

Dysfonction cardiaque au cours du sepsis : mythe ou réalité ?

Cardiac Dysfunction in Sepsis: Myth or Reality?

E. Begot · P. Vignon

Reçu le 3 novembre 2015 ; accepté le 22 décembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'atteinte cardiaque induite par le sepsis sévère et le choc septique est systématique et réversible. Elle touche la fonction systolique et diastolique des deux ventricules. Le diagnostic repose principalement sur l'échocardiographie doppler. Les paramètres de fonction cardiaque utilisés en routine dépendent des conditions de charge ventriculaire, et notamment de la postcharge. C'est pourquoi une évaluation hémodynamique répétée est nécessaire à la phase aiguë du choc septique. La fréquence de la dysfonction systolique jugée sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en échocardiographie varie entre 27 et 67 % des cas. Elle ne semble pas être associée à la survie comme suggéré initialement, tout comme la dilatation ventricule gauche (VG) dès lors que la taille de cavité ventriculaire est indexée à la surface corporelle. En revanche, l'hyperkinésie VG, qui reflète une vasoplégie intense, pourrait être un signe de gravité. L'anomalie de relaxation du VG est observée dans 37 à 62 % des cas. Elle semble constituer un facteur de mauvais pronostic indépendant, sous réserve de confirmer la validité externe des études publiées. La dysfonction ventriculaire droite est également décrite au cours du choc septique, qu'il existe une insuffisance respiratoire aiguë associée ou non. Elle peut être particulièrement sévère en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë chez un patient sous ventilation mécanique. Des études portant sur de larges cohortes sont nécessaires pour établir ou confirmer le rôle pronostique de la cardiomyopathie septique et personnaliser la prise en charge des patients en choc septique en fonction du profil de la défaillance cardiocirculatoire.

Mots clés Dysfonction systolique · Dysfonction diastolique · Dysfonction ventriculaire droite · Sepsis sévère · Choc septique

Abstract Severe sepsis and septic shock systematically result in a cardiac impairment, which involves the systolic and diastolic function of both ventricles. Diagnosis mainly relies on doppler echocardiography. Parameters of cardiac function routinely used on clinical grounds are load-dependent and are particularly sensitive to afterload. Accordingly, serial hemodynamic assessments should be performed if necessary during the initial management of septic shock. The frequency of systolic dysfunction assessed using left ventricular (LV) ejection fraction ranges from 27 to 67% of patients. It does not appear to be associated with survival as initially suggested, such as LV dilatation, when the ventricular cavity size is indexed to body area. In contrast, LV hyperkinesia that reflects underlying profound vasoplegia could be a warning sign. Abnormal LV relaxation is observed in 37–62% of septic patients. Published studies suggest that it could be an independent predictor of death pending further external validation confirmation. Right ventricular dysfunction is also observed in patients with septic shock, irrespective of the presence of associated acute respiratory failure. Severe presentation may be encountered especially in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome who are under positive-pressure ventilation. Further large-scale studies including large cohorts of patients are required to establish or confirm the prognostic role of septic cardiomyopathy, and to tailor the acute management of septic shock patients according to their hemodynamic profile.

Keywords Systolic dysfunction · Diastolic dysfunction · Right ventricular dysfunction · Severe sepsis · Septic shock

Introduction

Le sepsis est une réponse inflammatoire de l'organisme secondaire à une infection documentée ou fortement suspectée. Le sepsis est qualifié de sévère lorsqu'il s'associe à une défaillance d'organes. Le choc septique est un sepsis sévère avec des signes d'hypoperfusion tissulaire cliniques et biologiques

E. Begot · P. Vignon (✉)
Réanimation polyvalente, CHU Dupuytren,
2, avenue Martin-Luther-King, F-87042 Limoges,
CIC-P 1435, Limoges, France
e-mail : philippe.vignon@unilim.fr

qui sont généralement associés à une hypotension artérielle soutenue malgré un remplissage vasculaire, nécessitant donc l'introduction de vasopresseurs. Le sepsis sévère et le choc septique constituent un problème de santé publique, tant en termes d'incidence croissante que de morbidité. En France, leur taux d'attaque annuel est de 1/1 000 habitants [1]. Ils représentent plus de 3 % des prises en charge préhospitalières, soit un taux plus élevé que d'autres affections aiguës, telles que les accidents vasculaires cérébraux ou les syndromes coronaires aigus [2]. Leur mortalité est élevée, puisqu'elle reste actuellement aux alentours de 30 à 40 % en cas de choc septique [3]. La défaillance circulatoire participe aux dysfonctions d'organes qui conditionnent le pronostic. Sa prise en charge précoce et adaptée est donc fondamentale. Cet article décrit l'atteinte cardiaque induite par le sepsis, qui peut toucher les deux ventricules et aussi bien la fonction systolique que diastolique, sans détailler l'atteinte vasculaire associée.

