

INTRODUCTION GENERALE

"The detachment of larger or smaller fragments from the end of the softening thrombus which are carried along by the current of blood and driven into remote vessels, gives rise to the very frequent process on which I have bestowed the name of embolia.", telle est la définition princeps que donnait Virchow en 1859 de l'embolie pulmonaire (Virchow, 1859). Plus rarement, l'embolie est constitué de matériel non cruorique, de nature carcinomateuse, graisseuse, amniotique, gazeuse, septique ou encore parasitaire (Han et al., 2003). Ces circonstances pathologiques, très différentes de l'embolie fibrino-cruorique, ne seront pas envisagées dans le cadre du présent travail.

L'embolie cruorique, qui vient obstruer en tout ou en partie le réseau artériel pulmonaire, provient généralement d'une thrombose veineuse qui intéresse les veines profondes des membres inférieurs ou du petit bassin, plus rarement la veine cave inférieure ou les veines rénales (SEVITT & GALLAGHER, 1961; Morpurgo et al., 1998). Les thromboses des veines des membres supérieurs ou du système veineux intra-thoracique supérieur, quant à elles, sont moins souvent sources d'embolies veineuses (Joffe et al., 2004; Prandoni et al., 1997).

Bien que l'ampleur des symptômes associés à la thrombose veineuse profonde soit corrélée à l'importance de son extension, il est clair que la thrombose progresse le plus souvent de façon asymptomatique (Stein et al., 1991; Stein et al., 1995). L'embolie pulmonaire émerge alors comme le premier élément révélateur de la maladie thromboembolique et la principale complication de la thrombose veineuse profonde (Kucher et al., 2005). Ainsi, depuis Virchow, on admet que, tant au plan étiologique que physiopathologique, thrombose veineuse

profonde et embolie pulmonaire représentent deux manifestations cliniques d'une seule et même entité qu'est la maladie thromboembolique veineuse.

INCIDENCE ET GRAVITE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

L'incidence réelle des embolies pulmonaires demeure imprécise en raison de la grande diversité des symptômes présentés d'une part, et de la performance variable des méthodes d'investigation utilisées pour asseoir le diagnostic, d'autre part (Heit, 2006). Ces éléments concourent probablement à sous-estimer l'incidence réelle de cette affection (Oger, 2000;Lindblad et al., 1991;Silverstein et al., 1998). Bien qu'étonnamment saisonnière, essentiellement concentré au printemps et en automne (Stein et al., 2005;Meral et al., 2005), on estime le plus généralement que la fréquence annuelle moyenne est de l'ordre de 150 épisodes emboliques pour 100.000 habitants. Cette incidence n'a pas diminué au cours des trois dernière décennies, comme en témoigne les données d'études autopsiques (Stein & Henry, 1995;Lindblad et al., 1991). En l'absence de prophylaxie, les travaux de Kakkar et al., ont établi un taux de thromboses veineuses profondes post-opératoires dans près de 30% des cas (Kakkar et al., 1969). Parmi ces malades, environ un tiers présentaient une thrombolyse spontanée. La thrombose restait limitée au mollet chez un autre tiers, alors qu'elle s'étendait au niveau fémoro-poplitée chez les derniers, où 44% d'entre eux présentaient un accident embolique. D'autres études ont confirmés de tels chiffres. En l'absence de traitement, la thrombose veineuse périphérique s'étend à un niveau plus proximal dans 20 à 25% des cas et se complique alors d'une embolie pulmonaire dans un cas sur deux (Goldhaber & Tapson, 2004;Markel, 2005). Les travaux préliminaires de James Dalen réalisés dès 1975, ont jetés les bases de nos connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de l'embolie

pulmonaire (Dalen & Alpert, 1975). En effet, ils objectivèrent parmi les patients atteints d'embolie aiguë un taux de décès de 11% dans l'heure suivant l'apparition des premiers symptômes. Parmi les survivants, seuls 29% bénéficiaient du diagnostic approprié. La plupart des ces malades (92%) avait une évolution favorable sous l'effet du traitement approprié. Il apparaissait dès ainsi que la majorité des décès survenait chez des malades où le diagnostic demeurait méconnu. Si 30 ans se sont écoulés depuis lors, et si le taux de mortalité des patients traités a légèrement diminué (de 8% à moins de 5%), les études nécropsiques récentes ne permettent guère d'affirmer une meilleure acuité diagnostique (Dalen, 2002). En effet, 15% des patients qui décèdent de cause inconnue à l'hôpital présenteraient une embolie pulmonaire (Stein & Henry, 1995; Bergqvist & Lindblad, 1985), qui demeure la cause principale de mortalité non carcinologique des patients atteints d'un cancer (Baron et al., 1998). C'est aussi la première cause extra obstétricale du décès des parturientes (Thorogood et al., 1992).

En outre, une telle pathologie peut engendrer une certaine morbidité par l'apparition d'un cœur pulmonaire chronique, à mesure que s'installe une hypertension artérielle pulmonaire (Pengo et al., 2004). Par ailleurs, toute thrombose veineuse profonde incomplètement résolue peut générer, à distance de l'accident, un syndrome post-phlébitique qui finit par intéresser près de 90% des patients (Prandoni et al., 2005). Vue sous cet angle épidémiologique, la maladie thromboembolique pulmonaire présente pour le clinicien des enjeux évidents aux plans diagnostique et thérapeutique.

Ainsi, à côté des complications naturelles de la maladie dont l'apparition est souvent tardive, le risque de mortalité immédiate en l'absence de thérapeutique adaptée est estimé à environs 30%, plaçant l'embolie pulmonaire au deuxième

rang des étiologies des morts subites de l'adulte, après la maladie coronaire (Manfredini et al., 1996). De telles formes graves donnent lieu à l'installation d'un cœur pulmonaire aigu, responsable d'une défaillance circulatoire transitoire, telle la syncope, ou d'une insuffisance circulatoire durable : l'état de choc obstructif (Wood, 2002). Ce sombre pronostique est certainement favorisé par le terrain sur lequel se développe l'embolie pulmonaire et l'absence de diagnostic initial adéquat. Il est aussi la conséquence de l'imperfection de nos connaissances des mécanismes qui sont associés à la défaillance brutale du cœur droit.

LES INCERTITUDES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Diverses observations rapportent que certaines obstructions vasculaires pulmonaires massives par embolies ne semblent pas nécessairement générer d'instabilité hémodynamique immédiate (McIntyre & Sasahara, 1974; Sharma *et al.*, 1984; Miller *et al.*, 1998). Ce constat est à rapprocher de la situation du clampage chirurgical de l'une des artères pulmonaires, ou encore de celle de son obstruction par le gonflement d'une sonde à ballonnet, lesquelles ne conduisent habituellement pas à l'apparition d'un choc obstructif (Sharma *et al.*, 1984; Boldt *et al.*, 1996). Au contraire, d'autres observations cliniques font état de défaillance cardiaque droite en réponse à des emboles qui semblent d'importance plus modérées (Alpert et al., 1978). Il est dès lors malaisé de concilier sévérité du degré d'obstruction et importance de la charge hydraulique opposée à l'éjection ventriculaire droite, relation pourtant suggérée par de nombreuses études (Dalen & Dexter, 1969; Miller & Sutton, 1970; McIntyre & Sasahara, 1971). Dans une perspective de cohérence pathologique, certains auteurs se sont accordés pour admettre l'intervention de médiateurs vaso-actifs sur le circuit pulmonaire et rendre ainsi légitime l'absence de corrélation stricte entre

degré d'obstruction mécanique et niveau d'opposition au débit pulmonaire (Smulders, 2000). Le thromboxane A₂ figure parmi les plus déterminants de ces agents, propres au relèvement de la résistance vasculaire pulmonaire (Klotz et al., 1984; Oates et al., 1988; Reeves et al., 1983; Smulders, 2000; Utsonomiya et al., 1982). Ce concept peut ainsi rendre compte de répercussions circulatoires imprévisibles puisque l'obstruction résulte de deux phénomènes associés et d'importance respective variable : l'obstacle mécanique d'une part et l'accroissement du tonus vasculaire loco-régional d'autre part.

Dès lors, si la problématique de l'instabilité circulatoire liée à l'embolie pulmonaire se confond simplement à celle d'une résistance vasculaire qui ne peut être surmontée par le ventricule droit, alors l'aspect correspondant de sa physiopathologie ne mériterait pas d'études complémentaires. Une telle position nous paraît cependant simpliste car elle assimile la charge hydraulique vasculaire pulmonaire aux seules caractéristiques d'une résistance ohmique, dont l'accroissement serait linéaire et résulterait de l'amputation correspondante du circuit pulmonaire. Suivant un tel concept, une même résistance appliquée à un point quelconque du circuit pulmonaire, tant en position proximale que distale, devrait nécessairement déterminer des répercussions circulatoires équivalentes. De manière intuitive, on peut pourtant émettre des réserves quant à de telle prévisions. En effet, il est établi que la circulation pulmonaire n'offre, dans les conditions physiologiques, qu'une faible résistance à l'écoulement mais une compliance d'importance remarquable, combinaison de caractéristiques physiques qui autorisent le ventricule droit à fonctionner comme un relaxateur de volume à faible pression d'éjection (Lee, 1992). Il est dès lors légitime de considérer que le site de l'obstruction doit, pour une valeur donnée de résistance, déterminer des effets différents sur la capacité qu'offre le circuit pulmonaire à

absorber le volume d'éjection systolique. En particulier, un site d'obstruction distale ne devrait pas amputer les propriétés capacitives du circuit vasculaire pulmonaire, au contraire d'une obstruction proximale. La littérature actuellement disponible, ne permet pas de répondre à la question des effets des sites spécifiques de l'obstruction embolique sur la résistance et la compliance résiduelle du réseau vasculaire pulmonaire ainsi que de leurs conséquences précises sur les capacités correspondantes d'éjection du ventricule droit. Il en est de même des adaptations qu'offrent le ventricule droit à convertir ses propriétés de pompe volumétrique en celles de pompe à pression, telle que l'exigerait une charge vasculaire pulmonaire accrue brutalement. En particulier, aucune réponse ne peut être formulée face à la mise en jeu des mécanismes adaptatifs ventriculaires droits en termes de régulation hétérométrique de Frank-Starling, homéométrique par sollicitation de la réserve contractile, soit encore par combinaison des deux. De plus, les impératifs que dictent les aspects énergétiques sur les modalités opératoires actuelles de cette cavité ventriculaire demeurent méconnus. Au plan structurel, il est admis que la finesse de la paroi ventriculaire semble interdire toute forme d'adaptation rapide à une élévation critique de la résistance à l'écoulement sanguin au sein de la circulation pulmonaire (Elliott, 1992; Lee, 1992; McIntyre & Sasahara, 1974; Wood, 2002). Pour en rendre compte, certains auteurs évoquent la participation d'une insuffisance coronaire droite relative, responsable d'une ischémie ventriculaire (Vlahakes et al., 1981). D'autres, font état de l'intervention d'un phénomène d'interférence bi-ventriculaire, à l'origine d'une compression intra-péricardique du ventricule gauche par le ventricule droit dilaté, propre à expliquer la défaillance circulatoire globale (Dalen, 2002; Wood, 2002). De telles propositions sont, selon nous, une description des conséquences de l'insuffisance

cardiaque droite plutôt qu'une hypothèse étio-pathogénique. Ainsi interrogée sur les anomalies qui touchent le système cœur droit-circuit pulmonaire, la physiopathologie de l'état de choc associée à l'embolie pulmonaire aiguë apparaît plus imprécise, voire incertaine.

Il nous apparaît dès lors indispensable d'approcher l'étude des répercussions circulatoires de l'embolie pulmonaire au moyen d'une méthode capable de dissocier les effets cardiaques des conditions de la charge vasculaire appliquée au ventricule droit.

La notion de couplage ventriculo-artériel pulmonaire nous a paru à même d'apporter la précision physiopathologique des circonstances de la faillite ventriculaire droite. A notre connaissance, la littérature fait largement défaut dans le domaine des interactions entre le circuit vasculaire pulmonaire et la pompe cardiaque droite.

BUT ET PLAN DU TRAVAIL

L'étude de la physiopathologie de l'embolie pulmonaire grave est limitée chez l'homme par des raisons méthodologiques. Les patients atteints d'embolie pulmonaire constituent une population disparate notamment en raison de la grande variabilité de l'état de gravité qu'ils peuvent présenter au moment de leur prise en charge par le service d'urgence. En outre, le tableau hémodynamique observé n'est généralement pas représentatif des seules anomalies tributaires du choc ou de l'entière de celles-ci, en raison des interférences créées par les thérapeutiques instaurées antérieurement à l'admission et du délai d'évolution spontanée de l'affection.

Enfin, la phase initiale d'installation de cette forme de choc obstructif échappe le plus souvent à une investigation complète car sa durée est très brève,

nécessairement inférieure au délai d'hospitalisation. Il apparaît dès lors que seul le modèle animal expérimental offre les conditions d'une analyse précise des perturbations hémodynamiques tant initiales que celles qui apparaissent au cours de l'évolution spontanée vers le choc obstructif. Un tel modèle permet, en outre, la mise en oeuvre d'un ensemble de techniques destinées à fournir l'inventaire le plus complet des variables utiles à semblable étude. Ainsi, notre travail est-il globalement structuré en deux phases successives.

La première concerne l'étude des perturbations hémodynamiques rencontrées en clinique humaine à la période d'état de l'embolie pulmonaire. Elle comporte elle-même deux étapes. La première consiste en l'analyse statistique discriminante des paramètres recueillis en fonction du degré de gravité des patients admis afin de dégager leur appartenance à des groupes hémodynamiques précis. La seconde étape confronte nos profils hémodynamiques ainsi précisés à ceux déjà rapportés par d'autres études, dans le but de définir les paramètres qui peuvent rendre compte, au mieux, de la gravité et du pronostic immédiat des patients.

Dans la seconde phase de notre travail, consacrée à l'expérimentation, nous avons poursuivi un double objectif. Le concept de modèle animal de l'embolie pulmonaire est d'abord analysé. Nous précisons ainsi les modalités par lesquelles il est possible d'induire chez l'animal une situation contrôlée qui puisse reproduire fidèlement la configuration du choc obstructif clinique par embolie pulmonaire. Dans ce but, il confronte les données hémodynamiques fournies par l'induction d'une embolie pulmonaire chez le porc à celles que nous avons recueillies chez les patients observés au cours de la phase initiale de leur affection embolique pulmonaire. Ensuite, il cherche à préciser certains des mécanismes responsables des perturbations hémodynamiques observées au cours de l'état de choc obstructif, ainsi que le rôle joué par certains agents auto-

pharmacologiques.

Enfin, dans un essai de synthèse, à la lumière des faits expérimentaux qui viendront d'être développés, la discussion générale recréera l'ensemble des anomalies physiopathologiques qui précèdent la faillite circulatoire de l'embolie pulmonaire, telle que sa description échappe encore à l'observation clinique. A partir de cette synthèse, quelques perspectives de recherches pourront être avancées, tant est important encore le nombre d'incertitudes qui entourent cette redoutable phase de transition du choc obstructif pulmonaire vers le point de défaillance irréversible.

CHAPITRE 1

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INDICES CIRCULATOIRES QUI
DEFINISSENT LA GRAVITE CLINIQUE DES PERTURBATIONS
HEMODYNAMIQUES LIEES A L'EMBOLIE PULMONAIRE**

A.GHUYSEN, B.GHAYE, V.WILLEMS, B.LAMBERMONT, P.GERARD,
R.F.DONDELINGER and V.D'ORIO.
*Computed tomographic pulmonary angiography and prognosis significance in
patients with acute pulmonary embolism.*
Thorax, 2005, 60 (11); 956-961.

B.GHAYE, **A.GHUYSEN**, V.WILLEMS, B.LAMBERMONT, P.GERARD, V.D'ORIO,
R.F.DONDELINGER.
*CT pulmonary artery clot load scores and CT cardiovascular parameters as
predictor of death in patients admitted for pulmonary embolism in intensive care
unit.*
Radiology, 2005, in press.

B.GHAYE, **A.GHUYSEN**, P-J.BRUYERE, V.D'ORIO, R.F.DONDELINGER.
*Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in
patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to
know.*
Radiographics, 2006, 26, 23-40.

1.1. INTRODUCTION

Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, l'embolie pulmonaire aiguë est une affection relativement fréquente dont la mortalité naturelle peut avoisiner 30 % (Alpert et al., 1976; Carson et al., 1992). Dans certains cas, les plus rares, l'importance et la brutalité de l'obstacle circulatoire pulmonaire sont tels, que l'état de choc est immédiat et le décès survient parfois même avant toute intervention médicale (Dalen & Alpert, 1975). C'est par cette forme hémodynamique gravissime que l'embolie pulmonaire représente la seconde cause de mort subite de l'adulte (Manfredini *et al.*, 1996). Dans les autres formes, l'embolie pulmonaire grave s'exprime par une détérioration progressive de l'état circulatoire et l'état de choc obstructif apparaît au terme de plusieurs heures d'évolution (Wood, 2002). Pareille insuffisance circulatoire, rattachée à la notion de cœur pulmonaire aigu, est interprétée au plan physiopathologique comme l'incapacité du ventricule droit à surmonter l'importance de la postcharge que lui impose la circulation pulmonaire (Elliott, 1992). Les mécanismes fondamentaux qui sont impliqués pour rendre compte de cette insuffisance ventriculaire droite progressive demeurent cependant imprécis. Notre expérience clinique nous a effectivement conduit à observer qu'une embolie pulmonaire, évaluée par un même degré d'obstruction vasculaire pulmonaire, conduisait tantôt à un état de choc, tantôt à un collapsus transitoire avec syncope, et parfois à une dyspnée dont la tolérance hémodynamique pouvait demeurer remarquable. Par cet aspect, la stricte linéarité entre degré d'obstruction vasculaire pulmonaire, postcharge droite accrue et naissance du choc obstructif, telle que tracée par certains auteurs, peut paraître largement simpliste (Smulders, 2000). La littérature médicale est relativement muette quant aux

raisons de telles expressions circulatoires diverses d'une embolie pulmonaire donnée.

1.1.1. Objectifs de l'étude

Dans cette première phase de notre travail, avons-nous voulu structurer nos observations cliniques de manière à les soumettre à une analyse statistique capable de dégager une réponse aux 4 questions fondamentales suivantes :

- Existe-t-il une corrélation entre la gravité du tableau clinique de l'embolie pulmonaire et le degré d'obstruction circulatoire pulmonaire ?
- Observe-t-on une corrélation entre pression pulmonaire et mortalité immédiate de l'embolie pulmonaire ?
- Peut-on utiliser des indices volumiques ventriculaires droits pour apprécier la gravité de l'embolie pulmonaire ?
- Quelle est la valeur prédictive en terme de mortalité immédiate offerte par les indices de fonction ventriculaire droite ?

1.2. MATERIEL ET METHODES

1.2.1. Population étudiée

Nous avons tout d'abord identifié les patients admis successivement au service d'urgence entre janvier 1995 et décembre 2001, et pour lesquels un diagnostic d'embolie pulmonaire avait été retenu. L'objectif de cette étude rétrospective étant l'investigation des facteurs pronostiques, l'inclusion finale a été basée sur la sélection de malades présentant les symptômes évocateurs d'une atteinte sévère, à savoir : une dyspnée ou une hypoxémie sévères (PaO_2 inférieure à 70 mmHg à l'air ambiant), une syncope ou un état de choc circulatoire.

L'étude rétrospective de leur dossier visait à en extraire les informations suivantes :

- Signes cliniques à l'admission dont la dyspnée, une douleur thoracique, la présence d'hémoptysies, la cyanose, un phénomène syncopal et l'existence d'un choc clinique, permettant un regroupement des patients.
- L'existence d'une cardiopathie ou d'une atteinte pulmonaire préalables.
- L'évolution du patient en terme de mortalité hospitalière.
- La quantification du processus embolique pulmonaire par imagerie médicale.
- Le niveau de pression artérielle systémique (PA_s) et la fréquence cardiaque (FC) présents à la première prise en charge.
- Le traitement symptomatique et causal mis en œuvre.

Dans un souci d'homogénéité quant à l'uniformité de l'exploration conduite, seuls les patients ayant bénéficié à l'admission d'un angioscanner spiralé ont été retenus. Ainsi, six patient furent exclu car une stratégie diagnostique différente avait été utilisée (scintigraphie V/Q, n = 2, angiographie pulmonaire, n = 2, tableau échocardiographique de cœur pulmonaire aigu et signes cliniques suggestifs, n = 2). Par ailleurs, les études par CTPA étaient indisponibles au moment de l'étude chez deux autres patients. Ainsi, le groupe final incluait 82 patients répartis en 42 femmes et 40 hommes, d'un âge moyen de 61 ans (écart entre 22 et 84 ans).

1.2.2. Classification des patients en groupes cliniques

La sévérité de l'atteinte clinique, fonction des symptômes présentés à l'admission, a été utilisée pour classer les malades en 3 groupes selon les propositions de

Stein et Henry (Stein & Henry, 1997a). Le groupe IP comptait 21 patients suspect d'infarctus pulmonaire en raison de douleurs thoraciques d'allure pleurale associées ou non à la présence d'expectorations hémoptioïques. Le groupe dyspnée prédominante (DP) totalisait 29 patients dont le motif d'admission était la difficulté respiratoire sévère. Enfin, 32 patients composaient le groupe insuffisance circulatoire (IC) et présentaient des symptômes allant de la perte de connaissance brève à la présence d'un état de choc avec hypotension systolique (définie comme une PA systolique inférieure à 100 mmHg).

1.2.3. Protocole thérapeutique

Tous les patients ont été traités par l'équipe médicale permanente des urgences selon les protocoles thérapeutiques standardisés (British Thoracic Society Standards of Care Committee, 1997; Task Force on Pulmonary Embolism, 2000). Brièvement, tous recevaient des suppléments d'oxygène par masque facial et une perfusion de cristalloïdes au titre d'expansion volémique adaptée à leur état circulatoire. Les patients en état de choc, et dont l'insuffisance circulatoire persistait en dépit d'une expansion volémique étaient soumis à l'administration de catécholamines comme traitement symptomatique avant l'instauration d'un traitement causal. L'approche thérapeutique étiologique comprenait soit la perfusion isolée d'un anticoagulant direct (héparine) seul chez 55 malades (67%), soit son association à l'injection d'alteplase (Actilyse, Boehringer Ingelheim Pharma, Allemagne) chez 21 malades (26%). Le choix de cette dernière modalité était basé sur la présence d'une embolie pulmonaire massive exprimée par un degré d'obstruction artérielle pulmonaire supérieur à 50 % et la présence d'une instabilité hémodynamique ou d'un cœur pulmonaire aigu échocardiographique. Six patients (7%) ont été confiés au service de chirurgie

thoracique dont un en raison d'un état de choc avec contre-indication absolue au traitement fibrinolytique, et les 5 autres pour l'existence d'un thrombus intracavitaire droit de type A.

1.2.4. Echographie cardiaque trans-thoracique

Une échocardiographie était disponible dès l'admission chez 20 patients du groupe IP, 26 du groupe DP et 30 du groupe IC. La pression systolique du ventricule droite, et par extension celle de l'arbre artériel pulmonaire (PAP_s), grâce à la mesure de la vélocité maximale du flux de régurgitation de la valvule tricuspide évaluée par le doppler continu et l'équation de continuité de Bernoulli (Berger et al., 1985). Cette équation fournissant la valeur de gradient maximal ventriculo-atrial, la pression systolique était assimilée au gradient augmenté de la pression auriculaire droite, soit 5 ou 10 mmHg selon que la veine cave inférieure se collabait ou non à l'inspiration (Kircher et al., 1990).

1.2.5. Acquisition des images par angioscanner spiralé

L'investigation par CT-scan était obtenue dans les deux heures qui suivaient la prise en charge des patients au service des urgences. Les images étaient obtenues à partir du même appareillage (PQ 5000, Philips, Pays Bas) durant une apnée en inspiration lorsqu'elle était possible, ou durant une ventilation calme chez ceux où l'état de détresse interdisait toute interruption de mouvement respiratoire. L'injection de produit de contraste (140 ml d'une solution à 30 %, Xenetic, Guerbet, Aulnais-sous Bois, France), initiée 20 secondes avant l'acquisition des images, était conduite par une veine périphérique à la vitesse de 3 ml/sec. L'acquisition était obtenue dans le sens pelvi-thoracique, débutant 2 cm sous le niveau du diaphragme pour s'arrêter au dessus de l'arc aortique, pour

permettre une visualisation des cavités cardiaques et celle des artères pulmonaires jusqu'au niveau sous-segmentaire. Au plan technique, les coupes étaient obtenues avec une collimation de 5 mm pour 11 patients, 3 mm pour 14 et 2mm pour les 57 patients les plus récemment explorés.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire était retenu lorsque la lumière des vaisseaux était occupée par du matériel thrombotique. Les signes tomодensitométriques de surcharge ventriculaire droite étaient considérés comme présent lorsque l'inspection visuelle montrait une dilatation ventriculaire droite, un élargissement de la veine cave supérieure et de la veine azygos ou encore la présence d'un reflux de contraste dans la veine cave inférieure.

1.2.6. Analyse des images issues de l'angioscanner spiralé

Dans l'optique de notre étude, les images ont été systématiquement revues a titre rétrospectif à partir de leur sauvegarde sur une station indépendante, dans un ordre aléatoire, par une équipe de deux seniors du service d'imagerie médicale, en toute méconnaissance des données cliniques immédiates et évolutives correspondantes. L'analyse était conduite pour la quantification du degré d'obstruction et par le calcul d'indices capables de rendre compte de l'état de surcharge ventriculaire droit. Le degré d'obstruction de la circulation artérielle pulmonaire était établi selon la méthode proposée par Qanadli (Qanadli et al., 2001). Pour l'essentiel, le circuit vasculaire pulmonaire était assimilé à un réseau comportant 10 branches segmentaires pour chaque champs pulmonaire. La présence d'un caillot obstructif était notée 2, alors qu'une obstruction endoluminale partielle recevait une note de 1. Le score obstructif résultait du produit $N * D$, où N représente le nombre de vaisseaux atteints et D l'importance de leur obstruction. Le score théorique d'obstruction maximal atteint donc 40. Le

score actuel était exprimée en % de la valeur théorique maximale. La surcharge ventriculaire droite était estimée par la mesure des 4 paramètres suivants : le rapport des diamètres ventriculaires droit et gauche (VD/VG), le diamètre de la veine cave supérieure, le diamètre de la veine azygos et l'existence d'une régurgitation du produit de contraste dans la veine cave inférieure. Le rapport VD/VG était obtenu en coupe axiale longitudinale, par le quotient entre la distance maximale qui sépare la paroi libre du ventricule droit au septum inter-ventriculaire et celle qui va du même septum à la paroi latérale du ventricule gauche. La figure 1-1 illustre un exemple des mesures effectuées.

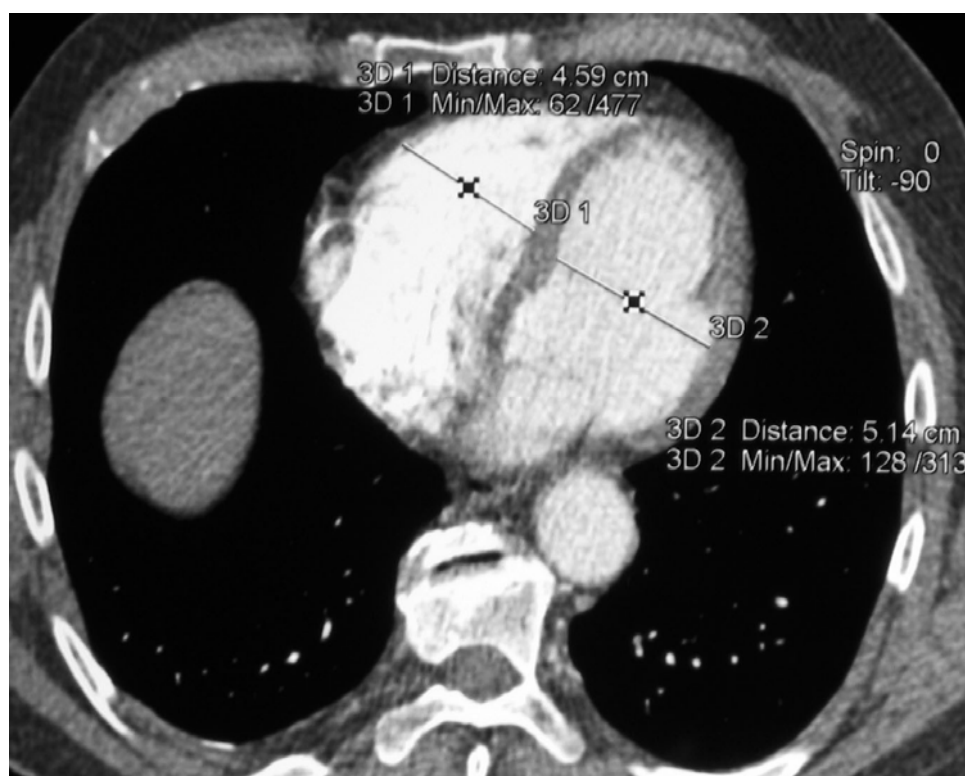


Figure 1.1. *Mesure des dimensions ventriculaires sur coupe axiale chez un patient atteint d'embolie pulmonaire aiguë. Les diamètres ventriculaires gauche et droit maximaux sont mesurés en diastole entre le septum inter-ventriculaire et la paroi libre.*

Le diamètre de la veine cave supérieure était mesuré à hauteur de la veine azygos. Le reflux du produit de contraste dans la veine cave inférieure était noté 1 ou 0, selon qu'il existait ou non, respectivement.

1.2.7. Analyse statistique

Les résultats ont été exprimés en moyenne $\pm$ erreur standard de la moyenne ou le range quand cela était approprié. Le traitement statistique de nos données a été mené via le logiciel Statistica (Statsoft Inc, OK, USA).

La cohérence dans l'analyse des images angiographiques par les deux lecteurs a été testée par la méthode suggérée par Bland et Altman (Bland & Altman, 1986).

En raison de la nature ordinale des variables, nous avons utilisé le test de corrélation selon Spearman entre les résultats fournis par les deux radiologues et entre la différence des deux évaluations et leurs moyennes arithmétiques.

La corrélation entre les variables hémodynamiques (FC, PA_s , PAP_s) et les variables CT (indice obstructif, rapport VD/VG, diamètres des veines cave supérieure et azygos, reflux de produit de contraste dans la veine cave inférieure) avec la sévérité clinique et la mortalité hospitalière était évaluée par la détermination du coefficient de corrélation tau-B de Kendall (τ_b). Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer la distribution des variables continues dans les différents groupes ; le test d'homogénéité χ -carré était employé pour les variables nominales.

Les variables discriminantes ont été soumises à une analyse par courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) pour la prédiction de la mortalité et les aires sous la courbe (AUC) ont été calculée puis leur signification testée ($H_0 : AUC > \frac{1}{2}$). Pour les variables prédictives les plus puissantes, les seuils associées aux couples de sensibilités et spécificités égales ont été calculés (Hanley, 1989).

Finalement, les variables prédictives assorties d'une relation significative avec la mortalité ont été soumises à une analyse univariée par régression logistique, visant à définir, pour chaque variable, les valeurs seuils associées à des taux de

mortalités croissants de 5%, 10%, 30%, 40% et 50%. De plus, nous avons réalisé une analyse par régression logistique multiple descendante utilisant les indices prédictifs cliniques et radiologiques, autorisant la sélection progressive des paramètres définissant le modèle de prédiction de mortalité le plus pertinent. Pour l'ensemble des analyses, nous avons estimé un seuil statistique de signification pour toute valeur de $p < 0.05$.

1.3. RESULTATS

1.3.1. Classification clinique et mortalité hospitalière

Les caractéristiques de notre population ainsi que les symptômes présents à l'admission sont présentés au tableau 1.1.

Tableau 1.1. *Caractéristiques cliniques et symptômes à l'admission.*

	Infarctus Pulmonaire (IP) (n = 21)	Dyspnée Prédominante (DP) (n = 29)	Insuffisance Circulatoire (IC) (n = 32)	Total (n = 82)
Age (années)	54 ± 4*	65 ± 2*	63 ± 2*	61 ± 2*
Hommes/Femmes	12/9	13/16	15/17	40/42
Antécédents cardio-pulmonaires	6 (28.5%)	10 (34.4%)	10 (31.2%)	26 (31.7%)
Dyspnée	18 (85.7%)	29 (100%)	30 (93.7%)	77 (93.9%)
Cyanose	1 (4.8%)	8 (27.5%)	3 (9.4%)	12 (14.6%)
Douleur thoracique	21 (100%)	0 (0%)	17 (53.1%)	38 (46.3%)
Hémoptysies	3 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3.6%)
Lipothymie	0 (0%)	0 (0%)	15 (46.9%)	15 (18.3%)
Syncope	0 (0%)	0 (0%)	6 (18.7%)	6 (7.3%)
Etat de choc	0 (0%)	0 (0%)	11 (34.4%)	11 (13.4%)

*Moyenne ± erreur standard.

Les signes cliniques initiaux ont permis de classer ces patients en 3 groupes différents. Nous n'observons pas de différence significative parmi les groupes concernant l'âge moyen ($p = 0.052$), la répartition selon le sexe ($p = 0.77$) et l'existence de co-morbidités éventuelles ($p = 0.42$). On peut observer que le

symptôme commun à l'ensemble des patients est la dyspnée, puisque celle-ci est présente dans près de 94% des cas.

70 patients (85.4%) ont survécus à l'épisode embolique et purent quitter l'hôpital, alors que 12 (14.6%) devaient décéder. L'intervalle moyen avant le décès était de 5.1 jours (écart : 1-14 jours). La durée moyenne d'hospitalisation était de 14.6 jours (écart : 1-68 jours), avec une durée moyenne de 5.1 jours aux soins intensifs (écart : 1-48 jours). La classification des patients en groupes de sévérités en fonction des symptômes à la présentation était significativement corrélée à la mortalité ($p < 0.001$). En effet, il y avait 8 (25%) décès dans le groupe IC, 4 (13.8%) dans le groupe DP et aucun dans le groupe IP. L'embolie pulmonaire était la cause principale du décès chez 9 patients (75%), et y contribuait chez 3 malades (25%), où elle s'associait à un sepsis sévère ($n = 1$), une encéphalopathie post-anoxique ($n = 1$) et une hémorragie sévère ($n = 1$). En ce qui concerne les aspects thérapeutiques, on notait une corrélation entre le recours à une thérapeutique agressive (chirurgie ou fibrinolyse) et la classification clinique par groupes de sévérités ($p = 0.046$). Il n'y avait aucune corrélation entre les modalités thérapeutiques et la mortalité hospitalière, à l'exception de la chirurgie d'embolectomie, associée à un pronostic péjoratif ($p = 0.001$).

1.3.2. Variables circulatoires

La FC et les PAP_s étaient corrélées à la classification en groupes de sévérité clinique ($p < 0.05$ et $p < 0.001$, respectivement), atteignant 105 ± 3 battements par minute et 52 ± 3 mmHg dans le groupe IC, 98 ± 3 battements par minute et 48 ± 3 mmHg dans le groupe DP, et 97 ± 5 battements par minute et 38 ± 3 mmHg dans le groupe IP.

Le degré d'hypotension artérielle systémique était également corrélé à la sévérité ($p < 0.001$), puisqu'il évoluait de 135 ± 4 mmHg dans le groupe IP, à 125 ± 4 mmHg dans le groupe DP et 117 ± 4 mmHg dans le groupe CF.

1.3.3. Indices radiologiques fonctionnels

Les enregistrements d'imagerie médicale étaient d'excellente qualité, ce qui a permis une analyse précise des indices d'obstruction et de surcharge droite chez tous les patients, à l'exception de l'étude du reflux de produit de contraste qui n'était techniquement réalisable que chez 50 patients. Le coefficient de corrélation entre les résultats issus des lectures par les deux radiologues étaient hautement significatifs (Spearman r entre 0.65 et 0.97, selon les indices étudiés, $p < 0.001$). De plus, nous n'avons trouvé aucune dépendance entre la différence de ces deux évaluations et le niveau de la variable considérée ($0.04 < r < 0.19$, $p < 0.001$). Les valeurs moyennes des indices de fonction selon les groupes de patients sont repris au tableau 1.2.

Tableau 1.2. Données tomodensitométriques.

	Infarctus Pulmonaire (IP) (n = 21)	Dyspnée Prédominante (DP) (n = 29)	Insuffisance circulatoire (IC) (n = 32)	Total (n = 82)
Indice d'obstruction pulmonaire (%)	35.6 ± 4.1	42.2 ± 3.6	57 ± 2	46.2 ± 2
Rapport VD/VG	0.98 ± 0.06	1.29 ± 0.08	1.57 ± 0.08	1.32 ± 0.05
Diamètre veine cave supérieure (mm)	18.1 ± 1	19.4 ± 0.08	21.1 ± 0.9	19.7 ± 0.5
Diamètre veine azygos (mm)	9 ± 0.45	9.8 ± 0.6	11.1 ± 0.6	10.1 ± 0.3
Régurgitation veine cave inférieure	1/13 (7.7%)	2/19 (10.5%)	10/18 (55.5%)	13/50 (26%)

Les données sont présentées en moyennes $\pm$ erreur standard, à l'exception de la présence d'une régurgitation de contraste dans la veine cave inférieure, qui est exprimée par le rapport entre le nombre de cas positifs et le nombre de malades chez lesquels l'analyse était accessible.

1.3.4. Corrélation entre les données hémodynamiques et les variables radiologiques avec la sévérité clinique et la mortalité hospitalière

Analyse univariée

En mode univarié, l'analyse statistique objectivait une corrélation significative entre les paramètres hémodynamiques et les diverses variables radiologiques avec les groupes cliniques de nos patients comme le montre le tableau 1.3.

Tableau 1.3. *Corrélation entre les variables hémodynamiques et tomodensitométriques avec la classification en groupes de sévérité clinique et la mortalité hospitalière.*

	Sévérité		Mortalité	
	τ_b^*	p	τ_b^*	p
Indice d'obstruction pulmonaire	0.38	< 0.001	0.11	0.145
Rapport VD/VG	0.46	< 0.001	0.24	0.002
Diamètre veine cave supérieure	0.21	0.007	0.26	< 0.001
Diamètre veine azygos	0.27	< 0.001	0.27	< 0.001
Régurgitation veine cave inférieure	0.43	< 0.001	0.23	0.001
Pression artérielle systolique systémique	-0.27	< 0.001	-0.26	< 0.001
Fréquence cardiaque	0.16	0.027	0.15	0.032
Pression artérielle systolique pulmonaire	0.27	< 0.001	-0.015	0.84

* Coefficient de corrélation tau-B de Kendall (τ_b)

Lorsque les patients étaient répartis en classe « survie » ou « décès », on constatait qu'ils différaient significativement au plan hémodynamique par une relative hypotension systémique ($p < 0.001$) et l'accélération de la fréquence cardiaque ($p = 0.032$). Il en était de même des indices témoignant d'une surcharge ventriculaire droite, dont l'accroissement du rapport VD/VG ($p =$

0.002, du diamètre des veines cave supérieure ($p < 0.001$) et azygos ($p < 0.001$), et de la présence d'un reflux de contraste dans le veine cave inférieure ($p = 0.001$). Par contre, la valeur de la PAP_s était accrue dans les deux classes de manière équivalente ($p = 0.84$), ce qui ôtait à ce paramètre tout pouvoir discriminant d'ordre prédictif immédiat. De même, l'indice d'obstruction artérielle pulmonaire n'était pas significativement plus élevé au sein de la classe « décès » ($p = 0.145$).

