

## SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
1.1. Contexte .....	3
1.2. Epidémiologie .....	3
1.3. Nouvelles données physiopathologiques .....	5
1.4. Evaluation hémodynamique .....	7
1.4.1. Echocardiographie .....	7
1.4.2. Moniteurs du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire .....	8
1.5. Support inotrope et vasopresseur .....	9
1.6. Hypothèses .....	10
1.7. Objectif .....	11
<b>2. METHODES .....</b>	<b>12</b>
2.1. Patients .....	12
2.2. Critères diagnostiques .....	12
2.3. Evaluation des variables hémodynamiques .....	13
2.4. Autres variables étudiées .....	16
2.5. Prise en charge thérapeutique .....	16
2.6. Analyse statistique .....	16
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>18</b>
3.1. Caractéristiques de la population étudiée .....	18
3.2. Corrélation entre évaluation échographique et par thermodilution .....	20
3.3. Profil hémodynamique à l'admission .....	22
3.4. Profil hémodynamique sous Dobutamine et Noradrénaline .....	26
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
4.1. Corrélation entre évaluation échographique et par thermodilution .....	29
4.2. Rôle des résistances vasculaires systémiques dans le choc cardiogénique.....	30
4.3. Rôle de l'index cardiaque et du Cardiac Power Index.....	31
4.4. Réponse hémodynamique au support inotrope et vasopresseur .....	32
4.5. Intérêt de l'adaptation du traitement à l'évaluation hémodynamique initiale .....	33
4.6. Limites de l'étude .....	34
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>36</b>
<b>6. REFERENCES.....</b>	<b>37</b>
<b>7. ANNEXES .....</b>	<b>45</b>
7.1. Fiche utilisée pour le recueil de données en Unité de Soins Intensifs .....	45
7.2. Notice d'information à destination des patients inclus dans l'étude.....	46
7.3. Formulaire de consentement éclairé à destination des patients inclus dans l'étude .....	47

## ABREVIATIONS

CCVG Chambre de chasse ventriculaire gauche

CPI Cardiac Power Index

CRP Protéine C Réactive

FC Fréquence cardiaque

FEVG Fraction d'éjection ventriculaire gauche

IC Index Cardiaque

ITV Intégrale temps vitesse

PAM Pression artérielle moyenne

POD Pression de l'oreillette droite

PVC Pression veineuse centrale

RVS Résistances vasculaires systémiques

RVSi Résistances vasculaires systémiques indexées

SCA Syndrome coronarien aigu

SIRS Syndrome de réponse inflammatoire systémique

VE Volume d'éjection

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Contexte

Le choc cardiogénique représente un défi thérapeutique majeur de la cardiologie actuelle. Malgré les progrès de prise en charge principalement relatifs à la revascularisation coronaire précoce des infarctus myocardiques, son incidence demeure en augmentation, et la mortalité hospitalière particulièrement élevée.<sup>1-5</sup> Une grande diversité de tableaux cliniques est actuellement regroupée sous le terme de choc cardiogénique. Notamment, les chocs d'origine non ischémique, non accessibles à une revascularisation, font preuve d'une prévalence et d'une mortalité qui représentent un enjeu de prise en charge.<sup>2,6</sup>