Défaillance circulatoire au cours du choc septique

Le profil de la défaillance circulatoire liée au choc septique est classiquement présenté comme une hypotension artérielle associée à un débit cardiaque élevé, ce qui implique une baisse des résistances artérielles systémiques. En fait, le profil hémodynamique dépend du délai d'évaluation par rapport à l'agression infectieuse initiale et de la durée du sepsis qui s'ensuit, et est particulièrement influencé par le remplissage vasculaire initial [4-7]. Expérimentalement, le choc endotoxique non réanimé associe un bas débit cardiaque et des résistances artérielles systémiques élevées en raison de l'hypovolémie absolue et relative, non encore compensée par le remplissage vasculaire [4,6]. À ce stade précoce, le remplissage vasculaire augmente en effet le débit cardiaque, alors que les résistances artérielles systémiques chutent. C'est pourquoi le choc septique réanimé est classiquement caractérisé par un profil hémodynamique qualifié d'« hyperkinétique » [4,6-8]. Cependant, le débit cardiaque peut diminuer précocement malgré un remplissage vasculaire bien conduit. L'expansion volémique révèle ainsi la présence d'une dysfonction cardiaque systolique sous-jacente induite par le sepsis. Cette baisse du débit cardiaque contribue à l'hypoperfusion tissulaire et aux dysfonctions d'organes. Classiquement décrite comme une évolution tardive, la survenue d'une dysfonction cardiaque systolique peut en fait être très précoce au cours du choc septique [5,9]. Chez l'homme volontaire sain, l'injection intraveineuse d'endotoxine entraîne dans les trois heures des modifications hémodynamiques qui associent une augmentation de l'index cardiaque, une baisse des résistances artérielles systémiques et une dysfonction systolique du ventricule gauche (VG) démasquée par le remplissage vasculaire [5]. Chez les patients en choc septique, la fré-

quence et la précocité de la dysfonction cardiaque ont été longtemps sous-estimées avant la diffusion progressive de l'échocardiographie doppler en réanimation [10]. Cet examen fournit en outre des informations supplémentaires pour la prise en charge initiale des patients ayant un choc septique dans près d'un cas sur deux [11].

Cardiomyopathie septique

Expérimentalement, le sepsis induit une dysfonction myocardique systolique et diastolique intrinsèque. Les cardiomyocytes isolés de rats ayant reçu une injection de lipopolysaccharides ont une amplitude de raccourcissement et une vitesse de relaxation évaluée par la constante de temps *tau* réduites par rapport aux contrôles [12]. De plus, la réponse de la contraction et de la relaxation des cardiomyocytes à l'augmentation de fréquence cardiaque est réduite chez les animaux septiques [12]. Les mécanismes de cette dysfonction cardiaque sont multiples et complexes [13,14]. Plusieurs études réalisées chez des patients sans coronaropathie ont éliminé une hypoperfusion coronaire à l'origine de la dysfonction VG associée au choc septique [15,16]. Néanmoins, le rôle d'anomalies microcirculatoires à l'origine d'une perfusion myocardique régionale hétérogène a été montré expérimentalement [17]. Une dysfonction mitochondriale a également été suggérée [18]. L'une des premières hypothèses évoquées pour expliquer la dysfonction cardiaque induite par le sepsis était la présence de facteurs circulants dépresseurs myocardi-ques [19]. Le *tumor necrosis factor α* et l'interleukine 1β ont été identifiés comme étant à l'origine de la dysfonction septique des cardiomyocytes dans des modèles *in vitro* [20]. D'autres cytokines ou médiateurs ont également été incriminés [13]. Néanmoins, dans une étude clinique récente, les concentrations sériques des cytokines pro-inflammatoires n'avaient pas de relation avec les paramètres échocardiographiques de fonction VG dans une population de patients en sepsis sévère et choc septique [21]. Le monoxyde d'azote et une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique intracellulaire pourraient aussi être impliqués dans la dysfonction cardiaque du choc septique [22]. Une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium a été suggérée sur des modèles animaux [23]. Enfin, une diminution de la densité des récepteurs β-adrénergiques sur le myocarde et des phénomènes d'apoptose pourraient également contribuer à la cardiomyopathie septique [13].

Dysfonction systolique du ventricule gauche

La cardiomyopathie septique doit être distinguée de l'insuffisance cardiaque congestive à l'origine d'un choc cardiogénique, tant en termes diagnostique que pronostique (Fig. 1).