Le tableau 1.4 reproduit les valeurs moyennes des paramètres hémodynamiques les plus sensibles et ceux des indices fonctionnels radiologiques, alors que les patients sont répartis en classe « survie » ou « décès ».

Tableau 1.4. Variables hémodynamiques et radiologiques parmi les patients survivants et décédés.

	Survivants n = 70	Décédés n = 12
Indice d'obstruction pulmonaire (%)	44.8 ± 2.2	56.4 ± 3.5
Rapport VD/VG	1.27 ± 0.04	1.77 ± 0.19
Diamètre veine cave supérieure (mm)	18.9 ± 0.49	23.2 ± 1.32
Diamètre veine azygos (mm)	9.3 ± 0.25	13.1 ± 1.52
Régurgitation veine cave inférieure	8 / 41 (19.5%)	5 / 9 (55.5%)
Pression artérielle systémique systolique (mmHg)	126 ± 3	106 ± 7
Fréquence cardiaque (batt/min)	99 ± 2	108 ± 4
Pression artérielle pulmonaire systolique (mmHg)	47.1 ± 1.9	46.9 ± 5.3

Les données sont présentées en moyennes ± erreur standard, à l'exception de la présence d'une régurgitation de contraste dans le veine cave inférieure, qui est exprimée par le rapport entre le nombre de cas positifs et le nombre de malades chez lesquels l'analyse était accessible.

Les courbes ROC les plus significatives sont reprises à la figure 1.2. L'aire sous la courbe atteint 0.74 pour la PA_s ($p = 0.005$), 0.64 pour la FC ($p = 0.09$), 0.66 pour l'indice d'obstruction vasculaire pulmonaire ($p = 0.09$), 0.74 pour le rapport VD/VG ($p < 0.01$), 0.76 pour le diamètre de la veine cave supérieure ($p < 0.005$) et 0.77 pour le diamètre de la veine azygos ($p < 0.005$). La sensibilité et la spécificité de prédiction de mortalité étaient équivalentes et atteignaient 66% pour une valeur seuil de 1.46 du rapport VD/VG. Pour le diamètre de la veine azygos, une valeur seuil de 10.4 mm est associé à une sensibilité et une spécificité équivalentes atteignant 70 %. Enfin, en tant que facteur prédictif de mortalité, le diamètre de veine cave supérieur au seuil de 20.9 mm s'accompagne d'une spécificité et sensibilité équivalentes de 69%.

De façon analogue, une PA_s de 117 mmHg montrait une sensibilité et une spécificité de 66% pour la prédiction de mortalité hospitalière.

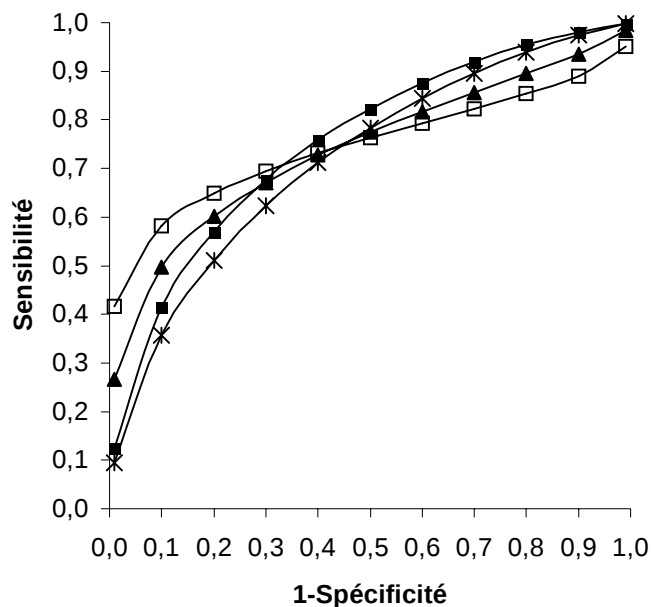


Figure 1.2. Courbes ROC pour la prédiction de la mortalité hospitalière selon l'estimation du rapport VD/VG (triangles pleins), du diamètre de la veine azygos (carrés vides), du diamètre de la veine cave supérieure (carrés pleins) et de la pression artérielle systolique (étoiles).

Le tableau 1.5 illustre les valeurs critiques correspondantes de ces variables discriminantes pour la stratification d'un risque de mortalité fixé à 5, 10,20,30, 40 et 50 %.

Tableau1.5. *Valeurs seuils quantitatives associées au risque de décès (régression logistique).*

	Risque de décès					
	5%	10%	20%	30%	40%	50%
Rapport VD/VG	1	1.3	1.7	1.9	2.1	2.3
Diamètre veine cave supérieure (mm)	15.9	19.2	22.8	25.2	27.1	28.9
Diamètre veine azygos (mm)	7.5	9.5	11.6	13.1	14.2	15.3
Fréquence cardiaque (batts/min)	64	90	118	137	152	166
Pression artérielle systolique systémique (mmHg)	146	127	106	92	81	71

Analyse multivariée

La valeur relative des variables cliniques et radiologiques dans la prédiction de la mortalité hospitalière n'était pas équivalente. En effet, parmi les variables cliniques, l'analyse par régression logistique multivariée identifiait la PAs comme l'indice de prédiction le plus puissant, avec un odds ratio de 0.96 ($p = 0.015$). Sur la base de cette seule données clinique, on obtenait une classification correcte de 84 % des malades ($p = 0.004$). La performance de ce modèle de prédiction simple était significativement amélioré lorsque deux variables radiologiques, le rapport VD/VG et le diamètre de la veine azygos lui étaient associées ($p = 0.0025$).

A l'inverse, lorsque la régression était opérée sur la base des variables radiologiques seules, le modèle retenait les paramètres suivant : rapport VD/VG et diamètre de la veine azygos, avec des odds ratio d 8.64 ($p < 0.015$) et 1.4 ($p < 0.025$), respectivement. Ce modèle, qui permettait une classification correcte de 89% des malades ($p < 0.0001$), n'était pas significativement amélioré lorsque les variables cliniques étaient incorporées dans la matrice statistique ($p = 0.16$).

1. 4. DISCUSSION

A l'origine de ce travail, nous nous sommes posés quatre questions fondamentales :

Existe-t-il une corrélation entre la gravité du tableau clinique de l'embolie pulmonaire et le degré d'obstruction circulatoire pulmonaire ?

Observe-t-on une corrélation entre pression pulmonaire et mortalité immédiate de l'embolie pulmonaire ?

Peut-on utiliser des indices volumiques ventriculaires droits pour apprécier la gravité de l'embolie pulmonaire ?

Quelle est la valeur prédictive en terme de mortalité immédiate offerte par les indices de fonction ventriculaire droite ?

Concernant la première question, notre réponse est affirmative et conforme à la littérature médicale. Parmi les travaux les plus ciblés, citons ceux de Bankier (Bankier et al., 1997) et de Collomb (Collomb et al., 2003). Les premiers auteurs ont mené une étude rétrospective portant sur 221 patients. L'état de gravité était basé sur l'utilisation de 3 variables : la saturation artérielle en oxygène inférieure à 88%, la tachycardie supérieure à 120/min, et la dilatation ventriculaire droite détectée à l'échographie trans-thoracique. Leurs résultats démontrent que l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire, telle que calculée par un score de Miller supérieur à 10, est significativement corrélée aux paramètres fixant l'état de gravité de l'embolie pulmonaire (Bankier et al., 1997). D'autres études ultérieures ont confirmé l'exactitude de ces conclusions. Collomb et al ont notamment établi au sein d'une population de 81 patients souffrant d'embolie pulmonaire, que les paramètres de gravité définis par une tachycardie à plus de 110 par minute, une pression artérielle moyenne inférieure 85 mmHg, une tachypnée d'au moins 25/min et une saturation artérielle en

dessous de 85% étaient associés à un score d'obstruction selon Qanadli, de 57%. Les formes légères d'embolie pulmonaire montraient, au contraire, une valeur obstructive moyenne de seulement 24% (Collomb et al., 2003).

Eu égard à la deuxième question, nos résultats n'établissent pas de relation immédiate entre l'importance de la riposte hypertensive pulmonaire et la mortalité. Les données de la littérature concernant cet aspect sont quelque peu divergentes. A partir de l'observation de 57 patients, Mansecal (Mansencal et al., 2003) ont établi un coefficient de corrélation linéaire de 0.52 entre score d'obstruction artérielle établi par le score de Miller et pression systolique pulmonaire mesurée par échocardiographie trans-thoracique. Les résultats du travail de Mastora (Mastora et al., 2003), issus de l'étude de 36 patients montrent que la pression pulmonaire systolique est en moyenne de 26 mmHg pour une obstruction selon Qanadli inférieure à 30%, de 36 mmHg si l'obstruction est comprise entre 30 et 50 %, et comprise entre 44 et 48 mmHg pour toute obstruction plus sévère. Ces résultats suggèrent une relation entre ces deux variables selon un profil non pas linéaire mais plutôt hyperbolique.

La démonstration princeps d'une corrélation potentielle entre obstruction vasculaire et mortalité hospitalière remonte aux travaux de James Dalen (Dalen & Alpert, 1975). D'après ceux-ci, la mortalité de l'embolie pulmonaire est estimée à 5 % lorsque le score obstructif (Miller) était inférieur à 50 %, s'élève à 16% si ce même score dépassait cette valeur. Toutefois, la relecture de ces données révèle que la surmortalité observée lorsque l'obstruction dépasse 50 % était uniquement le fait des embolies mal tolérées cliniquement, dont la mortalité avoisinait 25 %, alors que celle des embolies anatomiquement massives mais bien tolérées n'était que de 5 %, c'est à dire superposable à celle des embolies non massives. Cette faible mortalité chez les malades dont l'obstruction est

supérieure à 50 % mais sans instabilité hémodynamique à également été retrouvée par d' autres auteurs (Simonneau et al., 1997). Plus récemment, les travaux de Wu *et al* (Wu et al., 2004) ont également attribué au score d'obstruction vasculaire une valeur prédictive sur la mortalité immédiate. Ces auteurs ont étudié de manière rétrospective une série de 59 patients dont l'importance de l'embolie était évaluée par le score obstructif de Qanadli. Ils observent visuellement qu'une valeur d'obstruction > 60 %, s'accompagne d'une mortalité importante (88 %). L'analyse n'est pas conduite au-delà de cette simple inspection et ne teste pas de matrice de re-classification propre à attribuer au score d'obstruction une pondération statistique. En outre, la majorité des patients souffraient d'une embolie mineure comme le suggère leur indice d'obstruction inférieur à 20 %. La pertinence de l'étude n'intéressait donc que les seuls 13 patients dont le score obstructif supérieur à 40%, leur conférait une certaine probabilité d'évolution péjorative. Araoz *et al* (Araoz et al., 2003) ne rapportent pas de corrélation significative entre l'indice d'obstruction vasculaire et la mortalité chez une population de 173 patients. Toutefois, leur population ne compte que 3 décès par embolie pulmonaire, interdisant toute forme d'analyse de qualité. Ces auteurs établissent que l'indice d'obstruction vasculaire est plutôt un indicateur de gravité, puisque ce paramètre permet de prédire le recours aux drogues vasopressives.

La troisième interrogation est associée à une réponse positive. Parmi les études les plus récentes, Mansecal *et al* (Mansencal *et al.*, 2003) ont établi à partir de l'observation de 57 patients atteints d'embolie pulmonaire que l'importance de l'obstruction selon Miller, et le diamètre échographique du ventricule droit étaient corrélés par un coefficient de 0.45. Collomb et al (Collomb *et al.*, 2003) suggèrent que la gravité de l'embolie pulmonaire s'accompagne d'un rapport

VD/VG au dessus de 1.63. Araoz *et al* (Araoz *et al.*, 2003) établissent également que le rapport VD/VG est un indicateur de gravité mais ne fournissent pas de valeur seuil.

A la dernière interrogation, nos résultats démontrent que l'accroissement du rapport VD/VG au delà de 1.5 est un excellent indicateur pronostique d'une évolution fatale. A notre connaissance, de telles données sont assez rares dans la littérature (Quiroz *et al.*, 2004; Schoepf *et al.*, 2004; van der Meer *et al.*, 2005).

Remarquons qu'à défaut d'une étude longitudinale de l'impact des embolies pulmonaires sur l'hémodynamique générale et pulmonaire, impossible à obtenir en pratique clinique, nos données concernent des stades de gravité différents de l'affection. De notre analyse globale, il ressort que certains paramètres hémodynamiques et fonctionnels de surcharge ventriculaire droite constituent des éléments fondamentaux qui fixent la gravité et le pronostic immédiat de la maladie thrombo-embolique veineuse pulmonaire.

Si l'on considère que la notion de gravité est comprise comme le risque d'évolution fatale, alors la classification clinique que nous avons adoptée reflète bien la nature du concept. En effet, le groupe IP ne compte pas de décès, tandis que cette éventualité est concentrée au sein des deux autres groupes DP et IC.

Nos résultats suggèrent que l'importance de l'altération hémodynamique et celle des indices fonctionnels radiologiques sont étroitement corrélés à la gravité de l'embolie pulmonaire, telle que définie par les groupes cliniques considérés.

Sur ce point, nos résultats sont conformes aux données de la littérature que nous avons rappelée plus haut. En effet, l'importance de l'hypertension systolique pulmonaire, l'altération des échanges respiratoires, la tachycardie et la dyspnée sont étroitement liées à l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire et aux signes de surcharge ventriculaire droite.

Au plan de l'évolution immédiate, l'hypotension artérielle systémique et les indices radiologiques de surcharge ventriculaire droite contiennent cette information du pronostic évolutif. Toutefois, que l'hypotension artérielle systémique soit un facteur prédictif d'évolution péjorative n'a probablement rien de surprenant. On peut en effet aisément admettre que la survenue d'une baisse du niveau de pression artérielle systémique soit le reflet d'une décompensation cardiaque et circulatoire globales qui précède la survenue d'une asystolie.

Au plan hémodynamique pulmonaire, la relation existant entre le degré d'obstruction vasculaire et l'importance de la réponse hypertensive artérielle pulmonaire correspondante présente des limites fixées par des contraintes fonctionnelles offertes par la mécanique ventriculaire droite. En effet, au delà d'un certain degré d'obstruction, la pression artérielle pulmonaire atteint une valeur maximale, proche de 50 mmHg, qui dissocie ensuite l'évolution de ces deux variables pour une aggravation supplémentaire de l'atteinte obstructive. Ainsi, les données de la littérature font état d'une structure ventriculaire droite incapable de générer, en situation aiguë, une pression d'éjection supérieure à 50 mmHg malgré l'accroissement ultérieur de l'obstruction vasculaire (Elliott, 1992;Fourie *et al.*, 1992;Sharma *et al.*, 1984). Cette considération doit probablement rendre compte de notre constat: la pression pulmonaire est un paramètre attestant de la gravité mais dépourvu de tout pouvoir discriminant quant à l'évolution immédiate. En d'autres termes, cette variable est par définition incapable de discerner, parmi les patients qu'elle reconnaît comme les plus atteints, ceux qui risquent effectivement de succomber à leur affection embolique pulmonaire puisqu'au delà du seuil d'obstruction critique, l'hypertension pulmonaire demeure à son niveau maximal.

L'étude de la variation du rapport VD/VG complète la pertinence de nos observations. En effet, pareil accroissement de ce rapport dimensionnel relatif des chambres ventriculaires, d'ailleurs accompagné d'une dilatation des veines cave et azygos, traduit un état de surcharge ventriculaire qui n'est pas simplement et seulement le résultat du degré de l'obstruction vasculaire pulmonaire. Pour un degré donné d'hypertension artérielle pulmonaire, certains patients accusent une dilatation ventriculaire droite alors que d'autres y échappent (Smulders, 2000). Ces derniers sont précisément ceux qui survivent à l'accident embolique. Ce constat doit être mis en relation avec les caractéristiques mécaniques de la circulation pulmonaire. Dans les conditions physiologiques, celle-ci comporte un réseau vasculaire très compliant et qui offre une faible résistance à l'écoulement du sang. Il en résulte que le volume circulant est propulsé par une pompe ventriculaire volumétrique à faible régime de pression (Piene, 1986). Dès lors, les conséquences circulatoires pulmonaires de l'embolie doivent être interprétées non seulement comme le simple résultat d'une obstruction mais aussi en terme de capacité du ventricule droit à convertir sa performance en une pompe génératrice de hautes pressions. L'obstruction artérielle pulmonaire, équivalente à un accroissement de postcharge, conduit à une élévation correspondante mais limitée du niveau de pression d'éjection ventriculaire droite. Au-delà de cette limite adaptative ventriculaire, l'accroissement supplémentaire du degré d'obstruction artérielle pulmonaire ne trouve plus de correspondant notable au plan hypertensif pulmonaire et s'accompagne fondamentalement d'une altération de la performance cardiaque. La survenue d'une dilatation cavitaire droite marque probablement ce point particulier à partir duquel, les ressources du myocarde droit sont inaptes à contrebalancer l'élévation correspondante de sa tension pariétale.

Ces considérations physiopathologiques permettent d'expliquer le sens de nos observations cliniques qui offrent aux indices de surcharge ventriculaire droit, dont l'accroissement du rapport VD/VG et la dilatation des veines systémiques afférentes, une valeur pronostique bien plus significative que la simple mesure de l'obstruction vasculaire sous-jacente et son corollaire, l'hypertension artérielle pulmonaire correspondante.

Toutefois nos données, pas plus que celles de la littérature clinique, ne permettent de rendre compte des mécanismes responsables de la transition vers l'accroissement du rapport VD/VG au-delà d'une valeur critique.

1.5. CONCLUSIONS

Parmi les patients admis entre 1995 et 2001 pour embolie pulmonaire, nous avons particulièrement étudié 82 sujets dont la gravité a motivé leur prise en charge à l'unité des soins intensifs médicaux.

Les données, principalement celles qui concernent les paramètres hémodynamiques et d'imagerie médicale, ont été soumises à un traitement d'analyse par un logiciel approprié. Cette analyse nous a permis de distinguer des variables discriminantes qui autorisent le regroupement de nos patients selon l'état de gravité d'une part et de reconnaître celles qui ont un pouvoir prédictif sur l'évolution immédiate d'autre part.

Ainsi, l'état de gravité clinique compte les caractéristiques suivantes :

- index d'obstruction vasculaire élevé,
- accroissement de la pression artérielle pulmonaire,
- chute de la pression artérielle systémique et tachycardie,
- élévation du rapport VD/VG,
- dilatation des veines caves supérieure et azygos,

- présence d'un reflux du produit de contraste.

Parmi les patients les plus graves, certains présentent une altération hémodynamique réfractaire, dont la reconnaissance est favorisée par l'association des valeurs seuil de deux paramètres :

- l'accroissement du rapport VD/VG au-delà de 1.5
- l'élévation du diamètre de la veine azygos au dessus de 11.6 mm.

Nos observations cliniques et celles de la littérature démontrent que les paramètres hémodynamiques ne sont pas simplement transposables entre-eux pour fixer la gravité et le pronostic immédiat de l'embolie pulmonaire aiguë. L'hypertension artérielle pulmonaire n'offre une signification de gravité que dans la plage fonctionnelle où existe une proportionnalité entre l'obstruction artérielle et la réponse hypertensive pulmonaire correspondante. Au-delà d'un seuil critique d'obstruction, l'hypertension atteint une valeur plafond et cède le pas aux indices de performance ventriculaire droit dont l'altération témoigne alors de la gravité et du pronostic immédiat. Nos résultats suggèrent que la dégradation hémodynamique atteint un point d'irréversibilité qui est reconnaissable non par le niveau d'hypertension, mais par le dépassement d'une valeur critique du rapport VD/VG. Les mécanismes physiopathologiques qui dictent une telle évolution échappent à notre investigation clinique.

Nous formulons l'hypothèse que l'embolie pulmonaire grave conduit à un découplage entre la réserve contractile du ventricule droit et les conditions physiques du circuit pulmonaire, responsable d'un effondrement de la performance du ventricule droit.

C'est l'étude de ce point particulier d'équilibre entre la charge embolique maximale et sa tolérance correspondante par le ventricule droit, qui nous a d'abord conduit à mettre au point un modèle animal de l'embolie pulmonaire

pour ensuite explorer les modalités du découplage entre le ventricule droit et son réseau artériel pulmonaire.

La suite de notre travail tentera ainsi de reproduire expérimentalement les situations hémodynamiques associées aux états cliniques de gravité croissante de l'embolie pulmonaire.

CHAPITRE 2

LE DEVELOPPEMENT D'UN MODELE EXPERIMENTAL DE L'EMBOLIE

PULMONAIRE AIGUE

2. 1 INTRODUCTION

A la lumière des données recueillies au cours de notre étude clinique, il apparaît que le concept traditionnel associant la notion d'embolie massive, caractérisée par une obstruction de plus de 50% du lit vasculaire pulmonaire, à celle de mortalité immédiate conduite à une vision simpliste eu égard aux mécanismes physiopathologiques de l'affection. En effet, l'issue immédiate semble plutôt résulter des interactions complexes existant entre la charge actuelle que représente les emboles, dont leur importance quantitative et leur localisation d'une part, et les adaptations immédiatement requises en terme de performance ventriculaire droite d'autre part. La relation entre la sévérité de l'atteinte vasculaire, fonction du degré d'obstruction, et la mortalité, n'est apparente que pour l'état de choc immédiat, ce qui ne représente qu'un intérêt clinique limité. Toutefois, nos observations suggèrent qu'il existe une relation de type exponentielle, entre l'obstruction progressivement croissante et le risque de mortalité correspondant. Ce fait est suggestif de l'existence de processus adaptatifs cardio-vasculaires immédiats dont le dépassement conduit brutalement à l'état de choc irréversible. C'est l'incertitude quant à la détermination clinique du point d'inflexion de cette relation, au delà duquel le décès devient irrémédiable par insuffisance des mécanismes adaptatifs appropriés, qui impose la nécessité d'une modélisation expérimentale destinée à préciser la nature des interactions ventriculo-vasculaires et leurs limites adaptatives.

Dès lors, dans notre travail, nous avons visé au développement d'un modèle d'hypertension artérielle pulmonaire progressive et reproductible, permettant l'étude des interactions ventriculaires et vasculaires dans un éventail aussi large que possible de tolérance hémodynamique, depuis les états de stabilité jusqu'aux

tableaux assortis d'une défaillance cardio-circulatoire, tels que nous les avons observés en clinique et rapportés dans le chapitre précédent.

2.1.1. Objectifs de l'étude

Nous nous sommes efforcés de développer un modèle expérimental de l'embolie pulmonaire aigue, capable de reproduire la sévérité croissante de nos observations cliniques. En particulier, l'objectif fondamental de la recherche de notre modèle était de déterminer la quantité de caillots nécessaires à un accroissement prévisible de la pression pulmonaire jusqu'à préciser la tolérance hémodynamique maximale. Ensuite, nous avons reproduit chez un groupe d'animaux, la seule injection de caillots responsable des répercussions maximales tolérables, pour en étudier l'évolution au cours d'une période prolongée. Cette étape nous a paru indispensable pour aborder l'étude qualitative et quantitative de l'hémodynamique circulatoire pulmonaire, au cours de l'embolie pulmonaire aigue.

2.2. METHODES GENERALES ET ANALYSES

2.2.1. Procédures chirurgicales

Toutes les procédures expérimentales et protocoles utilisés dans cette partie expérimentale ont été revus et approuvés par le Comité d'éthique de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège. L'ensemble des manipulations expérimentales furent réalisées en accord avec les « Principes pour les Soins et l'Utilisation des Animaux de laboratoires » publié par l'Institut National de la santé Américain (Publication du NIH No. 85-23, révisée en 1996).

Les expériences ont été réalisées sur des porcs sains, de race pure Piétrain, des deux sexes, pesant de 20 à 30 kg. Les animaux, à jeun depuis la veille, ont été

prénarcosés par injection intramusculaire de kétamine (20mg/kg) et de diazepam (1 mg/kg). L'anesthésie a ensuite été induite et maintenue par une perfusion continue de sufentanil (0.5 µg/kg/h) et de pentobarbital de sodium (3 mg/kg/h). Afin de prévenir tout mouvement spontané, une curarisation était induite par administration de bromide de pancuronium (0.2 mg/kg/h). Après mise en place d'un tube endotrachéal au travers d'un orifice de trachéostomie, les porcs étaient soumis à la respiration artificielle au moyen d'un respirateur à volume contrôlé (Evita 2, *Dräger*, Lübeck, Allemagne) insufflant un volume courant de 15ml/kg à la fréquence de 20/min. Des mesures de CO₂ de fin d'expiration (ET CO₂) étaient réalisées en continu (Capnomac, *Datex*, Helsinki, Finlande) afin de s'assurer de l'efficacité de la ventilation. Les réglages du respirateur étaient ajustés afin de maintenir ET CO₂ entre 30 et 35 mmHg. De même, la saturation en oxygène du sang artériel était maintenue à une valeur supérieure à 95% grâce à un ajustement approprié de la teneur en oxygène de l'air inspiré. Une sternotomie médiane donnait accès à l'artère pulmonaire dont la pression sanguine était mesurée à l'aide d'un cathéter à capteur interne (Sentron pressure-measuring catheter, *Cordis*, Miami, FL, USA) inséré dans le vaisseau au travers d'une bourse réalisée dans la paroi de la chambre de chasse du ventricule droit. Le débit sanguin pulmonaire était mesuré au même niveau que la pression en plaçant autour de l'artère pulmonaire, juste à l'endroit où se trouvait le capteur interne de pression, une bague à débit sanguin d'un diamètre de 14 mm (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) raccordée au débitmètre qui lui était adapté (HT 207, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA). La pression auriculaire gauche était enregistrée à l'aide d'un deuxième cathéter à capteur interne (Sentron pressure-measuring catheter, *Cordis*, Miami, FL, USA) inséré au travers d'une bourse pratiquée dans l'auricule gauche. Un troisième cathéter à

capteur interne (Sentron pressure-measuring catheter, Cordis, Miami, FL, USA) placé dans l'artère fémorale gauche mesurait la pression artérielle systémique. La fréquence cardiaque était obtenue à partir d'un enregistrement électrocardiographique continu comportant 3 dérivations. De plus, un cathéter à conductance 7F, muni de 12 électrodes (distance inter-électrodes de 8-mm, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands), était inséré dans le ventricule droit via l'infundibulum de l'artère pulmonaire et positionné de telle façon que l'ensemble des électrodes soient dans le chambre ventriculaire. Enfin un ballon de Fogarty 6F (Baxter Healthcare Corp.,Oakland, CA) était avancé dans la veine cave inférieure via la veine fémorale droite. L'inflation de ce ballon permettait une réduction titrée du retour veineux et donc de la précharge.

2.2.2. Acquisition des données

Les paramètres hémodynamiques étudiés incluaient la fréquence cardiaque, la pression artérielle systémique, la pression et le débit artériels pulmonaires, la pression auriculaire droite, la pression et le volume ventriculaires droits et les boucles pression-volume ventriculaires droits. Ces paramètres étaient représentés de façon continue à l'écran pour monitoring permanent, et enregistrés toute les 30 minutes, depuis les mesures basales jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Les signaux analogiques de débit, de pression et de volume étaient convertis en signaux digitaux et stockés dans un micro-ordinateur en temps réel. La gestion de ces données digitales et leur stockage étaient réalisés à l'aide d'un programme spécialement conçu à cet effet (Codas, *DataQ instruments Inc.*, Akron, OH, USA). L'échantillonnage de chacune des variables s'effectuait à la fréquence de 200 points par seconde, c'est-à-dire 200 Hz. Afin de réduire les

artefacts, et ainsi d'augmenter la qualité des signaux, l'analyse s'effectuait à partir d'une onde de pression, de débit, et une courbe de volume reconstruites pour être représentatives de la moyenne des ondes de pression, de débit et de volume enregistrées au cours de dix cycles cardiaques consécutifs. Les cycles cardiaques étaient délimités par les ondes R détectées automatiquement sur l'électrocardiogramme.

2.2.3. Protocole expérimental

Cette étude a été réalisée chez 18 porcs de race pure piétrain des deux sexes pesant entre 25 et 34 kg.

Après une période de stabilisation de trente minutes, les mesures basales (T0), ont été enregistrées dans tous les groupes. Elles comportaient les paramètres suivants : pression artérielle pulmonaire (PAP), débit sanguin pulmonaire (Q), pression artérielle systémique (PA) et fréquence cardiaque (FC), Ces paramètres étaient ensuite enregistrés toute les 30 minutes, depuis les mesures basales jusqu'à la fin de l'expérimentation (T270). Un échantillon de sang prélevé avant les mesures basales, puis coagulé durant 90 minutes était coupé en morceaux de 3 à 5 mm³.

Les animaux ont initialement été répartis de façon aléatoire en 2 groupes pour les douze premiers. Dans le premier groupe (groupe Embolie; n = 6), une hypertension artérielle aiguë était créée par injection lente (5 à 10 minutes), itérative, de caillots autologues, via la veine jugulaire externe (0.25 g/kg après le T0, 0.125 g/kg après T120 et 0.0625 g/Kg après le T240). La charge embolique était déterminée de telle sorte que le premier palier devait doubler la valeur de la PAP moyenne de base, le deuxième palier devait tripler cette valeur et le dernier, déterminer la charge embolique maximale tolérable par les animaux.

Le deuxième groupe (groupe Témoin ; n =6) était soumis à la même préparation chirurgicale mais restait vierge de toute administration de caillots.

Après l'observation du comportement de ces deux groupes, les animaux restants étaient soumis à la seule injection de 0.35 g/kg de caillots, car cette charge était reconnue comme capable d'induire les répercussions maximales tolérables au plan hémodynamique, dans l'objectif d'étudier ces animaux durant une période prolongée.

Au terme des expériences, ces animaux étaient autopsiés. Conformément aux données de Delcroix et al, (Delcroix et al., 1990) le bloc cœur poumon était isolé et extrait de la cage thoracique. De l'air était insufflé au travers du tube trachéal de façon à restaurer les dimensions parenchymateuses pulmonaires intra-thoraciques. L'artère pulmonaire principale était cathétérisée et la circulation pulmonaire opacifiée par infusion de 2 x 30 ml de produit de contraste baryté. Des clichés radiographiques étaient réalisés de façon itérative pendant l'injection de produit de contraste, de manière à s'assurer de la localisation des emboles et afin d'éviter leur impaction artificielle.

2.2.4. Analyse statistique

Les évolutions globales inter-groupes ou intra-groupes des variables étudiées ont été évaluées moyennant l'utilisation de modèles linéaires mixtes. Pour une réponse Y_{ijk} mesurée a temps t_i chez le cochon j du groupe k , le modèle est donné par:

$$Y_{ijk} = \alpha_k + \beta_k t_i + \gamma_k t_i^2 + b_{j0} + b_{j1} t_i + b_{j2} t_i^2 + \varepsilon_{ijk}$$

où α_k , β_k et γ_k sont les effets fixes groupe-spécifique pour la structure moyenne, b_{j0} , b_{j1} et b_{j2} les effets aléatoires sujet-spécifique et ε_{ijk} le terme d'erreur de la mesure. Les estimations et conclusions concernant tant les effets fixes

qu'aléatoires ont été réalisés moyennant l'utilisation du logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Des tests F (au niveau de signification de 5 %) ont été utilisés, d'abord pour estimer l'existence d'une différence potentielle d'évolution de la réponse moyenne entre les groupes (par hypothèse appropriée testant les effets fixes des paramètres α_k , β_k et γ_k), ensuite, pour déterminer l'évolution intra-groupe durant la période de l'étude (en testant la signification du paramètre temps). C'est pourquoi, une p-value < 0.05 se rapporte soit à une différence significative d'évolution de la moyenne du paramètre établie entre les groupes ou à une évolution temporelle d'un paramètre non constante à l'intérieur d'un groupe. Bien que l'analyse longitudinale ait été destinée à l'étude de la période de temps correspondant à l'ensemble de l'expérimentation, elle reste valide pour investiguer l'évolution d'un paramètre durant une fenêtre de temps déterminée. Ainsi, pour des raisons pratiques, une analyse restreinte à une période de temps déterminée pouvait être ajoutée afin de mieux décrire l'évolution de certains paramètres.

2.3. RESULTATS

2.3.1. Embolie pulmonaire par paliers croissants

L'évolution des variables hémodynamiques observées chez les animaux contrôles et ceux soumis à l'embolisation pulmonaire par paliers progressifs des caillots sanguins est reproduite dans la figure 2.1.

Cette figure montre que les paramètres pulmonaire et systémique sont stables chez les animaux témoins au cours des 4 heures de l'observation.

Au contraire, au sein du groupe embolie d'intensité croissante, l'injection de 0.25 g/Kg de caillots conduit à une augmentation de la PAP moyenne de 9.3 ± 1.4 mmHg au T0 à 24.6 ± 2.6 mmHg au T60. La deuxième injection à T120 min

génère un accroissement supplémentaire, stable, de la PAP moyenne qui atteint 34.4 ± 4 mmHg au T150. Durant cette période, la pression systémique, et le débit cardiaque demeurent stables. Toutefois, ces manœuvres s'accompagnent d'une tachycardisation progressive de 104 ± 4 battements/min au T0 à 161 ± 19 battements/min au T210, témoignant d'une chute correspondante du volume d'éjection systolique de 47.4 ± 3 ml au T0 à 18.3 ± 4 ml au T270.

La troisième injection de 0.0625 g/Kg de caillots à T240 min, n'engendre pas d'accroissement supplémentaire de PAP, mais génère rapidement la chute du débit cardiaque et la survenue d'une hypotension systémique, responsables du décès rapide des animaux.

2.3.2. Embolie pulmonaire par injection unique

Les animaux du dernier groupe ont été soumis à la seule injection de 0.35 g/Kg de caillots et observés durant 240 minutes.

La figure 2.2 montre l'évolution hémodynamique de ces animaux. La pression artérielle pulmonaire moyenne s'accroît brutalement à un niveau proche de 35 mmHg, tandis que le débit cardiaque demeure stable au cours de l'entière période d'observation, grâce à une importante tachycardie qui compense la chute progressive du volume d'éjection systolique.

A titre d'exemple, la figure 2.2 montre une angiographie pulmonaire réalisée post-mortem. On peut y observer que les caillots obstruent les artères pulmonaires lobaires moyenne et inférieure droite selon une distribution assez comparable aux conditions cliniques.

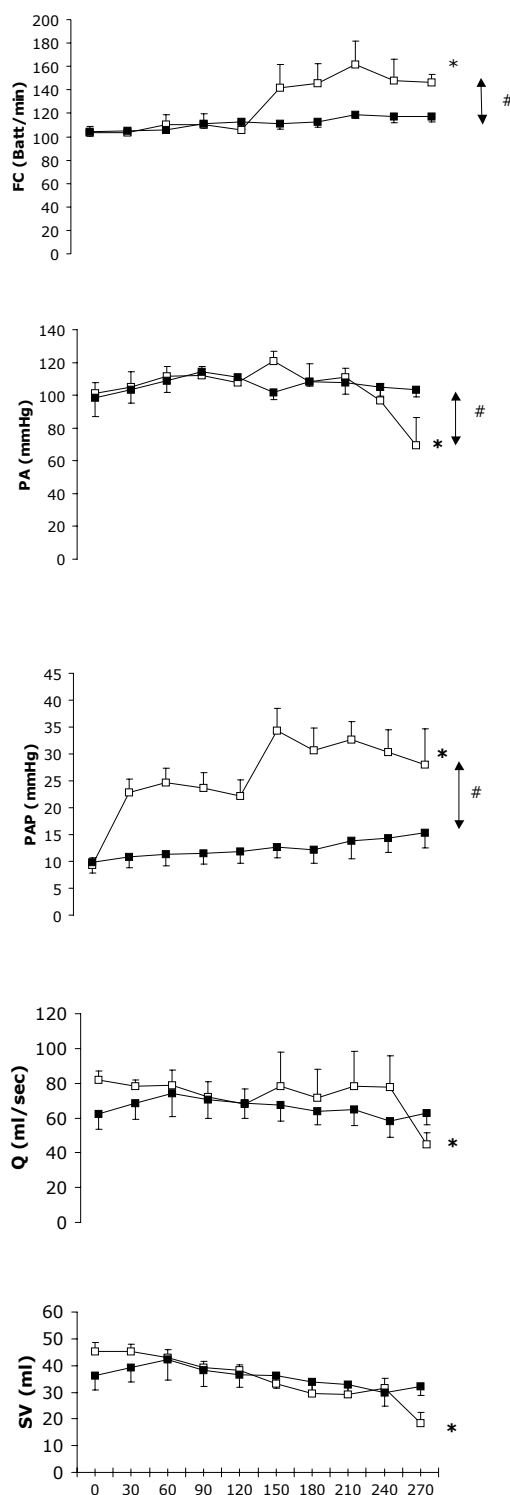


Figure 2.1. Evolution des variables hémodynamiques dans le groupe témoin (carré plein) et durant l'évolution de l'embolie pulmonaire (carré vide) induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures au temps T0, T120 et T240.

FC : fréquence cardiaque. PA : pression artérielle systémique moyenne. PAP : pression artérielle pulmonaire moyenne. Q : débit cardiaque. SV : volume systolique.

*indique une évolution significative de la variable au cours du temps dans le groupe embolie. # indique une différence d'évolution significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes.

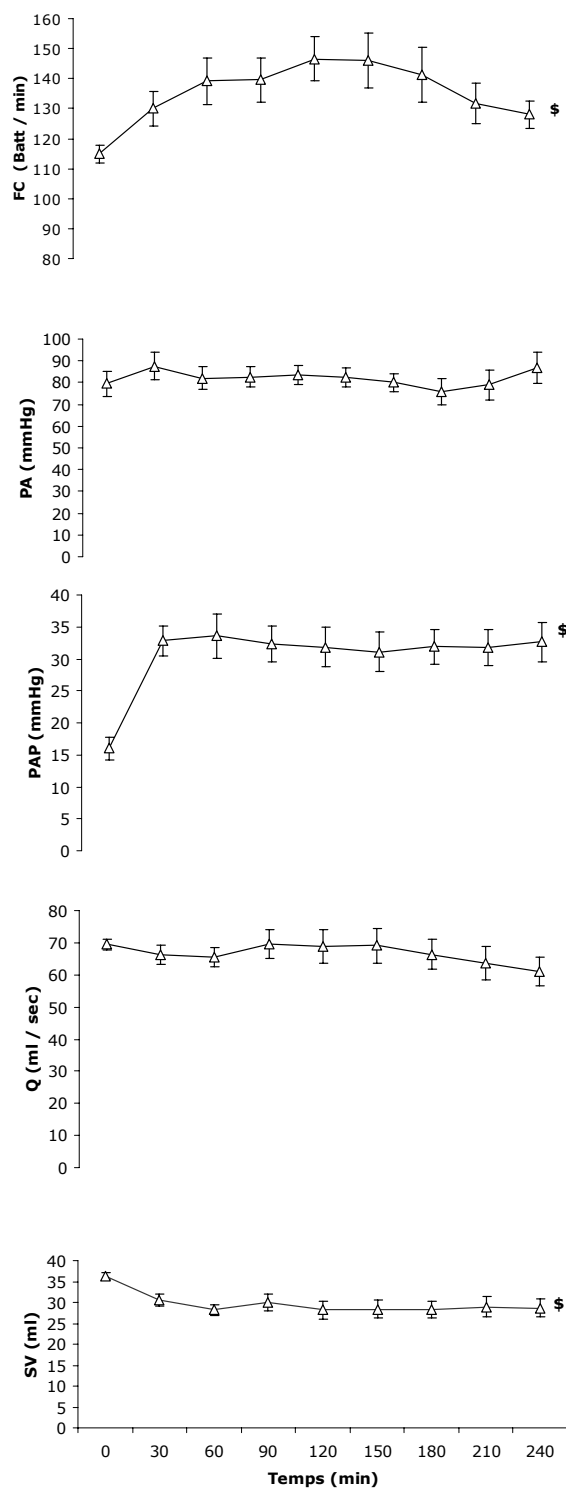


Figure 2.2. Evolution des variables hémodynamiques induite par l'embolisation unique de 0.35 g/kg de caillots sanguins après les mesures au T0.