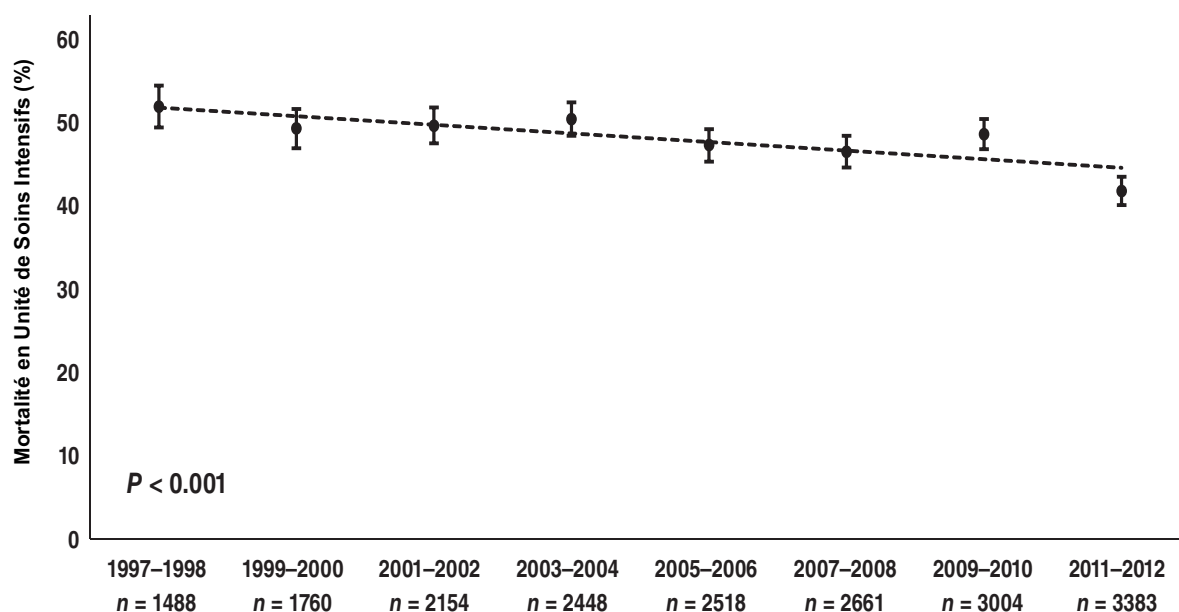
Le choc cardiogénique apparaît actuellement comme le résultat d'une défaillance du système cardiovasculaire dans son ensemble. En témoignent les résistances vasculaires systémiques (RVS) paradoxalement basses ou faiblement élevées chez des patients en choc cardiogéniques post-infarctus dans l'étude SHOCK.<sup>7</sup> Les RVS, qui permettent d'estimer la participation vasculaire périphérique<sup>8</sup> et constituent un facteur pronostique fort dans ce contexte,<sup>9</sup> peuvent être évaluées par échocardiographie transthoracique, utilisée en routine dans l'évaluation initiale et le suivi du choc cardiogénique.<sup>10</sup>

L'importante variabilité observée dans la distribution des RVS au sein de cette population,<sup>8</sup> suggère une hétérogénéité de profils hémodynamiques en fonction de l'étiologie du choc cardiogénique. L'optimisation des pratiques semble actuellement freinée par ce spectre large de présentations, à l'origine d'une difficulté à définir une stratégie thérapeutique standardisée. Alors que l'introduction précoce d'un support inotrope est consensuelle, le bénéfice de l'association à un support vasopresseur n'est que suggéré par certaines études.<sup>11-13</sup> Le niveau de preuve supportant cette stratégie est ainsi faible dans les recommandations européennes actuelles, et il n'est pas fait mention de l'intérêt d'adapter le traitement catécholaminergique au profil hémodynamique chez ces patients.<sup>14</sup>

## 1.2. Epidémiologie

L'incidence du choc cardiogénique a augmenté au cours des dernières années, de 4,1 à 7,7% des patients admis en Unité de Soins Intensifs en France entre 1997 et 2012.<sup>2</sup> L'âge moyen de survenue a diminué durant la dernière décennie, de 66 à 63 ans dans les derniers registres français.<sup>2</sup> Bien que la mortalité hospitalière soit en diminution, du fait d'une amélioration de la prise en charge thérapeutique et notamment des techniques de revascularisation, elle reste particulièrement élevée, proche de 50% dans les registres français récents (**Figure 1**).<sup>2</sup>

La prévalence du choc cardiogénique de cause ischémique est de 5 à 8% après syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST<sup>15,16</sup> et de 2,5% après SCA sans sus-décalage du segment ST.<sup>17</sup> Dans deux tiers des cas, le choc n'est pas présent à l'admission et survient durant les 48 premières heures de prise en charge.<sup>16</sup> Dans ce contexte de post-infarctus, un âge élevé, une fréquence cardiaque à l'admission supérieure à 75/min, un diabète, des antécédents d'infarctus, de pontages aorto-coronaires, la présence de signes d'insuffisance cardiaque à l'entrée et la localisation antérieure de la nécrose, ont été mis en évidence en tant que facteurs prédictifs de survenue d'un choc cardiogénique.<sup>18</sup> Les étiologies non ischémiques, principalement constituées par les décompensations de cardiopathies chroniques évoluées, et plus rarement les arythmies, myocardites, et intoxications médicamenteuses, représentent selon les séries 30-50% des étiologies.<sup>2,6</sup> Alors que la revascularisation précoce a permis d'améliorer le pronostic des chocs survenant en post-infarctus,<sup>1</sup> les causes non ischémiques voient leur fréquence augmenter en lien avec l'amélioration de la survie des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique<sup>19</sup>.