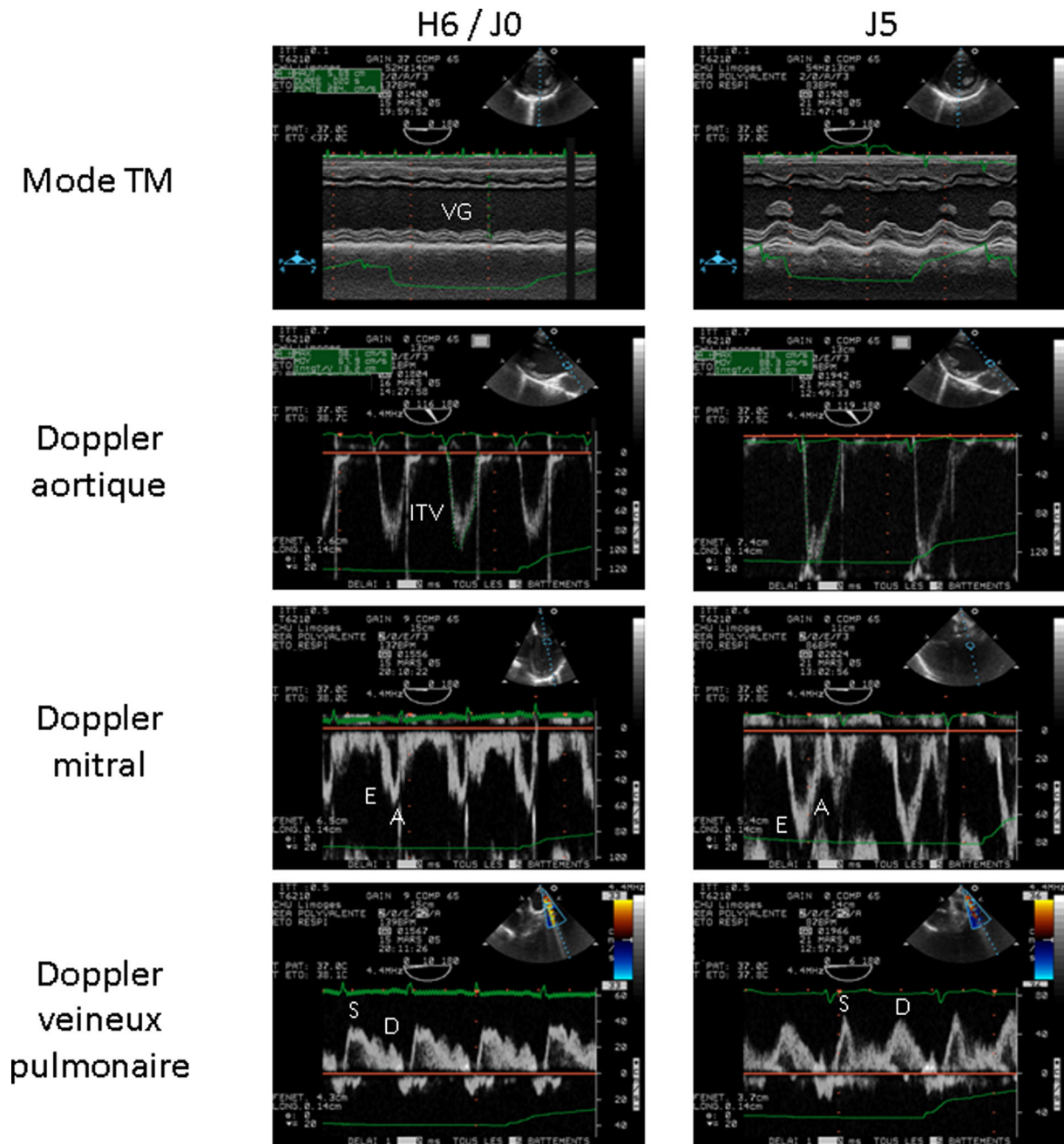


Fig. 1 Échocardiographie transœsophagienne réalisée à la sixième heure d'un choc septique (h6/j0) et après sevrage des vasopresseurs le cinquième jour (j5) chez un homme de 19 ans. À la phase initiale du choc septique, le tracé en mode temps–mouvement montre une dysfonction ventriculaire gauche sévère en lien avec une hypokinésie diffuse et une cavité ventriculaire à la limite de la dilatation (diamètre télédiastolique à 57 mm) chez ce patient ayant reçu au préalable un remplissage vasculaire de 4 l et sous fortes doses de noradrénaline pour maintenir une pression artérielle moyenne adaptée. Le volume d'éjection systolique du VG est diminué comme le reflète une ITV du profil doppler téléexpiratoire à l'anneau aortique de 13 cm. Pour autant, les pressions de remplissage gauche ne sont pas élevées comme le montrent un rapport inversé des vitesses doppler maximales E et A mitrales, et une onde S prédominante sur l'onde D sur le profil doppler veineux pulmonaire. Avec le contrôle du sepsis et après sevrage des vasopresseurs à j5, la fonction systolique du VG s'est normalisée, et la cavité ventriculaire a retrouvé une taille normale en mode temps–mouvement (diamètre télédiastolique à 55 mm). Le volume d'éjection systolique du VG s'est normalisé avec une ITV téléexpiratoire du profil doppler à l'anneau aortique à 21 cm. Le profil doppler mitral et veineux pulmonaire est également normal avec un rapport E/A supérieur à 1 et S/D proche de 1 chez cet adulte jeune. TM : temps–mouvement ; VG : ventricule gauche ; ITV : intégrale temps–vitesse

En effet, la dysfonction systolique du VG liée au sepsis est généralement associée à des pressions de remplissage basses. De plus, elle est totalement réversible chez les patients qui survivent au choc septique [24].