PA : pression artérielle systémique moyenne. PAP : pression artérielle pulmonaire moyenne. SV : volume d'éjection systolique.

\$ indique une évolution significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps.



Figure 2.3. Exemple d'angiographies pulmonaires conduites post-mortem chez l'un des animaux soumis à une embolie pulmonaire expérimentale (cliché de droite) et chez un animal sain (cliché de gauche).

2.4. DISCUSSION

Divers modèles impliquant l'utilisation de préparations cardiaques isolées (Sullivan *et al.*, 2001; Utsonomiya *et al.*, 1982), pulmonaires (Dias-Junior *et al.*, 2005; Ehrhart *et al.*, 1984; Furuya *et al.*, 1990) ou de blocs cœur-poumon (del Basso *et al.*, 1996; Kissling *et al.*, 1982; Mashburn *et al.*, 1989) ont couramment été utilisés pour étudier les mécanismes impliqués dans les adaptations ventriculaires ou circulatoires à diverses situations imposées en fonction d'impératifs expérimentaux variés. L'utilisation fréquente de solutés de perfusions salins y exclu la possibilité de voir intervenir les éléments figurés du sang, notamment les plaquettes, dont l'implication dans la libération de médiateurs vasomoteurs et les interactions avec d'autres types cellulaires qui se voient réduites à néant. De tels modèles visent principalement l'étude spécifique de situations nécessitant une grande simplification des conditions expérimentales. Ils ne peuvent en aucun cas prétendre reproduire de façon complète les circonstances cliniques particulières de pathologies telle l'embolie pulmonaire.

A l'opposé, les modèles développés *in vivo*, même s'ils nécessitent une méthodologie d'analyse et une interprétation des résultats plus complexes, présentent l'énorme avantage d'une plus grande similitude vis à vis des conditions cliniques. Ainsi que rapporté par Virchow dans sa description initiale de la maladie, les fragments de thrombus qui s'introduisent dans la circulation pulmonaire la pénètrent jusqu'à différents niveaux de profondeur selon leur taille (Dalen, 2002). Cet auteur constata également que des fragments de très grande taille pouvaient obstruer les troncs principaux eux-même, amenant un état d'asphyxie brutale. Divers travaux ultérieurs ont confirmés l'existence d'un continuum entre sévérité clinique de l'affection et importance de l'obstruction

(Stein et al., 1981). Toutefois, même si certains embolus extrêmement larges peuvent se loger en sablier à la bifurcation artérielle pulmonaire, la plupart du temps ils tendent à obstruer des vaisseaux de deuxième, troisième ou quatrième ordres (Goldhaber & Tapson, 2004). À l’opposé, la prévalence d’embolies limitées à l’étage sous segmentaire apparaît très limitée, puisque évaluée à 6% dans l’étude PIOPED (Stein & Henry, 1997b). Cette caractéristique distingue l’élévation de postcharge ventriculaire droite post-embolique des autres types d’hypertension pulmonaire, dont le processus morbide se localise principalement au niveau des petits vaisseaux résistifs (Naeije & Leeman, 1999).

2.4.1. Les modèles existants

Un modèle expérimental de défaillance ventriculaire droite par surcharge en pression a été rapporté récemment chez le porc (Greyson et al., 1997) puis le chien (Kerbaul et al., 2004). Dans ce modèle, la constriction artérielle pulmonaire proximale durant 90 minutes visait à doubler le niveau de pression artérielle pulmonaire systolique. La baisse de contractilité ventriculaire subséquente persistait jusqu’à deux heures après la libération de la constriction. En effet, malgré le retour de la pression artérielle pulmonaire à des valeurs normales, ces auteurs constataient la persistance d’un accroissement de post-charge due à une baisse de compliance et une augmentation de rigidité pariétale de l’artère pulmonaire. De même, malgré la libération de la constriction, ils observaient que la réduction de contractilité se maintenait, probablement suite à une sidération myocardique transitoire par ischémie ventriculaire droite.

Toutefois, la surcharge en pression par ligature de l’infundibulum artériel pulmonaire n’induit pas nécessairement un tel tableau. Chez le mouton, elle conduit plutôt une riposte adaptative via un accroissement de la contractilité et

du volume ventriculaire télédiastolique (Hon et al., 2001). L'occlusion partielle de l'artère pulmonaire par un ballon conduit aux mêmes constatations (de Vroomen et al., 2000). De même, dans leur étude des variations inter-espèces des conditions d'adaptation ventriculaire droite à l'hypertension artérielle pulmonaire, Wauthy *et al.*, ont montrés que la constriction artérielle proximale dans trois espèces différentes (chien, porc et chèvre) induisait également une augmentation de contractilité significative suffisante au maintien du niveau de performance myocardique (Wauthy et al., 2004). Ce modèle apparaît particulièrement intéressant afin d'évaluer les limites de l'adaptation ventriculaire à un accroissement brutal et transitoire de post-charge proximale, permettant d'individualiser les mécanismes homéostasiques adaptatifs et les conditions de leur dépassement éventuel. Par définition toutefois, l'obstacle itératif créé par constriction artérielle pulmonaire ne peut satisfaire à modéliser l'obstruction vasculaire embolique définitive et ses conséquences adaptatives spécifiques (Fitzpatrick & Grant, 1990; Furuno *et al.*, 1991).

Ainsi, divers auteurs ont-ils cherchés à développer différents modèles de surcharge ventriculaire droite par obstacle mécanique, via l'embolisation de matériaux divers : air, gélatine, billes de verre, de céramique, ou encore caillots de sang de tailles variables (Battistini et al., 2004; Melot et al., 1997; Takamori et al., 2002; Spotnitz et al., 1971). L'intérêt principal de l'utilisation de billes de verre ou de céramique, est de disposer d'éléments dont la taille est prédéterminée avec précision. Ceci semble particulièrement important, lorsque le site obstructif visé se situe à l'étage sous segmentaire, ainsi obtenu par l'utilisation de particules de très petites tailles. Malheureusement, la survenue de phénomènes d'agrégation multiple de ces billes amène souvent l'obstruction de vaisseaux d'une taille supérieure au souhait des expérimentateurs (Delcroix *et*

al., 1990). La compression extrinsèque des vaisseaux alvéolaires par l'application d'une pression télé-expiratoire positive induit également un accroissement de postcharge, dont la nature et le site très distal s'écarte des conditions de l'embolie (Fitzpatrick & Grant, 1990).

Enfin, divers modèles décrits dans la littérature font usage de substances pharmacologiques à action vasoconstrictrice pulmonaire permettant le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire titrable, comme le U-46619, un agoniste stable du récepteur au TXA₂ (Lambermont *et al.*, 2003b), la sérotonine (BERGEL & MILNOR, 1965c; Reuben *et al.*, 1971), l'endothéline-1 (del Basso *et al.*, 1996; Honore *et al.*, 2002) ou encore le PAF (platelet aggregating factor) (Argiolas *et al.*, 1995). Si ces modèles présentent l'intérêt de conduire des études pharmacologiques, leur extrapolation aux conditions rencontrées en clinique demeure limitée (Battistini, 2003).

2.4.2. Le développement d'un modèle original

Même si l'emploi de matériaux étrangers est susceptible d'induire la libération de médiateurs endothéliaux, ou encore d'être le siège d'une agrégation de plaquettes et de la formation d'un thrombus, l'utilisation de caillots autologues demeure plus proche de la situation réelle, et paraît ainsi plus appropriée. L'activation de la coagulation, par injection de thrombine *in situ*, modèle usité par certains auteurs, offre le désavantage d'une quantification difficile de la charge de caillots ainsi administrée (Fitzpatrick & Grant, 1990; Garcia-Szabo *et al.*, 1988; Gresele *et al.*, 1990; Frisbie, 2005). Par simplicité et par souci de quantification, nous avons opté pour l'emploi de caillots autologues obtenus par coagulation spontanée du sang prélevé sur l'animal d'expérience. Ces caillots, coupés en morceaux d'approximativement 5 mm³ étaient injecté lentement par

voie jugulaire externe, permettant un accroissement titrable du niveau de la pression artérielle pulmonaire, ainsi que décrit par Delcroix *et al.* (Delcroix *et al.*, 1990) Remarquons toutefois que l'embolisation expérimentale de caillots découpés en éléments de petite taille, accroît la surface d'activation potentielle, ce qui amène probablement une libération de médiateurs humoraux plus importante (Lee *et al.*, 2001). C'est, malgré cette limitation, ce type de modèle que nous avons développé.

En outre, les conditions d'observation que nous créons par l'expérimentation sont artificielles. En effet, les animaux sont d'abord soumis à une anesthésie générale durable. Ensuite, une préparation technique lourde prend place peu avant l'expérimentation proprement dite. Il nous apparaissait indispensable de vérifier que ces manipulations préalables n'induisaient que des perturbations mineures, compatibles avec le maintien des processus d'homéostasie cardiovasculaire. Nos observations montrent que la préparation de nos animaux semble garantir l'absence d'altérations hémodynamiques propres à perturber le déroulement des expériences ultérieures.

Notre objectif principal dans cette étude, était de reproduire les aspects de présentations cliniques de l'embolie pulmonaire aiguë. Rappelons qu'en clinique humaine, dans sa phase mineure, l'embolie pulmonaire aiguë ne s'accompagne pas de modifications notables des paramètres hémodynamiques (Stein *et al.*, 1991). L'amputation d'une partie significative de la circulation pulmonaire par l'existence d'une embolie sub-massive génère des signes de gravité qui associent hypertension artérielle pulmonaire et tachycardie, en l'absence de répercussion systémique apparente. Au stade ultime, l'état de choc traduit une situation instable due à la chute drastique du débit cardiaque en raison de l'importance de l'obstruction opposée à l'éjection ventriculaire droite. A ce stade, l'hypertension

pulmonaire n'est pas majorée mais demeure aux valeurs rencontrées au cours de l'embolie pulmonaire massive avec stabilité circulatoire, comme nous le montrent les observations que nous avons rapportées dans le premier chapitre de notre travail. Nos observations expérimentales montrent que nous pouvons reproduire assez fidèlement de tels tableaux de gravité croissante par notre modèle. Ainsi, le premier palier d'accroissement de la PAP, destiné à amener la PAP moyenne autour de 20 mmHg, était obtenu par l'injection de 0.25 g/Kg de caillots. Celle-ci entraîne une hypertension artérielle modérée, sans aucune répercussion apparente sur la performance cardiaque telle que notée par la stabilité du volume d'éjection systolique. Le deuxième palier, obtenu par l'injection supplémentaire de 0.125 g/Kg de caillots, se traduit par une hypertension artérielle moyenne autour de 30 mmHg associée à une défaillance circulatoire symptomatique. En effet, la tachycardie est importante tandis que le volume d'éjection systolique chute significativement. L'intérêt du modèle est qu'une telle altération circulatoire demeure stable tout au cours de notre période d'observation comme le suggère l'observation du groupe d'animaux soumis à l'injection unique de caillots. Cette approche autorise dès lors le développement d'une analyse détaillée du profil hémodynamique correspondant.

Bien que présentant plusieurs avantages expérimentaux, l'administration d'une seule quantité prédéterminée de caillots sanguins de taille standardisée s'écarte néanmoins des conditions cliniques. En effet, la plupart des malades présentent à des degrés divers, des épisodes emboliques successifs avant l'épisode symptomatique (Heit, 2005). Il est donc assez rare pour le clinicien d'être témoin d'une embolisation aiguë massive, intéressant tout le matériel embolique et de pouvoir étudier les premiers instant suivant cette embolie. Nous considérons néanmoins que le deuxième palier situe la charge maximale embolique qui peut

être tolérée de manière stable au plan hémodynamique par nos animaux. En effet, au-delà de ce palier, l'injection supplémentaire de caillots n'entraîne plus d'accroissement correspondant de la pression artérielle pulmonaire mais conduit au décès systématique de l'animal, témoignant ainsi du dépassement des capacités adaptatives ventriculaires droites. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi un tel modèle pour l'étude du rôle joué par les agents autopharmacologiques au cours de l'embolisation aiguë.

2.5. CONCLUSIONS

Les injections progressives de caillots, tel que nous l'avons expérimenté, conduisent donc bien à l'accroissement durable, reproductible, et maximal de la pression artérielle pulmonaire que nous recherchions à reproduire.

Nos données montrent que l'injection lente de 0.250 g/Kg de caillots conduit à une embolie pulmonaire dépourvue de répercussions circulatoires apparentes. Un état stable, comparable à l'embolie massive observée en clinique, est induit par l'injection complémentaire de 0.125 g/Kg de caillots. L'adjonction d'une charge embolique supplémentaire conduit à une instabilité hémodynamique immédiate, suivie du décès de l'animal.

Il convient dès lors de préciser à partir de ce modèle les mécanismes adaptatifs qui sont opérants au cours de la tolérance hémodynamique pulmonaire de l'embolie massive. A cette fin, nous examinerons au cours des trois chapitres suivants, les méthodes nécessaires à l'analyse approfondie des propriétés mécaniques du circuit pulmonaire, à celles de l'appréciation de la contractilité ventriculaire, et enfin l'étude de l'état du couplage mécanique de ces deux structures, respectivement.

CHAPITRE 3
LE DEVELOPPEMENT D'UNE APPROCHE ANALYTIQUE POUR L'ETUDE DES
CARACTERISTIQUES VASCULAIRES.

P.KOLH, **A.GHUYSEN**, J.DOGNE, V.TCHANA SATO,
P.MORIMONT,P.BENOIT, P.GERARD, B.MASEREEL, R.LIMET, V.D'ORIO,
B.LAMBERMONT.
*Effects of increased LV afterload on cardiac function and mechanical
efficiency are not baroreflex-mediated.*
European Journal of Cardiothoracic Surgery 2003, 24(6): 912-919.

3.1. INTRODUCTION

Nous avons montré dans le chapitre précédent que l'injection titrée de caillots s'accompagnait, comme attendu, d'une élévation correspondante de la pression artérielle pulmonaire, témoignant ainsi de l'accroissement de la résistance vasculaire pulmonaire. Celle-ci peut s'apprécier par le calcul issu de la loi d'Ohm, considérant à priori que la relation entre pression moyenne et débit est linéaire et qu'elle passe par l'origine des axes. Cette approche implique également que le circuit est inextensible et que le débit sanguin est continu et laminaire. Malheureusement, les circuits vasculaires sont plus complexes. Cette complexité résulte notamment de propriétés de vasomotrices capables d'adapter au mieux le débit sanguin périphérique aux besoins métaboliques des organes, ce qui au niveau pulmonaire vise à maintenir un rapport ventilation/perfusion optimal. En outre, la nature réelle du débit discontinu, les forces inertielles et la réflexion des ondes pulsatiles, sont autant de facteurs qui écartent les conditions circulatoires de celles d'une simple résistance ohmique (Furuno *et al.*, 1991). En effet, suivant un tel concept, l'ensemble de l'information décrivant l'énergie nécessaire à l'établissement de l'écoulement est contenue dans le seul terme « résistance » et ne peut rendre compte des composantes multiples élémentaires qui déterminent effectivement les conditions circulatoires (BERGEL & MILNOR, 1965b).

Nos observations cliniques ont suggéré que le degré d'obstruction circulatoire pulmonaire est certes un facteur de gravité mais ne représente pas un facteur capable de prédire l'évolution vers le décès, c'est-à-dire un indicateur du développement d'un choc circulatoire irréversible. Nous avons émis l'hypothèse, qu'outre le degré d'obstruction, le site de l'obstruction, proximal ou distal, et en particulier ses conséquences sur la compliance vasculaire, pouvait jouer un rôle

fondamental dans les capacités adaptatives à l'éjection ventriculaire droite. Cette hypothèse implique que nous soyons en mesure de dissocier les propriétés individuelles du circuit vasculaire en termes de résistance propre à l'éjection, de compliance et de résistance à l'écoulement sanguin.

Dans le domaine temporel, une telle analyse peut être principalement conduite à l'aide de deux modèles circulatoires : le modèle de Mitzner et Sylvester considérant le circuit vasculaire comme un réseau recrutable et/ou distensible (Mitzner & Sylvester, 1981), et le modèle du windkessel dans lequel le circuit vasculaire est assimilé à une combinaison analogique de résistances et de capacitances (Grant & Paradowski, 1987).

Nous avons estimé que le modèle du windkessel était le plus approprié à la poursuite de notre objectif. En outre, il a fait l'objet d'une étude détaillée au sein de notre laboratoire d'hémodynamique expérimentale (Lambermont et al., 1998). Toutefois, compte tenu de l'importance que nous accordons à la détermination des caractéristiques élémentaires circulatoires dont la résistance à l'éjection et la compliance, et l'absence de validation actuelle, il nous a paru indispensable de vérifier que ce type de modèle fournit un calcul des paramètres élémentaires qui jouissent d'une correspondance physiologique adéquate.

Une telle vérification préalable a été conduite au sein du circuit systémique aortique pour des raisons dictées précisément par l'objectif poursuivi dans ce travail : le choix d'une méthode analytique capable de détailler l'intervention des divers composants du réseau vasculaire considéré.

3.1.1. Objectif de l'étude

A partir du circuit systémique, nous avons voulu vérifier que le modèle de windkessel à 4 éléments était en mesure d'individualiser les effets d'une constriction aortique à partir des facteurs élémentaires d'importance physiologique, qui fixent le niveau de la résistance globale opposée à l'éjection ventriculaire. En particulier, la mise en place d'une coarctation expérimentale doit à priori, réduire la compliance vasculaire, augmenter la résistance caractéristique à l'éjection, et dans la mesure où le débit cardiaque est réduit, entraîner une riposte baro-réflexe qui doit s'exprimer sur le niveau de la résistance périphérique à l'écoulement, soit un ensemble de répercussions circulatoires que le modèle devrait être capable d'identifier individuellement. Une telle combinaison primaire et secondaire d'altérations hémodynamiques était incertaine au niveau pulmonaire, c'est pourquoi cette étude a été conduite au plan systémique.

3.2. METHODES GENERALES ET ANALYSES

3.2.1. Procédures chirurgicales

La préparation de nos animaux est identique à celle décrite au chapitre 2. De façon à fournir une analyse du versant circulatoire systémique, la racine de l'aorte ascendante est disséquée, libérée du tissu adipeux et conjonctif périaortique. Un cathéter à conductance (Cardiodynamics, Zoetemer, 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. Un cathéter à capteur interne de pression (Sentron pressure-measuring catheter, Cordis, Miami, FL, USA) est introduit par l'artère fémorale droite et avancé dans

l'aorte ascendante. Une bague électromagnétique (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) pour la mesure de débit est placée autour de l'aorte ascendante, à 2 cm de la valvule aortique. Le cathéter mesurant la pression est positionné immédiatement distalement à la bague de débit. Un second cathéter à capteur interne de pression est avancé dans l'aorte descendante via l'artère fémorale gauche, de façon à fournir une mesure de la pression aortique distale. 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.

3.2.2. Analyse hémodynamique

Nous avons utilisé, pour caractériser les composantes physiques du circuit aortique, le modèle de windkessel à 4 éléments (WK4) (Westerhof et al., 1971), schématisé à la figure 3.1.

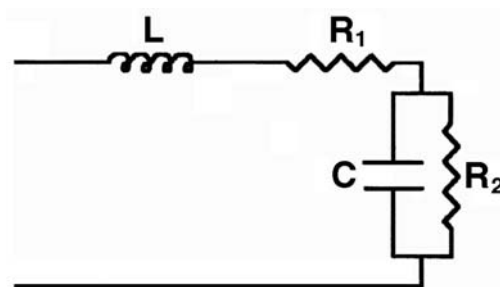


Figure 3.1. Représentation du modèle de windkessel à quatre éléments. Par analogie avec l'électricité, la pression correspond à la différence de potentiel et le débit à l'intensité du courant. R_1 représente la résistance caractéristique, R_2 la résistance périphérique, C la compliance et L , l'inertance du système.

Dans ce modèle, la résistance R_2 représente les propriétés résistives des vaisseaux systémiques, propriétés qui sont considérées comme résidant

essentiellement dans le système artériolaire. La capacitance C , placée en parallèle à R_2 , représente les propriétés compliantes des vaisseaux systémiques. La résistance R_1 est utilisée pour refléter l'impédance caractéristique qui dépend essentiellement des propriétés élastiques de l'aorte. Finalement, l'inductance L est introduite pour prendre en considération l'inertie du sang.

La méthode employée dans ce travail pour identifier les composants du circuit est basée sur la mise en relation de l'onde de pression avec celle du débit au moyen d'une équation linéaire du second degré (Lambermont *et al.*, 1998). En effet, dans le WK4, la relation existant entre le débit et la pression peut s'exprimer au moyen de l'équation différentielle linéaire du second degré suivante (Shim *et al.*, 1994):

$$a_0 Q + a_1 \frac{dQ}{dt} + a_2 \frac{d^2Q}{dt^2} = b_0 P + b_1 \frac{dP}{dt} \quad (1.1)$$

Afin d'éviter l'utilisation de dérivées du second degré, qui accroît le rapport signal bruit, l'équation 1.1 est intégrée :

$$\int_{t_0}^t Q(\tau) d\tau = k_1 \int_{t_0}^t P(\tau) d\tau + k_2 [P(t) - P(t_0)] + k_3 [Q(t) - Q(t_0)] + k_4 \left[\frac{dQ}{dt}(t) - \frac{dQ}{dt}(t_0) \right] \quad (1.2)$$

où

Q = débit sanguin pulmonaire aortique.

P = pression aortique.

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

Les paramètres k_1 , k_2 , k_3 et k_4 sont des fonctions de L , R_1 , C and R_2 .

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

(1.4)

Les valeurs de L , R_1 , R_2 et C sont ensuite obtenues en résolvant les équations 1.4 qui n'admettent qu'une solution. La méthode est programmée en Visula Basic (*Microsoft Corporation*, Santa Rosa, CA, USA). Après acquisition, les données de pression et de débit sont analysées par le programme.

Enfin, l'information incluse dans les paramètres R_1 , R_2 , C et L qui caractérisent l'aspect physique du réseau vasculaire peut être à son tour être rassemblée dans une grandeur appelée **élastance artérielle** (E_a) (Sagawa *et al.*, 1988b).

$$E_a = \frac{R_1 + R_2}{T_s + R_2 C (1 - e^{-T_d / R_2 C})} \quad (\text{Eq.2})$$

où R_1 , R_2 , C sont les paramètres du modèle considéré et où T_s , T_d sont les intervalles de temps systolique et diastolique, respectivement. Cette notion d'élastance artérielle représentera le réseau systémique dans l'expression du couplage ventriculo-artériel.

3.2.3. Protocole expérimental

Cette étude a été réalisée chez 6 porcs de race pure piétrain des deux sexes pesant entre 20 et 28 kg.

Après une période de stabilisation de trente minutes, les mesures basales ont été enregistrées selon la méthodologie développée au chapitre 2. Ensuite, la

coarctation de l'aorte est obtenue en serrant un manchon étroit, disposé transversalement autour de l'aorte, avant l'origine du tronc artériel brachiocéphalique. Le manchon est serré de manière à augmenter la pression aortique systolique d'amont de 20 %. Les mesures hémodynamiques sont répétées alors que la constriction aortique est en place depuis 30 minutes.

L'acquisition et l'analyse des données sont réalisés selon la méthodologie développée au chapitre 2.

3.2.4. Analyse statistique

La comparaison statistique des données au cours des différentes conditions expérimentales a été évaluée par analyse de variance pour plans factoriels à effet aléatoire (animal) et à effet fixe (condition expérimentale), suivie de comparaisons multiples par test de Scheffé lorsque l'analyse de variance était associée à une valeur de $p < 0.05$.

3.4. RESULTATS

Le tableau 3.1 montre que la coarctation de l'aorte thoracique ascendante provoque l'augmentation significative ($p < 0.001$) de la pression systolique proximale alors que la pression diastolique demeure inchangée. Par ailleurs, la manœuvre détermine une chute de la pression mesurée dans la portion descendante de l'aorte thoracique ($p < 0.01$). De manière contemporaine, la coarctation induit une chute modérée mais significative du débit cardiaque ($p < 0.05$), associée à un accroissement de la fréquence cardiaque ($p < 0.01$).

Tableau 3.1. Effets de la coarctation aortique sur les paramètres circulatoires.

	Etat basal	Coarctation
P_{sys} (mmHg)	96 ± 6	$119 \pm 3^*$
P_{dia} (mmHg)	56 ± 4	56 ± 2
P_{desc} (mmHg)	74 ± 5	$62 \pm 6^*$
Q (ml /sec)	53 ± 3	$49 \pm 2^*$
FC (Batt /min)	115 ± 5	$125 \pm 2^*$

P_{sys} , pression aortique systolique proximale ; P_{dia} , pression aortique diastolique proximale ; P_{desc} , pression moyenne de l'aorte descendante ; Q , débit aortique ; FC, fréquence cardiaque.

* $p < 0.05$ vs état basal.

Le tableau 3.2. illustre la variation des paramètres du modèle du windkessel. L'installation de la coarctation détermine une hausse de la résistance caractéristique R_1 ($p < 0.05$), de l'inductance L ($p < 0.05$), tandis que la compliance vasculaire se réduit significativement ($p < 0.05$). Parallèlement, le niveau des résistances périphériques R_2 augmentent de manière modérée, mais la variation est significative ($p < 0.05$). L'intégration de ces différents paramètres montre que globalement, l'élastance artérielle E_a augmente significativement de 36 %, sous l'effet de la coarctation ($p < 0.001$).

Tableau 3.2. Effets de la coarctation sur les paramètres du modèle windkessel à quatre éléments et sur l'élastance artérielle effective.

	Etat basal	Coarctation
R_1 (mmHg.sec/ml)	0.13 ± 0.01	$0.35 \pm 0.01^*$
R_2 (mmHg.sec/ml)	1.5 ± 0.1	$1.7 \pm 0.1^*$
C (ml/mmHg)	0.57 ± 0.04	$0.41 \pm 0.05^*$
L (mmHg.sec ² /ml)	0.002 ± 0.0003	$0.004 \pm 0.0003^*$
E_a (mmHg/ml)	3.4 ± 0.3	$4.6 \pm 0.2^*$

R_1 , impédance caractéristique; R_2 , résistance périphérique; C , compliance; L , inductance; E_a , élastance artérielle effective. * $p < 0.05$ vs état basal.

3.5. DISCUSSION

Nous cherchions par une manœuvre complexe, en l'occurrence la création d'une coarctation aortique, à tester la pertinence, en termes de correspondance physiologique des paramètres constitutifs, du modèle du windkessel à 4 éléments. Ce modèle est un analogue électrique comportant un nombre raisonnable de composants simulant les caractéristiques hydrauliques essentielles du réseau. Dans cette analogie électrique de l'écoulement sanguin, les pressions sont interprétées par des voltages, les débits par des intensités, les résistances hydrauliques par des résistances électriques, les compliances par des capacités et l'inertance de la masse sanguine par des inductances (Grant & Paradowski, 1987). La capacité exprime la possibilité de stockage du réseau grâce à la propriété de compliance des vaisseaux, principalement celle des grosses artères (Ferguson, III et al., 1988; Westerhof et al., 1969). La résistance d'entrée R_1 peut être interprétée comme l'impédance caractéristique de l'aorte proximale (MILNOR, 1975). R_2 correspond à la résistance opposée à l'écoulement dont la localisation est périphérique. La somme $R_1 + R_2$ des deux résistances constitue la résistance totale à l'écoulement dans le réseau considéré (Lambermont et al., 1997).

La disposition d'une résistance d'entrée, R_1 , dans le circuit améliore grandement la description de l'écoulement notamment en termes d'impédance, rapport entre les modules des composantes des ondes de pression et de débit, établies dans le domaine fréquentiel (Westerhof et al., 1969; Westerhof et al., 1972). En pratique, le rapport entre les composantes de basses fréquences (< 3 Hz) est représenté de manière très satisfaisante par ce modèle, au contraire des valeurs d'impédance à plus haute fréquence où la qualité de cette représentation se détériore (Dujardin et al., 1982). Finalement, pour remédier à cet inconvénient,

une inductance L a été introduite en série à l'entrée du modèle windkessel (Lambermont *et al.*, 1997).

L'existence de cette inductance permet de rendre compte de l'inertie du volume sanguin que le ventricule doit mettre en mouvement à chaque éjection systolique (Grant & Paradowski, 1987). Proportionnelle à la masse de sang pulsée et à la viscosité de celui-ci, l'inertance consomme une partie de l'énergie contractile du ventricule, qui sera restituée au cours de la diastole, sous la forme d'énergie cinétique nécessaire à l'écoulement du sang. Cette grandeur est également responsable d'un réajustement de la phase qui sépare les ondes de pression et de débit. En effet, inductance et compliance sont des grandeurs physiques opposées, et c'est de leur importance relative que dépend le signe de la phase existant entre l'onde de pression et de débit. La phase est négative, c'est à dire que l'onde de débit précède l'onde de pression, lorsque la grandeur de la compliance l'emporte sur celle de l'inductance (BERGEL & MILNOR, 1965a). A l'opposé, la phase est positive lorsque l'onde de pression précède celle de débit, traduisant le fait que l'inductance prend le pas sur la compliance (Grant & Paradowski, 1987).

En théorie, l'utilisation de modèles plus complexes encore permettrait d'augmenter le degré d'agrément entre les données expérimentales des ondes de pression et de débit et les prédictions fournies par le modèle (Grant & Paradowski, 1987; Shim *et al.*, 1994). L'expérience montre toutefois que les modèles plus complexes que le WK4 n'apportent pas de renseignements supplémentaires physiologiquement exploitable malgré une exigence accrue dans la qualité des signaux acquis.

Selon une telle approche temporelle, le modèle analogique le plus simple est le modèle résistif pur, ou ohmique, dans lequel la résistance est exprimée par le

rapport entre la pression moyenne et le débit moyen. En utilisant ce modèle ohmique, l'effet hémodynamique de la coarctation doit se résumer à un simple accroissement du niveau de la résistance. Bien que trop sommaire pour permettre une description détaillée des modifications circulatoires induite par la coarctation, un tel modèle a néanmoins le mérite de montrer que pour assurer un même débit, un réseau plus résistif requiert une pression de perfusion plus élevée et donc un travail cardiaque d'éjection systolique plus important.

L'effet de la coarctation sur les propriétés mécaniques du circuit est plus complexe que la description issue de ce modèle ohmique. Cet effet s'exprime, selon le WK4, par une augmentation de l'impédance caractéristique R_1 et une diminution de la compliance. La réduction du diamètre du vaisseau augmente le phénomène de réflexion des ondes pulsatiles, provoquant ainsi un accroissement de l'inductance L . Par ailleurs, la chute de la pression systémique en aval de la coarctation est perçue par les barorécepteurs, principalement localisés dans la paroi de la crosse et des vaisseaux carotidiens. Il en résulte une stimulation du réflexe baro-sensible, se manifestant par une augmentation de la résistance périphérique R_2 . L'augmentation significative de la fréquence cardiaque témoigne également de l'intervention du baro-réflexe. Ces différents changements des paramètres du réseau vasculaire sont responsables d'une augmentation significative de l'élastance artérielle, reflet de la postcharge opposée à l'éjection ventriculaire.

Notre objectif expérimental était de provoquer une modification primaire de la compliance et d'induire des réactions indirectes sur la résistance périphérique par le réajustement homéostasique circulatoire d'origine baro-réflexe. Pareil réajustement n'est que d'application incertaine au sein de la circulation

pulmonaire, raison pour laquelle, notre modèle analytique fut testé par manipulation de la circulation systémique.

A ce stade de notre travail, nous pouvons donc admettre que le WK4 permet une analyse détaillée des conditions circulatoires en utilisant un nombre restreint de paramètres dont la correspondance physiologique est réaliste.

Nous postulons dès lors que si la performance du modèle est adéquate pour l'analyse du circuit systémique, il est raisonnable de considérer qu'il l'est aussi pour l'analyse détaillée des répercussions circulatoires pulmonaires à laquelle nous le destinons.

3.6. CONCLUSIONS

La mise en place d'une coarctation aortique détermine des modifications circulatoires dont la chute de compliance du segment proximal et l'accroissement de la résistance caractéristique à l'entrée du circuit. En raison d'une chute de pression artérielle systémique d'aval, la riposte réflexe orthosympathique génère une tachycardie et une vasoconstriction périphérique. L'ensemble de ces altérations circulatoires complexes sont parfaitement identifiées par le modèle du windkessel à 4 éléments. Si le calcul de la valeur de ces paramètres constitutifs du modèle est le fruit d'algorithmes numériques assez complexes, la puissance des ordinateurs personnels actuels permet néanmoins d'obtenir une estimation de ces valeurs pratiquement en temps réel par rapport à l'acquisition des signaux de pression et débit enregistrés à l'entrée du circuit.

Nous postulons que ce même modèle peut être appliqué avec une correspondance physiologique aussi pertinente à l'étude des altérations de la circulation pulmonaire durant l'embolie pulmonaire expérimentale.

Il nous reste à présent à définir le type d'analyse que nous voulons appliquer à l'évaluation détaillée de la performance cardiaque droite, en vue de l'étude de l'état du couplage ventriculo-artériel pulmonaire durant le processus embolique pulmonaire.

CHAPITRE 4

LE DEVELOPPEMENT D'UNE APPROCHE ANALYTIQUE POUR L'ETUDE DE

LA PERFORMANCE VENTRICULAIRE DROITE

B.LAMBERMONT, P.SEGERS, **A.GHUYSEN**, V.TCHANA SATO,
P.MORIMONT, J.M.DOGNE, P.KOLH, P.GERARD, V.D'ORIO.
*Comparison between single-beat and multiple-beat methods for
estimation of right ventricular contractility.*
Critical Care Medicine 2004, 32 ; 1886-1890.

4. 1 INTRODUCTION

Tout comme pour l'étude de son réseau vasculaire d'aval, notre démarche nécessitait une méthode d'analyse capable de d'évaluer en détail les facteurs élémentaires de la performance systolique ventriculaire droite, en vue de l'étude du couplage ventriculo-artériel pulmonaire au cours de l'embolie pulmonaire expérimentale.

Les facteurs élémentaires de la performance ventriculaire systolique sont définis par la précharge, la postcharge et la contractilité. Dans cette optique, l'étude de la boucle pression-volume ventriculaire ouvre des perspectives extrêmement intéressantes pour l'évaluation de ces paramètres fonctionnels élémentaires et pour l'étude de l'adaptation ventriculaire aux changements d'impédance du réseau vasculaire pulmonaire. En effet, la boucle permet une identification rapide de la précharge par la grandeur du volume ventriculaire de fin de diastole, tandis que le calcul de la pente d'élastance télésystolique (ESPVR ou End Systolic Pressure Volume relationship) apprécie le niveau de contractilité ventriculaire correspondant (Suga *et al.*, 1973; Suga & Sagawa, 1974).

L'évaluation de la précharge et de la contractilité de la pompe ventriculaire droite s'avère en réalité plus difficile que celle de son homologue gauche, en raison principalement de la complexité géométrique de cette chambre ventriculaire, excluant l'utilisation d'algorithmes, telle la sphère ou mieux, l'ellipse, pour le ventricule gauche, en vue de la détermination précise des dimensions ventriculaires droites à partir de mesures fournies par l'imagerie conventionnelle (Dell'Italia & Santamore, 1998; Steendijk, 2004).

La relation pression-volume ventriculaire droite fut étudiée initialement par Maughan sur un modèle canin de cœur isolé (Maughan *et al.*, 1979). Il fut le premier à montrer que le modèle à élastance variable était applicable à l'étude

du ventricule droit. Malgré la géométrie ventriculaire droite complexe et la variabilité de l'épaisseur pariétale ventriculaire, les relations pressions-volumes isochrones dans un large éventail physiologique étaient aussi linéaires qu'à gauche. Des résultats similaires ont été obtenus par Piene et Sund (Piene & Sund, 1980) sur le cœur félin isolé et par Dell'Italia, chez l'homme (Dell'Italia & Walsh, 1988).

Il convenait donc de développer la mise au point d'une approche in vivo, capable de générer les boucles pression-volume ventriculaires droites et permettant d'identifier les paramètres fondamentaux de la performance cardiaque dont la mesure de l'élastance télésystolique, grandeur opposable à l'élastance artérielle pour l'appréciation du couplage ventriculo-artériel pulmonaire.

4.1.1 Objectif de l'étude

Cette étude avait pour objectif de développer la mise au point d'une procédure capable de générer la boucle pression-volume ventriculaire droite in vivo, d'en extraire la valeur de contractilité et de vérifier que l'analyse ainsi conduite bénéficiait de la sensibilité nécessaire à détecter des variations induites par des agents pharmacologiques dont les effets inotropes sont bien établis.

4.2. METHODES ET ANALYSE

4.2.1. Procédures chirurgicales

La préparation de nos animaux est identique à celle décrite au chapitre 2.

4.2.2. Analyse hémodynamique

Les boucles pression-volume ventriculaires droites sont obtenues à l'aide de

cathéters à conductance. Bien que originellement destinée au ventricule gauche (Baan *et al.*, 1984), la validité de cette technique pour le ventricule droit a aussi été démontrée (Dickstein *et al.*, 1995). Le principe est celui d'un cathéter muni de plusieurs électrodes placé dans le ventricule droit et utilisé pour générer un champ électrique. Les paires d'électrodes adjacentes mesurent la conductivité locale du sang, qui est proportionnelle au volume sanguin local. Les signaux de conductance instantanés, $G(t)$, sont convertis en signaux de volume, $V(t)$, selon l'équation suivante:

$$V(t) = (1/\alpha)[L^2 \cdot \rho \cdot G(t) - V_c].$$

Où α est un facteur de gain sans dimension prenant en compte le caractère non homogène du champ électrique dans la cavité, L la distance entre deux électrodes, ρ la résistivité du sang et V_c la correction du volume pour la conductance des tissus avoisinants, communément appelée conductance parallèle. Cette dernière peut être estimée en modifiant de manière transitoire la conductance du sang à l'aide de l'injection de liquide salin hypertonique. Ainsi, avant chaque mesure, la conductance parallèle était déterminée grâce à l'injection de 3 ml de NaCl 10% dans la veine cave inférieure. Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, l'injection itérative de solution saline hypertonique induit une variation transitoire de conductivité. Pour chaque battement, la conductance télésystolique est représentée en fonction de la conductance télédiastolique. Une régression linéaire est ensuite réalisée, et la relation ainsi obtenue est extrapolée au point où la conductance télésystolique égale la conductance télédiastolique. A ce point, la cavité ventriculaire ne contribue pas à la conductance, qui est entièrement due aux structures avoisinantes. Pour déterminer le facteur de gain α , une autre méthode de mesure du volume est

nécessaire. Dans cette étude, nous avons utilisé le volume systolique mesuré par la sonde de débit ultrasonique au niveau de l'artère pulmonaire.

