

Immunité/dysfonction cellulaire

Immunity/cellular dysfunction

SRLF 2015

© SRLF et Lavoisier SAS 2014

SO067

Sepsis negatively impacts immune reconstitution after lung transplantation

J Alingrin¹, C Nicolino-Brunet², M Gossez³, G Thomas⁴, M Leone⁵, PA Thomas⁶, M Reynaud Gaubert⁷, F Dignat-Georges², G Monneret³, L Papazian⁴, J Textoris⁸

1. Service de réanimation-détresses respiratoires et infections sévères, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, Marseille, France, Marseille
2. Laboratoire d'hématologie et de biologie vasculaire, hôpital de la Conception AP-HM, Boulevard Baillé, Marseille, France, Marseille
3. Laboratoire d'immunologie, hôpital Édouard Herriot, Lyon
4. Service de réanimation-détresses respiratoires et infections sévères, hôpital Nord, Marseille
5. Département d'anesthésie réanimation, hôpital Nord, chemin des Bourrely, Marseille, France, Marseille
6. Service de chirurgie thoracique, hôpital Nord, chemin des Bourrely, Marseille, France, Marseille
7. Service de pneumologie, maladies respiratoires rares, mucoviscidose, hôpital Nord, Marseille
8. Service d'anesthésie réanimation, hôpital Édouard Herriot, Lyon

Introduction: Lung transplantation has become a successful therapeutic option for pulmonary end-stage diseases. Immunosuppression is paramount to the management of recipients in order to prevent organ rejection. However, side effects – mainly represented by infections – are still the most common cause of morbidity and mortality after lung transplant. T-lymphocyte subset analysis is a reliable predictor of opportunistic infections among kidney graft recipients. Besides, low levels of monocyte HLA-DR expression were associated with the risk of infection in pediatric lung transplant-recipients. Here, we studied the immune recovery after lung-transplantation according to sepsis occurrence, through lymphocyte reconstitution.

Patients and methods: We included 37 patients who underwent a lung transplantation, between July 2011 and April 2013. Immunosuppression was managed according to our local protocol. Lymphocyte subset counts and monocyte HLA-DR expression were determined by flow cytometry. We studied separately the patients who did (sepsis group) or did not (control group) developed sepsis during the ICU stay.

Results: Among 37 recipients, 19 (51 %) patients developed at least one episode of sepsis, with lung as primary source of infection (n=17). Sepsis was associated with a higher morbidity: a higher length of mechanical ventilation (41 days [20-54] vs 3 days [2-7]; p<0.001), vasopressor support (5 days [5-9] vs 2 days [1-3]; p<0.001) and ICU

length of stay (46 days [28-58] vs 8 days [5-12]; p<0.001). The mortality was similar in both groups. Immune reconstitution analysis showed a decreased in T-lymphocytes subset in the first days, raising toward normal range within the first month post-transplantation. B-lymphocytes described an opposite course. NK cells, absent from the circulation during the first month post-transplantation, returned to normal levels after day 100.

No difference in the lymphocyte subset counts was found before sepsis occurrence. However, patients from the control group recovered normal values more quickly than septic patients. The 12-days difference observed in median for total lymphocytes was mainly due to a delay in T cytotoxic lymphocyte reconstitution (T CD8+: 37 days [23-59] in the sepsis group vs 17 days [14-19] ; p=0.02). Finally, monocyte HLA-DR expression was reduced after transplantation and did not recover in those who developed sepsis subsequently.

Conclusion: We performed the first description of immune reconstitution post lung transplantation, and we showed a profound alteration of T & NK lymphocytes in the first month post-transplantation. No difference was observed in subpopulations counts before sepsis occurrence; however sepsis was associated with longer lymphopenia, suggesting a negative impact on immune reconstitution. Interestingly, we found that mHLA-DR might be an interesting tool to predict sepsis occurrence in the first weeks after lung transplantation. Altogether, these preliminary results enhance the idea of a closer immunomonitoring of lung transplant patients in the early phase post-transplantation, to better predict and manage septic complications.

Références

- Monneret G, Venet F. Monocyte HLA-DR in sepsis: shall we stop following the flow? Crit Care Lond Engl 2014;18:102.
Ducloux D, Courivaud C, Bamouid J, Vivet B, Chabroux A, Deschamps M, et al. Prolonged CD4 T Cell Lymphopenia Increases Morbidity and Mortality after Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol 2010;21:868-75.