Diagnostic

L'augmentation du débit cardiaque observée chez les patients septiques ayant reçu un remplissage vasculaire a longtemps fait sous-estimer la dysfonction systolique du VG à la phase précoce du choc septique. En utilisant l'angioscintigraphie au technétium couplée à la thermodilution par cathétérisme cardiaque droit de manière itérative chez 20 patients en choc septique, Parker et al. [9] ont montré en 1984 que 15 d'entre eux avaient une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) pendant les deux premiers jours. Les 13 survivants avaient une FEVG qui restait basse pendant quatre jours avant de se normaliser en sept à dix jours et des résistances artérielles systémiques plus élevées que les patients décédés [9]. En utilisant la même méthodologie, ces résultats ont été confirmés chez l'animal par la même équipe [25] et chez l'homme par d'autres auteurs [26]. Les mêmes modifications hémodynamiques ont été observées, que le sepsis soit secondaire à des bactéries à Gram négatif ou positif [27]. Parallèlement, des études pionnières utilisant l'échocardiographie à la phase aiguë du choc septique dès les années 1980 ont décrit une dysfonction systolique VG précoce [28,29]. Depuis, de nombreuses études ont rapporté une incidence variable de la dysfonction systolique jugée sur la valeur de la FEVG en échocardiographie bidimensionnelle, puisque celle-ci varie entre 27 et 67 % des cas [30]. Cette variabilité a plusieurs explications. Bien que l'atteinte de la contractilité myocardique soit constante au cours du sepsis, sa traduction sur la fonction systolique globale du VG dépend beaucoup des conditions de charge, et notamment de la postcharge [24]. Celles-ci varient parfois rapidement en fonction des interventions thérapeutiques réalisées (ex. : introduction ou majoration de la posologie des vasopresseurs). Or, les paramètres échocardiographiques de fonction systolique utilisés en clinique, tels que la FEVG, dépendent non seulement de la contractilité myocardique intrinsèque, mais aussi des conditions de charge. De plus, le moment où est réalisée l'échocardiographie par rapport au début du choc septique est déterminant. Ainsi, l'incidence de la dysfonction systolique VG rapportée dans une étude échocardiographique était de 40 % après 24 heures de réanimation et augmentait à 60 % après deux à trois jours de prise en charge, probablement en raison de la restauration progressive d'une postcharge normale sous l'effet des vasopresseurs et de la correction du sepsis [31]. La dysfonction systolique VG se traduit généralement par une hypokinésie diffuse en échocardiographie bidimensionnelle [28]. La présence d'anomalies de contrac-

tion segmentaire du VG est plutôt observée chez des patients ayant une cardiopathie préexistante au sepsis [32].

Pronostic

Dans les années 1980, les études pionnières suggéraient que les patients en choc septique qui ont une dysfonction systolique VG initiale avaient un meilleur pronostic [9]. Ces résultats initiaux n'ont pas été confirmés par la suite, comme le résume une récente méta-analyse incluant 762 patients en sepsis sévère et en choc septique, qui ne trouve pas de lien statistique significatif entre la présence d'une dysfonction systolique VG principalement évaluée par échocardiographie (FEVG) et la mortalité [30]. Une autre méta-analyse récente incluant 570 patients n'a pas non plus trouvé d'effet protecteur de la dysfonction systolique VG à la phase initiale du sepsis [33]. Néanmoins, il existait une tendance protectrice non significative sur la mortalité de la dysfonction systolique VG dans ces deux méta-analyses [30,33]. De plus, le poids des études de Landesberg et al. [34,35] dans ces méta-analyses est majeur, puisque leurs séries représentent respectivement 34 [30] et 68 % [33] des patients étudiés. Ainsi, la valeur pronostique de la dysfonction systolique VG reste actuellement controversée. Parallèlement, plusieurs études de petite taille ont rapporté une surmortalité dans le sous-groupe de patients en choc septique qui avaient un débit cardiaque élevé, témoignant d'une vasoplégie artérielle intense réduisant la postcharge du VG [9,36]. Une étude monocentrique ($n = 40$) rapportait qu'une hyperkinésie VG en échocardiographie ($n = 6$; FEVG = 67 ± 7 %) était associée à une mortalité de 100 % [36]. Récemment, une étude prospective évaluant des patients non consécutifs en choc septique ayant une obstruction intra-VG dynamique associée à une hyperkinésie ventriculaire ($n = 47$; FEVG = 82 ± 12 %) a montré que la mortalité dans ce sous-groupe était supérieure à celle des patients sans hyperkinésie VG (53 contre 24 %) [37]. Ces résultats apparemment paradoxaux peuvent s'expliquer par la physiopathologie de la défaillance cardio-circulatoire du choc septique. La présence d'une dysfonction systolique VG précoce pourrait témoigner d'une vasoréactivité artérielle relativement préservée, alors qu'un profil « hyperkinétique » (débit cardiaque élevé) serait le reflet d'une vasoplégie profonde secondaire à une réponse inflammatoire systémique intense, elle-même liée à une infection causale sévère [9,36]. Ainsi, l'hyperkinésie VG semble constituer un signe de gravité qui témoigne d'un sepsis évolutif non contrôlé. En évaluant la fonction systolique longitudinale du VG à l'aide du doppler tissulaire pulsé chez 61 patients en choc septique, Weng et al. [38] ont en effet trouvé qu'une vitesse systolique maximale de déplacement de l'anneau mitral augmentée était indépendamment associée à la mortalité à trois mois.