La relation ESPVR est obtenue de manière itérative. La précharge est réduite par l'occlusion de la veine cave inférieure grâce au gonflement du ballonnet de la sonde de Fogarty. Au cours de cette manœuvre, 5 à 6 boucles P-V sont enregistrées de manière continue. Initialement, la valeur du V_0 est fixée à 0 ml, alors que les valeurs de pressions et de volumes télé-systoliques sont déterminées pour chaque cycle en identifiant les points pour lesquels la valeur de $P_{(t)}/[V_{(t)} - V_0]$ atteignent un maximum. L'application d'une régression linéaire à ces points permet l'estimation de la pente d'élastance télésystolique (E_{es}) et de l'intercept à l'axe des volumes (V_0). Cette première estimation de l'intercept est ensuite utilisée pour la détermination des points maximaux $P/(V-V_0)$ correspondant à chaque cycle, et la correspondance de ces nouveaux points est re-soumise à une régression linéaire, amenant à de nouvelles valeurs de E_{es} et de V_0 . Cette procédure est répétée jusqu'à l'obtention de résultats convergents (Dickstein *et al.*, 1995).

La figure 4.1 montre un exemple d'enregistrement de boucles pression-volume générées au cours de réduction de précharge et le calcul correspondant de la pente d'élastance télésystolique (E_{es}).

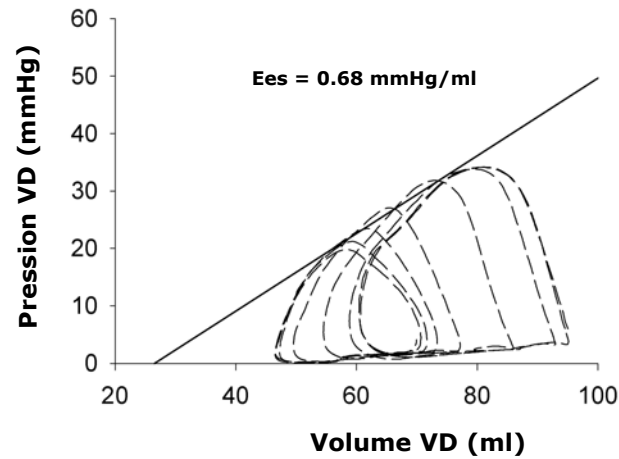


Figure 4.1. Exemple d'enregistrement des boucles pression-volume générées durant la variation de précharge du ventricule droit (VD) et la détermination de la pente relation ESPVR (E_{es}). La boucle pression-volume se déplace vers la gauche par l'obstruction du retour veineux systémique obtenu par gonflement de la sonde de Fogarty.

4.2.3. Protocole expérimental

Cette étude a été réalisée chez 8 porcs de race pure piétrain des deux sexes pesant entre 20 et 28 kg.

Après une période de stabilisation de trente minutes, les mesures basales (T0), ont été enregistrées selon la méthodologie développée au chapitre 2. Ensuite, les animaux sont soumis, dans un ordre aléatoire, à la perfusion d'esmolol à 1mg/Kg/min durant 5 minutes afin de réduire le niveau de la contractilité ventriculaire, et à la perfusion de dobutamine à la dose de $10\mu\text{g/Kg/min}$ durant 15 minutes pour augmenter la contractilité. Les deux perfusions sont séparées d'une période de récupération de 30 minutes. Deux séries de données ont été

collectées pour chaque animal, avant et après esmolol ou dobutamine et avant et après dobutamine ou esmolol.

L'acquisition et l'analyse des données sont réalisés selon la méthodologie développée au chapitre 2.

4.2.4. Analyse statistique

La comparaison des données obtenues avant et après chaque intervention a été réalisée par test t de Student (Statistica, Statsoft, Tulsa,OK).

4.3. RESULTATS

La figure 4.2 illustre les résultats de la variation de Ees au cours des manipulations pharmacologiques.

4.3.1. Effet de la perfusion de dobutamine

La perfusion de dobutamine produit une augmentation de la fréquence cardiaque de 117 ± 8 à 142 ± 7 battements/min ($p < 0.05$), un accroissement du débit cardiaque de 62 ± 3 à 82 ± 4 ml/sec ($p < 0.05$) tandis que la pression artérielle systémique moyenne n'est pas modifiée.

Sous l'effet de cette drogue, on note une augmentation significative de l'élastance télésystolique ventriculaire droite, de 1.6 ± 0.3 à 3.8 ± 0.5 mmHg/ml ($p = 0.001$).

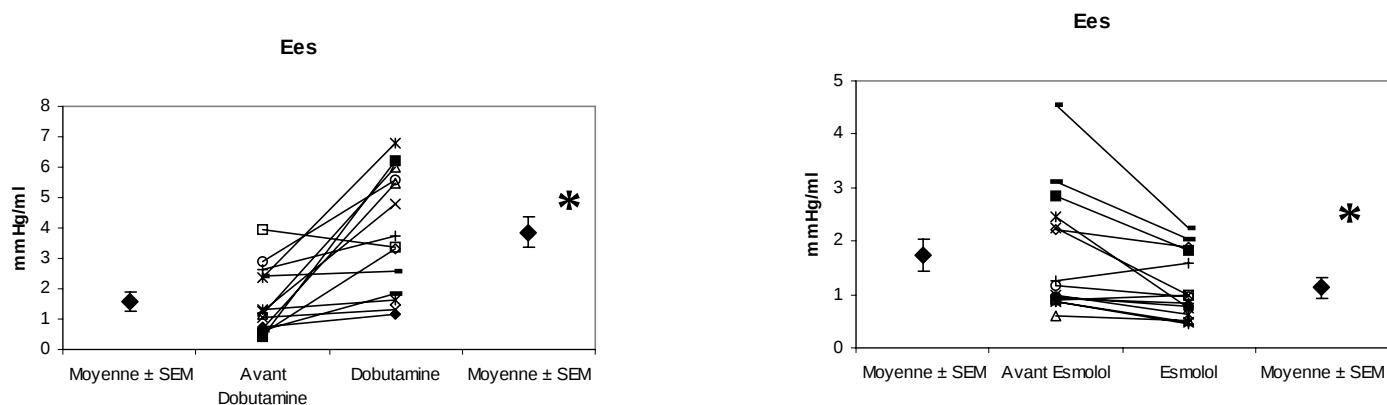


Figure 4.2. *Pentes des relations pression-volume télé-systoliques (Ees) obtenues avant et durant perfusion de dobutamine (à gauche) et d'esmolol (à droite).*
 $*p < 0.05$.

4.3.2. Effet de la perfusion d'esmolol

Au contraire, l'administration d'esmolol réduit la fréquence cardiaque de 116 ± 7 à 98 ± 3 battements/min ($p < 0.05$), abaisse le débit cardiaque de 64 ± 2 à 50 ± 2 ml/sec ($p < 0.05$) et s'accompagne d'une chute de la pression artérielle systémique moyenne de 84 ± 6 à 77 ± 5 mmHg ($p < 0.05$).

Enfin, Ees diminue significativement, de 1.7 ± 0.3 à 1.1 ± 0.2 mmHg/ml ($p = 0.006$).

4.4. DISCUSSION

Les paramètres qui visent à caractériser la contractilité ventriculaire sont à priori nombreux, et dénotent de la difficulté de cette mesure (Dell'Italia & Santamore, 1998). Toutefois, la plupart de ces approches partagent un même défaut : leurs indices sont dépendants des conditions dans lesquelles le ventricule est opérant. Ainsi en est-il notamment de l'énergie transmise par le cœur à la masse sanguine évalué par le travail systolique ou « stroke work ». D'autres indices tels la pression ventriculaire maximale $P_{\max}$, la variation maximale instantanée de la pression ventriculaire $dP_{\max}/dt$, le volume éjecté, le débit moyen, sont autant d'approches qui souffrent d'une étroite dépendance face aux conditions de charge ventriculaire et de la fréquence cardiaque (Quinones *et al.*, 1976). Ils représentent des indicateurs de la performance cardiaque plutôt qu'une représentation isolée de la contractilité ventriculaire.

Avec Suga (Suga *et al.*, 1973), nous avons estimé que c'est à travers l'expression de la relation entre la pression et le volume ventriculaires, qu'il fallait rechercher la valeur de contractilité, grandeur indépendante des conditions de précharge et de postcharge ventriculaires. En effet, cet auteur a démontré que la droite d'élastance de fin de systole possède la propriété remarquable recherchée : pour un même état de contractilité et à fréquence cardiaque fixe, les points de fin de systole d'une série de boucles pression-volume s'alignent sur une même droite dont la pente est désignée par E_{es} (Suga & Sagawa, 1974). Ainsi E_{es} apparaît comme un indice de contractilité qui demeure indépendant de la précharge et de la postcharge ventriculaires. Toutefois, l'utilisation de E_{es} en tant qu'indice de contractilité dérivés de la boucle pression-volume ventriculaire, souffre de deux grandes limitations qu'il convient de souligner.

D'abord, son emploi implique le recours à une méthode de mesure précise des volumes ventriculaires. La géométrie complexe de la cavité ventriculaire droite et la présence d'un réseau de trabéculations dense sont autant d'écueils auxquels cet objectif se voit confronté (Tulevski *et al.*, 2002). Ainsi, la majeure partie des méthodes de mesure des volumes développées sont sujettes à d'importantes limitations (Steendijk, 2004). En effet, le calcul des volumes sur la base d'examens iconographiques, tels l'angiographie, la sonicométrie ou l'échographie repose sur l'hypothèse d'une géométrie simple, telle la sphère ou l'ellipse, pour lesquelles la mesure d'une ou de deux dimensions pourrait être satisfaisante. Cette simplicité ne permet malheureusement guère d'analyse performante, et impose l'utilisation de modèles géométriques plus complexes. Ils partagent cependant tous le même inconvénient : le nombre de mesures requises afin d'atteindre un degré de pertinence élevé s'accroît avec la complexité du modèle, limitant l'analyse à des périodes d'états suffisamment stables pour offrir un temps suffisant à permettre l'ensemble de ces mesures (Schnittger *et al.*, 1982). Dans nos travaux, les volumes ventriculaires ont été déterminés en utilisant la technique du cathéter à conductance à double champ (Baan *et al.*, 1984; Dickstein *et al.*, 1995). Plusieurs aspects spécifiques à l'application de cette technique au ventricule droit méritent notre attention. Premièrement, les structures qui entourent le ventricule participent au signal de conductance global et déterminent ce qu'il est convenu d'appeler la conductance parallèle. L'injection itérative d'une solution saline hypertonique, qui induit une variation transitoire de conductivité, est utilisée pour déterminer le niveau de cette conductance parallèle (Dickstein *et al.*, 1995). La moindre épaisseur de la paroi ventriculaire droite, par rapport à la paroi libre gauche, pourrait induire une plus grande dispersion de courant vers les structures adjacentes et augmenter la valeur de la

conductance parallèle. Ceci pourrait majorer la marge d'erreur associée à la détermination des volumes absolus, en particulier lorsque les conditions extracardiaques fluctuent. En outre, l'emploi de cette technique postule que le champ électrique créé se distribue dans la chambre ventriculaire de façon uniforme, parallèlement à son grand axe. L'existence de deux axes distincts (apex-valve tricuspide d'une part et apex-valve pulmonaire d'autre part) rend cette supposition caduque et peut également être source d'erreurs potentielles. Les trabéculations ventriculaires droites constituent un réseau complexe dont le volume propre n'a pas été mesuré au cours de nos expériences. En principe, la continuité électrique de ce réseau vis à vis de la chambre ventriculaire implique qu'il soit détecté par cette méthode, alors qu'il n'est pas accessible à d'autres méthodes. Il est par ailleurs impossible de déterminer le degré avec lequel les bandelettes musculaires constituant ce réseau de trabéculations peut contribuer au signal de conductance parallèle. Toutefois, et en dépit de ces réserves, cette méthode semble être actuellement la plus valide pour déterminer les volumes ventriculaires *in vivo* chez l'animal et chez l'homme (Baan *et al.*, 1984; Dickstein *et al.*, 1995; Steendijk, 2004).

Ensuite, l'autre limitation à l'emploi de E_{es} tel que nous l'avons conduit, est qu'il postule l'existence d'une relation pression-volume télésystolique strictement linéaire. Diverses expérimentations menées *in situ* chez l'animal et chez l'homme font communément mention de relations pression-volume télésystolique linéaires mais assorties de valeurs négatives de l'intercept à l'axe des volumes (V_0) ou encore d'un déplacement de celui-ci par les interventions pharmacologiques visant à modifier l'inotropisme (Baan *et al.*, 1992; Karunanithi *et al.*, 1992; Kass *et al.*, 1986; Kass *et al.*, 1988; Lee *et al.*, 1987). De telles observations, outre qu'elles exposent à la difficulté d'attribuer une quelconque signification

physiologique à ces valeurs de volume résiduel négatives, trouvent leur explication la plus probable dans la nature curvilinéaire de la relation pression-volume téléstolique (Maughan *et al.*, 1984; van der Velde *et al.*, 1991). Dans ces conditions, la détermination de E_{es} et de V_0 par régression linéaire pourrait engendrer d'importantes erreurs d'appréciation de la contractilité (Kass *et al.*, 1989). Néanmoins, dans de telles conditions de non-linéarité potentielle, divers auteurs soulignent la rémanence de la validité de la relation ESPVR, pour autant que soient examinés non seulement la pente de la relation mais aussi les variations du son intercept (V_0) (Burkhoff *et al.*, 1987; Kass *et al.*, 1989). Ainsi un déplacement de la relation ESPVR, sans variations concomitante de sa pente serait susceptible de témoigner de variations de contractilité au sens classique du terme. Le glissement vers la gauche de la relation signifie qu'une même pression téléstolique est atteinte pour un volume correspondant moindre, et traduit une augmentation du niveau contractile. A l'opposé, un déplacement de la relation vers la droite témoignerait d'une perte de contractilité (Baan *et al.*, 1992).

Nos résultats démontrent que nous remplissons bien ces conditions d'interprétations. Dans la gamme de variation de précharge que nous avons induite, la relation ESPVR est linéaire. Nous montrons ensuite que la relation ESPVR se déplace dans le sens attendu par la perfusion d'agents dont les effets sur l'inotropisme ventriculaire sont opposés. Les variations contemporaines de fréquence cardiaque et du débit correspondant nous ont assurés de l'imprégnation pharmacologique souhaitée. Nous estimons dès lors, que la méthode d'analyse développée dans cette étude pour la caractérisation des facteurs élémentaires fixant la performance cardiaque droite *in vivo*, peut être appliquée à notre modèle expérimental d'embolie pulmonaire.

4.5. CONCLUSIONS

Nos résultats démontrent que la production en série de boucles P-V ventriculaires droites permettent de décomposer la performance cardiaque en ses facteurs constitutifs élémentaires. La pente de la relation ESPVR ainsi générée, E_{es} , permet de caractériser le niveau de contractilité ventriculaire. En effet, la perfusion de dobutamine conduit à l'élévation de E_{es} tandis que l'administration d'esmolol entraîne sa diminution. E_{es} représente bien l'indice de fonction ventriculaire que nous recherchions de manière à l'opposer à l'élastance artérielle pulmonaire, dans la conduite de l'objectif fondamental de notre travail: l'étude du couplage ventriculo-artériel pulmonaire au cours de l'embolie pulmonaire expérimentale.

Le chapitre suivant est ainsi destiné à l'analyse théorique d'un tel concept de couplage entre les propriétés de la cavité cardiaque droite, exprimées par son élastance télésystolique, et les propriétés du circuit pulmonaire, décrites en termes d'élastance artérielle.

CHAPITRE 5

ANALYSE DU CONCEPT DE DU COUPLAGE VENTRICULO-ARTERIEL

PULMONAIRE

5.1 INTRODUCTION

La connaissance des conditions dans lesquelles débit et pression circulatoires varient en fonction des conditions de résistance et de compliance du réseau vasculaire a longtemps été strictement qualitative. Le développement de divers modèles théoriques visant à caractériser les interactions ventriculo-vasculaires a eu pour objectif de définir dans quelle mesure ce type de modèles caractérisant le couple formé par l'activité ventriculaire et le réseau vasculaire auquel il est connecté permettait de prédire de façon quantitative les variations de fonctions intégrées comme le volume systolique, le travail systolique, la pression artérielle moyenne ou le débit (Kass & Kelly, 1992; Sunagawa *et al.*, 1983). En outre, ce type de modèles devrait permettre de définir comment évoluait ce couplage *in vivo*, et notamment le niveau auquel ventricule et réseau vasculaire opèrent, selon une optimisation thermodynamique de la puissance ventriculaire (stroke work) ou, au contraire, au profit de l'efficacité mécanique (Burkhoff & Sagawa, 1986; Sunagawa *et al.*, 1983).

On doit aux travaux de Piene et de ses associés les premières tentatives de description du couplage entre le ventricule droit et le réseau vasculaire pulmonaire (Piene, 1980; Piene & Sund, 1982). Ces auteurs ont choisi d'exprimer les propriétés de la pompe ventricule droite au moyen de boucles pression-volume et celles du système artériel en terme de spectre d'impédance. Malheureusement leur méthode d'analyse tendait à noyer les mécanismes interactifs complexes sous une cascade de procédures mathématiques complexes.

Dès lors, Sunagawa (Sunagawa *et al.*, 1983; Sunagawa *et al.*, 1984) a proposé une stratégie d'analyse bénéficiant d'une certaine simplicité mathématique, en modélisant la pompe ventriculaire et le réseau vasculaire en terme de relation

entre pression téléstolique ventriculaire ou artérielle et volume systolique. La validité de l'approche fut déterminée en comparant la valeur du volume systolique ainsi prédit par le modèle lors de manipulations spécifiques et celle observée expérimentalement de manière effective (Sunagawa *et al.*, 1983; Sunagawa *et al.*, 1984). Il s'agit de l'approche analytique que nous avons adoptée dans la suite de notre travail.

5.1.1 Objectifs de ce chapitre

Ce chapitre a pour objectif de développer l'analyse théorique du concept de couplage, de préciser les aspects énergétiques du cycle cardiaque et de définir la relation mécanique entre le ventricule droit et l'arbre artériel pulmonaire en terme d'efficience.

5.2 LE CONCEPT DE COUPLAGE VENTRICULO-ARTERIEL

Les caractéristiques intrinsèques de la pompe ventriculaire droite fixent les conditions initiales pour l'écoulement vasculaire dans le circuit d'aval. En corollaire, par ses propriétés élastiques et résistives, le circuit pulmonaire a la valeur physique d'une contrainte qui fixe les caractéristiques de l'environnement dans lequel le ventricule doit opérer (Piene & Sund, 1979). Dès lors, puisque ces deux composants s'expriment simultanément, leur interaction, c'est-à-dire leur couplage, doit en justifier sa résultante en termes de performance globale, soit le volume systolique et la pression de son éjection.

5.2.1 Les caractéristiques fonctionnelles de la pompe ventriculaire droite

Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, la relation pression-volume téléstolique (ESPVR) est linéaire dans un large éventail de volumes

physiologiques et répond à l'équation suivante (Maughan *et al.*, 1979):

$$E_{es} = P_{es} / (V_{es} - V_0)$$

où E_{es} est l'élastance télésystolique, V_{es} le volume télésystolique et V_0 , l'intercept volumique de la relation (volume résiduel ou mort).

Dès lors, la relation entre la pression de fin de systole (P_{es}) et le volume systolique (SV) peut être décrite par :

$$P_{es} = E_{es} (V_{ed} - SV - V_0)$$

Où V_{ed} est le volume télédiastolique.

5.2.2 Caractérisation globale du système artériel pulmonaire

Nous avons établi dans le chapitre 3 que le système artériel pouvait être caractérisé par le modèle du windkessel à 4 éléments, dans lequel les propriétés globales circulatoires prennent l'aspect d'une élastance effective E_a (Fourie *et al.*, 1992):

$$E_a = \frac{R_1 + R_2}{T_s + R_2 C (1 - e^{-T_d / R_2 C})}$$

où R_1 , R_2 , C sont les paramètres du modèle WK4 et où T_s , T_d sont les intervalles de temps systolique et diastolique, respectivement.

5.2.3 Le couplage ventriculo-artériel pulmonaire

Si l'on couple les deux éléments du système et puisque, au point télésystolique de la boucle de fonction ventriculaire, la pressions télésystolique est identique dans les deux chambres, alors les deux droites d'élastance E_{es} et E_a doivent se croiser en un point qui correspond à la valeur de leur couplage, lequel s'exprime par le rapport E_{es}/E_a . La figure 5.1. illustre ce concept.

En exprimant les systèmes ventriculaire et vasculaire en terme de relation de pressions télésystoliques versus volume systolique, c'est à dire avec les dimensions d'élastances volumiques (mmHg/ml), le volume systolique résultant de leur interaction est fourni par l'abscisse de l'intersection entre les deux relations.

Le volume systolique (SV) peut dès lors être dérivé de façon analytique par :

$$SV = E_{es} (V_{ed} - V_0) / E_{es} + E_a$$

Où V_{ed} est le volume de fin de diastole.

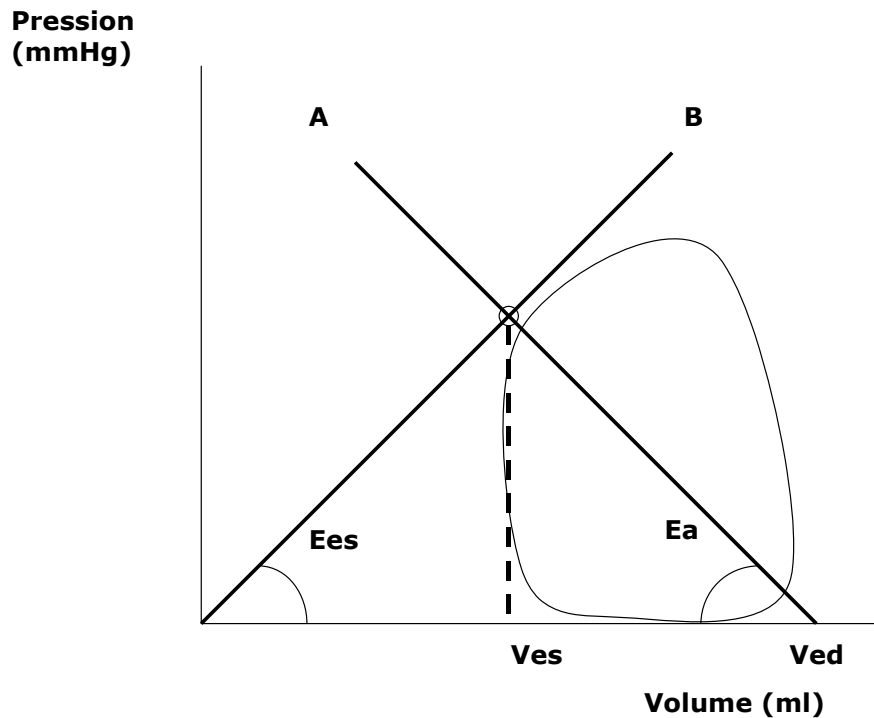


Figure 5.1. Représentation graphique schématique du couplage entre le ventricule et le système artériel. La pente de la relation pression-volume télésystolique artérielle (ligne A) est E_a , dont l'intercept volumique est le volume télediastolique (V_{ed}). La ligne B représente la relation pression-volume télésystolique ventriculaire, dont l'intercept volumique est V_0 . Le volume télésystolique (V_{es}) est donné par l'intersection de ces deux relations.

5.3 ENERGETIQUE CARDIAQUE

L'un des attraits majeurs du modèle d'analyse proposé par la boucle pression-volume ventriculaire est de lier l'étude des performances mécanique ventriculaire à l'économie énergétique qui lui est associée (Suga, 2003). Dans cette perspective, le point de couplage ventriculo-artériel joue un rôle essentiel dans l'économie de l'énergétique ventriculaire, comme l'illustre la figure 5.2.

5.3.1. Le travail mécanique externe

Par définition, l'aire circonscrite par la boucle pression-volume ventriculaire représente le travail mécanique externe ou travail systolique SW exercé par le ventricule lors de l'éjection (KATZ, 1960). Ce travail consiste à la fois à l'élévation du niveau de la pression ventriculaire, mais aussi à l'énergie cinétique que le ventricule transmet au sang qui le traverse (Suga, 1979a). Il représente donc l'énergie transmise à l'arbre artériel pulmonaire par le ventricule droit.

5.3.2. Le travail mécanique interne

Lorsque se termine l'éjection, il demeure dans le ventricule une masse sanguine équivalente au volume télésystolique qui est soumise à la pression télésystolique. En d'autres termes, à l'instant de fin d'éjection, il persiste dans la cavité ventriculaire une énergie potentielle qui sera notamment dissipée en chaleur lors de la relaxation ventriculaire diastolique (Suga *et al.*, 1979; Suga *et al.*, 1984a). Ce travail interne est représenté sur le diagramme pression-volume par l'aire comprise entre la droite d'élastance télésystolique, la droite de relaxation isométrique et la relation de relaxation diastolique ventriculaires.

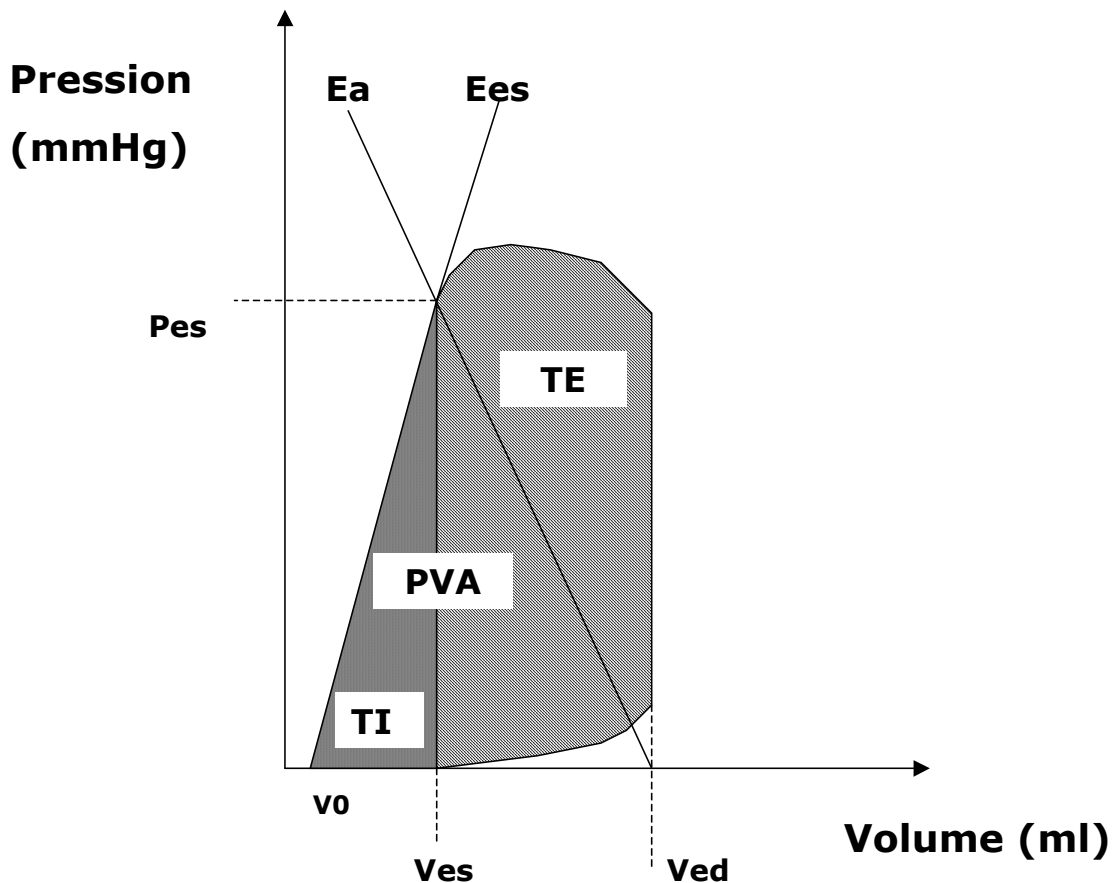


Figure 5.2. Représentation schématique de la relation pression-volume ventriculaire. TE est le travail interne, TE, le travail externe (ou SW) et PVA, l'aire pression-volume ($PVA = TE + TI$).

Pour une même PVA, le point de couplage détermine la contribution respective du travail externe et interne, c'est à dire de l'efficacité ventriculaire droite.

P_{es} , pression téléstolique, V_{es} , volume téléstolique, V_{ed} , volume télédiastolique, V_0 , intercept volumique de la relation pression-volume téléstolique, E_a , élastance artérielle.

L'énergie mécanique développée en systole, alors que l'élastance et la pression de la chambre ventriculaire augmentent, tend à s'accumuler dans les structures élastiques en tant qu'énergie 'élastique' potentielle. En cas de systole isovolumique, l'entièreté de l'énergie mécanique est d'ailleurs stockée sous cette forme et aucun travail mécanique externe n'est produit (Suga, 1979b). L'incrément d'énergie potentielle élastique correspondant à cette systole sera

alors simplement dissipée sous forme de chaleur lors de la diastole. De façon similaire, lors d'une systole normale, l'énergie mécanique est d'abord convertie en énergie potentielle élastique, avant que l'éjection ne débute. L'énergie libérée ultérieurement sera continuellement convertie en travail mécanique, jusqu'à la fin de l'éjection. Comme pour la systole isovolumique, l'énergie potentielle accumulée au départ sera dissipée alentour sous forme de chaleur (Sagawa *et al.*, 1988a).

De façon intéressante, il semble que la transformation d'une partie de cette énergie potentielle de fin de systole en travail mécanique externe, plutôt qu'en chaleur, puisse se produire au niveau ventriculaire droit (Maughan *et al.*, 1979), en raison de la faible résistance du lit vasculaire pulmonaire. En d'autres termes, l'écoulement ventriculo-artériel se poursuivrait au delà de la phase de systole mécanique ventriculaire.

5.3.3. Le travail ventriculaire global et consommation en oxygène

Le travail développé par le ventricule correspond à la somme du travail externe et du travail interne.

Suga (Suga, 1979b; Suga *et al.*, 1981; Suga, 2003) lui a donné le nom d'aire pression-volume (PVA). Exprimée en mmHg.ml, elle représente une énergie comme l'aire sous la boucle pression-volume représente le travail mécanique externe. Ses dimensions peuvent également être converties en joules : $1 \text{ mmHg.ml} = 1.333 \times 10^{-4} \text{ J}$.

Par ses travaux, cet auteur apportait la démonstration que la PVA était un indice prédictif fiable de VO_2 indépendamment des conditions de précharge et de postcharge. L'indice de corrélation élevé obtenu entre PVA et VO_2 ($r = 0.984$) indiquait une liaison significativement plus pertinente que celle obtenue pour

d'autres indices hémodynamiques dont la pression ventriculaire, la tension pariétale ou encore l'intégrale pression-temps (Suga *et al.*, 1981).

Il est judicieux de noter que l'importance relative du travail mécanique externe et de l'énergie potentielle correspondant à un niveau de PVA donnée n'affectait en rien la relation PVA-VO₂, impliquant un coût énergétique comparable du travail externe et de l'énergie potentielle.

5.3.4. Efficience mécanique myocardique

L'efficience de la conversion d'énergie d'un système est généralement définie comme le rapport entre l'énergie utile délivrée par ce système et celle qui a été utilisée à cette fin. Cette énergie utile peut être du travail mécanique, de l'énergie potentielle, chimique ou de la chaleur.

En fonction de la question médicale débattue, diverses définitions de l'efficience myocardique sont utilisées rendant la comparaison parfois difficile. Aussi convient-il de définir cette notion avec précision (Schipke, 1994). Tout comme au niveau du muscle squelettique, le travail mécanique cardiaque est considéré comme l'énergie 'utile', et la définition conventionnelle de *l'efficience mécanique* est le rapport entre le travail mécanique externe réalisé et l'énergie utilisée pour y parvenir, ce qui, en condition aérobie, est assimilée à la consommation myocardique d'oxygène (SARNOFF *et al.*, 1958; Gibbs, 1978; Suga *et al.*, 1984b). Ainsi, si le travail ventriculaire droit doit être considéré comme celui perçu par le lit vasculaire pulmonaire en tant que tel, le travail systolique circonscrit par la boucle pression-volume doit être le numérateur permettant de définir l'efficience cardiaque mécanique (Schipke, 1994).

Cependant, l'énergie mécanique globale générée lors de la systole, qui associe travail externe et énergie potentielle, est représentée par la PVA.

Dès lors, si l'intérêt se concentre sur *l'efficacité de la conversion énergétique* totale, le rapport PVA sur VO_2 totale doit être envisagé.

L'évaluation de l'efficacité cardiaque mécanique, exprimée par le rapport du travail mécanique externe à la consommation d'oxygène peut être envisagée en deux étapes successives : celle correspondant à l'efficacité du transfert énergétique de VO_2 à la PVA tout d'abord et celle correspondant au transfert énergétique de la PVA au SW ensuite (Sagawa *et al.*, 1988a).

Le rapport SW/PVA est un facteur important liant l'efficacité de conversion énergétique PVA/ VO_2 à l'efficacité mécanique SW/ VO_2 . Pour les contractions isovolumiques, le rapport SW/PVA est toujours nul. En cas de systoles éjectantes, tant SW que PVA varient avec les conditions de charge. L'efficacité mécanique augmente alors que le rapport SW/PVA augmente.

Dans nos travaux, nous utiliserons le rapport SW/PVA afin de quantifier l'efficacité du transfert énergétique de l'aire pression-volume (PVA) vers le travail mécanique externe (SW).

5.3.5. Énergétique du couplage ventriculo-artériel pulmonaire

Empiriquement, la représentation graphique du couplage ventriculo-artériel proposée plus haut permet de prédire que l'énergie mécanique transférée de l'élastance ventriculaire vers l'élastance artérielle doit être maximale lorsque les pentes des relations P_{es} -SV ventriculaires et artérielles sont égales, soit lorsque $E_{es} = E_a$ figure 5.2.

On doit à Burkoff et Sagawa d'avoir investigué le versant théorique des conditions par lesquelles la pompe cardiaque est couplée à la postcharge artérielle suivant les conditions d'efficacité mécanique les plus élevées (Burkoff & Sagawa, 1986).

Dans ces travaux, l'impédance artérielle était représentée par l'élastance artérielle effective (obtenue comme décrit précédemment) et la consommation myocardique d'oxygène était calculée à partir de l'aire PVA.

Le travail mécanique externe est calculé comme fonction de E_{es} et de E_a . L'efficacité mécanique est alors définie comme fonction de E_{es} et de E_a , de la manière suivante. :

SW est donné par

$$SW = E_{es} (V_{ed} - V_0)^2 \frac{\frac{E_a}{E_{es}}}{\left(1 + \frac{E_a}{E_{es}}\right)^2}$$

et PVA est alors donné par

$$PVA = SW + PE = SW \left(1 + \frac{E_a}{2E_{es}}\right)$$

ou encore

$$PVA = E_{es} (V_{ed} - V_0)^2 \frac{\frac{E_a}{E_{es}}}{\left(1 + \frac{E_a}{E_{es}}\right)^2} \left[1 + \frac{E_a}{2E_{es}}\right]$$

On notera qu'il en résulte que

$$\frac{SW}{PVA} = \frac{2E_{es}}{2E_{es} + E_a}$$

Or,

$$VO_2 = a PVA + b$$

où $a = 1,9 \times 10^{-5}$ (ml d'O₂/mmHg.ml) et $b = 0,0032 E_{es} + 0,0104$ (ml d'O₂/battement) (Suga *et al.*, 1983), l'efficacité mécanique du ventricule s'exprime par :

$$\frac{SW}{VO_2} = \left[a \left(1 + 0.5 \frac{E_a}{E_{es}} \right) + b \frac{\left(1 + \frac{E_a}{E_{es}} \right)^2}{E_a (V_{ed} - V_0)^2} \right]^{-1}$$

En s'appuyant sur ces équations, Burkhoff et Sagawa ont calculé SW, VO₂ et le rapport SW/VO₂ comme fonction de E_a, E_{es} et d'autres variables (Burkhoff & Sagawa, 1986).

Les résultats de leurs travaux ont montré que le travail mécanique externe est toujours maximal lorsque E_{es} = E_a, tandis que l'efficiencia mécanique SW/VO₂ est toujours maximale lorsque E_a = E_{es}/2.

5.4. CONCLUSIONS

Nous avons choisi, à l'initiative des travaux de Sunagawa de représenter le système artériel pulmonaire comme une chambre élastique caractérisée par une élastance volumique E_a , dont le calcul peut être fourni par l'identification des paramètres du modèle WK4 (Sunagawa *et al.*, 1984). De manière similaire, le ventricule a été modélisé comme une chambre élastique à élastance variable dont la valeur télésystolique E_{es} est issue de la production des boucles pression-volume. L'opposition de ces deux chambres élastiques peut être ramené au rapport de leurs valeurs d'élastances caractéristiques en fin de systole, soit E_{es}/E_a qui prend la signification du couplage des deux structures.

Ce sera l'ampleur de ce couplage et de sa correspondance énergétique qui sera maintenant exploitée dans l'étude de l'embolie pulmonaire expérimentale.

CHAPITRE 6

EFFETS CIRCULATOIRES PULMONAIRES DE L'EMBOLIE PUMONAIRE EXPERIMENTALE DE GRAVITE CROISSANTE

6.1 INTRODUCTION

Au chapitre 3, nous avons montré que le calcul de la résistance ohmique ne pouvait rendre compte des modifications circulatoires complexes qui accompagnaient une manœuvre telle la coarctation aortique. Il en est vraisemblablement de même au niveau du circuit vasculaire pulmonaire (Grant & Lieber, 1996). Ceci explique que divers auteurs ont notamment rapportés qu'à un même niveau de résistance vasculaire pulmonaires donné par la loi d'ohm, peuvent correspondre des niveaux réels de postcharge ventriculaire variables, fonction non seulement du site de l'obstruction mais également de sa nature (Calvin, Jr. *et al.*, 1985; Fitzpatrick & Grant, 1990; Furuno *et al.*, 1991; Kussmaul *et al.*, 1992; Wauthy *et al.*, 2004). Rappelons que nos observations cliniques, rapportées au chapitre 1, nous ont suggéré que le degré d'obstruction circulatoire pulmonaire est certes un facteur de gravité mais ne représentait pas un paramètre capable d'apprécier l'évolution vers le décès, c'est-à-dire un facteur prédictif du développement d'un choc circulatoire irréversible. Nous avons émis l'hypothèse, qu'outre le degré d'obstruction, le site de l'obstruction, proximal ou distal, et en particulier ses conséquences sur la compliance vasculaire, pouvait jouer un rôle fondamental dans les capacités adaptatives à l'éjection ventriculaire droite.