SO068

Consequences of endoplasmic reticulum stress modulation in experimental septic shock

- E Delile¹, PA Thiébaud², D Coquerel², V Richard², F Tamion³
1. INSERM U1096, Rouen
2. U1096, Inserm, Rouen
3. Réanimation médicale, centre hospitalier universitaire Rouen, Rouen

Introduction: A large variety of diseases is associated with protein maturation disruption inducing misfolded protein accumulation in the ER lumen responsible for ER stress. ER stress was described in various

metabolic, inflammatory and cardiovascular diseases. During endotoxemia, studies showed that ER stress occurs in the heart, lungs and liver. We recently showed that ptp1b gene deletion confers cardiovascular protection and improves survival during experimental endotoxemia. The purpose of this study was to evaluate the effects of ER stress inhibition by 4-PBA (ER stress inhibitor) and to assess the potential beneficial therapeutic effect of PTP1B invalidation in the cardiovascular dysfunction observed during endotoxemia.

Materials and Methods: Endotoxin shock was induced by lipopolysaccharid (LPS: 15mg/kg) intraperitoneal injection, followed by a subcutaneous fluid resuscitation. To assess the potential effect of ER stress prevention, mice were treated with the 4PBA per os 48 hours before LPS injection. To evaluate the potential therapeutic effect of PTP1B invalidation, we used PTP1B^{-/-} mice. Vascular function evaluation was performed by arteriography on mesenteric arteries and cardiac function assessment was performed by echocardiography 8 hours after LPS injection. Different markers of ER stress were measured by q-RT-PCR and Western Blot.

Results : Endothelium-dependent dilatation, assessed by flow-mediated dilatation (FMD) and curves-response to Acetylcholin on isolated-perfused mesenteric arteries, was impaired in mice 8 hours after LPS injection and improved by 4PBA pre-treatment (FMD flow 200µl/min: Sham 22,7 ± 2,43 % vs. LPS H8 13,48 ± 1,19 %, p<0,01; vs. LPS H8 + 4PBA 25,57 ± 4,22 %, p<0,01 – Ach 10-5: Sham 95,63 ± 1,43 % vs LPS H8 79,14 ± 3,79 %, p<0,01; vs. LPS H8 + 4PBA 86,29 ± 3,67 %, p<0,05). 4PBA also improved cardiac function assessed by echocardiography as shown by the limited decrease in ejection fraction and shortening fraction when compared to the group treated with LPS only (FS: Sham 44.51 ± 1.81 % vs. LPS H8 20.75 ± 1.37, p<0,001; vs. LPS H8 + 4PBA 31.43 ± 1.89, p<0.01 – FE: Sham 81.96 ± 1.85 % vs. LPS H8 48.56 ± 2.17, p<0,001; vs. LPS H8 + 4PBA 65.88 ± 2.73, p<0.01). 4-PBA treatment reduces sepsis-associated mortality (time to 50 % survival: LPS 20 hours vs. LPS + 4PBA 28 hours p=0.032). Nonetheless, these functional improvements occurred with modulation of ER stress markers. LPS injection significantly increased genetic expression of ER stress markers (Grp78, ATF4 and XBP1, whereas 4PBA pre-treatment and genetic deficiency of PTP1B prevented the expression of these markers.

Conclusion: ER stress seems to have deleterious consequences on cardiovascular function in experimental sepsis model. Early prevention of ER stress by 4PBA prevented vascular and cardiac dysfunction observed by LPS injection. Moreover, these beneficial effects would participate to reduce mortality using 4PBA pre-treatment. PTP1B inhibition may have a role in the regulation of ER stress in sepsis.