La technique du *speckle tracking* permet de mesurer la déformation systolique et diastolique du myocarde au cours du cycle cardiaque. Dans des études expérimentales et cliniques, ce paramètre échocardiographique semble plus sensible que la FEVG pour identifier la présence d'une dysfonction systolique du VG induite par le sepsis [39,40]. Néanmoins, l'impact pronostique de la dysfonction systolique VG diagnostiquée par la déformation longitudinale globale en *speckle tracking* reste actuellement controversé chez les patients en choc septique [41,42]. Cette technique prometteuse est actuellement difficilement applicable en routine chez les patients de réanimation [43].

Dysfonction diastolique du ventricule gauche

La fonction diastolique du VG est également altérée par le sepsis. Ces modifications concernent aussi bien la relaxation, qui est un phénomène actif protodiastolique, que la compliance, qui reflète la distensibilité passive du VG en fin de diastole.

Dilatation du ventricule gauche

Dans leur étude pionnière, Parker et al. [9] ont rapporté une dilatation VG, dont la taille de la cavité pouvait plus que doubler chez les patients en choc septique. Ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite dans les études utilisant l'échocardiographie pour l'évaluation hémodynamique de ces patients [31,36,38,44–46]. Une telle dilatation aiguë semble peu probable, en raison de l'épaisseur de la paroi du VG et de la présence du sac péricardique inextensible. Le calcul du volume télédiastolique VG à partir de la FE mesurée par ventriculographie isotopique et du débit cardiaque mesuré par thermodilution [9] a probablement été largement surestimé [36]. Néanmoins, la plupart des études échocardiographiques réalisées après remplissage vasculaire rapportent une légère augmentation de la cavité ventriculaire chez les patients septiques qui ont une dysfonction VG [31,45]. Celle-ci ne s'accompagne pas d'une élévation des pressions de remplissage VG [24]. Chez le volontaire sain, le rapport pression capillaire pulmonaire/volume télédiastolique indexé reflétant l'élastance VG (inverse de la compliance) diminue après injection d'endotoxine et augmente peu après remplissage vasculaire [5]. L'ensemble de ces résultats suggèrent une amélioration potentielle de la compliance VG au cours du choc septique.

Anomalie de relaxation du ventricule gauche

Le sepsis induit également une anomalie (allongement) de relaxation du VG [12]. Le cathétérisme cardiaque gauche est la méthode de référence pour diagnostiquer l'anomalie

de relaxation VG, mais il n'est pas réalisable en routine. C'est pourquoi le doppler pulsé spectral et tissulaire guidé par l'échocardiographie bidimensionnelle est devenu la méthode d'évaluation de la relaxation VG la plus utilisée au lit du patient [47]. Le doppler spectral mesure la vitesse du courant sanguin générée par le gradient de pression entre deux cavités cardiaques. En l'absence de valvulopathie, le profil doppler mitral dépend des propriétés diastoliques, mais aussi des pressions de remplissage du VG. De plus, il est très difficile à interpréter en présence d'une tachycardie rapide (fusion des ondes proto- et télédiastoliques) ou d'une arythmie, ce qui est fréquent chez les patients septiques. Le doppler tissulaire mesure la vitesse maximale d'allongement des fibres myocardiques longitudinales. Mesurée en protodiastole au niveau de l'anneau mitral, elle reflète la relaxation du VG et semble relativement indépendante de ses conditions de charge. C'est donc la méthode de choix [47]. À la phase initiale du choc septique, une dysfonction diastolique du VG est identifiée en échocardiographie doppler chez 37 à 62 % des patients [30,33]. Elle peut être isolée ou associée à une dysfonction systolique du VG [48,49] et semble réversible [44,49]. De plus, l'anomalie de relaxation VG pourrait être discriminante dans la réponse au remplissage vasculaire chez les patients en choc septique. En effet, Mahjoub et al. [50] ont montré que les patients septiques répondeurs au remplissage vasculaire avaient une amélioration de la relaxation VG et une faible augmentation des pressions de remplissage au décours de l'expansion volémique, à la différence des patients non répondeurs.