Il apparaît donc que l'analyse des perturbations produites par une embolisation du circuit pulmonaire nécessite une analyse hémodynamique plus détaillée que celle fournie par la simple notion de résistance ohmique. A cet effet, nous avons appliqué à la circulation pulmonaire l'analyse hémodynamique que nous offre le modèle du windkessel à 4 éléments.

6.1.1. Objectifs de l'étude.

Notre étude a pour objectif de décomposer la postcharge ventriculaire droite en ses facteurs élémentaires constitutifs, grâce au modèle WK4, et d'étudier leurs variations au cours d'une embolie pulmonaire progressivement croissante. Ensuite, il s'agissait de déterminer si d'éventuelles modifications de compliance du circuit pouvaient jouer un rôle fondamental dans la physiopathologie de l'affection.

6.2 METHODES GENERALES ET ANALYSE

6.2.1 Procédures chirurgicales.

Cette étude a été réalisée chez 12 porcs de race pure piétrain des deux sexes pesant entre 25 et 34 kg. Les animaux furent préparés selon les modalités décrites dans les méthodes générales du chapitre 2.

6.2.2 Analyses hémodynamiques.

Les signaux de pression et de débit pulmonaires ont été recueillis en continu, à la racine de l'artère pulmonaire. Ils ont permis l'application du modèle WK4, tel que défini au chapitre 3.

Les analyses statistiques des variables recueillies ont été conduites selon la méthodologie décrite au chapitre 2.

6.3.2 Protocole expérimental

Après une période de stabilisation de trente minutes, les animaux ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes. Dans le premier (groupe Embolie; n

= 6), une obstruction artérielle pulmonaire aiguë était créée par injection lente (5 à 10 minutes), itérative, de caillots autologues, via la veine jugulaire externe (0.25 g/kg après le T0, 0.125 g/kg après T120 et 0.0625 g/Kg après le T240), alors que le second groupe (groupe Témoin ; n =6) restait vierge de toute administration de caillots. Les données hémodynamiques étaient recueillies toutes les 30 minutes pendant 270 minutes.

6.4 RESULTATS

L'injection itérative des caillots engendre un accroissement significatif ($p < 0.0001$) de la pression artérielle pulmonaire de 9.3 ± 1.4 mmHg à des valeurs comprises entre 20 et 25 mmHg après la première injection, et atteignant 30 et 35 mmHg après la seconde injection. Enfin, la dernière injection de caillots ne s'accompagnait pas d'un nouvel accroissement du niveau de la pression artérielle pulmonaire mais était responsable d'une chute de moitié du débit cardiaque.

L'évolution des paramètres issus du modèle WK4 est fournie à la figure 6.1. On peut observer que chez les animaux du groupe témoin, la compliance vasculaire s'abaisse progressivement de 4.96 ± 0.57 ml/mmHg à l'état basal, à 2.86 ± 1.3 ml/mmHg au terme de l'observation. Les autres paramètres du modèle demeurent stables au cours de la même période d'observation chez ces animaux témoins. Chez les animaux du groupe embolie, l'augmentation du niveau de la résistance vasculaire pulmonaire s'associe à une augmentation de R_2 , reflet du niveau de la résistance périphérique ($p < 0.0001$) et dans un moindre degré, à un accroissement de la résistance caractéristique proximale R_1 ($p < 0.0001$). A cette augmentation des résistances vasculaires s'ajoutait une diminution sévère de la compliance vasculaire pulmonaire ($p < 0.0001$), significativement plus importante que celle observée dans le groupe Témoin ($p < 0.0001$).

L'inductance, faible en valeur absolue, ne se modifiait pas de manière significative tout au long de l'expérience. Enfin, l'élastance artérielle pulmonaire E_a s'accroissait de 0.26 ± 0.04 mmHg/ml en conditions basales, pour atteindre, 0.79 ± 0.1 mmHg/ml après la première injection de caillots (T90), 1.4 ± 0.3 mmHg/ml après la deuxième injection de caillots (T180) et culminait à 2.2 ± 0.7 mmHg/ml après l'injection finale qui était responsable du décès des animaux.

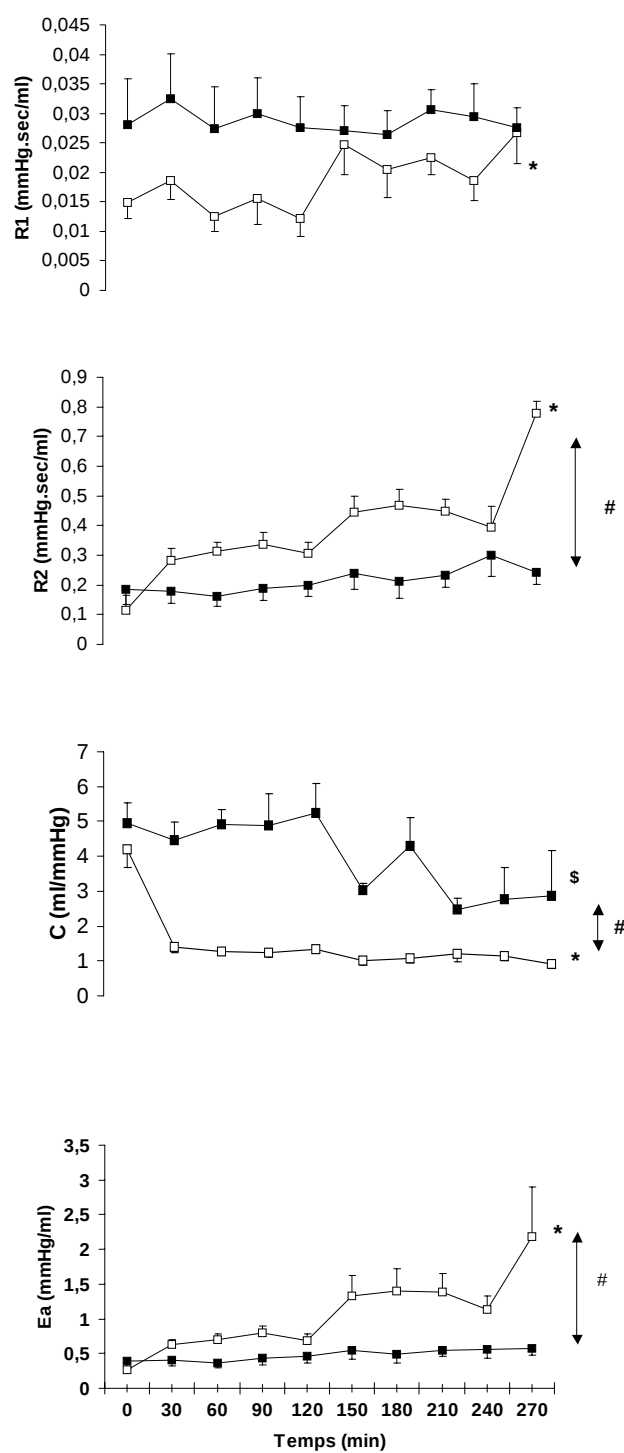


Figure 6.1 : Evolution des paramètres circulatoires fournis par le WK4 dans le groupe témoin (carré plein) et au cours de l'embolie (carré vide) induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures aux temps T0, T120 et T240.

* et \$ indiquent une variation significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps dans le groupe embolie et le groupe témoin, respectivement. # indique une différence d'évolution significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes.

6.5 DISCUSSION

La postcharge représente l'ensemble des facteurs s'opposant au raccourcissement de la fibre myocardique durant l'éjection systolique. La résistance vasculaire pulmonaire ne décrit que l'opposition au débit moyen et, à ce titre, ne représente qu'un des éléments de la postcharge (Grant & Lieber, 1996; Piene, 1986; Wauthy *et al.*, 2004). Une telle résistance rend compte de l'opposition globale au débit sanguin mais ne reflète pas nécessairement les modifications géométriques ou mécanique du lit vasculaire pulmonaire (Grant & Lieber, 1996; Wauthy *et al.*, 2004; Kussmaul *et al.*, 1992). Pourtant, la distensibilité des vaisseaux et l'existence de phénomènes de pression critique de fermeture, qui sont effectifs en zone I et II de West, permettent d'expliquer la fréquente non linéarité de la relation entre le débit et la pression pulmonaire (Mitzner W & Chang HK, 1989). En outre, le débit pulsatile et ses conséquences sur l'accélération itérative du volume éjecté et la réflexion des ondes de débit et de pression constituent d'autres facteurs de postcharge, d'évaluation complexe . Deux types de méthodes s'offrent à nous pour l'identification de ces différents paramètres : elles mettent en œuvre une analyse dans le domaine fréquentiel (BERGEL & MILNOR, 1965d), ou une analyse dans le domaine temporel (Grant & Paradowski, 1987). Les difficultés techniques et interprétatives inhérentes au domaine d'analyse fréquentiel pour l'étude du couplage, nous ont amené à utiliser le modèle d'analyse dans le domaine temporel (Lambermont *et al.*, 1998).

Les résultats de l'application d'un tel modèle aux conditions d'hypertension artérielle pulmonaire déclenchées par l'embolie pulmonaire aiguë montrent que l'élévation brutale de l'élastance artérielle pulmonaire est le résultat non seulement de l'augmentation des résistances artériolaires R_2 , mais aussi de la

chute de la compliance vasculaire pulmonaire. La résistance à l'entrée du circuit pulmonaire n'est pas modifiée par l'embolie pulmonaire. Cette résistance correspond à la même grandeur physique que l'impédance caractéristique fournie par le rapport entre les variations de pression oscillante et les variations de débit correspondantes dans la gamme des hautes fréquences fournies par l'analyse dans le domaine fréquentiel (Lambermont *et al.*, 1997; Westerhof *et al.*, 1972). Sa valeur dépend de la résistance propre de l'artère pulmonaire. Elle est directement liée au diamètre du vaisseau mais est inversement proportionnelle à sa compliance (BERGEL & MILNOR, 1965d). R_1 semble être plus représentative des propriétés résistives des gros vaisseaux situés à l'entrée du circuit que ne l'est R_c , qui mesure l'impédance du réseau artériel pulmonaire en l'absence de phénomènes de réflexion des ondes pulsatiles, assimilant artificiellement le réseau artériel pulmonaire à un tube uniforme au sein duquel l'écoulement sanguin pulsatile s'effectuerait en l'absence de toute réflexion d'ondes à partir de la périphérie (Lambermont *et al.*, 1998; Westerhof *et al.*, 1972). La détermination de R_c dans le domaine fréquentiel, par la moyenne des modules compris entre 2 et 20 Hz ou entre la deuxième et dixième harmonique (Shim *et al.*, 1994), dépend étroitement de la qualité du spectre d'impédance et par conséquent de la qualité des signaux de pression et de débit enregistrés, laquelle affecte dans une moindre mesure R_1 .

Dans notre série expérimentale, l'embolisation de caillots sanguins provoquait une augmentation de R_1 , qui était jugée non significative par rapport à l'évolution du groupe témoin. La comparaison de nos résultats avec ceux d'études antérieures s'avère difficile en l'absence de méthodologie strictement comparable. Ainsi, chez le chien, Fitzpatrick et Grant ont comparés l'effet de trois formes d'obstruction vasculaires dont l'application d'une pression télé-expiratoire

positive, la ligature de l'artère pulmonaire principale gauche et l'embolisation de caillots sanguins, sur l'impédance caractéristique et la compliance artérielle estimées par un modèle du Windkessel (Fitzpatrick & Grant, 1990). Si chacune des interventions s'accompagnait d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire, seule la ligature était associée à une élévation de l'impédance caractéristique, alors que les autres modalités restaient soit sans effet (Peep) soit s'accompagnaient d'une diminution de R_c (embolie), attribuée à la distension passive de l'artère pulmonaire principale. Ces résultats sont analogues à ceux décrit par Furuno et al qui ont comparés l'effet de la constriction de l'artère pulmonaire et de l'embolisation de caillots sanguins en décomposant le débit artériel pulmonaire en ses composantes antérogrades et rétrogrades. Ces auteurs ont montré que l'augmentation de l'impédance caractéristique observée en cas de constriction, s'accompagnait d'une décélération médio-systolique du débit artériel pulmonaire, attribuée à l'existence d'une onde rétrograde précoce lorsque le site de l'obstruction vasculaire était proximal (Furuno *et al.*, 1991).

Maggiorini et al ont comparés les relations pression-débit pulmonaires et les variations du spectre d'impédance d'entrée artérielle pulmonaire lors de l'embolisation de caillots sanguins chez le chien et chez le cochon nain (Maggiorini *et al.*, 1998). Ces auteurs observent que la circulation porcine est caractérisée par des valeurs basales de résistances vasculaires pulmonaires plus élevées, objectivées par une pente de relation pression-débit plus abrupte. Ils suggèrent également que cette espèce animale est caractérisée par une réactivité vasculaire pulmonaire plus importante. En effet, à des embolies d'importance comparable, la circulation porcine se caractérisait par une plus grande élévation de la pente de la relation pression-débit pulmonaire, en l'absence d'une modification de son intercept. De manière contemporaine, le

spectre d'impédance montrait un accroissement de l'impédance caractéristique, suggérant une réduction de la composante pulsatile au profit de la composante continue de la puissance hydraulique générée par le ventricule droit et partant, un transfert énergétique plus élevé vers la circulation pulmonaire.

L'absence d'élévation de l'impédance caractéristique suite à une embolie pulmonaire chez le chien a également été décrite par d'autres auteurs (Wauthy *et al.*, 2004). Toutefois, dans cette même espèce, d'autres auteurs suggèrent qu'une élévation de l'impédance caractéristique accompagnait l'état post-embolique chronique ou l'obstruction chronique du tronc artériel pulmonaire principal (Elkins *et al.*, 1974). Il semble que dans de tels modèles chroniques, l'élévation d'impédance caractéristique soit le résultat d'un remodelage de la paroi vasculaire ainsi exposée à des niveaux plus élevés de pression artérielle.

Nos résultats indiquent que la résistance caractéristique ne contribue pas à l'accroissement de la postcharge en présence d'une embolie pulmonaire aiguë, vraisemblablement en raison d'une dilatation du tronc proximal du réseau artériel pulmonaire. Nos observations soulignent par ailleurs l'importance de la perte de compliance du réseau vasculaire pulmonaire dans notre modèle d'embolie pulmonaire progressivement croissante. En fin de procédure, la valeur de la compliance chute au cinquième de sa valeur basale. Cette constatation a également été rapportée par d'autres auteurs, au moyen de modalités d'analyse différentes (Fitzpatrick & Grant, 1990;Fourie *et al.*, 1992).

La compliance artérielle s'avère d'évaluation complexe parce qu'il n'existe pas de technique permettant sa mesure directe. En outre, il ne s'agit pas d'une grandeur linéaire puisqu'elle varie avec le niveau de pression sollicitant le vaisseau lui-même (Stergiopoulos *et al.*, 1995;Segers *et al.*, 1999). La méthode que nous avons développée dans nos travaux (Lambermont *et al.*, 1998) ne permet pas de

faire la distinction entre une perte effective de compliance, liée à une distension vasculaire passive, et un effet de médiateurs capables d'altérer les propriétés élastiques de la paroi vasculaire. Toutefois, compte tenu de la constance de R_1 , il est probable que la chute de compliance observée soit le résultat d'une distension passive du circuit artériel. A l'appui de cette conclusion vient l'observation de la cinétique progressive des modifications circulatoires emboliques, qui objective que le premier palier conduit à une chute pratiquement maximale de la compliance vasculaire pulmonaire. Au contraire, la résistance à l'écoulement R_2 s'élève en suivant les paliers d'intensité croissante du processus embolique. Ceci suggère que l'accroissement initial de R_2 , produit une dilatation mécanique passive et d'emblée maximale du réseau vasculaire d'amont.

Bien qu'un tel mécanisme de distension passive puisse expliquer la majeure partie des effets observés sur la résistance caractéristique, il n'exclut pas la possibilité de l'intervention de processus neuro-humoraux dans la réponse observée (Fitzpatrick & Grant, 1990).

6.6 CONCLUSIONS

L'application du modèle du windkessel à 4 éléments au réseau vasculaire pulmonaire soumis aux conditions d'embolie pulmonaire d'intensité croissante montre que l'accroissement de l'élastance artérielle pulmonaire observée résulte de la combinaison délétère d'un accroissement de la résistance artériolaire périphérique R_2 et d'une perte de compliance artérielle proximale C . La chute de la compliance est d'emblée maximale et doit dès lors limiter les capacités d'absorption du volume d'éjection systolique. De tels effets vasculaires pulmonaires devraient ainsi altérer les potentialités adaptatives ventriculaires

droites. C'est ce dernier point que nous analysons au chapitre 7 au travers de l'étude complémentaire du couplage ventriculo-artériel pulmonaire.

CHAPITRE 7

ETUDE DU COUPLAGE VENTRICULO-ARTERIEL PULMONAIRE AU COURS DE L'EMBOLIE PULMONAIRE AIGUE D'INTENSITE CROISSANTE

7.1. INTRODUCTION

Nous rapportons au chapitre 5 que les propriétés mécaniques ventriculaires et artérielles peuvent être quantifiées en terme d'élastance télésystolique ventriculaire d'une part E_{es} , et artérielle E_a d'autre part. Le calcul du rapport de ces deux élastances (E_{es}/E_a), ainsi que suggéré par divers auteurs, permet d'évaluer l'état du couplage entre le ventricule droit et le réseau vasculaire pulmonaire (Kass & Kelly, 1992; Sagawa *et al.*, 1988a).

En physique, une source d'énergie et sa charge mécanique sont couplés de façon optimale lorsqu'une quantité maximum d'énergie est transférée de l'une vers l'autre. Cette condition est réalisée si l'impédance d'entrée du système artériel est égale à l'impédance de sortie de la source ventriculaire. En tant que générateur d'énergie hydraulique, il résulte que la fonction principale du ventricule est d'assurer le transfert de cette énergie au sang lors de son expulsion. Or, comme toute autre pompe, seule une fraction de l'énergie théoriquement développée par ce générateur sera effectivement transférée au système vasculaire receveur. La fraction de ce transfert va dépendre des caractéristiques de la charge qu'oppose le receveur vasculaire (Piene & Sund, 1979). Ainsi, la reconnaissance de la charge spécifique qui, pour un générateur donné est associée au transfert maximal d'énergie, permet de définir le niveau de couplage optimal entre le ventricule et le réseau vasculaire (Burkhoff & Sagawa, 1986; Piene & Sund, 1982). A son tour, l'efficiencé du générateur ventriculaire est définie de façon standard comme le rapport entre le travail mécanique et l'énergie consommée afin de le produire. Selon ce point de vue, il résulte que la définition appropriée de l'efficiencé de la pompe ventriculaire est fournie par le rapport entre le travail d'éjection systolique (SW) et la consommation d'oxygène, évaluée par la PVA (Schipke, 1994).

Divers modèles expérimentaux ont montrés que les valeurs du rapport $E_{es}/E_a > 2$ étaient associées à une efficacité mécanique maximale, c'est à dire au rapport le plus élevé entre le travail hydraulique produit par le ventricule et la consommation correspondante d'oxygène. Par ailleurs, au plan théorique, le travail d'éjection systolique ventriculaire est maximal lorsque l'élastance télésystolique ventriculaire et l'élastance artérielle effective sont nécessairement égales. En corollaire, l'optimisation du travail systolique s'accompagne, en fait, d'une perte d'efficacité. Les valeurs du rapport E_{es}/E_a inférieures à l'unité étant opérantes lorsque survient la décompensation cardiaque (Burkhoff & Sagawa, 1986; Fourie *et al.*, 1992; Kass & Kelly, 1992).

A l'heure actuelle, il persiste une méconnaissance quant à la question de savoir si le ventricule droit opère, au repos, à un niveau de couplage favorisant le travail systolique plutôt qu'à un niveau d'efficacité maximale (De Tombe *et al.*, 1993; Fourie *et al.*, 1992; Piene & Sund, 1982). En outre, les variations des modes opérationnels de couplage ventriculaires droits et leurs impératifs énergétiques demeurent tout aussi inconnues lorsque les conditions de postcharge sont brutalement variables, comme au cours de l'embolie pulmonaire.

7.1.1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'étudier les conditions de couplage entre le ventricule droit et sa charge vasculaire pulmonaire dans les conditions physiologiques et d'étudier son adaptation en présence d'une élastance artérielle progressivement croissante afin d'approcher le mécanisme qui prévaut à l'apparition de la décompensation cardio-circulatoire au cours de l'embolie pulmonaire aiguë. Nous avons également évalué le rôle joué par l'état du débit

coronaire droit au cours de telles évolutions énergétiques cardio-vasculaires pulmonaires.

7.2. METHODES ET ANALYSES

7.2.1. Préparation chirurgicale

Cette étude a été réalisée chez 12 porcs de race pure piétrain des deux sexes pesant entre 25 et 34 kg. Les animaux furent préparés selon les modalités décrites au chapitre 2.

Après dissection de la coronaire droite, les animaux ont été équipés en outre d'une bague électromagnétique afin de mesurer le débit dirigé vers la masse musculaire ventriculaire droite.

7.2.2. Analyses hémodynamiques.

Les signaux de pression et de débit pulmonaires ont été recueillis en continu, à la racine de l'artère pulmonaire. Ils ont permis, par l'application du modèle WK4 tel que défini au chapitre 3, le calcul de l'élastance artérielle, facteur global de postcharge opposée à l'éjection ventriculaire droite. Les signaux de pressions et de volumes ventriculaires droits ont été recueillis de manière itérative. Ils ont permis de tracer les boucles pression-volume ventriculaires et la détermination de la pente de la relation ESPVR, tel que défini au chapitre 4 en tant que facteur global de contractilité.

Les analyses statistiques des variables recueillies ont été conduites selon la méthodologie décrite au chapitre 2.

7.2.3. Protocole expérimental

Après une période de stabilisation de trente minutes, les mesures basales (T0), ont été enregistrées dans les deux groupes. Les animaux ont ensuite été répartis de façon aléatoire en deux groupes. Dans le premier (groupe Embolie; n = 6), une hypertension artérielle aiguë était créée par injection lente (5 à 10 minutes), itérative, de caillots autologues, via la veine jugulaire externe (0.25 g/kg après le T0, 0.125 g/kg après T120 et 0.0625 g/Kg après le T240), alors que le second groupe (groupe Témoin ; n =6) restait vierge de toute administration de caillots. Les paramètres circulatoires ainsi que les élastances des chambres artérielles pulmonaires et ventriculaires étaient évaluées toutes les 30 minutes.

7.3 RESULTATS

L'évolution des variables hémodynamiques pulmonaires et systémiques standards pour les deux groupes d'animaux est reprise à la figure 7.1. On peut observer que les injections de caillots déterminent les variations attendues de la pression artérielle pulmonaire moyenne et de la fréquence cardiaque. Durant la période d'observation, le groupe témoin demeure remarquablement stable.

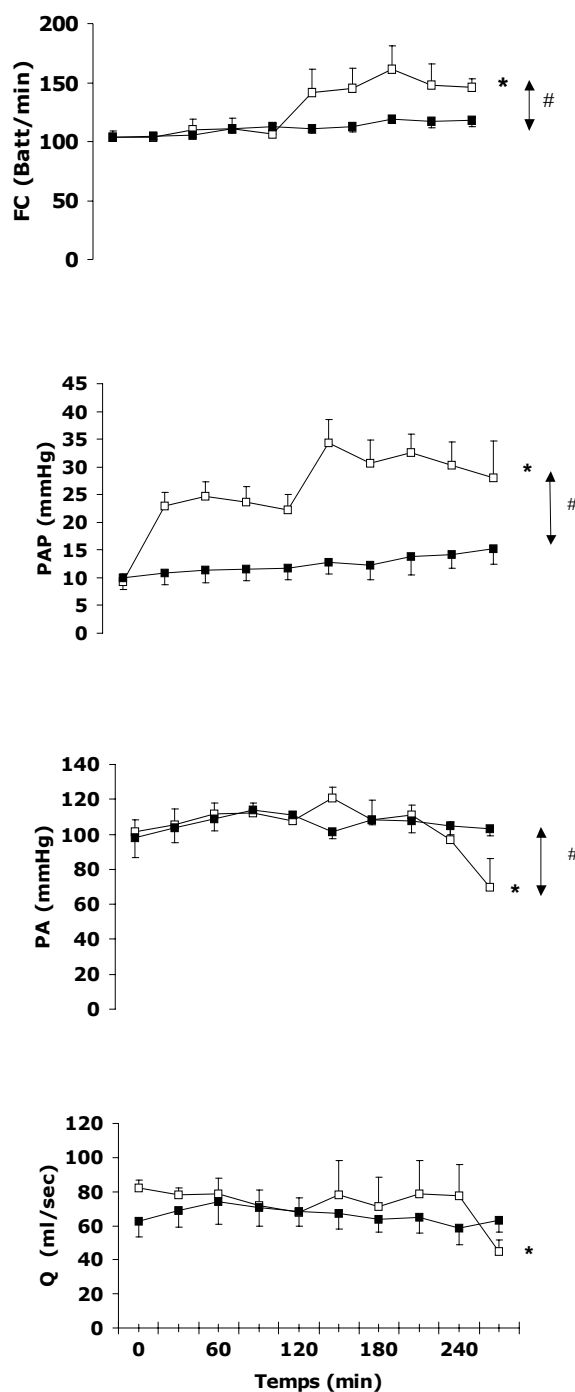


Figure 7.1 : Evolution des variables hémodynamiques dans le groupe témoin (carré plein) et durant l'évolution de l'embolie (carré vide) induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures aux temps T0, T120 et T240.

FC, fréquence cardiaque, PAP, pression artérielle pulmonaire moyenne, PA, pression artérielle systémique moyenne, Q, débit cardiaque.

** indique une variation significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps dans le groupe embolie.*

indique une différence d'évolution significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes.

La charge hydraulique représentée par le circuit pulmonaire est désignée par l'élastance artérielle dont l'évolution est reprise à la figure 7.2.

On observe qu'elle augmente de façon significative ($p < 0.0001$) à chaque étape d'injections de caillots.

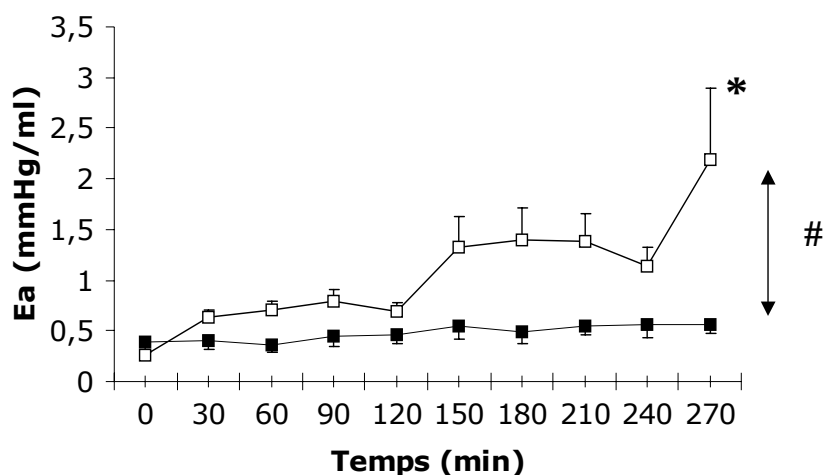


Figure 7.2. Evolution de l'élastance artérielle pulmonaire (E_a) dans le groupe témoin (carré plein) et durant l'évolution de l'embolie (carré vide) induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures aux temps T0, T120 et T240.

* indique une variation significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps dans le groupe embolie.

indique une différence d'évolution significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes.

Les paramètres fonctionnels ventriculaires droits sont désignés par le volume télédiastolique et sa contractilité E_{es} dont les variations respectives sont illustrées à la figure 7.3.

On peut remarquer que les deux premiers paliers emboliques, s'accompagnent d'une élévation du niveau de contractilité ventriculaire. On notera que cet accroissement ne s'accompagnait pas de variation significative de l'intercept V_0 .

Bien que l'on assiste à une tendance à la hausse du volume télédiastolique,

durant cette même période, celui-ci demeure relativement stable au sein du groupe. Le dernier palier embolique s'associe à une chute brutale de la contractilité ventriculaire droite et s'accompagne d'une dilatation ventriculaire nette.

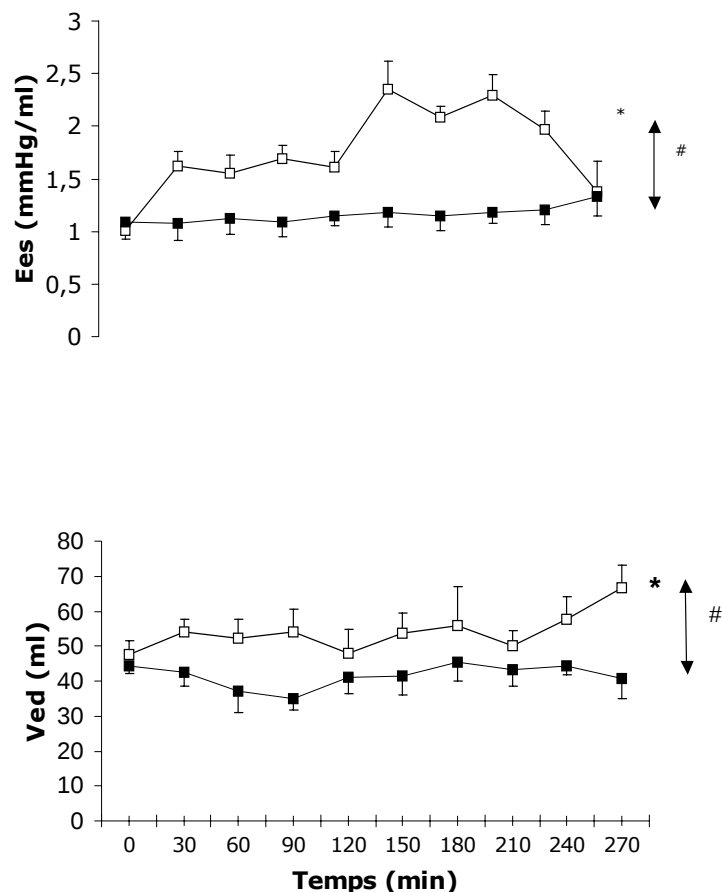


Figure 7.3 : Evolution de l'élastance télésystolique (E_{es}) et du volume télédiastolique ventriculaires (V_{ed}) droits dans le groupe témoin (carré plein) et durant l'évolution de l'embolie (carré vide) induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures aux temps T0, T120 et T240.

* indique une variation significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps dans le groupe embolie.

indique une différence d'évolution significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes.

L'évolution du couplage ventriculo-artériel pulmonaire est repris à la figure 7.4.

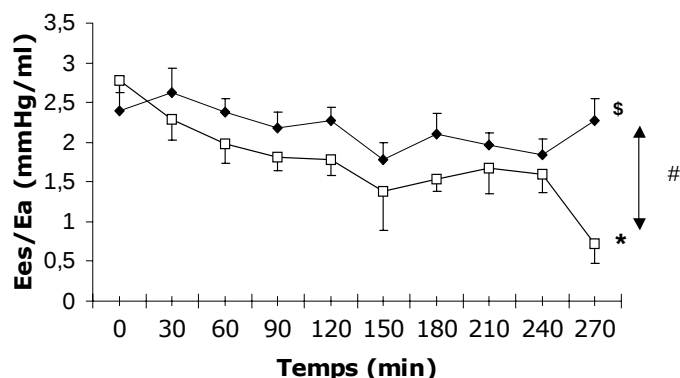


Figure 7.4. Evolution du couplage ventriculo-artériel pulmonaire tel que apprécié par le rapport E_{es}/E_a dans le groupe témoin (carré plein) et durant l'évolution de l'embolie (carré vide) induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures aux temps T0, T120 et T240.

\$ et *, indiquent une variation significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps dans le groupe témoin et le groupe embolie, respectivement.

indique une différence d'évolution significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes.

Dans les conditions basales, le rapport E_{es}/E_a dans le groupe embolie atteint en moyenne 2.78 ± 0.16 , et s'abaisse à chaque palier embolique pour passer sous la barre de l'unité (0.72 ± 0.24 , T270) juste avant le décès de l'animal.

L'énergétique ventriculaire correspondante est analysée à la figure 7.5.

Le travail systolique (SW) s'accroît significativement chez les animaux du groupe embolique, par rapport à l'évolution des animaux du groupe témoin. La PVA suit une évolution comparable, mais proportionnellement plus importante et, de manière parallèle, l'efficacité s'abaisse avec chaque palier embolique et s'effondre juste avant le décès de l'animal.

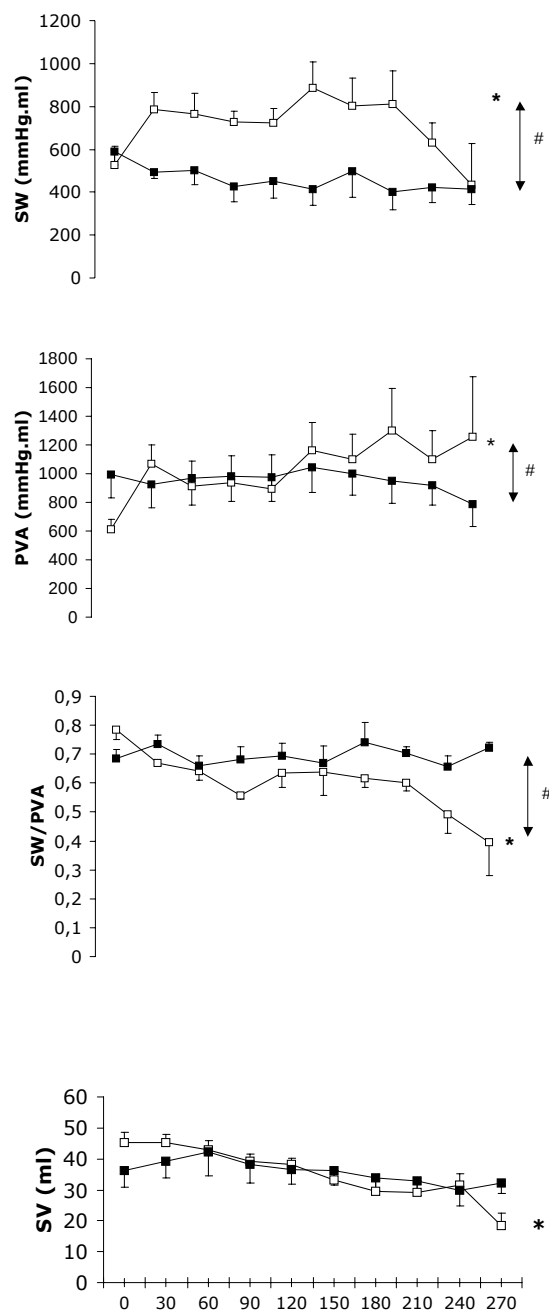


Figure 7.5. Evolution de l'énergétique ventriculaire droite. dans le groupe témoin (carré plein) et durant l'évolution de l'embolie (carré vide) induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures au temps T0, T120 et T240.

SW est le travail systolique, PVA, l'aire pression-volume, SW/PVA, l'efficacité et SV, le volume systolique.

* indique une variation significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps dans le groupe embolie.

indique une différence d'évolution significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes.

L'évolution du débit coronaire droit durant l'embolie pulmonaire aiguë dans le groupe embolie est rapportée à la figure 7.6. On peut observer que ce débit suit une évolution parallèle à PVA, augmente au second palier embolique et demeure plus élevé qu'en période basale jusqu'au terme ultime de l'évolution des animaux du groupe embolique.

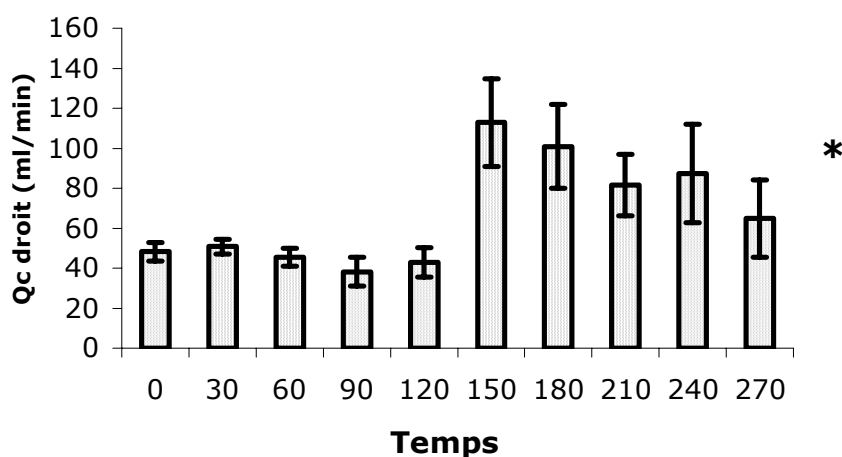


Figure 7.6. Evolution du débit coronaire moyen droit (Qc droit) durant l'embolie pulmonaire aiguë durant l'évolution de l'embolie induite par injections répétées de caillots, à raison de 0.25g/Kg, 0.125 g/Kg et 0.0625 g/kg, respectivement après les mesures aux temps T0, T120 et T240.

* indique une variation significative ($p < 0.05$) de la variable au cours du temps dans ce groupe.

7.4 DISCUSSION

Les résultats que nous rapportons montrent que les potentialités adaptatives du ventricule droit sont réelles et que cette chambre ne se comporte pas tel un simple conduit passif. Face à une augmentation aiguë de sa postcharge, le ventricule s'adapte d'abord grâce à une régulation homéométrique, démontrant l'existence d'une réserve contractile mobilisable. La dilatation de cette cavité ventriculaire ne survient de manière effective qu'au terme de l'évolution. Ainsi, le processus adaptatif suivant la régulation hétérométrique de Frank-Starling ne semble pas opérant en phase compensatoire.

Une telle séquence des modalités adaptatives ventriculaires droites font l'objet d'un débat contradictoire au sein de la littérature. Diverses études antérieures ont fait état de l'occurrence simultanée de ces deux mécanismes compensatoires ventriculaires, face à un accroissement aigu de la postcharge droite (Hon *et al.*, 2001; Lambermont *et al.*, 2003a; Szabo *et al.*, 1998). Ainsi les travaux préliminaires menés chez le chien (Kingma *et al.*, 1983; Rose, Jr. *et al.*, 1983) ont particulièrement mis l'accent sur l'importance des mécanismes dépendant de la précharge. Par contre, De Vroomen *et al.* ont rapportés chez l'agneau, l'intervention quasi exclusive du mécanisme homéométrique (de Vroomen *et al.*, 2000). Pareille disparité conceptuelle trouve très probablement son explication dans une grande variation des conditions expérimentales rapportées (Hon *et al.*, 2001). Les animaux nouveau-nés peuvent, par exemple, bénéficier d'un tonus β -adrénergique élevé, alors que l'absence de contrainte péricardique pourrait avoir permis des phénomènes de distensions cavitaires plus importants au cours de certains protocoles. En outre, l'existence potentielle de variations comportementales entre espèces animales par leur tonus vasculaire pulmonaire

basal notamment, rendent toute comparaison assez laborieuse (Wauthy *et al.*, 2004).

