
76. Mason DT, Braunwald E, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J, Jr. Assessment of cardiac contractility. The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole. *Circulation*. Jul 1971;44(1):47-58.
77. De Hert SG, Robert D, Cromheecke S, Michard F, Nijs J, Rodrigus IE. Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max). *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Jun 2006;20(3):325-330.
78. Perel A. Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg*. Apr 2008;106(4):1031-1033.
79. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest*. Nov 2004;126(5):1563-1568.
80. Auler JO, Jr., Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg*. Apr 2008;106(4):1201-1206, table of contents.
81. Biais M, Stecken L, Ottolenghi L, et al. The ability of pulse pressure variations obtained with CNAP device to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg*. Sep 2011;113(3):523-528.
82. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, Bendjelid K. Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med*. Nov 2005;33(11):2534-2539.
83. Masutani S, Iwamoto Y, Ishido H, Senzaki H. Relationship of maximum rate of pressure rise between aorta and left ventricle in pediatric patients. Implication for ventricular-vascular interaction with the potential for noninvasive determination of left ventricular contractility. *Circ J*. Sep 2009;73(9):1698-1704.
84. Lambermont B, Gerard P, Detry O, et al. Correction of pressure waveforms recorded by fluid-filled catheter recording systems: a new method using a transfer equation. *Acta Anaesthesiol Scand*. Jul 1998;42(6):717-720.

85. Devlin WH, Petrussha J, Briesmiester K, Montgomery D, Starling MR. Impact of vascular adaptation to chronic aortic regurgitation on left ventricular performance. *Circulation*. Mar 2 1999;99(8):1027-1033.
86. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N. Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension. *Hypertension*. Nov 2000;36(5):760-765.
87. Stergiopulos N, Meister JJ, Westerhof N. Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. *Am J Physiol*. Jun 1996;270(6 Pt 2):H2050-2059.
88. De Tombe PP, Jones S, Burkhoff D, Hunter WC, Kass DA. Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *Am J Physiol*. Jun 1993;264(6 Pt 2):H1817-1824.
89. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol*. Jun 1986;250(6 Pt 2):R1021-1027.
90. Elzinga G, Westerhof N. Matching between ventricle and arterial load. An evolutionary process. *Circ Res*. Jun 1991;68(6):1495-1500.
91. Segers P, Steendijk P, Stergiopulos N, Westerhof N. Predicting systolic and diastolic aortic blood pressure and stroke volume in the intact sheep. *J Biomech*. Jan 2001;34(1):41-50.
92. Latson TW, Hunter WC, Burkhoff D, Sagawa K. Time sequential prediction of ventricular-vascular interactions. *Am J Physiol*. Dec 1986;251(6 Pt 2):H1341-1353.
93. Razzolini R, Ramondo A, Isabella G, et al. Analytical expression of effective afterload in aortic and mitral regurgitation. *Jpn Heart J*. May 1999;40(3):295-309.
94. Haessler R, Madler C, Klasing S, Schwender D, Peter K. Propofol/fentanyl versus etomidate/fentanyl for the induction of anesthesia in patients with aortic insufficiency and coronary artery disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Apr 1992;6(2):173-180.
95. Lambermont B, Ghuysen A, Dogne JM, et al. Effects of BM-573, a novel thromboxane A2 inhibitor, on pulmonary hemodynamics in endotoxic shock. *Arch Physiol Biochem*. Jul 2003;111(3):224-231.
96. Lambermont B, Kolh P, Ghuysen A, et al. Effect of a novel thromboxane A2 inhibitor on right ventricular-arterial coupling in endotoxic shock. *Shock*. Jan 2004;21(1):45-51.
97. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A, et al. Effective arterial elastance as an index of pulmonary vascular load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Jun 2008;294(6):H2736-2742.
98. Brimioulle S, Wauthy P, Naeije R. Single-beat evaluation of right ventricular contractility. *Crit Care Med*. Apr 2005;33(4):917-918; author reply 918.