Pronostic

Dans une méta-analyse récente incluant 762 patients en sepsis sévère et en choc septique, la taille de la cavité VG semblait supérieure chez les survivants, alors que les valeurs indexées à la surface corporelle étaient similaires à celles des patients décédés [30]. En dehors du choc septique, l'anomalie de relaxation VG est très fréquemment identifiée en doppler tissulaire chez les patients de réanimation, et son impact pronostique semble au moins aussi important que la dysfonction systolique du VG [47]. Une méta-analyse récente incluant 647 patients septiques suggère un rôle pronostique péjoratif de la dysfonction diastolique VG (OR : 1,82 ; IC 95 % : 1,12–2,97 ; $p = 0,02$) [33]. Néanmoins, les nombreuses limites des études sur lesquelles repose cette méta-analyse en réduisent la validité externe. Toutes les études publiées sont monocentriques. À une exception près [34], elles sont de taille modeste. La définition de la dysfonction diastolique varie d'une étude à l'autre. La sévérité de la dysfonction diastolique n'est pas prise en compte. Le traitement initial n'est pas détaillé (volume de remplissage vasculaire, vasoconstricteurs, inotropes positifs, ventilation mécanique), alors qu'il peut être un facteur confondant pour

l'évaluation de la fonction diastolique du VG. Le moment de l'évaluation échocardiographique diffère entre les études, ce qui introduit un biais d'analyse supplémentaire. Cette évaluation n'a pas été répétée, ce qui ne permet pas d'étudier le profil évolutif de la dysfonction diastolique VG au cours du séjour en réanimation et son influence pronostique éventuelle. Les populations d'études sont hétérogènes, puisque certaines séries concernent spécifiquement des patients d'oncologie [51,52]. Les trois études avec les plus grands effectifs ont inclus des patients en sepsis sévère, et pas uniquement en choc septique [34,35,48]. Elles constituent un poids cumulé de 55 % dans la méta-analyse [33], et deux de ces études sont issues du même centre [34,35]. Tout cela explique l'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse [33]. En outre, les patients ayant une cardiopathie connue ont été exclus, bien qu'ils ne semblent pas constituer un sous-groupe à mortalité plus élevée au cours du choc septique [53].

Dysfonction ventriculaire droite

La dysfonction systolique du ventricule droit (VD) a été rapportée au cours du sepsis sévère et du choc septique dans des études utilisant la thermodilution [54,55] et l'échocardiographie [35,36,48]. Elle peut être aussi bien associée à une dysfonction VG qu'apparemment isolée. Comme pour la dysfonction systolique du VG, la dysfonction VD résulte d'une atteinte contractile intrinsèque liée au sepsis et du niveau de sa postcharge. Elle dépend des résistances vasculaires pulmonaires, qui à l'inverse des résistances artérielles systémiques, peuvent augmenter au cours du sepsis [56], notamment chez les patients sous ventilation en pression positive. La dysfonction VD peut ainsi apparaître sans insuffisance respiratoire aiguë associée [55]. La présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé au sepsis favorise la dysfonction VD qui peut aller jusqu'au cœur pulmonaire aigu dans ce contexte. Dans une étude récente, le volume télédias-tolique indexé du VD mesuré en échocardiographie transthoracique tridimensionnelle était un facteur prédictif indépendant de mortalité dans une population de 106 patients en sepsis sévère ou en choc septique [35].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la cardiomyopathie septique repose sur l'identification des autres causes de dysfonctions cardiaques transitoires. Parmi celles-ci, les cardiomyopathies de stress ou adrénérergiques sont fréquentes en réanimation et le plus souvent secondaires à une pathologie cérébrale sévère [57]. Le tako-tsubo est une forme clinique et échocardiographique particulière de cardiomyopathie de

stress. Enfin, la cardiomyopathie septique doit être distinguée de toute cardiomyopathie préexistante au sepsis et potentiellement aggravée par celui-ci. Dans ce cas, les anomalies cardiaques persistent à distance de la guérison du sepsis.

Impact thérapeutique et perspectives futures

La dysfonction systolique du VG peut être démasquée lors de la correction progressive de la vasoplégie par la perfusion de vasopresseurs et la correction du sepsis [31]. C'est pourquoi l'évaluation hémodynamique doit être répétée si les signes d'hypoperfusion tissulaire persistent ou se majorent malgré la correction de l'hypotension artérielle initiale. Face à une dysfonction systolique du VG, la décision de débiter un traitement inotrope positif repose sur l'analyse de la présentation clinique, et notamment l'existence de signes d'hypoperfusion tissulaire, y compris biologiques [24]. En pratique, la perfusion de dobutamine à faible dose (en règle 5 à 10 µg/kg par minute) ou d'adrénaline également à faible dose pour bénéficier principalement de ses effets bêta-1 agonistes permet de corriger la dysfonction systolique VG associée à la cardiomyopathie septique [31]. En revanche, l'utilisation d'autres classes d'inotropes positifs (ex. : levosimendan, milrinone) n'est pas recommandée actuellement. Dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué, car les inotropes positifs ne sont pas dénués d'effets secondaires. Ainsi, la meilleure stratégie thérapeutique visant à améliorer le pronostic en présence d'une dysfonction systolique VG à la phase initiale du choc septique reste à déterminer. De plus, l'influence d'une cardiopathie préexistante sur le pronostic du choc septique n'a été que peu étudiée.