Le déterminisme qui sous-tend la mise en jeu de la régulation homéométrique demeure mal connu. En particulier, la question de savoir si l'accroissement de contractilité observée lors d'une surcharge en pression est une propriété intrinsèque du myocarde ou si, au contraire, elle résulte d'influences extra-cardiaques, fait l'objet de controverses. Certains auteurs évoquent un parallélisme entre accroissement de contractilité et augmentation de la disponibilité en calcium intracellulaire (Vahl *et al.*, 1998) ou encore une affinité plus grande de cet ion vis à vis des protéines contractiles (Akella *et al.*, 1997). D'autres auteurs avancent l'hypothèse d'une libération endogène de catécholamines, en réponse à l'élévation de la postcharge. Cette possibilité est rapportée par Szabo *et al.* (Szabo *et al.*, 1998), qui ont constaté qu'un effet de type régulation homéométrique tendait à disparaître en cas de mort cérébrale. Pourtant d'autres auteurs ont montré, au contraire, que l'amélioration des propriétés contractiles ventriculaires gauches induites par élévation de postcharge n'était pas abolie par la dénervation sympathique et parasympathique (Schipper *et al.*, 1993).

L'étude du couplage ventriculo-artériel pulmonaire et de son énergétique correspondante, indique que dans les conditions physiologiques, le ventricule droit opère à un niveau d'efficacité maximale au détriment de l'optimisation du travail systolique. Cet état se caractérise par une élastance télésystolique ventriculaire supérieure à l'élastance artérielle correspondante. Au contraire, en présence d'une obstruction artérielle pulmonaire, l'élastance artérielle augmente plus vite que l'accroissement disponible en contractilité ventriculaire, de telle sorte que le rapport de ces deux grandeurs tend à s'équilibrer rapidement. Dans

ces conditions, le travail systolique est optimisé au prix d'une perte d'efficacité. Les raisons de cette modification demeurent aussi obscures que celles qui prévalent au recours à la réserve contractile myocardique. Nos travaux ne nous permettent pas de répondre à la question d'une régulation prioritaire du couplage afin de préserver l'état thermodynamique du système ou celle du volume systolique pour garantir l'état circulatoire immédiat. Lorsque la postcharge croît encore, la décompensation apparaît avec l'expression d'un état de découplage, comme l'attestent la dilatation du volume de la cavité cardiaque et l'effondrement du volume d'éjection systolique.

Nos résultats sont en accord avec certaines données de la littérature. A partir d'un modèle porcin d'embolie par injection de billes de verre, Piene et Sund (Piene & Sund, 1979; Piene & Sund, 1982) et ultérieurement Fourie (Fourie *et al.*, 1992) ont étudié les courbes du travail systolique en fonction de E_a . Ces auteurs ont observé que le point de SW maximum était situé à droite du point d'efficacité maximale, conclusion comparable à nos observations. Par ailleurs, ces auteurs ont mis en évidence le rôle déterminant joué par le niveau de la compliance vasculaire pulmonaire dans l'adaptation ventriculaire droite aux conditions de charge accrue. En effet, l'analyse théorique conduite à partir d'observations développées sur coeur isolé, a permis à Piene et Sund de montrer qu'une réduction de la compliance vasculaire, pour un état donné de contractilité déplaçait le point de SW maximal sur la relation SW- E_a vers le bas et la gauche (Piene & Sund, 1979). Un tel déplacement traduit une variation des modalités opérationnelles de la pompe cardiaque droite depuis les caractéristiques d'un relaxateur de volume vers celles d'une pompe génératrice de pression. Ainsi, ces auteurs attribuent à la compliance un rôle fondamental dans le mode de transmission de la puissance émise depuis l'étage cardiaque

vers le réseau vasculaire pulmonaire. Nous aboutissons à des résultats similaires. La distensibilité du réseau artériel pulmonaire est d'emblée sollicitée par l'obstruction artérielle pulmonaire et contribue à l'élévation de E_a , qui est responsable du changement secondaire des caractéristiques opérationnelles ventriculaire droite. Le ventricule droit compense le changement d'environnement vasculaire par la sollicitation de sa réserve contractile et exprime ensuite un état de décompensation, qui se marque par sa dilatation, dès la limite d'adaptation contractile atteinte.

Les relations existant entre métabolisme énergétique, débit coronaire et niveau de réserve contractile, étudiées de façon extensive à gauche (Allen & Orchard, 1987; Schwartz *et al.*, 1990), demeurent largement méconnues à droite. Des différences majeures dans la structure myocardique entre ventricules gauche et droit, dans leur perfusion coronaire, et dans la nature des réactions biochimiques ont été rapportées, et interdisent toute transposition de résultats obtenus pour une chambre ventriculaire vers l'autre. Ainsi, le ventricule droit présenterait une moindre densité mitochondriale (Singh *et al.*, 1981), un taux maximal d'oxydation de substrats plus faible (Kainulainen & Komulainen, 1989), une activité enzymatique plus faible de la lactate déshydrogénase (Lin *et al.*, 1989) et la créatine kinase (Smith *et al.*, 1990), ainsi qu'un ratio des isoformes des chaînes lourdes de myosine α/β plus élevé (Bouvagnet *et al.*, 1989). Ces différences pourraient représenter des adaptations particulières au requis métabolique plus faible de ce ventricule en condition physiologique.

Le mécanisme intime de la défaillance ventriculaire associée à l'accroissement aigu de postcharge reste mal connu. Elle peut théoriquement résulter d'une défaillance mécanique des éléments contractiles individuels soumis à une charge excessive, ou de l'ischémie de la paroi ventriculaire lorsque la charge

ventriculaires s'associe à une diminution du débit cardiaque, une hypotension artérielle systémique et une réduction du débit coronaire.

Nos résultats, en accord avec ceux d'autres auteurs excluent l'intervention déterminante d'une baisse du débit coronaire droit au cours de la décompensation de l'embolie pulmonaire expérimentale (Vlahakes *et al.*, 1981; Schwartz *et al.*, 1992; Gold & Bache, 1982). En effet, celle-ci n'apparaît qu'avec l'hypotension artérielle systémique survenant lors du dernier palier embolique, responsable du décès brutal de l'animal.

L'éventualité de la survenue, en l'absence d'ischémie, d'une altération des performances ventriculaires liée à une moindre disponibilité des dérivés phosphates à haute valeur énergétique ou d'un accroissement des produits d'hydrolyse de l'ATP reste hypothétique. On notera toutefois les résultats préliminaires de Schwartz *et al.*, montrant l'existence d'une régulation positive des phosphorylations oxydatives par les produits d'hydrolyse de l'ATP en présence d'un accroissement modéré de la pression artérielle pulmonaire (Schwartz *et al.*, 1992). Bien que spéculative, cette dernière observation est susceptible d'expliquer en partie les modifications que nous rapportons dans nos conditions expérimentales.

7.5. CONCLUSIONS

Nos résultats indiquent que si le ventricule droit est confronté à un accroissement aigu de postcharge, il opère une translation de ses performances depuis un état physiologique d'efficacité maximale vers un état pathologique où l'optimisation du travail d'éjection est favorisée. Nous montrons qu'une telle modalité adaptative requiert l'intervention d'un accroissement du niveau de contractilité. Le recrutement du volume de fin de diastole, selon le mécanisme de

Frank-Starling, indique le dépassement des capacités adaptatives contractiles et est contemporain d'un état de découplage ventriculo-artériel pulmonaire, indicateur d'une décompensation cardiaque.

Une telle transition des modalités opérationnelles du ventricule droit est assimilable à la transformation d'une pompe à l'origine génératrice de débit, vers une pompe génératrice de pression qui lie directement le débit ventriculaire droit aux variations de postcharge. Ainsi, le volume éjecté devient inversement proportionnel au niveau de l'élastance artérielle.

Il nous reste à vérifier que la manipulation pharmacologique spécifique et individuelle des composantes fondamentales de l'élastance artérielle, résistance et compliance, peuvent modifier le décours du couplage ventriculo-artériel pulmonaire au cours de l'embolie pulmonaire aigue. Cette étude fait l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 8

EFFETS DE L'INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DU THROMBOXANE A₂ ET DE L'ANTAGONISME DE SON RECEPTEUR SUR LES DETERMINANTS DE L'ELASTANCE ARTERIELLE DANS UN MODELE ANIMAL D'EMBOLIE PULMONAIRE AIGUE

A.GHUYSEN, B.LAMBERMONT, JM.DOGNE, P.KOLH, V.TCHANA-SATO, P.MORIMONT, D.MAGIS, J.HANSON, P.SEGERS, V.D'ORIO.

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.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2004, 310(3):964-972.

A.GHUYSEN, JM.DOGNE, P.CHIAP, S.ROLIN, B.MASEREEL, B.LAMBERMONT, P.KOLH, V.TCHANA-SATO, J.HANSON, V.D'ORIO.

Pharmacological profile and therapeutic potential of BM-573, a combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor.

Cardiovascular Drug Reviews 2005, 23; 1-14.

8.1. INTRODUCTION

Nous avons montré au chapitre 4, que l'élévation de la postcharge ventriculaire droite qui accompagne l'embolie pulmonaire était liée à l'accroissement de la résistance périphérique à l'écoulement et à la chute conjointe de la compliance artérielle proximale. Cet état résulte non seulement de l'obstruction mécanique par les embolies cruoriques per se, mais aussi de la libération rapide de médiateurs vasoconstricteurs, au premier rang desquels pourrait figurer le thromboxane A_2 (TXA₂) (Smulders, 2000). A ce jour pourtant, les tentatives visant à bloquer les effets du TXA₂ se sont avérées décevantes (Johnson & Malik, 1985; Perlman *et al.*, 1987). En corollaire, les inhibiteurs purs de la synthèse du TXA₂ ne se sont guère montrés plus efficaces, en raison probablement d'un effet incomplet aux posologies utilisées ou encore de l'accumulation de précurseurs tels l'endoperoxide H_2 (PGH₂), capable d'activer un récepteur commun au TXA₂ (FitzGerald, 1991; Fukushima & Kobayashi, 1986; Ishihara *et al.*, 1986; Lelcuk *et al.*, 1987; Rolin *et al.*, 2001).

C'est pourquoi les molécules à action mixte, à même de bloquer le récepteur PGH₂ / TXA₂ mais aussi d'inhiber la synthèse du TXA₂, ont fait leur apparition récente et ont été testées dans divers états pathologiques caractérisés par une sur-expression du TXA₂, induisant un déséquilibre de la balance TXA₂ / prostacycline (Dogne *et al.*, 2000a).

La mise en évidence de la réversibilité de la vasoconstriction coronaire induite par le TXA₂ chez le chien par l'usage du torasémide, un diurétique de l'anse (Uchida *et al.*, 1992), a ouvert la voie vers le développement d'une nouvelle génération de molécules. En effet, le remplacement du noyau pyridine par un nitrobenzène améliore l'activité antagoniste du récepteur au TXA₂ et révèle une activité inhibitrice de la thromboxane synthase (Dogne *et al.*, 2001). Enfin,

l'adjonction d'un résidu *tert*-butyle sur l'azote terminal de la fonction sulfonyl-urée est propice à une haute activité antagoniste (Dogne *et al.*, 2000b). De telles modulations pharmacologiques ont été réalisées au sein du service de chimie pharmaceutique de notre institution et ont amené la conception du BM-573 (*N*-terbutyl-*N'*-[2-(4'-methylphenylamino)-5-nitro-benzenesulfonyl]urée), un nouvel inhibiteur mixte de synthèse et antagoniste du récepteur au TXA₂. Diverses expérimentations préliminaires menées au sein de notre laboratoire ont permis de confirmer cette double activité tant *in vitro*, qu'*in vivo* (Dogne *et al.*, 2002; Lambermont *et al.*, 2003b; Lambermont *et al.*, 2004; Rolin *et al.*, 2001; Rolin *et al.*, 2003). Les effets d'une telle drogue n'ont cependant jamais été expérimentés dans un modèle animal d'embolie pulmonaire aiguë.

8.1.1. Objectifs de l'étude.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les effets d'une manipulation pharmacologique des constituants fondamentaux de l'élastance artérielle pulmonaire par une drogue réputée antagoniser la contribution autopharmacologique de l'obstruction pulmonaire embolique, et d'étudier ses conséquences sur le couplage ventriculo-artériel pulmonaire. De manière secondaire, nous avons cherché à préciser le rôle du TXA₂ dans une telle pathogénie obstructive.

8.2. METHODES ET ANALYSE

8.2.1. Préparation chirurgicale

Les expériences ont été réalisées sur 22 porcs sains, de race pure Piétrain, des deux sexes, pesant de 20 à 30 kg et soumis à la préparation détaillée au chapitre 2.

8.2.2. Préparation de l'agent antagoniste et inhibiteur de synthèse du TXA₂, le BM-573.

Le BM-573 dont la structure moléculaire est reprise à la figure 8.1, a été synthétisé dans le laboratoire de chimie médicale de notre Université, comme décrit antérieurement par Rolin et al (Rolin *et al.*, 2001). Il a été dissout dans une solution de propylène-glycol à 10% de façon à obtenir une concentration en drogue de 20 mg/ml.

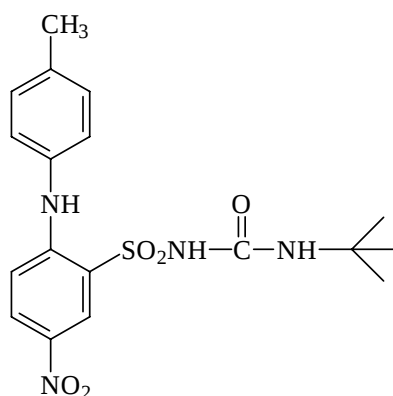


Figure 8.1. Structure chimique du BM-573 (*N*-terbutyl-*N'*-[2-(4'-methylphenylamino)-5-nitro-benzenesulfonyl]urée).

8.2.3. Mesure des taux plasmatiques de 6-Kéto-PGF1a et de TXB₂.

Les échantillons de sang ont été collectés dans des tubes citratés (1 :9, concentration finale 0.38%). Le plasma pauvre en plaquettes (PPP) était obtenu par centrifugation du surnageant à 1200 g pendant 10 minutes. La production des métabolites stables du TXA₂ et de la prostacycline, respectivement le TXB₂ et

le 6-kéto-PGF1 α , a été mesurées en utilisant deux kits de dosage par immunoassay (TXB $_2$ EIA kit et 6-kéto-PGF1 α EIA kit, Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) selon Rolin et al (Rolin *et al.*, 2001).

8.2.4. Etude de l'agrégation plaquettaire ex vivo.

L'activité anti-agrégante du BM-573 a été évaluée conformément à une méthode décrite antérieurement (Dogne *et al.*, 2000b). Brièvement, les échantillons de sang ont été récoltés dans des tubes citratés (1 :9, concentration finale 0.38%). La plasma enrichi en plaquettes (PRP) a été obtenu à partir de la fraction surnageante, après centrifugation à 90 g pendant 20 minutes. La concentration en plaquettes du PRP était ajustée à 3×10^8 cellules ml $^{-1}$ par dilution avec du PPP. Les tests d'agrégation étaient réalisés en appliquant la méthode turbidimétrique décrite par Born, moyennant l'utilisation d'un agrégomètre à 4 canaux (PAP4 ; BioData Corporation, Horsham, PA) (BORN & CROSS, 1963). Le PPP était utilisé pour ajuster les mesures photométriques à la densité optique minimale. Le PRP (225 μ l) était ajouté dans des cuvettes et agité à 1100 révolutions min $^{-1}$. L'agrégation des plaquettes était initiée par addition de (5 μ l) d'acide arachidonique (600 μ M final) ou de (1 μ l) de U-46619 (1 μ M final). Pour évaluer l'agrégation plaquettaire, l'accroissement maximal de transmission de la lumière (amplitude d'agrégation plaquettaire) était déterminé à partir de la courbe d'agrégation, 6 minutes après ajout de l'inducteur.

8.3. Protocole expérimental.

Les animaux étaient répartis en 4 groupes de façon aléatoire : embolie pulmonaire et perfusion du solvant de la solution (Placebo), embolie pulmonaire avec traitement par BM-573 (BM), perfusion seule de BM-573 (Témoin: n=5) et préparation chirurgicale seule (Sham: n=5). Le BM-573 était perfusé chez les

deux premiers groupes à la posologie de 10 mg/kg/heure. Cette posologie a été choisie après étude préalable des propriétés pharmacocinétiques du BM-573 (Dogne *et al.*, 2004; Lambermont *et al.*, 2003b; Rolin *et al.*, 2003).

Après une période de pré-traitement de 30 minutes, de nouvelles mesures ont été enregistrées (T0), puis 0.35 g/kg de caillots autologues étaient injectés lentement (5 à 10 minutes) via la veine jugulaire externe chez les animaux des groupes Placebo et BM. Cette quantité de caillots était choisie car elle constitue le palier responsable d'une embolie responsable des changements significatifs du couplage ventriculo-artériel pulmonaire, tel que nous l'avons défini aux chapitres 2 et 7.

Les échantillons sanguins de mesures et les variables hémodynamiques ont été récoltés en condition basale, à T0, puis toutes les 30 minutes pendant 240 minutes (T240) chez les quatre groupes d'animaux.

8.4. ANALYSE STATISTIQUE

Outre les analyses statistiques conduites selon la méthodologie précisée au chapitre 2, l'évolution des taux plasmatiques de TXB₂ et de 6-keto-PGF_{1α} ainsi que de l'amplitude de l'agrégation plaquettaire ont été étudiés à chaque temps d'observation au moyen d'un test de Wilcoxon (Mann-Whitney), permettant la comparaison de moyennes de populations sans présumer d'une distribution spécifique de la variable. Les valeurs de p indiquent si la différence inter-groupe est significativement différente.

8.5. RÉSULTATS

8.5.1. Effets hémodynamiques de l'embolisation aiguë (groupe Placebo)

L'évolution hémodynamique des animaux soumis à l'embolie pulmonaire aiguë est illustrée à la figure 8.2. On peut observer que les manifestations circulatoires, attendues, se prolongent de manière stable tout au long de la période d'observation. En particulier, la fréquence cardiaque s'accroît ($p < 0.001$) mais le débit cardiaque demeure constant. La PAP moyenne s'accroît brutalement après l'injection des caillots et se maintient ensuite à 30 mmHg durant le reste de l'expérience ($p < 0.001$).

L'analyse circulatoire fournie par l'application du modèle du windkessel est reprise à la figure 8.3. Elle indique un accroissement concomitant de R_2 et d'une baisse de C ($p < 0.001$), alors que R_1 ne variait pas. Il en résulte une augmentation significative de E_a ($p < 0.001$).

Les répercussions de l'élévation de E_a sur la mécanique cardiaque droite sont illustrées à la figure 8.4. Tant le volume télédiastolique que l'élastance télésystolique ventriculaires droits augmentaient significativement ($p < 0.001$ et 0.0025, respectivement). Toutefois, l'accroissement d'élastance ventriculaire télésystolique était insuffisant, face à une telle augmentation de E_a , pour maintenir le couplage ventriculo-artériel à ses valeurs initiales. En conséquence, le rapport E_{es}/E_a était significativement réduit ($p < 0.001$), atteignant des valeurs associées avec une perte significative d'efficacité mécanique ($p < 0.001$).

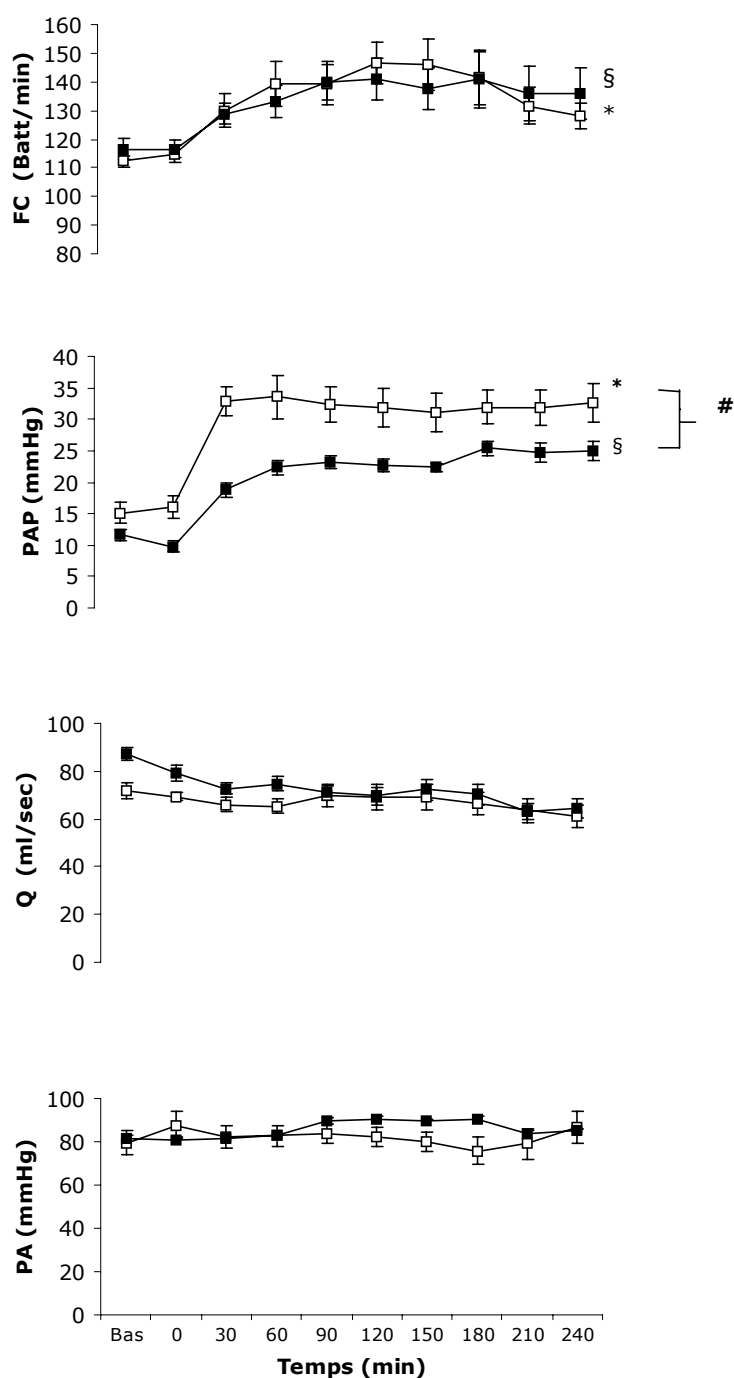


Figure 8.2 . Evolution des paramètres hémodynamiques traditionnels au cours de l'embolie pulmonaire aiguë dans le groupe traité par placebo (carré vide) et après traitement par BM-573 (carrés pleins).

* et §, indiquent une évolution significative de la variable au cours du temps dans le groupe Placebo et le groupe BM, respectivement.

#, indique une différence d'évolution significative entre les groupes.

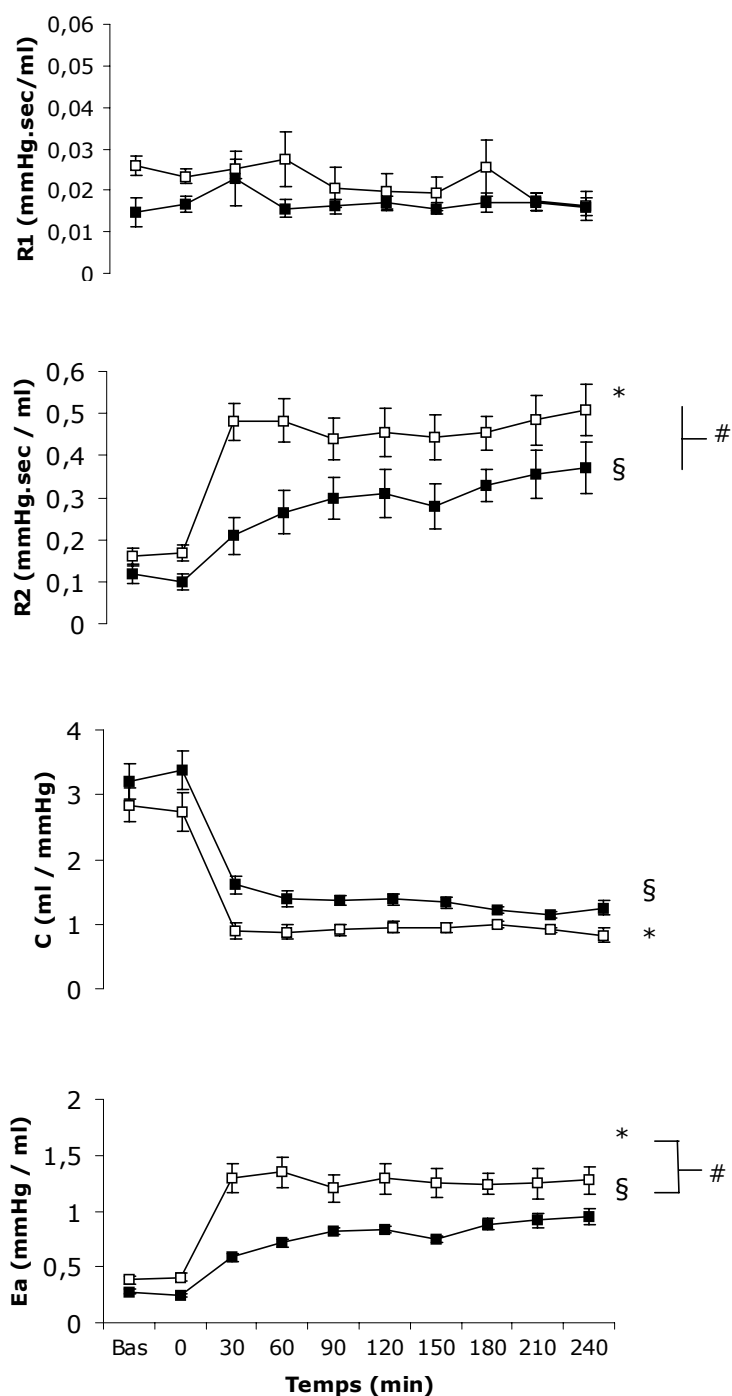


Figure 8.3. Evolution des paramètres du modèle de windkessel au cours de l'embolie pulmonaire aiguë dans le groupe traité par placebo (carré vide) et après traitement par BM-573 (carrés pleins).

* et §, indiquent une évolution significative de la variable au cours du temps dans le groupe Placebo et le groupe BM, respectivement.

#, indique une différence d'évolution significative entre les groupes.

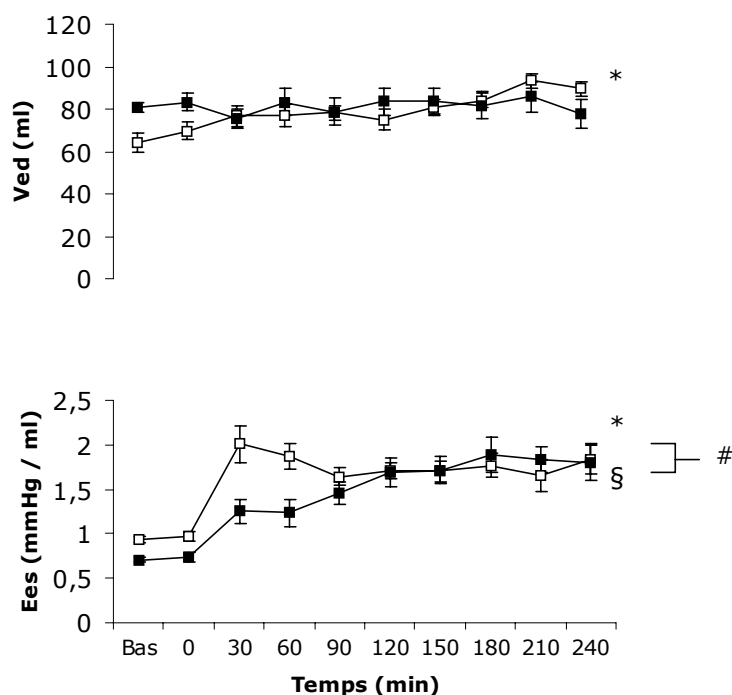


Figure 8.4 : Evolution du volume (Ved) et de l'élastance (Ees) ventriculaires droits télé-diastoliques au cours de l'embolie pulmonaire aiguë dans le groupe traité par placebo (carré vide) et après traitement par BM-573 (carrés pleins). * et §, indiquent une évolution significative de la variable au cours du temps dans le groupe Placebo et le groupe BM, respectivement. #, indique une différence d'évolution significative entre les groupes.

8.5.2. Effets hémodynamiques du pré-traitement par BM-573 sur l'embolie pulmonaire aiguë (groupe BM).

L'effet du pré-traitement par BM-573 réduit les effets de l'embolie pulmonaire, marqués par une réduction de l'accroissement attendu de la PAP moyenne comme l'illustre la figure 8.2 ($p = 0.017$), un moindre accroissement de R2 ($p = 0.025$) et de Ea ($p = 0.007$) comme l'illustre la figure 8.3. Signalons que la perfusion de BM-573 était été responsable d'une réduction minime des PAP moyennes entre les conditions basales et le T0, l'évolution inter-groupe ultérieure ne s'expliquait pas par cet effet mineur. En effet, l'augmentation du

niveau des PAP moyennes entre T0 et T30 était significativement plus grande dans le groupe traité par le placebo ($p = 0.02$).

Par contre, ni la fréquence cardiaque, la pression artérielle systémique, R1 ou C n'ont présenté une modification de leur évolution par rapport au groupe qui ne bénéficiait pas du pré-traitement.

Au plan de la performance cardiaque, E_{es} présentait un moindre accroissement dans le groupe pré-traité par BM-573 ($p = 0.039$), alors que le volume ventriculaire télédiastolique, ne montrait pas, comme attendu, de variation significative.

Les réponses différentes de E_{es} et E_a entre les deux groupes d'animaux se traduisent par des valeurs de couplage (E_{es}/E_a) plus élevées dans le groupe pré-traité par BM-573 ($p = 0.037$), permettant le maintien d'une efficacité myocardique optimale ($p = 0.001$) (figure 8.5).

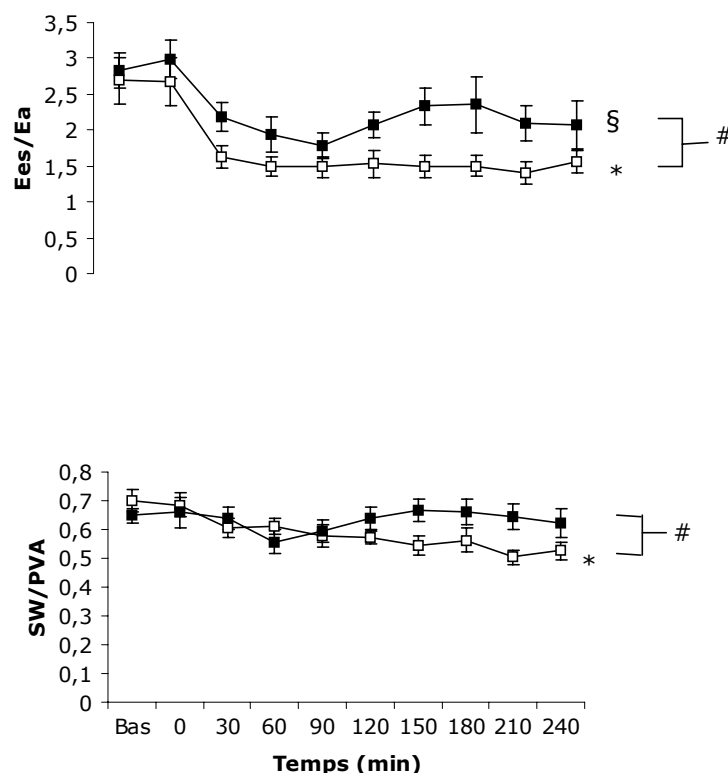


Figure 8.5 : Evolution du couplage (E_{es}/E_a) et de l'efficacité mécanique (SW/PVA) au cours de l'embolie pulmonaire aiguë dans le groupe traité par placebo (carré vide) et après traitement par BM-573 (carrés pleins).

* et §, indiquent une évolution significative de la variable au cours du temps dans le groupe Placebo et le groupe BM, respectivement.

#, indique une différence d'évolution significative entre les groupes.

8.5.3. Effets hémodynamiques de la perfusion isolée de BM-573 : comparaison groupe Témoin et Sham.

De façon à investiguer les effets indépendants du BM-573 sur les paramètres hémodynamiques étudiés, nous avons comparés ceux-ci chez 5 porcs perfusés par le produit selon le même protocole, mais exempts d'embolie et chez 5 porcs ne subissant que l'instrumentation chirurgicale (Sham). Aucune différence notable entre ces deux groupes n'a pu être notée.

8.5.4. Effets du BM-573 sur l'agrégation plaquettaire induite par le U-46619 et l'acide arachidonique.

L'agrégation plaquettaire a été évaluée dans les deux groupes soumis à l'embolie pulmonaire aigue. Trente minutes avant l'infusion de BM-573, l'agrégation plaquettaire induite ex-vivo par l'acide arachidonique et le U-46619 était complète et irréversible. L'injection intraveineuse de BM-573 était suivie d'une inhibition complète de l'agrégation des plaquettes provoquée par l'acide arachidonique aux temps T0, T120, T180 et T 240 comme l'illustre la figure 8.5. Les même effets étaient observés lorsque le U-46619 était utilisé comme inducteur. Dans le groupe Placebo, l'agrégation induite par les deux agent demeurait complète et irréversible en tous temps.

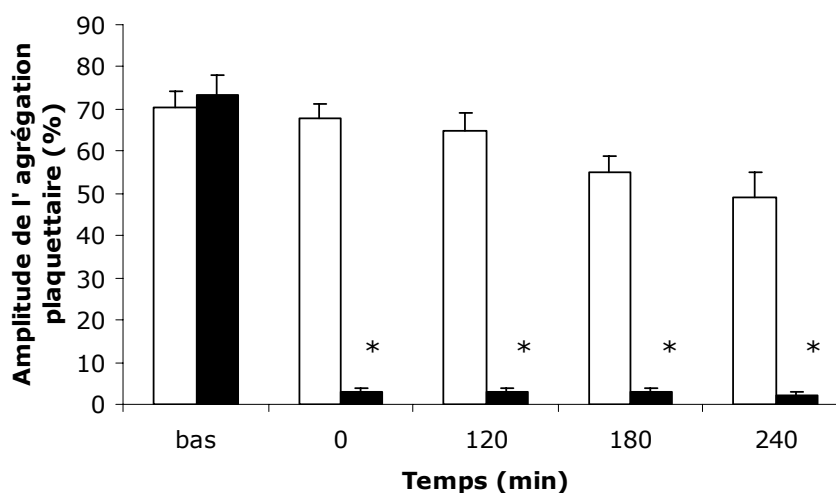


Figure 8.5. Evolution de l'amplitude de l'agrégation plaquettaire dans les groupes traités par placebo (colonnes vides) et BM-573 (colonnes pleines).
*, indique une différence significative ($p < 0.01$) entre les groupes à ce moment d'observation (Wilcoxon).

8.5.5. Taux plasmatiques de 6-Kéto-PGF1 α et de TXB $_2$

Dans le groupe Placebo, le dosage des concentrations plasmatiques de TXB $_2$ et de 6-kéto-PGF1 α a révélé une libération précoce, massive du TXB $_2$, tandis que le taux de 6-kéto-PGF1 α s'élevait progressivement au cours de la période qui suivait la création de l'embolie, comme le montre la figure 8.6. L'administration de BM-573 bloquait de façon complète la libération de TXB $_2$ ($p < 0.01$ à chaque temps observés), alors que la sécrétion de 6-kéto-PGF1 α était maintenue au même niveau que dans le groupe placebo.

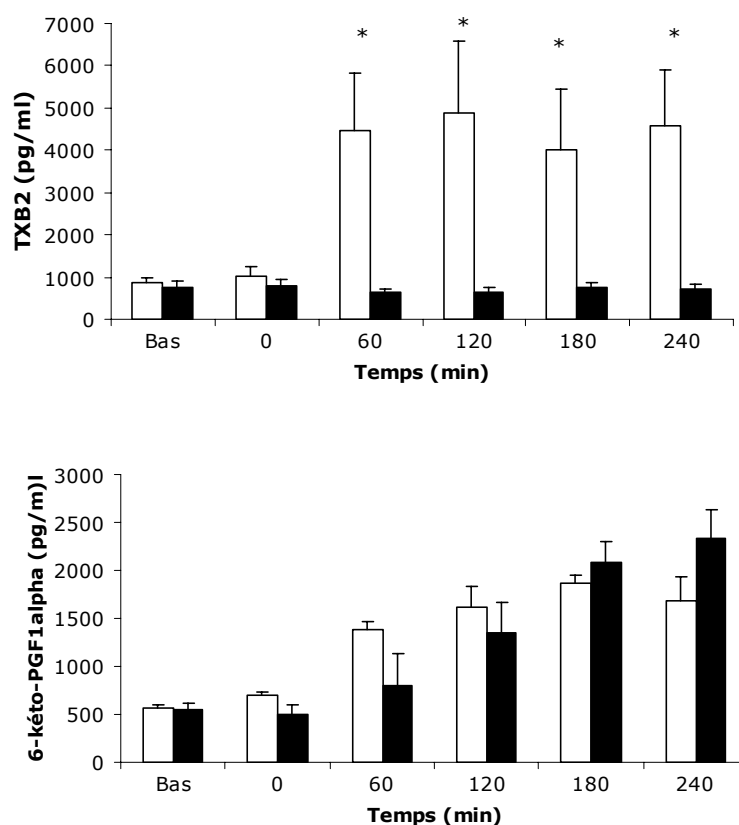


Figure 8.6. Evolution des taux plasmatiques de TXB $_2$ et 6-kéto-PGF1 α dans le groupe traité par placebo (colonnes vides) et le groupe traité par BM-573 (colonnes pleines).

* indique une différence significative ($p < 0.01$) entre les groupes à ce moment d'observation (Wilcoxon).

8.6. DISCUSSION

L'embolie pulmonaire s'accompagne d'une hausse de l'élastance artérielle prise, dans le cadre de ce travail, comme le témoin de la charge opposée à l'éjection ventriculaire droite. Pareil accroissement est générateur de modifications fondamentales des modalités opérationnelles ventriculaires droites, dont son passage vers les caractères d'une pompe génératrice de pression, au détriment de son efficacité énergétique. Nous avons voulu vérifier que les manipulations de E_a , par le recours aux agents pharmacologiquement actifs, était en mesure d'influencer les changements de régime de travail ventriculaire droit. A cette fin, nous avons voulu dissocier la part des effets de l'embolie liés à l'obstruction mécanique de ceux générés par d'éventuels agents vasomoteurs, dont l'inhibition pourrait se marquer sur le type d'évolution des paramètres fixant la performance ventriculaire droite.

Dans cette étude, nous avons utilisé une seule injection de caillots de manière à obtenir un état stable au plan hémodynamique, comme nous le suggérait l'étude de notre modèle développée au chapitre 2. Ensuite, nous avons utilisé le BM-573, drogue réputée bénéficier d'un effet inhibiteur de la synthèse du TXA_2 et d'un effet antagoniste de son récepteur (Dogne *et al.*, 2002; Lambermont *et al.*, 2003b; Rolin *et al.*, 2003). Les résultats que nous rapportons indiquent que le BM-573 réduit effectivement les effets vasomoteurs de l'embolie pulmonaire et dès lors, la charge qu'oppose le réseau vasculaire pulmonaire à l'éjection du ventricule droit. Cet effet protecteur était obtenu non seulement par inhibition de la synthèse du TXA_2 , mais aussi par antagonisme au niveau de son récepteur.