SO069

Altérations de la soif et des osmorécepteurs centraux au cours du sepsis

S Siami¹, J Stare², E Trudel², M Prager-Khoutorsky², T Sharshar³, C Bourque²

1. Réanimation - surveillance continue, centre hospitalier Sud Essonne - Étampes, Étampes

2. Centre for research in neuroscience, Université McGill, Montréal, Canada

3. Réanimation, hôpital Raymond-Poincaré, Garches

Introduction : Une composante majeure de l'homéostasie est le comportement dipsyque qui conjugue la perception de la soif et la sécrétion de vasopressine (AVP) par les cellules magnocellulaires du noyau supra-optique (SON). Il implique les osmorécepteurs de l'OVLT (organes vasculaires de la lame terminale). La sécrétion d'AVP est augmen-

tée à la phase aiguë du choc septique et s'accompagnerait, chez l'animal, d'une inhibition de l'ingestion d'eau et chez les patients d'une altération de l'osmorégulation*. L'objectif de notre travail a été de déterminer si les troubles de la soif étaient en rapport avec des anomalies neurophysiologiques des osmorécepteurs et des cellules magnocellulaires.

Matériels et Méthodes : Les expériences ont été réalisées sur des rats mâles adultes Long Evans (80-120 g) selon des protocoles approuvés par le Comité de protection des animaux. Une péritonite était induite par ligature et ponction caecale (CLP). Les conditions contrôles étaient une laparotomie blanche (SHAM) ou des rats non opérés (Wild type). Les animaux ont été sacrifiés entre H18 et H24 post-opératoires.

Résultats : Les principaux résultats ont été :

- la soif osmotique est altérée chez les rats septiques : pour une augmentation significative et comparable de l'osmolarité dans le groupe CLP et SHAM, la quantité d'eau ingérée était significativement plus faible chez les rats septiques (4 ± 1 ml versus 17 ± 2 ml ; p<0,001) ;
- en immunohistochimie, le nombre de neurones dans l'OVLT (NeuN) ne différait pas entre les groupes ;
- l'enregistrement neurophysiologique extracellulaire des neurones d'OVLT, en explant perfusé par le liquide céphalorachidien artificiel réchauffé et carboxygéné, a montré que les neurones spontanément actifs étaient significativement moindres dans l'OVLT mais plus nombreux dans le SON, dans le groupe CLP ;
- la stimulation osmotique (Mannitol +15 mmol), induisait une augmentation plus faible de la fréquence de décharge des neurones de l'OVLT des rats septiques ;
- l'étude électrophysiologique moléculaire (patch-clamp) de la membrane des neurones de l'OVLT en configuration cellule entière a montré que les neurones OVLT des rats septiques étaient hyperpolarisés (potentiel de membrane au repos : -47.9 ± 2,4 mV versus -41.0 ± 2.2 mV; p= 0,02) ;
- à l'inverse, le potentiel de membrane au repos des cellules magnocellulaires de SON était plus dépolarisés dans le groupe CLP (-54.6 ± 1,4 mV vs -49,4 ± 1,3 mV, p= 0,011).

Conclusion : Le sepsis s'accompagne d'un trouble de la perception de la soif qui serait en rapport avec une hyperploration des osmorécepteurs de l'OVLT, structure dépourvue de barrière hémato-encéphalique et jouant un rôle clef dans les interactions immuno-neuroendocriniennes.

Référence

Siami S, Polito A, Porcher R, Hissem T, Blanchard A, Boucly C, et al. Thirst perception and osmoregulation of vasopressin secretion are altered during recovery from septic shock. PLoS One 2013;8:e80190.

SO070

Impact du sepsis polymicrobien sur la croissance tumorale : rôle des cellules myéloïdes suppressives granulocytaires

JF Llitjos¹, C Auffray², C Rousseau², N Bonilla², A Durand², F Alby-Laurent², N Belaidouni², J Toubiana², JP Mira¹, JD Chiche¹, F Pène¹

1. Réanimation médicale, Hôpital Cochin, Paris

2. U1016, 22 rue Méchain, 75014, paris, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris

Introduction : Le sepsis est caractérisé par une dysrégulation de la réaction inflammatoire suivie d'une phase d'immunodépression complexe associant à la fois des anomalies de l'immunité innée et adaptative. Il est maintenant bien admis que ce dysfonctionnement

immunitaire induit une susceptibilité accrue aux infections secondaires. En outre, notre équipe a mis en évidence une augmentation de la croissance tumorale chez des souris en phase post-septique. Les cellules myéloïdes jouent un rôle critique dans l'initiation et l'orientation de la réponse immunitaire adaptative, et les dysfonctions immunitaires observées au cours du sepsis ou au sein d'une tumeur maligne apparaissent remarquablement similaires. Nous avons évalué le rôle des cellules myéloïdes dans le contrôle de la croissance tumorale au cours de l'immunodépression induite par le sepsis.