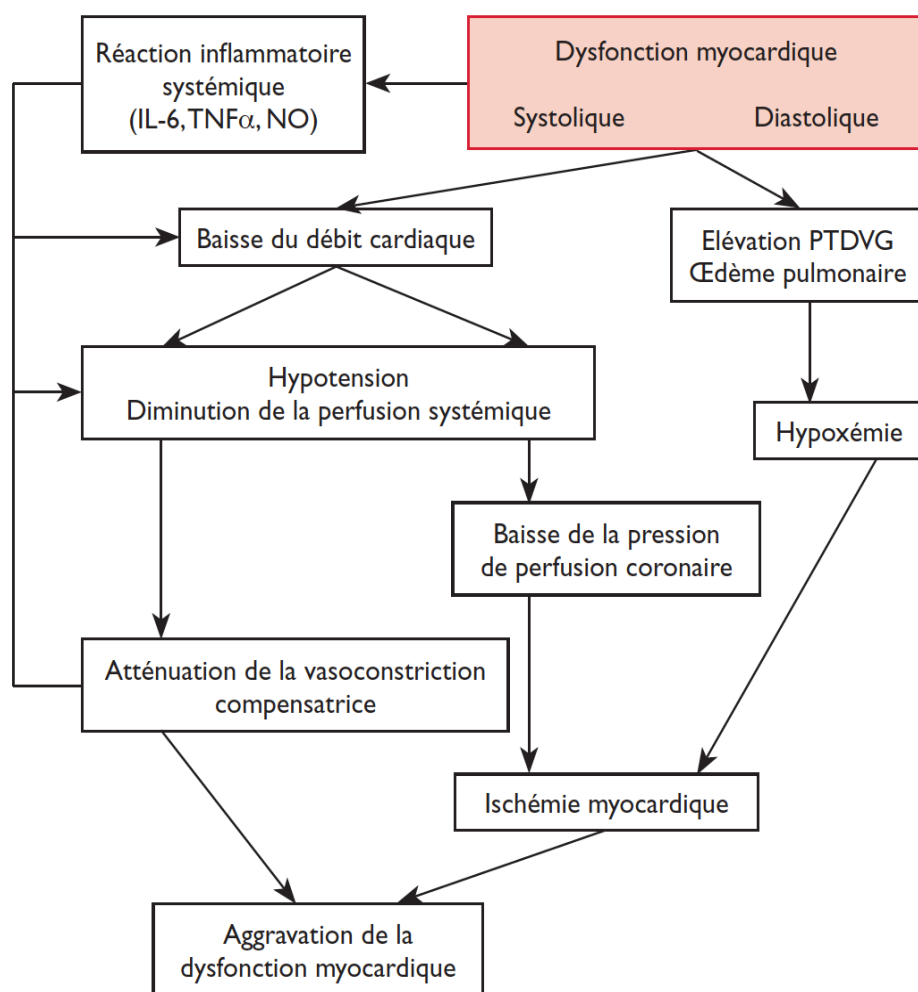


**Figure 1 Evolution de la mortalité en Unité de Soins Intensifs du choc cardiogénique en France entre 1997 et 2012.** D'après E. Puymirat et al., European journal of Heart Failure 2017