L'inhibition de la voie de la cyclooxygénase altère autant la synthèse du TXA_2 que celle de la prostacycline. Cette absence de spécificité explique les effets peu démonstratifs de tels produits (AINS) dans l'embolie pulmonaire subaiguë

(Delcroix *et al.*, 1992; Smulders, 2000). Les tentatives réalisées pour limiter les effets vasomoteur du TXA₂ à ce jour ont été conduites notamment via l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de synthèse comme les dérivés imidazolés tels le dazoxiben (UK37248)(Garcia Szabo *et al.*, 1983) et l'ozagrel (OKY046) (Fukushima & Kobayashi, 1986; Ishihara *et al.*, 1986; Lelcuk *et al.*, 1987) qui inhibent la conversion du PGH₂ en TXA₂. Ces drogues possèdent l'avantage de préserver la production de la prostacycline. Pourtant, les résultats obtenus ont été décevant en raison d'un effet assez modéré et transitoire sur les paramètres hémodynamiques pulmonaires (Fukushima & Kobayashi, 1986; Garcia-Szabo *et al.*, 1988; Ishihara *et al.*, 1986; Lelcuk *et al.*, 1987; Utsonomiya *et al.*, 1982). Diverses explications ont été avancées pour rendre compte de cet échec relatif dont le blocage incomplet aux dosages utilisés et surtout l'accumulation de PGH₂, capable de stimuler le récepteur PGH₂/TXA₂ et d'exercer des effets biologiques similaires (FitzGerald, 1991; Rolin *et al.*, 2001). D'autres auteurs ont comparé l'effet de l'inhibition de la synthèse et l'antagonisme du récepteur par le L-640,035 dans un modèle de micro-embolies induites par la thrombine, montrant un effet protecteur sur l'élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (Garcia-Szabo *et al.*, 1988).

L'intérêt potentiel du BM-573 réside dans la dualité de ses effets, inhibiteur de synthèse mais également antagoniste du récepteur au TXA₂. Cet effet antagoniste a fait l'objet de notre attention au cours d'une étude préalable où l'administration de BM-573 chez le porc anesthésié bloquait de façon dose dépendante l'hypertension artérielle pulmonaire induite par l'injection d'un agoniste stable du TXA₂ (U-46619) (Lambermont *et al.*, 2003b). De tels résultats *in vivo*, se rapprochent de la démonstration *in vitro* du pouvoir du BM-573 en tant qu'antagoniste du récepteur sur la musculature lisse (Rolin *et al.*, 2001).

Enfin, dans la présente étude, l'administration de BM-573 assurait une prévention complète de l'agrégation des plaquettes, qu'elle soit induite par l'acide arachidonique ou par le U-46619. Ces résultats confirment l'efficacité du BM-573 en tant qu'antagoniste puissant du récepteur au TXA_2 (Dogne *et al.*, 2004; Rolin *et al.*, 2003).

En ce qui concerne la balance TXA_2 /prostacycline, nos résultats ont montrés que le BM-573 bloquait la synthèse de TXA_2 et préservait la libération de prostacycline. Ces résultats confirment nos observations antérieures objectivant l'absence d'effet inhibiteur de la cyclooxygénase du BM-573 (Dogne *et al.*, 2002). Dans notre modèle expérimental d'embolie pulmonaire aiguë, les dosages plasmatiques des métabolites stables du TXA_2 (TXB_2) et de la prostacycline (6-kéto- $\text{PGF}_{1\alpha}$) ont confirmé une libération massive et précoce de TXA_2 suite à l'embolie, suivie d'une libération progressive de prostacycline. Chez l'homme, la synthèse de ces deux composants s'accroît dans les syndromes d'activation plaquettaire où la prostacycline endogène semble moduler les effets cardiovasculaires du TXA_2 (Oates *et al.*, 1988). Ceci revêt toute son importance dans la physiopathologie de l'embolie pulmonaire aiguë où l'existence de cette libération précoce de TXA_2 , qui précède la riposte de prostacycline, crée une situation transitoire de déséquilibre, dont il résulte une majoration des désordres hémodynamiques pulmonaires liées à l'obstruction mécanique. Cette rupture d'homéostasie précoce explique que les efforts visant à s'opposer aux effets des médiateurs vasoconstricteurs doivent s'appliquer à ce stade et que l'altération de la libération de prostacycline soit associée à une dégradation ultérieure (Smulders, 2000).

Les effets du BM-573 sur l'élastance artérielle sont essentiellement dus à son action relaxatrice sur la résistance artérielle pulmonaire périphérique. Par contre,

ni la résistance caractéristique à l'entrée du circuit R_1 , ni la compliance vasculaire pulmonaire C ne présentent d'évolution susceptible d'être influencée par cet agent. Ainsi, ces résultats suggèrent que R_1 et C sont probablement le résultat des effets vasomoteurs sur la résistance périphérique. Dès que la pression s'élève, le réseau artériel d'amont est distendu et en résulte une chute de la compliance. Les modifications de celle-ci nous semblent donc attribuable à une distension passive du circuit vasculaire. Une fois le réseau vasculaire recruté, la distensibilité apparente en est d'autant réduite.

Les effets du BM-573 sur l'élastance artérielle, se répercutent sur les propriétés mécaniques de la chambre ventriculaire droite. La moindre hausse de E_a impose au ventricule une situation de compensation grâce à l'accroissement parallèle de son niveau de contractilité. Chez le groupe non traité, l'accroissement excessif de E_a ne peut être compensé par cette régulation homeométrique et le ventricule tend à se distendre. En d'autres termes, la majoration de l'élastance artérielle observée dans ce dernier groupe impose le recrutement du volume ventriculaire de fin de diastole afin de tenter de maintenir la performance éjectionnelle. De telles observations sont en accord avec les résultats d'études antérieures, suggérant l'intervention potentielle de ces mécanismes en cas d'obstacle significatif à l'éjection ventriculaire droite (de Vroomen *et al.*, 2000; Hon *et al.*, 2001; Lopes Cardozo *et al.*, 2000; Rose, Jr. *et al.*, 1983).

Parallèlement à ces adaptations, les animaux bénéficiant du traitement par le BM-573 montrent qu'ils sont en mesure de maintenir un même niveau d'efficacité mécanique ventriculaire droite. Il était, au contraire, significativement réduit dans le groupe Placebo où l'on observait une transition vers des valeurs de couplage favorisant le travail d'éjection systolique.

8.7. CONCLUSIONS

Le BM-573 possède des propriétés uniques vis-à-vis du TXA2, puisque cette drogue est capable non seulement d'inhiber la synthèse mais aussi d'exercer un antagonisme de ce médiateur au niveau du récepteur cellulaire correspondant.

L'inhibition des effets du TXA2 nous ont ainsi permis de réduire la charge hydraulique opposée à l'éjection ventriculaire droite pour une embolie pulmonaire donnée. Cette réduction était due essentiellement à la réduction des effets vasoconstricteurs pulmonaires distaux, alors que les propriétés proximales du réseau, dont la compliance, demeurait invariablement abaissée. Ces résultats suggèrent que la chute de compliance vasculaire pulmonaire ne résulte ni d'effets directs mécaniques, ni vasomoteurs indirects liés à l'embolie, mais est plutôt la conséquence d'un recrutement global du circuit pulmonaire généré lui-même par une obstruction distale préalable. La moindre élévation de l'élastance artérielle, en présence d'une même obstruction mécanique du réseau pulmonaire, montre que le ventricule droit s'adapte par un accroissement du seul niveau de contractilité et qu'il se comporte comme une pompe qui continue de favoriser le niveau de son efficacité mécanique. La dilatation ventriculaire est le résultat d'une décompensation témoignant du passage de la pompe en relaxation de pression où l'efficacité est abandonnée au profit du travail d'éjection systolique.

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS

1) De la clinique aux interrogations physiopathologiques.

L'identification des signes et paramètres cliniques susceptibles de fournir une valeur prédictive pronostique chez les malades souffrant d'embolie pulmonaire aiguë représente un enjeu clinique important, dans la mesure où de tels indicateurs autorisent des choix thérapeutiques éventuellement agressifs. Une telle situation est particulièrement d'actualité au service d'admission des urgences, en l'absence de recommandations définitives pour la prise en charge immédiate de tels patients. S'il est notamment convenu que le traitement fibrinolytique est d'application face à l'état de choc obstructif, les autres situations cliniques demeurent d'indication incertaine pour cette approche thérapeutique (Goldhaber, 2002b). En particulier, le recours à la fibrinolyse face à l'existence de signes de surcharges ventriculaires droites isolés demeure très controversé (Konstantinides, 2004). Cet état de fait résulte vraisemblablement de l'imprécision physiopathologique associée à la signification de la dilatation ventriculaire droite, que l'on peut théoriquement attribuer soit à un mécanisme adaptatif ou au contraire considérer comme le signe patent de décompensation de cette chambre (Goldhaber, 2002a).

Ainsi, par delà l'observation des profils cliniques et hémodynamiques d'une cohorte de patients admis aux urgences pour embolie pulmonaire aiguë, avons-nous eu non seulement pour objectif d'identifier les indicateurs de mauvais pronostic mais plus encore, d'établir leurs relations avec la physiopathologie de cette redoutable affection.

A cette fin, nous avons classé les patients en fonction du degré de sévérité clinique selon Stein et Henry (Stein & Henry, 1997a). Nous avons établi que cette classification permettait d'identifier des groupes de patients dont la

mortalité était déterminée, et qu'elle correspondait manifestement à des profils de présentations hémodynamiques différents de la maladie. Les patients appartenant aux groupes dyspnée isolée et infarctus pulmonaire affichent des indices circulatoires les moins perturbés. Les paramètres permettant de distinguer ces groupes de ceux auxquels appartiennent les patients les plus sévèrement touchés, tant par le degré d'obstruction que par l'importance des répercussions circulatoires, dont l'hypertension pulmonaire et l'hypotension systémique, n'autorisent cependant pas une réelle progression dans la compréhension de la physiopathologie correspondante. En effet, l'existence d'une hypotension systémique et de signes cliniques d'état de choc figurent en tête des signes distinctifs des groupes cliniques (Goldhaber *et al.*, 1999; Kasper *et al.*, 1997). Une telle sélection des signes cliniques n'est pas surprenante puisqu'elle révèle l'état de faillite des mécanismes compensatoires et augurent généralement de la mort imminente des patients.

De manière plus spécifique, l'observation clinique que nous avons menée nous montre que la valeur de la PAP et celle de l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire ont une signification de gravité de l'affection mais que de telles variables ne sont pas directement liées au pronostic immédiat du patient.

A nos yeux, un tel constat trouve son explication au sein d'un double argumentaire. D'une part, l'obstruction mécanique est associée à un effet vasomoteur autopharmacologique dont l'importance échappe à la technique d'imagerie utilisée pour établir le diagnostic d'embolie pulmonaire. D'autre part, la réponse hypertensive pulmonaire résulte non seulement des propriétés mécaniques de la circulation pulmonaire, dont la résistance qu'elle oppose à l'écoulement sanguin, mais aussi de la performance actuelle du ventricule droit. Nous observons, en effet, qu'au delà d'un certain degré d'obstruction critique du

lit vasculaire pulmonaire, la pression pulmonaire moyenne atteint une valeur maximale dont le niveau dépend des capacités d'éjection du ventricule droit. Ceci conduit à une évolution dissociée entre la valeur de la PAP, résultante de l'interaction circulatoire pulmonaire entre débit et résistance, et l'importance de la cause obstructive sous-jacente.

Dès lors, si la PAP ne poursuit pas sa progression à la hausse alors que le processus thrombotique et que la résistance vasculaire correspondante continuent à s'accroître, il doit en résulter une chute du volume d'éjection systolique et ainsi, la survenue d'une dilatation correspondante de la cavité ventriculaire droite. Dans ces conditions d'embolie massive, nos observations montrent que l'étude de l'état fonctionnel ventriculaire droit prend alors toute son importance pronostique. En effet, l'évolution du rapport VD/VG au delà de 1.5 et l'observation de la dilatation des veines systémiques médiastinales sont associées à une haute mortalité, que l'état de choc soit ou non présent de manière contemporaine à l'apparition de ces éléments morphologiques circulatoires droits.

Selon nous, l'apparition de tels signes de surcharges ventriculaires droites traduisent le point de rupture hémodynamique, c'est-à-dire la survenue d'un état de décompensation de cette chambre ventriculaire.

Ce constat, issu de nos observations cliniques, nous a amené à formuler l'hypothèse physiopathologique suivant laquelle le facteur déterminant dans la faillite circulatoire associée à l'embolie pulmonaire était le découplage entre les caractéristiques mécaniques du circuit pulmonaire et la performance ventriculaire droite. Vérifier une telle hypothèse à partir des études cliniques rencontre deux ordres de difficultés, que notre étude n'a pu surmonter. Le premier relève du fait que les différents tableaux de présentation clinique à l'admission, résultent d'un

ensemble complexe où se mêlent temps d'évolution spontanée variable, effets du traitement et les caractères propres du terrain, souvent fragilisé, qui a fait le lit à l'atteinte embolique pulmonaire.

Le second ordre de difficulté, est de nature technique. En effet, les méthodes destinées à l'étude hémodynamique de l'embolie pulmonaire, essentiellement non-invasives à l'heure actuelle, sont impropres à l'analyse détaillée des troubles circulatoires pulmonaires. Ni le calcul des résistances vasculaires que fournit le modèle ohmique, ni la mesure isolée de la fraction d'éjection ventriculaire droite, n'autorisent une appréciation correcte de l'hémodynamique pulmonaire ou du couplage entre les fonctions cardiaque et vasculaire pulmonaire.

Dès lors, la réponse à l'hypothèse pathogénique que nous avons formulée, impose nécessairement l'utilisation d'un modèle animal. Seule cette approche offre les conditions d'une analyse précise, tant par le contrôle des conditions expérimentales que par la mise en œuvre d'un ensemble de techniques inaccessibles actuellement à l'exploration clinique.

Notre travail cherche à répondre à cet objectif. En nous aidant d'un modèle expérimental, nous nous efforçons de préciser certains des mécanismes responsables des perturbations circulatoires pulmonaires que l'embolie fait apparaître. De manière spécifique, nous cherchons à répondre aux questions que les cliniciens se posent face à l'embolie pulmonaire aiguë:

- Puisque les propriétés circulatoires pulmonaires comprennent non seulement un aspect résistif mais aussi celui de compliance vasculaire, quelle est alors la contribution respective de ces composants à l'opposition offerte au travail d'éjection du ventricule droit ?

- Puisque le ventricule droit ne présente que des capacités adaptatives limitées, dictées par l'épaisseur de sa paroi, quels sont les mécanismes mis en jeu pour vaincre la postcharge qu'impose le processus embolique pulmonaire ?
- Puisque les chambres ventriculaire droite et artérielle pulmonaire doivent être couplées pour optimiser le coût énergétique de l'écoulement sanguin, comment ce couplage est-il influencé par l'obstruction embolique du lit pulmonaire ?
- Puisque le ventricule droit bénéficie d'un débit coronaire permanent au cours du cycle cardiaque, un trouble ischémique est-il induit par l'embolie pulmonaire et contribue-t-il à la survenue de la décompensation de cette chambre ventriculaire ?
- Puisque le processus embolique pulmonaire implique une contribution vasomotrice qui s'ajoute à l'obstacle mécanique, quelle est la contribution des agents autopharmacologiques aux troubles circulatoires pulmonaires ?

La recherche d'un modèle expérimental.

Notre modèle est basé sur l'utilisation de caillots autologues dont nous démontrons que l'injection détermine des effets cardio-circulatoires qui sont dépendants de la quantité injectée, permettant ainsi de reproduire les différents profils circulatoires que nous avons rencontrés en clinique. En effet, à la dose de 0.25 g/Kg de caillots, l'injection entraîne une hypertension artérielle pulmonaire modérée sans autre effet circulatoire notable. Une dose massive de caillots, de l'ordre de 0.5g/Kg, conduit à des manifestations circulatoires simulant d'emblée l'état de choc obstructif, lequel est très rapidement responsable du décès de l'animal.

Une dose intermédiaire, de l'ordre de 0.375 g/Kg, engendre un tableau d'embolie pulmonaire qui s'exprime par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne à un niveau compris entre 30 et 35 mmHg, alors que l'hypotension systémique fait défaut. Au cours de cette configuration, le débit cardiaque ne varie pas de manière significative, grâce à une importante tachycardie. Cette injection recrée ainsi un tableau où se retrouvent les principales caractéristiques hémodynamique de l'embolie pulmonaire massive retrouvée chez certains de nos patients. Une telle modalité expérimentale s'écarte cependant de la situation clinique correspondante qui résulte régulièrement d'une embolie constituée par épisodes successifs, et dont le dernier révèle souvent l'affection (Heit, 2005). Toutefois, cette procédure expérimentale dont le mécanisme obstructif est proche de l'étiopathogénie clinique, offre non seulement une excellente reproductibilité mais aussi un état de stabilité circulatoire suffisant pour autoriser une période d'observation de longue durée. Les autres modèles décrits dans la littérature ne sont généralement pas en mesure d'offrir de telles caractéristiques expérimentales. Notre recherche d'un modèle expérimental montre que

l'injection de caillots à la dose de 0.375 g/Kg représente la charge maximale tolérable par nos animaux. En effet, au delà de cette charge embolique, la pression artérielle pulmonaire ne continue pas sa progression à la hausse. Le niveau d'hypertension obtenu est donc bien la valeur maximale qui peut être développée par le couple ventricule droit - réseau artériel pulmonaire. Nous avons ainsi utilisé ce modèle soit en suivant la modalité d'injections successives de caillots afin d'obtenir une analyse séquentielle de l'hémodynamique cardio-pulmonaire, soit en utilisant l'approche d'une injection unique pour induire une configuration circulatoire stable en vue d'une étude de la contribution des agents autopharmacologiques sur les facteurs élémentaires qui composent la postcharge circulatoire pulmonaire.

Puisque les propriétés circulatoires pulmonaires comprennent non seulement un aspect résistif mais aussi celui de compliance vasculaire, quelle est alors la contribution respective de ces composants à l'opposition offerte au travail d'éjection du ventricule droit ?

Avec d'autres (Grant & Paradowski, 1987), nous avons caractérisé la circulation pulmonaire au moyen d'un modèle analytique temporel offert par le windkessel à 4 éléments. Ce modèle nous est apparu comme le meilleur compromis entre complexité du réseau analogique constitutif et précision de l'analyse circulatoire correspondante. Toutefois, la pertinence d'un tel modèle est exclusivement basée sur la correspondance statistique entre le profil cinétique de l'onde de pression réelle et celui de l'onde de pression prédite à l'entrée du circuit, le débit ventriculaire droit étant connu. Au plan théorique, seule une combinaison appropriée des paramètres constitutifs dont la résistance caractéristique R_1 , la résistance périphérique R_2 , la compliance vasculaire C et l'inductance L , conduit à

la parfaite superposition entre l'onde mesurée de pression artérielle pulmonaire et celle prévue par le modèle. C'est la raison pour laquelle nous avons d'abord voulu vérifier que la solution fournie par ce modèle donne effectivement à ses paramètres constitutifs R_1 , R_2 , C et L la dimension physiologique qui est réellement la leur. C'est ainsi que nous démontrons qu'au cours de la coarctation de l'aorte, le modèle WK4 traduit bien les modifications attendues des résistances R_1 et R_2 et de la compliance vasculaire C .

Après avoir vérifié la signification des paramètres circulatoires du modèle WK4, notre étude démontre que l'injection cumulative de caillots dans la circulation pulmonaire détermine essentiellement une élévation de la résistance périphérique pulmonaire associée à une chute de la compliance du circuit. Par une approche analytique différente, Naeije et al (Naeije *et al.*, 1990) ont démontré que l'embolie pulmonaire expérimentale par injection de micro-billes de verre (150-200 μm) déterminait un glissement du spectre d'impédance d'entrée pulmonaire vers des fréquences plus élevées tandis que l'impédance caractéristique diminuait. Pareille diminution de l'impédance caractéristique, voire son absence de variation, apparaît comme la résultante des effets opposés de la diminution de compliance artérielle pulmonaire, associée à l'accroissement de vitesse des ondes pulsatiles (qu'indique les variations observées du spectre d'impédance), et de la dilatation de l'artère pulmonaire proximale. Malheureusement, l'absence de mesure de la compliance vasculaire pulmonaire ne permettait pas d'exclure que la diminution d'impédance caractéristique constatée ne soit que la simple conséquence d'une distension artérielle pulmonaire proximale, en l'absence de variation de compliance.

Nos résultats sont assez conformes à leur observation qualitative, mais ils permettent en outre, de quantifier les changements circulatoires induits par

l'embolie pulmonaire. En effet, nous montrons que dans nos conditions expérimentales et par rapport à l'évolution du groupe témoin, la résistance à l'écoulement s'élève significativement, la résistance caractéristique reste stable, la compliance s'effondre alors que l'inductance du circuit demeure relativement constante, suggérant dès lors que de telles modifications physiques n'ont pas d'impact significatif sur la différence de phase entre débit et pression pulmonaires.

Notre méthodologie de détermination de la compliance vasculaire, ne nous permet pas de préciser si la chute observée de ce paramètre correspond à une altération pariétale du circuit, ou à la distension de ce circuit liée à l'accroissement de la résistance vasculaire d'aval. Toutefois, la perfusion du BM-573 conduit à une moindre élévation de la résistance à l'écoulement sans modification du profil d'évolution de la compliance, suggérant que la chute de celle-ci ne résulte pas d'un effet vasomoteur propre mais plutôt des conditions circulatoires générées par l'obstruction vasculaire elle-même. Ainsi, les premiers caillots génèrent une hypertension pulmonaire modérée qui conduit au recrutement vasculaire pulmonaire sans altération de la compliance, comme le suggère notre premier pallier embolique. Ensuite, l'injection supplémentaire de caillots aggrave l'hypertension pulmonaire qui atteint sa valeur maximale, traduisant un recrutement total du circuit, sa distension secondaire et la chute contemporaine de la compliance. Quoi qu'il en soit, avec l'embolie, le circuit pulmonaire ne remplit plus son rôle de réservoir, capable d'absorber, sous la forme d'une énergie potentielle, une part de la puissance systolique fournie par le ventricule droit, pour la restituer ensuite durant la phase diastolique.

Puisque le ventricule droit ne présente que des capacités adaptatives limitées, dictées par l'épaisseur de sa paroi, quels sont les mécanismes mis en jeu pour vaincre la postcharge qu'impose le processus embolique pulmonaire ?

L'étude de la mécanique ventriculaire droite a longtemps fait l'objet d'une attention moindre que celle du ventricule gauche, en raison de la notion erronée qu'il représentait un conduit passif assurant l'écoulement du sang veineux systémique (Steendijk, 2004). Globalement, l'hémodynamique ventriculaire droite est caractérisée par une phase de la contraction isovolumique brève, fonction de la pression artérielle pulmonaire diastolique faible. En outre, l'éjection ventriculaire au travers d'un réseau vasculaire pulmonaire compliant et à faible impédance, tend à se poursuivre alors que la pression décline rapidement, créant une séparation temporelle entre pression maximale et fin d'éjection. Ces éléments permettent l'identification de deux phases lors de l'éjection ventriculaire droite. Au cours de la première, l'éjection est directement sous la dépendance du raccourcissement des myofibrilles. Le sang étant ainsi éjecté par réduction de la surface de la paroi libre et de la distance paroi libre - septum. Elle est suivie par une seconde phase qui correspond à la fin de l'éjection. Au cours de celle-ci, alors que la contraction s'achève ou qu'elle est achevée, la colonne de sang située dans la chambre de chasse continue de progresser vers la circulation pulmonaire. Cette progression est sous la dépendance des forces d'impulsion (moment d'impulsion) qui animent cette colonne de sang. Ce mécanisme permet au ventricule droit de terminer sa vidange systolique. Pour être complètement efficace, un tel mécanisme suppose que la chute de pression dans l'artère pulmonaire soit plus rapide que celle dans le ventricule. L'efficacité dépend donc des caractères de la postcharge imposée au ventricule droit. Lorsque la

postcharge augmente, la durée de la phase de contraction isovolumique augmente et la fin de l'éjection se rapproche de la fin de la systole mécanique.

Ces éléments expliquent que la boucle pression-volume ventriculaire droite présente un aspect triangulaire, à contours arrondis, comme le montre les enregistrements que nous avons rapportés dans ce travail.

L'embolie pulmonaire modifie fondamentalement les conditions d'éjection ventriculaires droites. Nos travaux montrent que l'élévation de la postcharge, faite d'une hausse primaire des résistances et d'une chute secondaire de la compliance, est contrebalancée par une élévation de la contractilité, suggérée par le redressement de la pente d'élastance télésystolique. Nos résultats montrent en outre, que ce mécanisme adaptatif homéométrique est d'abord le seul à être mis en œuvre, puisque le volume télédiastolique ventriculaire droit ne tend à s'élever que de façon progressive, suggérant ensuite que la régulation hétérométrique de Frank-Starling est l'expression d'une limitation du premier mécanisme adaptatif. Ainsi, lors du premier pallier embolique, l'accroissement de la postcharge est entièrement compensé par l'élévation correspondante du niveau de contractilité ventriculaire. Ensuite, l'adaptation du ventricule droit ne peut contenir les modifications dont est le siège la circulation pulmonaire : le volume d'éjection systolique s'abaisse et le débit cardiaque est maintenu par l'accroissement correspondant de la fréquence cardiaque. Nous considérons que l'accroissement du volume ventriculaire est le témoignage de l'insuffisance de son mécanisme adaptatif, comme le suggère la chute de sa performance unitaire. L'élévation de la pression au sein du circuit pulmonaire dictée par l'élévation de postcharge, ampute la phase d'éjection systolique en raison d'une limite à l'accroissement du niveau de contractilité.

Puisque les chambres ventriculaire droite et artérielle pulmonaire doivent être couplées pour optimiser le coût énergétique de l'écoulement sanguin, comment ce couplage est-il influencé par l'obstruction embolique du lit pulmonaire ?

L'activité de la pompe cardiaque droite est solidaire des propriétés mécaniques du secteur vasculaire pulmonaire. Nous avons choisi d'apprécier les propriétés globales de ce circuit au moyen de l'élastance effective E_a . Dans notre modèle, l'élévation de E_a témoigne d'un accroissement de la postcharge opposée à l'éjection ventriculaire droite. De manière parallèle, nous avons caractérisé les propriétés contractiles ventriculaires droites par la pente d'élastance télésystolique E_{es} . Nous montrons que dans les conditions physiologiques, le couplage ventricule droit - artère pulmonaire, apprécié par le rapport E_{es}/E_a , atteint une valeur proche de 2, suggérant que le système favorise l'optimisation du rendement énergétique par la meilleure efficacité mécanique. Ces résultats sont conformes à ceux rapportés par Fourie et al (Fourie *et al.*, 1992). L'embolie pulmonaire conduit à une baisse du rapport de couplage artério-ventriculaire droit. Une telle variation suggère alors que le couple favorise le travail d'éjection ventriculaire, au détriment de l'efficacité mécanique. Ces conditions circulatoires pulmonaires imposent au ventricule droit une dissipation d'énergie qui se marque par une augmentation du travail ventriculaire interne afin de vaincre les forces qui s'opposent à l'expulsion du volume systolique. La littérature ne permet pas de répondre à la question de savoir si le système ventricule droit-circulation pulmonaire est régulé pour maintenir une valeur optimisée du rendement énergétique via l'état du couplage ou si, au contraire, l'état actuel du couplage résulte de la mise en route primaire des mécanismes adaptatifs ventriculaires, propres à assurer la constance du volume d'éjection (Fourie *et al.*, 1992; Piene &

Sund, 1982). Nos résultats démontrent que, à l'accroissement de E_a correspond une adaptation immédiate de E_{es} qui vise à maintenir non pas la valeur optimale du rendement énergétique mais celle du volume d'éjection systolique. Il en résulte alors une valeur de couplage qui est dictée par les conditions circulatoires pulmonaires représentées par E_a . Les limites adaptatives du ventricule droit font que l'accroissement de E_{es} est moindre que celui attendu par l'élévation de E_a , entraînant une chute relative de la valeur du couplage droit. D'un tel découplage entre les fonctions artérielles pulmonaires et ventriculaires droites naît une perte de l'efficacité de la pompe cardiaque qui se traduit notamment par une diminution du volume d'éjection systolique. La chute du rapport de couplage est donc le témoin d'une évolution vers l'épuisement progressif de la puissance fournie par le ventricule droit, faisant ainsi le lit à sa décompensation progressive dont témoigne la dilatation secondaire de cette cavité.

Puisque le ventricule droit bénéficie d'un débit coronaire permanent au cours du cycle cardiaque, un trouble ischémique est-il induit par l'embolie pulmonaire et contribue-t-il à la survenue de la décompensation de cette chambre ventriculaire ?

Certains auteurs ont évoqué la contribution d'une inadaptation du débit coronaire droit à la survenue de la décompensation du ventricule droit (Gold & Bache, 1982; Vlahakes *et al.*, 1981). Nos résultats ne favorise pas une telle hypothèse. Selon Suga, la consommation myocardique en oxygène peut être estimée par la PVA (Suga *et al.*, 1981). Le découplage entre les fonctions circulatoires pulmonaires et ventriculaires droites s'exprime par un travail cardiaque droit dont la composante interne augmente. Le débit coronaire correspondant tend à

s'accroître. A priori, les besoins métaboliques du muscle cardiaque doivent ainsi être rencontrés par la perfusion coronaire correspondante. Toutefois, en l'absence d'une étude métabolique spécifique, notre travail ne permet pas d'asseoir définitivement cette hypothèse.

Nos observations montrent que le débit coronaire ne s'effondre qu'au cours de la phase terminale du processus embolique pulmonaire. Durant cette phase, la pression aortique s'effondre et n'exprime alors que la faillite globale de l'hémodynamique générale.

Puisque le processus embolique pulmonaire implique une contribution vasomotrice qui s'ajoute à l'obstacle mécanique, quelle est la contribution des agents autopharmacologiques aux troubles circulatoires pulmonaires ?

Avec d'autres auteurs (Smulders, 2000), nous avons admis l'hypothèse que le TXA2 jouait un rôle prépondérant parmi les agents susceptibles de contribuer aux effets vasomoteurs de l'embolie pulmonaire. Nos résultats montrent que le taux cet agent s'élève considérablement au cours de l'embolie pulmonaire expérimentale massive. Afin de contrer les effets du TXA2, nous avons utilisé le BM-573, agent capable d'en réduire électivement sa synthèse et d'antagoniser son récepteur cellulaire (Ghuysen *et al.*, 2005). Notre travail a été conduit dans un double objectif : celui d'évaluer la contribution de l'effet vasomoteur à l'obstruction que génère le processus embolique et ensuite de déterminer si les effets d'antagonisme se distribuaient indépendamment sur la résistance et la compliance vasculaires pulmonaires. Nos observations montrent que l'effet du BM-573 se marque par la seule réduction de la vasoconstriction, alors que l'évolution de la compliance n'est pas modifiée. Ces résultats suggèrent que l'effet vasomoteur lié à l'embolie pulmonaire se marque par une vasoconstriction

distale dominante et que la réduction de la compliance est secondaire à l'obstruction d'aval qui en retour, distend le circuit pulmonaire d'amont. La réduction de l'élastance artérielle E_a qui résulte de l'abolition des effets vasomoteurs du TXA2, conduit au maintien du niveau de couplage ventriculo-artériel pulmonaire à un niveau proche de l'efficacité optimale du système, ce qui se traduit par la conservation relative du volume d'éjection systolique.

2) Du modèle expérimental à la clinique.

A la lumière des précisions que l'analyse hémodynamique de notre modèle expérimental nous a fournies sur la nature des mécanismes en cause dans l'embolie pulmonaire aiguë, certains choix thérapeutiques peuvent être discutés.

En effet, lorsque cette analyse établit que, d'une part la vasoconstriction associée à l'obstruction mécanique vasculaire pulmonaire et la baisse de la compliance vasculaire de ce circuit sont responsables d'une hypertension artérielle pulmonaire, et que d'autre, part l'efficacité ventriculaire droite est réduite, doit impliquer que la mise en évidence d'un rapport VD/VG par l'imagerie médicale est l'expression du dépassement des capacités adaptatives ventriculaires droites. Suivant ce concept, la mise en œuvre d'un traitement fibrinolytique précoce est pleinement justifiée dès la mise en évidence de signes radiologiques de surcharge ventriculaire droit. Nous avons montré que cet état correspond à celui d'une perte d'efficacité du couple ventricule droit- artère pulmonaire et qu'il conduit à l'épuisement progressif de la chambre ventriculaire qui se marque par une chute progressive du volume d'éjection systolique et sa dilatation.

Au contraire, le recours au remplissage vasculaire en vue du recrutement adaptatif du ventricule droit par l'étendue de la régulation hétérométrique de Frank-Starling est non fondé. En effet, un tel remplissage pourrait conduire à

précipiter l'insuffisance cardiaque droite en favorisant le déplacement vers la droite de la boucle de fonction ventriculaire.

L'utilisation de vasodilatateurs artériels pulmonaires se justifierait davantage puisque l'effet vasomoteur qui accompagne le processus obstructif mécanique se marque par une élévation de la résistance distale R_2 . Cette élévation s'associe à une chute de la compliance vasculaire dont résulte une postcharge élevée, responsable du découplage du système ventriculo-artériel pulmonaire. Dans ce cadre, les effets de la hausse de E_a pourraient être réduits par l'accroissement de E_{es} que pourrait favoriser la perfusion d'un agent inotrope afin de maintenir la valeur du couplage proche du niveau qui témoigne d'une efficacité mécanique optimale du système.

Conclusions générales et perspectives futures.

Notre travail porte d'abord sur l'analyse des indicateurs de gravité et de pronostic d'une population de 90 patients admis pour embolie pulmonaire aigue ayant motivé une prise en charge à l'unité de soins intensifs.

Il a d'abord eu pour objectif de vérifier que les patients pouvaient être classés en 3 groupes selon le degré de sévérité clinique relatif à leur présentation au service d'urgences et que celui-ci répondait à un profil circulatoire propre. Notre analyse démontre que le degré d'obstruction artériel pulmonaire évalué par angiographie computerisée et son corollaire, l'importance de la réponse hypertensive pulmonaire, sont corrélés à la gravité clinique mais que ces paramètres sont dépourvus de signification pronostique.

A cette occasion, nous précisons que le rapport des dimensions ventriculaires droite et gauche VD/VG et que la dilatation des veines caves et azygos, constituent des indicateurs de surcharge ventriculaire droite qui ont une valeur pronostique concernant l'évolution immédiate des patients.

Il a eu ensuite pour objectif de vérifier que les anomalies circulatoires de l'embolie pulmonaire aigue peuvent être reproduites chez l'animal par l'injection

cumulative de caillots autologues. Les résultats expérimentaux obtenus permettent d'affirmer que l'injection successive de caillots conduit à un tableau où l'hypertension pulmonaire est progressive, atteint une valeur maximale moyenne de 35 mmHg pour une charge en caillot de 0.375 g/Kg, et que l'injection supplémentaire conduit à un état de choc obstructif responsable du décès rapide des animaux.

A l'aide d'une modélisation de la circulation pulmonaire, nous démontrons que l'embolie pulmonaire conduit à une obstruction mécanique et vasomotrice circulatoire pulmonaire distale qui, en retour détermine une chute de la compliance du circuit ainsi qu'une élévation de la résistance caractéristique à l'éjection systolique. De tels effets vasomoteurs sont partiellement réversibles par l'inhibition de la synthèse et l'antagonisme compétitif du TXA₂.

A l'aide d'une modélisation de la chambre ventriculaire droite, nos résultats suggèrent que le ventricule droit s'adapte à l'élévation ainsi obtenue de la postcharge par la hausse de son niveau de contractilité. Il apparaît que la régulation hétérométrique de Frank-Starling ne constitue pas, dans une telle configuration hémodynamique, un élément significatif de l'adaptation ventriculaire droite.

Nous démontrons, enfin, que l'ajustement fonctionnel ventriculaire vise à maintenir une valeur de couplage ventriculo-artériel pulmonaire proche d'une efficacité mécanique maximale. Lorsque le niveau de postcharge s'accroît encore, le système favorise le travail d'éjection systolique au détriment de l'efficacité mécanique. Par l'élévation insuffisante du niveau de contractilité, eu égard à la hausse de postcharge imposée au ventricule droit, le découplage apparaît. Ce dernier rend compte de la réduction du volume d'éjection systolique et de l'augmentation progressive des dimensions cavitaires ventriculaires. Pareil

état est alors la traduction de la survenue d'une décompensation cardiaque droite.

Nous suggérons que le modèle statistique pronostique que nous avons développé serve de manière prospective à la stratification du risque de mortalité lié à l'embolie pulmonaire dès l'admission au service d'urgence. Ensuite, nous formons le projet de quantifier l'altération de la cinétique ventriculaire droite chez les patients qui expriment un état de surcharge ventriculaire droite et d'en rechercher les éventuels marqueurs biologiques.

Nous souhaitons enfin préciser les causes fondamentales qui président à la limitation de l'adaptation inotrope du ventricule droit et au passage vers la dilatation de cette chambre ventriculaire.

Reference List

1. Akella, A. B., Su, H., Sonnenblick, E. H., Rao, V. G., & Gulati, J. (1997). The cardiac troponin C isoform and the length dependence of Ca²⁺ sensitivity of tension in myocardium. *J.Mol.Cell Cardiol.* **29**, 381-389.
2. Allen, D. G. & Orchard, C. H. (1987). Myocardial contractile function during ischemia and hypoxia. *Circ.Res.* **60**, 153-168.
3. Alpert, J. S., Godtfredsen, J., Ockene, I. S., Anas, J., & Dalen, J. E. (1978). Pulmonary hypertension secondary to minor pulmonary embolism. *Chest* **73**, 795-797.
4. Alpert, J. S., Smith, R., Carlson, J., Ockene, I. S., Dexter, L., & Dalen, J. E. (1976). Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* **236**, 1477-1480.
5. Araoz, P. A., Gotway, M. B., Trowbridge, R. L., Bailey, R. A., Auerbach, A. D., Reddy, G. P., Dawn, S. K., Webb, W. R., & Higgins, C. B. (2003). Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J.Thorac.Imaging* **18**, 207-216.
6. Argiolas, L., Fabi, F., & del Basso, P. (1995). Mechanisms of pulmonary vasoconstriction and bronchoconstriction produced by PAF in the guinea-pig: role of platelets and cyclo-oxygenase metabolites. *Br.J.Pharmacol.* **114**, 203-209.
7. Baan, J., van der Velde, E. T., de Bruin, H. G., Smeenk, G. J., Koops, J., van Dijk, A. D., Temmerman, D., Senden, J., & Buis, B. (1984). Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* **70**, 812-823.
8. Baan, J., van der Velde, E. T., & Steendijk, P. (1992). Ventricular pressure-volume relations in vivo. *Eur.Heart J.* **13 Suppl E**, 2-6.
9. Bankier, A. A., Janata, K., Fleischmann, D., Kreuzer, S., Mallek, R., Frossard, M., Domanovits, H., & Herold, C. J. (1997). Severity assessment of acute pulmonary embolism with spiral CT: evaluation of two modified angiographic scores and comparison with clinical data. *J.Thorac.Imaging* **12**, 150-158.