Le rôle pronostique péjoratif d'un profil hémodynamique « hyperkinétique » en tant que marqueur d'une vasoplégie artérielle profonde à la phase initiale du choc septique n'a pas été établi dans une cohorte de grande taille. S'il l'était, le sous-groupe de patients ainsi individualisé pourrait bénéficier d'une prise en charge plus incisive de la vasoplégie associée au choc septique, avec notamment un remplissage vasculaire plus abondant et l'utilisation potentielle d'autres vasopresseurs que la noradrénaline habituellement utilisée dans cette indication (ex. : agents de la famille de la vasopressine, angiotensine II).

Actuellement, aucune étude n'a établi un lien entre l'apparition ou l'aggravation d'une dysfonction diastolique VG induite par le choc septique et la survie, puisque l'évaluation échocardiographique a été unique et initiale [33]. Dans les études publiées, la dysfonction diastolique pouvait exister avant le sepsis, car le suivi évolutif n'était que rarement disponible pour documenter sa régression avec la guérison de l'infection causale [44,49]. La présence d'une

anomalie de relaxation VG à la phase initiale du choc septique pourrait favoriser une surcharge volémique, qui est un facteur pronostique péjoratif [58]. Bien que fortement suspecté, le lien entre la présence d'une dysfonction diastolique VG à la phase initiale du choc septique, la réponse au remplissage vasculaire et la positivité du bilan hydrique qui en découle dans les premiers jours d'hospitalisation en réanimation n'a pas été formellement établi. Le niveau de preuve actuel n'est pas suffisant pour envisager une étude interventionnelle et une modification des pratiques en présence d'une dysfonction diastolique VG à la phase initiale du choc septique [33]. Par ailleurs, les bêta-bloquants cardio-sélectifs, qui semblent prometteurs chez les patients septiques [59], pourraient être particulièrement bénéfiques dans ce cas. En cas de dysfonction diastolique sévère associée à une dysfonction systolique VG, l'efficacité et la tolérance d'un traitement lusinotrope positif destiné à améliorer la relaxation pourraient être pertinentes à évaluer. Ces perspectives de traitement ciblé de la défaillance cardiaque du choc septique sont essentielles pour améliorer son pronostic, et ce d'autant que les molécules testées pour interagir avec les mécanismes physiopathologiques du sepsis n'ont pas jusqu'à présent réduit la mortalité du choc septique [60].

Conclusion

L'atteinte cardiaque induite par le sepsis sévère et le choc septique est systématique et réversible. Elle touche la fonction systolique et diastolique des deux ventricules et est fréquemment identifiée en clinique. Le diagnostic repose en pratique principalement sur l'échocardiographie doppler. Les paramètres de fonction systolique et diastolique utilisés en routine dépendent des conditions de charge ventriculaire, et notamment de la postcharge. C'est pourquoi une évaluation hémodynamique répétée est nécessaire à la phase aiguë du choc septique, pendant laquelle le traitement instauré et l'évolution de la maladie modifient les conditions de charge. L'impact pronostique de la cardiomyopathie septique reste à confirmer par de larges études multicentriques avant d'envisager d'éventuels essais thérapeutiques et une modification des pratiques.

Liens d'intérêts : E. Begot et P. Vignon déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. The EPISEPSIS study group (2004) EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 30:580–8
2. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, et al (2012) Severe sepsis in pre-hospital emergency care. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1264–71
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34:344–53
4. Ricard-Hibon A, Losser MR, Kong R, et al (1998) Systemic pressure-flow reactivity to norepinephrine in rabbits: impact of endotoxin and fluid loading. *Intensive Care Med* 24:959–66
5. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321:280–7
6. Cholley B, Lang RM, Berger DS, et al (1995) Alterations in systemic arterial mechanical properties during septic shock: role of fluid resuscitation. *Am J Physiol* 269:H375–H84
7. Carroll GC, Snyder JV (1982) Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgus monkey. *Am J Physiol* 243:R131–R41
8. Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL, et al (1987) Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock* 22:11–22
9. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–90
10. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, et al (1994) Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 20:550–4
11. Boufferache K, Amiel JB, Chimot L, et al (2012) Initial resuscitation guided by the Surviving Sepsis Campaign recommendations and early echocardiographic assessment of hemodynamics in intensive care unit septic patients: a pilot study. *Crit Care Med* 40:2821–7
12. Joulin O, Marechaux S, Hassoun S, et al (2009) Cardiac force-frequency relationship and frequency-dependent acceleration of relaxation are impaired in LPS-treated rats. *Crit Care* 13:R14
13. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G (2011) Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25:526–35
14. Rudiger A, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35:1599–608
15. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, et al (1986) The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 73:637–44
16. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, et al (1987) Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 75:533–41
17. Groeneveld AB, Van Lambalgen AA, Van Den Bos GC, et al (1991) Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 25:80–8
18. Watts JA, Kline JA, Thornton LR, et al (2004) Metabolic dysfunction and depletion and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *J Mol Cell Cardiol* 36:141–50
19. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al (1985) A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 76:1539–53
20. Kumar A, Thota V, Dee L, et al (1996) Tumor necrosis-alpha and interleukin-1 beta are responsible for depression of in-vitro myocardial cell contractility induced by serum from human septic shock. *J Exp Med* 183:949–58
21. Landesberg G, Levin PD, Gilon D, et al (2015) Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. No correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest* 148:93–102