Matériels et Méthodes : Des souris femelles C57BL/6/J ont été soumises à un sepsis polymicrobien par ligature et ponction caecale ou à une intervention contrôlée par laparotomie simple. Huit jours après la chirurgie, les souris septiques survivantes et les souris contrôles ont été soumises à une inoculation tumorale sous-cutanée de cellules de fibrosarcome murin MCA205. Le volume tumoral a été évalué par le calcul de volume d'une ellipsoïde pendant 21 jours suivant l'injection. Les caractéristiques de la réponse immunitaire anti-tumorale ont été comparées entre les souris septiques et les souris contrôles. La répartition des cellules immunitaires au sein de la tumeur et des organes lymphoïdes secondaires a été étudiée par cytométrie en flux multicouleurs et en immunofluorescence par microscopie confocale. Les cellules polymorphonucléées ont été isolées par sélection immunomagnétique et leurs fonctions principales ont été évaluées par mesure d'activité enzymatique de l'Arginase 1 et production de radicaux libres. La production de cytokines a été évaluée par RT-PCR quantitative. La modulation de la prolifération lymphocytaire induite par une stimulation aspécifique (CD3/CD28) a été évaluée *in vitro*.

Résultats : La mortalité globale des souris septiques était de 51 % avant inoculation tumorale. Par rapport aux animaux contrôles, le volume tumoral était très significativement augmenté chez les souris en phase post-septique à 14 et 21 jours suivant l'inoculation tumorale, en rapport avec un index de prolifération tumorale plus élevé. La proportion de cellules hématopoïétiques CD45⁺ au sein de la tumeur était significativement plus élevée chez les souris septiques. La majorité des cellules myéloïdes infiltrant la tumeur étaient des cellules polymorphonucléées de phénotype CD11b⁺ Ly6G^{high} Ly6C^{low} qui étaient retrouvées en plus grande proportion chez les souris septiques. Ce phénotype membranaire peut être exprimé aussi bien par des cellules myéloïdes immunosuppressives granulocytaires (G-MDSC) que par des polynucléaires neutrophiles. L'analyse des propriétés fonctionnelles des cellules polymorphonucléées infiltrant la tumeur nous a permis de confirmer qu'il s'agissait bien de G-MDSC, caractérisées par une forte activité Arginase 1 et une synthèse accrue de radicaux libres. Par ailleurs, les G-MDSC issues de la tumeur inhibaient la prolifération lymphocytaire T CD8, sans différence significative néanmoins entre cellules issues des souris septiques et contrôles. La déplétion sélective des G-MDSC avant l'inoculation tumorale chez les animaux septiques permettait d'inhiber la croissance tumorale pour devenir comparable à celle observée chez les animaux contrôles.

Discussion : Les G-MDSC sont des cellules récemment identifiées et d'intérêt croissant en raison de leur implication dans les phénomènes de cancérogénèse, ainsi que dans des processus infectieux. Notre modèle de double agression séquentielle nous a permis d'identifier un effet pro-tumoral du sepsis polymicrobien, en rapport avec une accumulation de G-MDSC. Les conséquences fonctionnelles de ces cellules sur les mécanismes de cytotoxicité anti-tumorale sont en cours d'investigation.

Conclusion : Le sepsis polymicrobien induit une susceptibilité accrue au développement tumoral. Les G-MDSC semblent être des acteurs cellulaires majeurs impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire anti-tumorale dans ce contexte.

SO071

Effet du mycophénolate mofétil sur la réponse inflammatoire et cellulaire dans un modèle de sepsis à *Staphylococcus aureus*

F Alby-Laurent¹, J Toubiana², B Blanchet³, N Belaidouni¹, C Rousseau¹, JP Mira⁴, F Pène⁴, JD Chiche⁴

1. U1016, 22 rue Méchain, 75014, paris, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris

2. Institut Cochin, Paris

3. Unité fonctionnelle pharmacocinétique et pharmacochimie, hôpital Cochin, Paris, 4 Réanimation médicale, hôpital Cochin, Paris