10. Baron, J. A., Gridley, G., Weiderpass, E., Nyren, O., & Linet, M. (1998). Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* **351**, 1077-1080.
11. Battistini, B. (2003). Modulation and roles of the endothelins in the pathophysiology of pulmonary embolism. *Can.J.Physiol Pharmacol.* **81**, 555-569.
12. Battistini, B., Verreault, M., Ayach, B., Blouin, A., Cernacek, P., Jeng, A. Y., Wessale, J., Opgenorth, T., & Tsang, J. (2004). Role of the Endothelin System in Secondary Pulmonary Hypertension Related to Air Embolism: Lessons Learned from Testing Four Classes of Endothelin Blockers in a Rat Model. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* **44**, S386-S389.
13. BERGEL, D. H. & MILNOR, W. R. (1965a). PULMONARY VASCULAR IMPEDANCE IN THE DOG. *Circ.Res.* **16**, 401-415.
14. BERGEL, D. H. & MILNOR, W. R. (1965b). PULMONARY VASCULAR IMPEDANCE IN THE DOG. *Circ.Res.* **16**, 401-415.
15. BERGEL, D. H. & MILNOR, W. R. (1965c). PULMONARY VASCULAR IMPEDANCE IN THE DOG. *Circ.Res.* **16**, 401-415.
16. BERGEL, D. H. & MILNOR, W. R. (1965d). Pulmonary vascular impedance in the dog. *Circ.Res.* **16**, 401-415.
17. Berger, M., Haimowitz, A., Van Tosh, A., Berdoff, R. L., & Goldberg, E. (1985). Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J.Am.Coll.Cardiol.* **6**, 359-365.
18. Bergqvist, D. & Lindblad, B. (1985). A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br.J.Surg.* **72**, 105-108.
19. Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1**, 307-310.
20. Boldt, J., Muller, M., Uphus, D., Padberg, W., & Hempelmann, G. (1996). Cardiorespiratory changes in patients undergoing pulmonary resection using different anesthetic management techniques. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* **10**, 854-859.

21. BORN, G. V. & CROSS, M. J. (1963). The aggregation of blood platelets. *J.Physiol* **168**, 178-195.
22. Bouvagnet, P., Mairhofer, H., Leger, J. O., Puech, P., & Leger, J. J. (1989). Distribution pattern of alpha and beta myosin in normal and diseased human ventricular myocardium. *Basic Res.Cardiol.* **84**, 91-102.
23. British Thoracic Society Standards of Care Committee (1997). Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. *Thorax* **52 Suppl 4**, S1-24.
24. Burkhoff, D. & Sagawa, K. (1986). Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am.J.Physiol* **250**, R1021-R1027.
25. Burkhoff, D., Sugiura, S., Yue, D. T., & Sagawa, K. (1987). Contractility-dependent curvilinearity of end-systolic pressure-volume relations. *Am.J.Physiol* **252**, H1218-H1227.
26. Calvin, J. E., Jr., Baer, R. W., & Glantz, S. A. (1985). Pulmonary artery constriction produces a greater right ventricular dynamic afterload than lung microvascular injury in the open chest dog. *Circ.Res.* **56**, 40-56.
27. Carson, J. L., Kelley, M. A., Duff, A., Weg, J. G., Fulkerson, W. J., Palevsky, H. I., Schwartz, J. S., Thompson, B. T., Popovich, J., Jr., Hobbins, T. E., & . (1992). The clinical course of pulmonary embolism. *N.Engl.J.Med.* **326**, 1240-1245.
28. Collomb, D., Paramelle, P. J., Calaque, O., Bosson, J. L., Vanzetto, G., Barnoud, D., Pison, C., Coulomb, M., & Ferretti, G. (2003). Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur.Radiol.* **13**, 1508-1514.
29. Dalen, J. E. (2002). Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow?: treatment and prevention. *Chest* **122**, 1801-1817.
30. Dalen, J. E. & Alpert, J. S. (1975). Natural history of pulmonary embolism. *Prog.Cardiovasc.Dis.* **17**, 259-270.
31. Dalen, J. E. & Dexter, L. (1969). Pulmonary embolism. *JAMA* **207**, 1505-1507.

32. De Tombe, P. P., Jones, S., Burkhoff, D., Hunter, W. C., & Kass, D. A. (1993). Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *Am.J.Physiol* **264**, H1817-H1824.
33. de Vroomen, M., Cardozo, R. H., Steendijk, P., van Bel, F., & Baan, J. (2000). Improved contractile performance of right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lamb. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* **278**, H100-H105.
34. del Basso, P., Stati, T., Calabrese, R., & Argiolas, L. (1996). ETB receptor mediating pulmonary hypertension and bronchoconstriction induced by endothelin-1 in the guinea pig. *Acta Physiol Hung.* **84**, 259-260.
35. Delcroix, M., Melot, C., Lejeune, P., Leeman, M., & Naeije, R. (1992). Cyclooxygenase inhibition aggravates pulmonary hypertension and deteriorates gas exchange in canine pulmonary embolism. *Am.Rev.Respir.Dis.* **145**, 806-810.
36. Delcroix, M., Melot, C., Vachiery, J. L., Lejeune, P., Leeman, M., Vanderhoeft, P., & Naeije, R. (1990). Effects of embolus size on hemodynamics and gas exchange in canine embolic pulmonary hypertension. *J.Appl.Physiol* **69**, 2254-2261.
37. Dell'Italia, L. J. & Santamore, W. P. (1998). Can indices of left ventricular function be applied to the right ventricle? *Prog.Cardiovasc.Dis.* **40**, 309-324.
38. Dell'Italia, L. J. & Walsh, R. A. (1988). Application of a time varying elastance model to right ventricular performance in man. *Cardiovasc.Res.* **22**, 864-874.
39. Dias-Junior, C. A., Souza-Costa, D. C., Zerbini, T., da Rocha, J. B., Gerlach, R. F., & Tanus-Santos, J. E. (2005). The effect of sildenafil on pulmonary embolism-induced oxidative stress and pulmonary hypertension. *Anesth.Analg.* **101**, 115-20, table.
40. Dickstein, M. L., Yano, O., Spotnitz, H. M., & Burkhoff, D. (1995). Assessment of right ventricular contractile state with the conductance catheter technique in the pig. *Cardiovasc.Res.* **29**, 820-826.
41. Dogne, J. M., Benoit, P., de, L., X, Rolin, S., Kolh, P., Ghuysen, A., Tchana-Sato, V., & Masereel, B. (2002). Antithrombotic properties of BM-573, an original dual thromboxane receptor antagonist and thromboxane synthase inhibitor. *Pathophys Haemost and Thromb* **32S2**, 60.

42. Dogne, J. M., de, L., X, Delarge, J., David, J. L., & Masereel, B. (2000a). New trends in thromboxane and prostacyclin modulators. *Curr.Med.Chem.* **7**, 609-628.
43. Dogne, J. M., de, L., X, Neven, P., Rolin, S., Wauters, J., David, J. L., Delarge, J., & Massereel, B. (2000b). Effects of a novel non-carboxylic thromboxane A2 receptor antagonist (BM-531) derived from torasemide on platelet function. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* **62**, 311-317.
44. Dogne, J. M., Hanson, J., de, L., X, Tchana-Sato, V., Kolh, P., De Leval, L., Rolin, S., Ghuysen, A., Segers, P., Lambermont, B., Masereel, B., & Pirotte, B. (2004). Pharmacological characterization of BM-573, a novel thromboxane A2 receptor antagonist and thromboxane synthase inhibitor in a rat model of arterial thrombosis and its effects on bleeding time. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*
45. Dogne, J. M., Wouters, J., Rolin, S., Michaux, C., Pochet, L., Durant, F., Delarge, J., & Masereel, B. (2001). Design, synthesis and biological evaluation of a sulfonylcyanoguanidine as thromboxane A2 receptor antagonist and thromboxane synthase inhibitor. *J.Pharm.Pharmacol.* **53**, 669-680.
46. Dujardin, J. P., Stone, D. N., Forcino, C. D., Paul, L. T., & Pieper, H. P. (1982). Effects of blood volume changes on characteristic impedance of the pulmonary artery. *Am.J.Physiol* **242**, H197-H202.
47. Ehrhart, I. C., Granger, W. M., & Hofman, W. F. (1984). Filtration coefficient obtained by stepwise pressure elevation in isolated dog lung. *J.Appl.Physiol* **56**, 862-867.
48. Elkins, R. C., Peyton, M. D., & Greenfield, L. J. (1974). Pulmonary vascular impedance in chronic pulmonary hypertension. *Surgery* **76**, 57-64.
49. Elliott, C. G. (1992). Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* **101**, 163S-171S.
50. Ferguson, J. J., III, Miller, M. J., Sahagian, P., Aroesty, J. M., & McKay, R. G. (1988). Assessment of aortic pressure-volume relationships with an impedance catheter. *Cathet.Cardiovasc.Diagn.* **15**, 27-36.
51. FitzGerald, G. A. (1991). Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *Am.J.Cardiol.* **68**, 11B-15B.

52. Fitzpatrick, J. M. & Grant, B. J. (1990). Effects of pulmonary vascular obstruction on right ventricular afterload. *Am.Rev.Respir.Dis.* **141**, 944-952.
53. Fourie, P. R., Coetzee, A. R., & Bolliger, C. T. (1992). Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovasc.Res.* **26**, 839-844.
54. Frisbie, J. H. (2005). An animal model for venous thrombosis and spontaneous pulmonary embolism. *Spinal Cord.* **43**, 635-639.
55. Fukushima, M. & Kobayashi, T. (1986). Effects of thromboxane synthase inhibition on air emboli lung injury in sheep. *J.Appl.Physiol* **60**, 1828-1833.
56. Furuno, Y., Nagamoto, Y., Fujita, M., Kaku, T., Sakurai, S., & Kuroiwa, A. (1991). 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.* **25**, 118-124.
57. Furuya, M. E., Lupi-Herrera, E., Correa, E., Quesada, A., Barrios, R., & Sandoval, J. (1990). [The effect of gelfoam embolism in vascular conduction and critical pressure in the isolated canine lobe]. *Arch.Inst.Cardiol.Mex.* **60**, 233-239.
58. Garcia Szabo, R. R., Minnear, F. L., Bizios, R., Johnson, A., & Malik, A. B. (1983). Role of thromboxane in the pulmonary response to pulmonary microembolization. *Chest* **83**, 76S-78S.
59. Garcia-Szabo, R., Johnson, A., & Malik, A. B. (1988). Thromboxane increases pulmonary vascular resistance and transvascular fluid and protein exchange after pulmonary microembolism. *Prostaglandins* **35**, 707-721.
60. Ghuysen, A., Dogne, J. M., Chiap, P., Rolin, S., Masereel, B., Lambermont, B., Kolh, P., Tchana-Sato, V., Hanson, J., & D'Orio, V. (2005). Pharmacological profile and therapeutic potential of BM-573, a combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor. *Cardiovasc.Drug Rev.* **23**, 1-14.
61. Gibbs, C. L. (1978). Cardiac energetics. *Physiol Rev.* **58**, 174-254.
62. Gold, F. L. & Bache, R. J. (1982). Transmural right ventricular blood flow during acute pulmonary artery hypertension in the sedated dog. Evidence

- for subendocardial ischemia despite residual vasodilator reserve. *Circ.Res.* **51**, 196-204.
63. Goldhaber, S. Z. (2002a). Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann.Intern.Med.* **136**, 691-700.
 64. Goldhaber, S. Z. (2002b). Thrombolysis for pulmonary embolism. *N.Engl.J.Med.* **347**, 1131-1132.
 65. Goldhaber, S. Z. & Tapson, V. F. (2004). A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am.J.Cardiol.* **93**, 259-262.
 66. Goldhaber, S. Z., Visani, L., & De Rosa, M. (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* **353**, 1386-1389.
 67. Grant, B. J. & Lieber, B. B. (1996). Clinical significance of pulmonary arterial input impedance. *Eur.Respir.J.* **9**, 2196-2199.
 68. Grant, B. J. & Paradowski, L. J. (1987). Characterization of pulmonary arterial input impedance with lumped parameter models. *Am.J.Physiol* **252**, H585-H593.
 69. Gresele, P., Corona, C., Alberti, P., & Nenci, G. G. (1990). Picotamide protects mice from death in a pulmonary embolism model by a mechanism independent from thromboxane suppression. *Thromb.Haemost.* **64**, 80-86.
 70. Greyson, C., Xu, Y., Cohen, J., & Schwartz, G. G. (1997). Right ventricular dysfunction persists following brief right ventricular pressure overload. *Cardiovasc.Res.* **34**, 281-288.
 71. Han, D., Lee, K. S., Franquet, T., Muller, N. L., Kim, T. S., Kim, H., Kwon, O. J., & Byun, H. S. (2003). Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. *Radiographics* **23**, 1521-1539.
 72. Hanley, J. A. (1989). Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art. *Crit Rev.Diagn.Imaging* **29**, 307-335.
 73. Heit, J. A. (2005). Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J.Thromb.Haemost.* **3**, 1611-1617.

74. Heit, J. A. (2006). The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J.Thromb.Thrombolysis*. **21**, 23-29.
75. Hon, J. K., Steendijk, P., Khan, H., Wong, K., & Yacoub, M. (2001). Acute effects of pulmonary artery banding in sheep on right ventricle pressure-volume relations: relevance to the arterial switch operation. *Acta Physiol Scand*. **172**, 97-106.
76. Honore, J. C., Plante, M., Bkaily, G., Rae, G. A., & D'Orleans-Juste, P. (2002). Pressor and pulmonary responses to ET-1(1-31) in guinea-pigs. *Br.J.Pharmacol*. **136**, 819-828.
77. Ishihara, Y., Uchida, Y., & Kitamura, S. (1986). Effect of thromboxane synthetase inhibitors (OKY-046, OKY-1580) on experimentally induced air embolism in anesthetized dogs. *Prostaglandins Leukot.Med*. **21**, 197-206.
78. Joffe, H. V., Kucher, N., Tapson, V. F., & Goldhaber, S. Z. (2004). Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* **110**, 1605-1611.
79. Johnson, A. & Malik, A. B. (1985). Pulmonary transvascular fluid and protein exchange after thrombin-induced microembolism. Differential effects of cyclooxygenase inhibitors. *Am.Rev.Respir.Dis*. **132**, 70-76.
80. Kainulainen, H. & Komulainen, J. (1989). Effects of training on regional substrate oxidation in the hearts of ageing rats. *Gerontology* **35**, 289-296.
81. Kakkar, V. V., Howe, C. T., Flanc, C., & Clarke, M. B. (1969). Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* **2**, 230-232.
82. Karunanithi, M. K., Michniewicz, J., Copeland, S. E., & Feneley, M. P. (1992). Right ventricular preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume, and dP/dtmax-end-diastolic volume relations compared as indexes of right ventricular contractile performance in conscious dogs. *Circ.Res*. **70**, 1169-1179.
83. Kasper, W., Konstantinides, S., Geibel, A., Olschewski, M., Heinrich, F., Grosser, K. D., Rauber, K., Iversen, S., Redecker, M., & Kienast, J. (1997). Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J.Am.Coll.Cardiol*. **30**, 1165-1171.

84. Kass, D. A., Beyar, R., Lankford, E., Heard, M., Maughan, W. L., & Sagawa, K. (1989). Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* **79**, 167-178.
85. Kass, D. A. & Kelly, R. P. (1992). Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann.Biomed.Eng* **20**, 41-62.
86. Kass, D. A., Midei, M., Graves, W., Brinker, J. A., & Maughan, W. L. (1988). Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cathet.Cardiovasc.Diagn.* **15**, 192-202.
87. Kass, D. A., Yamazaki, T., Burkhoff, D., Maughan, W. L., & Sagawa, K. (1986). Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique. *Circulation* **73**, 586-595.
88. KATZ, L. N. (1960). The performance of the heart. *Circulation* **21**, 483-498.
89. Kerbaul, F., Rondelet, B., Motte, S., Fesler, P., Hubloue, I., Ewalenko, P., Naeije, R., & Brimiouille, S. (2004). Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* **32**, 1035-1040.
90. Kingma, I., Tyberg, J. V., & Smith, E. R. (1983). Effects of diastolic transeptal pressure gradient on ventricular septal position and motion. *Circulation* **68**, 1304-1314.
91. Kircher, B. J., Himelman, R. B., & Schiller, N. B. (1990). Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am.J.Cardiol.* **66**, 493-496.
92. Kissling, G., Rupp, H., Malloy, L., & Jacob, R. (1982). Alterations in cardiac oxygen consumption under chronic pressure overload. Significance of the isoenzyme pattern of myosin. *Basic Res.Cardiol.* **77**, 255-269.
93. Klotz, T. A., Cohn, L. S., & Zipser, R. D. (1984). Urinary excretion of thromboxane B₂ in patients with venous thromboembolic disease. *Chest* **85**, 329-335.
94. Konstantinides, S. (2004). Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? *Am.J.Cardiovasc.Drugs* **4**, 69-74.

95. Kucher, N., Tapson, V. F., & Goldhaber, S. Z. (2005). Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* **93**, 494-498.
96. Kussmaul, W. G., Noordergraaf, A., & Laskey, W. K. (1992). Right ventricular-pulmonary arterial interactions. *Ann.Biomed.Eng* **20**, 63-80.
97. Lambermont, B., D'Orio, V., Gerard, P., Kolh, P., Detry, O., & Marcelle, R. (1998). Time domain method to identify simultaneously parameters of the windkessel model applied to the pulmonary circulation. *Arch.Physiol Biochem.* **106**, 245-252.
98. Lambermont, B., Gerard, P., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., Defraigne, J. O., D'Orio, V., & Marcelle, R. (1997). Comparison between three- and four-element Windkessel models to characterize vascular properties of pulmonary circulation. *Arch.Physiol Biochem.* **105**, 625-632.
99. Lambermont, B., Ghuysen, A., Kolh, P., Tchana-Sato, V., Segers, P., Gerard, P., Morimont, P., Magis, D., Dogne, J. M., Masereel, B., & D'Orio, V. (2003a). Effects of endotoxic shock on right ventricular systolic function and mechanical efficiency. *Cardiovasc.Res.* **59**, 412-418.
100. Lambermont, B., Kolh, P., Dogne, J. M., Ghuysen, A., Tchana-Sato, V., Morimont, P., Benoit, P., Gerard, P., Masereel, B., Limet R, & D'Orio, V. (2003b). Effects of U-46619 on pulmonary hemodynamics before and after administration of BM-573 a novel thromboxane A2 inhibitor. *Arch.Physiol Biochem.* **111**, 217-223.
101. Lambermont, B., Kolh, P., Ghuysen, A., Segers, P., Dogne, J. M., Tchana-Sato, V., Morimont, P., Benoit, P., Gerard, P., Masereel, B., & D'Orio, V. (2004). Effect of a Novel Thromboxane A2 Inhibitor on Right Ventricular-Arterial Coupling in Endotoxic Shock. *Shock* **21**, 45-51.
102. Lee, F. A. (1992). Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol.Clin.* **10**, 59-67.
103. Lee, J. D., Tajimi, T., Widmann, T. F., & Ross, J., Jr. (1987). Application of end-systolic pressure-volume and pressure-wall thickness relations in conscious dogs. *J.Am.Coll.Cardiol.* **9**, 136-146.
104. Lee, J. H., Chun, Y. G., Lee, I. C., Tudor, R. M., Hong, S. B., Shim, T. S., Lim, C. M., Koh, Y., Kim, W. S., Kim, D. S., Kim, W. D., & Lee, S. D. (2001). Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* **164**, 1282-1287.

105. Lelcuk, S., Klausner, J. M., Merhav, A., & Rozin, R. R. (1987). Effect of OKY 046, a thromboxane synthase inhibitor, on lung vascular permeability after pulmonary embolism in sheep. *Thorax* **42**, 676-680.
106. Lin, L., Sylven, C., Sotonyi, P., Somogyi, E., Kaijser, L., & Jansson, E. (1989). Lactate dehydrogenase and its isoenzyme activities in different parts of the normal human heart. *Cardiovasc.Res.* **23**, 601-606.
107. Lindblad, B., Sternby, N. H., & Bergqvist, D. (1991). Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* **302**, 709-711.
108. Lopes Cardozo, R. H., Steendijk, P., Baan, J., Brouwers, H. A., de Vroomen, M., & van Bel, F. (2000). Right ventricular function in respiratory distress syndrome and subsequent partial liquid ventilation. Homeometric autoregulation in the right ventricle of the newborn animal. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* **162**, 374-379.
109. Maggiorini, M., Brimioulle, S., De Canniere, D., Delcroix, M., & Naeije, R. (1998). Effects of pulmonary embolism on pulmonary vascular impedance in dogs and minipigs. *J.Appl.Physiol* **84**, 815-821.
110. Manfredini, R., Portaluppi, F., Grandi, E., Fersini, C., & Gallerani, M. (1996). Out-of-hospital sudden death referring to an emergency department. *J.Clin.Epidemiol.* **49**, 865-868.
111. Mansencal, N., Joseph, T., Vieillard-Baron, A., Qanadli, S. D., Jondeau, G., Lacombe, P., Jardin, F., & Dubourg, O. (2003). Comparison of different echocardiographic indexes secondary to right ventricular obstruction in acute pulmonary embolism. *Am.J.Cardiol.* **92**, 116-119.
112. Markel, A. (2005). Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs. *Semin.Vasc.Med.* **5**, 65-74.
113. Mashburn, J. P., Kontos, G. J., Jr., Hashimoto, K., Wilson, D. M., & Schaff, H. V. (1989). The role of neural and vasoactive mediators in the regulation of the pulmonary circulation during cardiopulmonary preservation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* **98**, 434-442.
114. Mastora, I., Remy-Jardin, M., Masson, P., Galland, E., Delannoy, V., Bauchart, J. J., & Remy, J. (2003). Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur.Radiol.* **13**, 29-35.

115. Maughan, W. L., Shoukas, A. A., Sagawa, K., & Weisfeldt, M. L. (1979). Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ.Res.* **44**, 309-315.
116. Maughan, W. L., Sunagawa, K., Burkhoff, D., & Sagawa, K. (1984). Effect of arterial impedance changes on the end-systolic pressure-volume relation. *Circ.Res.* **54**, 595-602.
117. McIntyre, K. M. & Sasahara, A. A. (1971). Correlation of pulmonary photoscan and angiogram as measures of the severity of pulmonary embolic involvement. *J.Nucl.Med.* **12**, 732-738.
118. McIntyre, K. M. & Sasahara, A. A. (1974). Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* **65**, 534-543.
119. Melot, C., Vermeulen, F., Maggiorini, M., Gilbert, E., & Naeije, R. (1997). Site of pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide in microembolic lung injury. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* **156**, 75-85.
120. Meral, M., Mirici, A., Aslan, S., Akgun, M., Kaynar, H., Saglam, L., & Gorguner, M. (2005). Barometric pressure and the incidence of pulmonary embolism. *Chest* **128**, 2190-2194.
121. Miller, G. A. & Sutton, G. C. (1970). Acute massive pulmonary embolism. Clinical and haemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary arteriography. *Br.Heart J.* **32**, 518-523.
122. Miller, R. L., Das, S., Anandarangam, T., Leibowitz, D. W., Alderson, P. O., Thomashow, B., & Homma, S. (1998). Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest* **113**, 665-670.
123. MILNOR, W. R. (1975). Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ.Res.* **36**, 565-570.
124. Mitzner W & Chang HK (1989). Hemodynamics of the pulmonary circulation. *In: HK Chang, M Paiva. Respiratory physiology, an analytical approach.* pp. 561-631. New York, Marcel Dekker..
125. Mitzner, W. & Sylvester, J. T. (1981). Hypoxic vasoconstriction and fluid filtration in pig lungs. *J.Appl.Physiol* **51**, 1065-1071.

126. Morpurgo, M., Schmid, C., & Mandelli, V. (1998). Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases. *Int.J.Cardiol.* **65 Suppl 1**, S79-S82.
127. Naeije, R. & Leeman, M. (1999). [Physiopathology of pulmonary arterial hypertension and gas exchange in acute pulmonary embolism]. *Rev.Mal Respir.* **16**, 877-884.
128. Naeije, R., Maarek, J. M., & Chang, H. K. (1990). Pulmonary vascular impedance in microembolic pulmonary hypertension: effects of synchronous high-frequency jet ventilation. *Respir.Physiol* **79**, 205-217.
129. Oates, J. A., FitzGerald, G. A., Branch, R. A., Jackson, E. K., Knapp, H. R., & Roberts, L. J. (1988). Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (1). *N.Engl.J.Med.* **319**, 689-698.
130. Oger, E. (2000). Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* **83**, 657-660.
131. Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., Davidson, B. L., Tiozzo, F., Albanese, P., Biasiolo, A., Pegoraro, C., Iliceto, S., & Prandoni, P. (2004). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N.Engl.J.Med.* **350**, 2257-2264.
132. Perlman, M. B., Johnson, A., & Malik, A. B. (1987). Ibuprofen prevents thrombin-induced lung vascular injury: mechanism of effect. *Am.J.Physiol* **252**, H605-H614.
133. Piene, H. (1980). Interaction between the right heart ventricle and its arterial load: a quantitative solution. *Am.J.Physiol* **238**, H932-H937.
134. Piene, H. (1986). Pulmonary arterial impedance and right ventricular function. *Physiol Rev.* **66**, 606-652.
135. Piene, H. & Sund, T. (1979). Flow and power output of right ventricle facing load with variable input impedance. *Am.J.Physiol* **237**, H125-H130.
136. Piene, H. & Sund, T. (1980). Performance of the right ventricle: a pressure plane analysis. *Cardiovasc.Res.* **14**, 217-222.
137. Piene, H. & Sund, T. (1982). Does normal pulmonary impedance constitute the optimum load for the right ventricle? *Am.J.Physiol* **242**, H154-H160.

138. Prandoni, P., Frulla, M., Sartor, D., Concolato, A., & Girolami, A. (2005). Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J.Thromb Haemost* **3**, 401-402.
139. Prandoni, P., Polistena, P., Bernardi, E., Cogo, A., Casara, D., Verlato, F., Angelini, F., Simioni, P., Signorini, G. P., Benedetti, L., & Girolami, A. (1997). Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch.Intern.Med.* **157**, 57-62.
140. Qanadli, S. D., El Hajjam, M., Vieillard-Baron, A., Joseph, T., Mesurolle, B., Oliva, V. L., Barre, O., Bruckert, F., Dubourg, O., & Lacombe, P. (2001). New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am.J.Roentgenol.* **176**, 1415-1420.
141. Quinones, M. A., Gaasch, W. H., & Alexander, J. K. (1976). Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation* **53**, 293-302.
142. Quiroz, R., Kucher, N., Schoepf, U. J., Kipfmueller, F., Solomon, S. D., Costello, P., & Goldhaber, S. Z. (2004). Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* **109**, 2401-2404.
143. Reeves, W. C., Demers, L. M., Wood, M. A., Skarlatos, S., Copenhaver, G., Whitesell, L., & Luderer, J. R. (1983). The release of thromboxane A₂ and prostacyclin following experimental acute pulmonary embolism. *Prostaglandins Leukot.Med.* **11**, 1-10.
144. Reuben, S. R., Swadling, J. P., Gersh, B. J., & Lee, G. J. (1971). Impedance and transmission properties of the pulmonary arterial system. *Cardiovasc.Res.* **5**, 1-9.
145. Rolin, S., Dogne, J. M., Michaux, C., Delarge, J., & Masereel, B. (2001). Activity of a novel dual thromboxane A₂receptor antagonist and thromboxane synthase inhibitor (BM-573) on platelet function and isolated smooth muscles. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* **65**, 67-72.
146. Rolin, S., Petein, M., Tchana-Sato, V., Dogne, J. M., Benoit, P., Lambermont, B., Ghuysen, A., Kolh, P., & Masereel, B. (2003). BM-573, a dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane receptor antagonist, prevents pig myocardial infarction induced by coronary thrombosis. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* **306**, 59-65.

147. Rose, C. E., Jr., Van Benthuyssen, K., Jackson, J. T., Tucker, C. E., Kaiser, D. L., Grover, R. F., & Weil, J. V. (1983). Right ventricular performance during increased afterload impaired by hypercapnic acidosis in conscious dogs. *Circ.Res.* **52**, 76-84.
148. Sagawa, K., Maughan L, Suga H, & Sunagawa K (1988a). *Cardiac contraction and the pressure-volume relationship*. New York: Oxford University Press.
149. Sagawa, K., Maughan L, Suga H, & Sunagawa K. Cardiac contraction and the pressure-volume relationship. 1988b. New York: Oxford University Press.
150. SARNOFF, S. J., Braunwald, E., WELCH, G. H., Jr., CASE, R. B., STAINSBY, W. N., & MACRUZ, R. (1958). Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *Am.J.Physiol* **192**, 148-156.
151. Schipke, J. D. (1994). Cardiac efficiency. *Basic Res.Cardiol.* **89**, 207-240.
152. Schipper, I. B., Steendijk, P., Klautz, R. J., van der Velde, E. T., & Baan, J. (1993). Cardiac sympathetic denervation does not change the load dependence of the left ventricular end-systolic pressure/volume relationship in dogs. *Pflugers Arch.* **425**, 426-433.
153. Schnittger, I., Fitzgerald, P. J., Daughters, G. T., Ingels, N. B., Kantrowitz, N. E., Schwarzkopf, A., Mead, C. W., & Popp, R. L. (1982). Limitations of comparing left ventricular volumes by two dimensional echocardiography, myocardial markers and cineangiography. *Am.J.Cardiol.* **50**, 512-519.
154. Schoepf, U. J., Kucher, N., Kipfmueller, F., Quiroz, R., Costello, P., & Goldhaber, S. Z. (2004). Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* **110**, 3276-3280.
155. Schwartz, G. G., Schaefer, S., Meyerhoff, D. J., Gober, J., Fochler, P., Massie, B., & Weiner, M. W. (1990). Dynamic relation between myocardial contractility and energy metabolism during and following brief coronary occlusion in the pig. *Circ.Res.* **67**, 490-500.
156. Schwartz, G. G., Steinman, S., Garcia, J., Greyson, C., Massie, B., & Weiner, M. W. (1992). Energetics of acute pressure overload of the porcine right ventricle. In vivo ³¹P nuclear magnetic resonance. *J.Clin.Invest* **89**, 909-918.

157. Segers, P., Brimioulle, S., Stergiopoulos, N., Westerhof, N., Naeije, R., Maggiorini, M., & Verdonck, P. (1999). Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited. *Am.J.Physiol* **277**, H725-H731.
158. SEVITT, S. & GALLAGHER, N. (1961). Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br.J.Surg.* **48**, 475-489.
159. Sharma, G. V., McIntyre, K. M., Sharma, S., & Sasahara, A. A. (1984). Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin.Chest Med.* **5**, 421-437.
160. Shim, Y., Pasipoularides, A., Straley, C. A., Hampton, T. G., Soto, P. F., Owen, C. H., Davis, J. W., & Glower, D. D. (1994). Arterial windkessel parameter estimation: a new time-domain method. *Ann.Biomed.Eng* **22**, 66-77.
161. Silverstein, M. D., Heit, J. A., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M., & Melton, L. J., III (1998). Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch.Intern.Med.* **158**, 585-593.
162. Simonneau, G., Sors, H., Charbonnier, B., Page, Y., Laaban, J. P., Azarian, R., Laurent, M., Hirsch, J. L., Ferrari, E., Bosson, J. L., Mottier, D., & Beau, B. (1997). A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N.Engl.J.Med.* **337**, 663-669.
163. Singh, S., White, F. C., & Bloor, C. M. (1981). Myocardial morphometric characteristics in swine. *Circ.Res.* **49**, 434-441.
164. Smith, S. H., Kramer, M. F., Reis, I., Bishop, S. P., & Ingwall, J. S. (1990). Regional changes in creatine kinase and myocyte size in hypertensive and nonhypertensive cardiac hypertrophy. *Circ.Res.* **67**, 1334-1344.
165. Smulders, Y. M. (2000). Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc.Res.* **48**, 23-33.
166. Spotnitz, H. M., Berman, M. A., Epstein, S. E., Leyton, R. A. (1971). Pathophysiology and experimental treatment of acute pulmonary embolism. *Am.Heart J.* **82**, 511-520.

167. Steendijk, P. (2004). Right ventricular function and failure: methods, models, and mechanisms. *Crit Care Med.* **32**, 1087-1089.
168. Stein, P. D. & Henry, J. W. (1995). Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* **108**, 978-981.
169. Stein, P. D. & Henry, J. W. (1997a). Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* **112**, 974-979.
170. Stein, P. D. & Henry, J. W. (1997b). Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* **111**, 1246-1248.
171. Stein, P. D., Henry, J. W., Gopalakrishnan, D., & Relyea, B. (1995). Asymmetry of the calves in the assessment of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* **107**, 936-939.
172. Stein, P. D., Kayali, F., Beemath, A., Skaf, E., Alnas, M., Alesh, I., & Olson, R. E. (2005). Mortality from acute pulmonary embolism according to season. *Chest* **128**, 3156-3158.
173. Stein, P. D., Terrin, M. L., Hales, C. A., Palevsky, H. I., Saltzman, H. A., Thompson, B. T., & Weg, J. G. (1991). Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* **100**, 598-603.
174. Stein, P. D., Willis, P. W., III, & DeMets, D. L. (1981). History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am.J.Cardiol.* **47**, 218-223.
175. Stergiopoulos, N., Meister, J. J., & Westerhof, N. (1995). Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am.J.Physiol* **268**, H1540-H1548.
176. Suga, H. (1979a). External mechanical work from relaxing ventricle. *Am.J.Physiol* **236**, H494-H497.
177. Suga, H. (1979b). Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am.J.Physiol* **236**, H498-H505.

178. Suga, H. (2003). Cardiac energetics: from E(max) to pressure-volume area. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* **30**, 580-585.
179. Suga, H., Goto, Y., Yamada, O., & Igarashi, Y. (1984a). Independence of myocardial oxygen consumption from pressure-volume trajectory during diastole in canine left ventricle. *Circ.Res.* **55**, 734-739.
180. Suga, H., Hayashi, T., & Shirahata, M. (1981). Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *Am.J.Physiol* **240**, H39-H44.
181. Suga, H., Hisano, R., Goto, Y., Yamada, O., & Igarashi, Y. (1983). Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ.Res.* **53**, 306-318.
182. Suga, H., Kitabatake, A., & Sagawa, K. (1979). End-systolic pressure determines stroke volume from fixed end-diastolic volume in the isolated canine left ventricle under a constant contractile state. *Circ.Res.* **44**, 238-249.
183. Suga, H. & Sagawa, K. (1974). Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ.Res.* **35**, 117-126.
184. Suga, H., Sagawa, K., & Shoukas, A. A. (1973). Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ.Res.* **32**, 314-322.
185. Suga, H., Yamada, O., Goto, Y., Igarashi, Y., & Ishiguri, H. (1984b). Constant mechanical efficiency of contractile machinery of canine left ventricle under different loading and inotropic conditions. *Jpn.J.Physiol* **34**, 679-698.
186. Sullivan, D. M., Watts, J. A., & Kline, J. A. (2001). Biventricular cardiac dysfunction after acute massive pulmonary embolism in the rat. *J.Appl.Physiol* **90**, 1648-1656.
187. Sunagawa, K., Maughan, W. L., Burkhoff, D., & Sagawa, K. (1983). Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am.J.Physiol* **245**, H773-H780.
188. Sunagawa, K., Sagawa, K., & Maughan, W. L. (1984). Ventricular interaction with the loading system. *Ann.Biomed.Eng* **12**, 163-189.

189. Szabo, G., Sebening, C., Hagl, C., Tochtermann, U., Vahl, C. F., & Hagl, S. (1998). Right ventricular function after brain death: response to an increased afterload. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* **13**, 449-458.
190. Takamori, S., Mifune, H., Sakamoto, H., Hayashi, A., Terazaki, Y., Miwa, K., Fukunaga, M., & Shirouzu, K. (2002). Vasoactive peptides in a pulmonary embolism model. *Surg.Today* **32**, 707-710.
191. Task Force on Pulmonary Embolism, E. S. o. C. (2000). Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur.Heart J.* **21**, 1301-1336.
192. Thorogood, M., Mann, J., Murphy, M., & Vessey, M. (1992). Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case-control study. *Int.J.Epidemiol.* **21**, 48-52.
193. Tulevski, I. I., Romkes, H., Dodge-Khatami, A., van der Wall, E. E., Groenink, M., van Veldhuisen, D. J., & Mulder, B. J. (2002). Quantitative assessment of the pressure and volume overloaded right ventricle: imaging is a real challenge. *Int.J.Cardiovasc.Imaging* **18**, 41-51.
194. Uchida, T., Kido, H., Yamanaga, K., Okita, M., & Watanabe, M. (1992). A novel loop diuretic, torasemide, inhibits thromboxane A2-induced contraction in the isolated canine coronary artery. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* **45**, 121-124.
195. Utsonomiya, T., Krausz, M. M., Levine, L., Shepro, D., & Hechtman, H. B. (1982). Thromboxane mediation of cardiopulmonary effects of embolism. *J.Clin.Invest* **70**, 361-368.
196. Vahl, C. F., Timek, T., Bonz, A., Fuchs, H., Dillman, R., & Hagl, S. (1998). Length dependence of calcium- and force-transients in normal and failing human myocardium. *J.Mol.Cell Cardiol.* **30**, 957-966.
197. van der Meer, R. W., Pattynama, P. M., van Strijen, M. J., van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann, I. J., Putter, H., de Roos, A., & Huisman, M. V. (2005). Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* **235**, 798-803.
198. van der Velde, E. T., Burkhoff, D., Steendijk, P., Karsdon, J., Sagawa, K., & Baan, J. (1991). Nonlinearity and load sensitivity of end-systolic pressure-volume relation of canine left ventricle in vivo. *Circulation* **83**, 315-327.

199. Virchow, R. (1859). Cellular pathology. *1859 special ed.* London, U: John Churchill 204-207.
200. Vlahakes, G. J., Turley, K., & Hoffman, J. I. (1981). The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* **63**, 87-95.
201. Wauthy, P., Pagnamenta, A., Vassalli, F., Naeije, R., & Brimiouille, S. (2004). Right ventricular adaptation to pulmonary hypertension: an interspecies comparison. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* **286**, H1441-H1447.
202. Westerhof, N., Bosman, F., De Vries, C. J., & Noordergraaf, A. (1969). Analog studies of the human systemic arterial tree. *J.Biomech.* **2**, 121-143.
203. Westerhof, N., Elzinga, G., & Sipkema, P. (1971). An artificial arterial system for pumping hearts. *J.Appl.Physiol* **31**, 776-781.
204. Westerhof, N., Sipkema, P., van den Bos, G. C., & Elzinga, G. (1972). Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc.Res.* **6**, 648-656.
205. Wood, K. E. (2002). Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* **121**, 877-905.
206. Wu, A. S., Pezzullo, J. A., Cronan, J. J., Hou, D. D., & Mayo-Smith, W. W. (2004). CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome--initial experience. *Radiology* **230**, 831-835.