22. Kumar A, Brar R, Wang P, et al (1999) Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol* 276:R265–R276
23. Tavernier B, Mebazaa A, Mateo P, et al (2001) Phosphorylation-dependent alteration in myofilament calcium sensitivity but normal mitochondrial function in septic heart. *Am J Respir Crit Care Med* 163:362–7
24. Vieillard-Baron A, Cecconi M (2014) Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Med* 40:1560–3
25. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al (1986) Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 78:259–70
26. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al (1985) Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 110:402–9
27. Natanson C, Danner RL, Elin RJ, et al (1989) Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest* 83:243–51
28. Ozier Y, Guéret P, Jardin F, et al (1984) Two-dimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock. *Crit Care Med* 12:596–9
29. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, et al (1990) Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 18:1055–60
30. Huang SJ, Nalos M, McLean AS (2013) Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care* 17:R96
31. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al (2008) Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 36:1701–6
32. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al (1985) Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 110:402–9
33. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, et al (2015) Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 41:1004–13
34. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al (2012) Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 33:895–903
35. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al (2014) Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med* 42:790–800
36. Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al (2001) Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 94:400–6
37. Chauvet JL, El-Dash S, Delastre O, et al (2015) Early dynamic left intraventricular obstruction is associated with hypovolemia and high mortality in septic shock patients. *Crit Care* 19:262
38. Weng L, Liu Y, Du B, et al (2012) The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care* 16:R71
39. Hestenes SM, Halvorsen PS, Skulstad H, et al (2014) Advantages of strain echocardiography in assessment of myocardial function in severe sepsis: an experimental study. *Crit Care Med* 42:e432–e40
40. Basu S, Frank LH, Fenton KE, et al (2012) Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography. *Pediatr Crit Care Med* 13:259–64
41. Chang WT, Lee WH, Lee WT, et al (2015) Left ventricular global longitudinal strain as an independent prognostic predictor in patients with septic shock under intensive care. *Intensive Care Med* 41:1791–9
42. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, et al (2014) Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care* 18:R149
43. Vignon P, Huang SJ (2015) Global longitudinal strain in septic cardiomyopathy: the hidden part of the iceberg? [Editorial] *Intensive Care Med* 41:1851–3
44. Etchecopar-Chevreuil C, François B, Clavel M, et al (2008) Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 34:250–6
45. Jardin F, Fourme T, Page B, et al (1999) Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading. A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 116:1354–9
46. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, et al (2010) Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care* 14:R44
47. Vignon P (2013) Ventricular diastolic abnormalities in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 19:242–9
48. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al (2012) Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc* 87:620–8
49. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al (2008) Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 36:766–74
50. Mahjoub Y, Benoit-Fallet H, Airapetian N, et al (2012) Improvement of left ventricular relaxation as assessed by tissue Doppler imaging in fluid-responsive critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 38:1461–70
51. Mokart D, Sannini A, Brun JP, et al (2007) N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Crit Care* 11:R37
52. Mourad M, Chow-Chine L, Faucher M, et al (2014) Early diastolic dysfunction is associated with intensive care unit mortality in cancer patients presenting with septic shock. *Br J Anaesth* 112:102–9
53. Ouellette DR, Shah SZ (2014) Comparison of outcomes from sepsis between patients with and without pre-existing left ventricular dysfunction: a case-control analysis. *Crit Care* 18:R79
54. Parker MM, McCarthy KE, Orgibene FP, Parrillo JE (1990) Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 97:126–31
55. Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, et al (1984) Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 4:945–51
56. Marland AM, Glauser FL (1982) Significance of the pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient in sepsis. *Crit Care Med* 10:658–61
57. Ruiz Bailen M (2002) Reversible myocardial dysfunction in critically ill, non-cardiac patients: a review. *Crit Care Med* 30:1280–90
58. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39:259–65
59. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1683–91
60. Ranieri M, Thompson BT, Barie PS, et al (2012). Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366:2055–64