Introduction : Au cours des infections bactériennes aiguës, l'activation de l'immunité innée est essentielle à l'éradication de l'agent infectieux. La régulation de la réponse immunitaire innée est cruciale pour induire des mécanismes effecteurs anti-infectieux efficaces tout en évitant des dommages tissulaires immunopathologiques tels que ceux observés au cours du sepsis. De récents travaux ont montré que la protéine IMPDHII était une molécule régulatrice de la signalisation intracellulaire induite par la stimulation du récepteur de type Toll 2 (TLR2) par des lipopeptides microbiens. Ainsi, l'application d'un inhibiteur spécifique de IMPDHII, le mycophénolate mofétil (MMF) utilisé comme immunosuppresseur en clinique, potentialisait l'activité du facteur transcriptionnel NF- κ B après engagement de TLR2. L'objectif de ce projet était d'investiguer l'effet du MMF sur la survie et la réponse immunitaire dans un modèle murin de sepsis

Matériels et Méthodes : Nous avons utilisé un modèle de sepsis par injection intra-péritonéale de 108 CFU de *Staphylococcus aureus* chez des souris C57BL/6J. Ce modèle d'infection est très dépendant de TLR2. Les souris ont été traitées par MMF par voie péritonéale à faible dose (20mg/kg/j) à J-1, J0, J1, J2 et J3 de l'infection bactérienne et comparées aux souris non traitées. La dissémination hématogène a été évaluée par hémoculture et culture d'homogénats de foie. La clairance bactérienne locale a été évaluée par lavage péritonéal. La réponse immunitaire a été évaluée par l'analyse de la cellularité (cytométrie de flux), l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles (PNN), et le dosage sérique de cytokines.

Résultats : Nous avons mis au point les doses et modalités d'administration de MMF chez les souris afin d'obtenir une concentration sérique résiduelle constante et reproductible entre 0,5 et 1,5 mg/mL. Les souris traitées par MMF présentaient un taux de survie au sepsis à *S. aureus* significativement plus élevé que celles non traitées (48 % vs. 10 %, $p < 0.001$). En outre, les souris traitées présentaient une réduction de la dissémination hématogène et une meilleure clairance bactérienne à H24 de l'infection. À noter qu'il n'existait pas d'effet direct du MMF sur la croissance bactérienne *in vitro*. La production sérique de cytokines (IL-1, IL-6, KC, TNFa et IL-10) était diminuée chez les animaux traités. La réponse cellulaire des souris traitées par MMF était caractérisée par un taux plus important de monocytes Ly6C⁺, de PNNs et de cellules dendritiques conventionnelles au niveau de la rate, et une production plus importante de radicaux oxygénés par les PNNs. La population lymphocytaire T splénique était préservée à cette dose de MMF.

Conclusion : Un traitement par MMF à faible dose améliore la survie dans un modèle murin de sepsis à *S. aureus* par le biais d'une meilleure clairance bactérienne et d'une diminution de la réponse inflammatoire cytokinique, tout en potentialisant la réponse immunitaire cellulaire. Ce travail introduit des perspectives nouvelles dans la physiopathologie des infections graves.

SO072

Problématique de la posologie de β bloquant au cours du choc septique : management de la dose de β bloquant en échocardiographie sur un modèle endotoxinique chez la souris

L Lamothe¹, A Fayssol¹, A Mansart², R Carlier³, J Aboab⁴, D Annane¹

1. Réanimation, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches

2. Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines EA4342, Versailles

3. Radiologie et imagerie médicale, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches

4. Réanimation médico-chirurgicale, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches.

Introduction : Du fait de l'état hyperadrénergique du choc septique, les β bloquants sont une classe thérapeutique intéressante. Morelli et al. dans une étude parue dans JAMA en 2013, retrouvent une réduction de la mortalité chez les patients traités par esmolol souffrant de choc septique dont la fréquence cardiaque (FC) reste ≥ 95 /min avec un remplissage adéquat. Néanmoins, ce traitement reste controversé en pratique clinique de par son effet hypotenseur et bradycardisant dans des cas où le maintien du débit cardiaque est la priorité. Dans cette étude, nous avons cherché à déterminer la dose de β bloquant qui permettrait cette amélioration de l'efficacité myocardique par ralentissement de la FC (donc optimisation de la diastole ventriculaire), sans effet hémodynamique délétère. Nous avons réalisé une titration d'atenolol en fonction de la FC dans un modèle murin au cours d'un challenge endotoxinique à l'aide d'échocardiographie Doppler.

Patients et Méthodes : Le β bloquant est l'atenolol pour sa sélectivité β_1 et son administration en intrapéritonéale IP. Nous avons utilisé des souris SWISS (5 par groupe) et un modèle de lipopolysaccharides (LPS) à 75mg/kg (dose létale 100 % à 5 jours, survie 28.9 \pm 2.9 heures). Des échocardiographies Doppler ont été réalisées à H0, H1, H4, H17 et H22 après injection IP soit de LPS, soit d'atenolol, soit de LPS et atenolol ou de G5 % pour un volume injecté équivalent. La dose d'atenolol choisie a été basée sur une titration pour une baisse de FC de 30 % et 20 %. Pour chaque examen, nous avons recueilli : la FEVG calculée à partir de la coupe Mmode parasternale petit axe (Teicholtz méthode),

les diamètres ventriculaires, l'ITV sous aortique à partir d'une coupe apicale 4 cavités modifiée, le flux mitral, le temps de contraction isovolumique TCIV, le temps de relaxation isovolumique TRIV, le temps d'éjection aortique TE et calcul de l'index de performance myocardique IPM (ou $Tei=TCIV+TRIV/TE$). Les résultats sont présentés sous forme de médiane avec interquartiles et les valeurs avec un $p < 0,05$ sont considérées comme significatives.

Résultats : 1. *Validation du modèle :* Chez les souris LPS non traitées, nous avons retrouvé une chute de l'ITV de 7 [6,4-7,6] mm à H0 versus 3,3 mm [3,15-3,3] à H1 ($p < 0,001$) puis une altération secondaire de la FEVG, 70 % [67-72] à H0 versus 34 % [33-36] à H17 ($p < 0,001$). L'IPM s'altère de 0,42 [0,38-0,44] à H0 à 0,63 [0,53-0,74] dès H1 ($p < 0,05$). 2. *Quelle dose pour quels effets ? :* La dose de 0,002 mg/g chez les souris LPS fait chuter la FC de 33 % [30-34]. Elle est associée à une altération sévère de la FEVG dès H1 à 35 % [28-45] avec un décès précoce des animaux (100 % de létalité à 24h). Avec une dose de 0,001 mg/g, nous induisons une baisse de 20 % de la FC chez les souris sans autre différence significative entre les souris LPS et LPS traitées. *** $p < 0,001$

3. *Sensibilité aux β bloquants :* Nous retrouvons chez les souris LPS traitées une diminution de 20 % de la FC avec une dose d'atenolol de 0,001 mg/g soit la moitié de la dose nécessaire pour une souris témoin.

Discussion : 1) Comme dans la littérature, nous obtenons une altération précoce du volume d'éjection systolique et tardive de la FEVG après injection de LPS. 2) Il existe une dose entraînant une chute du débit cardiaque sévère avec un décès précoce des souris. Elle induit une baisse de FC supérieure à 30 %. Pour un objectif de baisse de 20 % de FC, choix arbitraire fait dans la littérature notamment Gore et al. en 2006 ou Aboab et al. en 2010, nous ne retrouvons pas d'effet significatif. Dans l'étude de Morelli, la FC baisse de 28batt/min (FC initiales à 110-120 batt/min soit plus de 20 %) sans retrouver d'effet hémodynamique délétère. 3) Les souris LPS diminuent leur FC plus que les souris témoins avec la même dose de β bloquant. Malgré la stimulation catécholaminergique, de plus faibles doses sont nécessaires.

Conclusion : Il existe un effet délétère des β bloquants à 33 % de baisse de FC chez les souris LPS, lié à un effondrement du débit cardiaque. La baisse de 20 % de FC des souris LPS n'entraîne pas d'effet significatif. Au cours du choc septique, la posologie doit être réévaluée à la baisse. Il faut moduler la stimulation cathécolaminergique mais ne pas la bloquer.

Tableau 1

FEVG %	H0	H1	H4	H17	H22
LPS	70 [67-72]	65 [61-70]	66 [63-66]	34 [33-36]***	36 [35-40]
LPS et baisse 20 % FC	69 [66-72]	51 [45-55]	48 [46-49]	43 [39-51]***	41 [37-45]
LPS et baisse 33 % FC	69 [68-70]	35 [28-45]***	35 [29-42]	23 [22-24]	25 [23-26]