### 1.3. Nouvelles données physiopathologiques

La conception classique du choc cardiogénique reposait jusqu'à récemment sur le primum movens d'un abaissement isolé du débit cardiaque par dysfonction de la pompe myocardique, entraînant via des mécanismes de régulation neurohormonale une vasoconstriction compensatrice et donc une élévation des RVS afin de maintenir une pression de perfusion systémique suffisante.<sup>20</sup> Ce modèle a été remis en cause à la lumière des données hémodynamiques recueillies dans l'étude SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock?),<sup>21</sup> qui a étudié le bénéfice de la revascularisation précoce par rapport à la stabilisation médicale initiale chez des patients en choc cardiogénique post-infarctus. Une faible élévation ou une diminution paradoxale des RVS a été mise en évidence dans cette population, malgré l'utilisation fréquente d'un traitement vasopresseur.<sup>7</sup> Un nouveau modèle explicatif a ainsi été avancé, reposant sur une défaillance du tonus vasculaire systémique, qui se surajoute à la dysfonction cardiaque primitive.<sup>22</sup> L'élévation des RVS observée dans l'insuffisance cardiaque stable, permettant de compenser la baisse du débit cardiaque,<sup>20</sup> semble donc être atténuée ou inhibée chez les patients en choc cardiogénique.<sup>8</sup> De même, la dysfonction myocardique peut être seulement modérément altérée dans le choc cardiogénique,<sup>23</sup> comme en témoigne la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) moyenne de 30% observée dans l'étude SHOCK,<sup>21</sup> avec une distribution comparable à celle de patients présentant une altération de la fonction systolique en post-infarctus sans signes de choc.<sup>24-28</sup> Le déséquilibre entre abaissement de l'index cardiaque et augmentation insuffisante des RVS entraîne une baisse de la perfusion coronaire et systémique, à l'origine d'un cercle vicieux d'aggravation de l'ischémie et de la dysfonction myocardique (**Figure 2**). Le rôle prépondérant du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), observé notamment en contexte d'infarctus du myocarde,<sup>29</sup> a été mis en évidence dans cette vasodilatation pathologique et l'altération de la microcirculation, par le biais de plusieurs mécanismes : i) production de cytokines pro-inflammatoires, notamment interleukine-6 et TNF $\alpha$ , ii) élévation des taux de monoxyde d'azote (NO) par surexpression de la NO-synthase inductible, iii) activation du canal potassique adénosine triphosphate (ATP) dépendant en réponse à la sécrétion d'*Atrial Natriuretic Peptide* et d'adénosine.<sup>7,30-32</sup> Il a ainsi été mis en évidence que le niveau plasmatique de cytokines s'élève fortement dans les 24 à 72 heures après un infarctus.<sup>33</sup> Cette cascade inflammatoire est responsable d'effets délétères qui se surajoutent à la vasodilatation systémique pathologique, en induisant un effet dépresseur myocardique, une dysfonction endothéliale systémique et coronaire aggravant l'ischémie myocardique, et une

réduction de la réponse aux catécholamines.<sup>33</sup> Depuis l'étude SHOCK, très peu d'études ont abordé l'état hémodynamique des patients en situation d'instabilité hémodynamique. Cotter et al.<sup>8</sup> ont mis en évidence une grande variabilité dans la distribution des RVS chez des patients en choc cardiogénique, effondrées chez certains patients (proche de celles observées dans le choc septique) ou au contraire proches de la normale ou élevées chez d'autres, faisant suggérer une hétérogénéité de profils hémodynamiques. Cependant ces données ont été obtenues chez un groupe limité de patients et sans différencier l'étiologie du choc cardiogénique.



**Figure 2 Physiopathologie du choc cardiogénique.** D'après K. K. Houegnifioh et al. Revue Médicale Suisse 2014.

## 1.4. Evaluation hémodynamique

### 1.4.1. Echocardiographie

L'évaluation hémodynamique par échocardiographie a largement limité les indications diagnostiques de cathétérisme cardiaque droit dans le choc cardiogénique,<sup>34</sup> et a montré une valeur pronostique en post-infarctus.<sup>35</sup> Lors de l'évaluation de différentes situations d'instabilités hémodynamiques, l'échographie doppler a déjà montré une corrélation significative avec un moniteur continu du débit cardiaque.<sup>36</sup> Le recours à l'échocardiographie est recommandé par les consensus d'experts (accord fort) et tient une place centrale dans le diagnostic étiologique du choc cardiogénique, les évaluations hémodynamiques, la détection de complications et le traitement de celles-ci.<sup>37</sup> D'un point de vue hémodynamique, l'échocardiographie permet entre autres l'évaluation de l'index cardiaque, du Cardiac Power Index (CPI), ainsi que l'évaluation des RVS directement dérivée de la valeur calculée de l'index cardiaque.

L'index cardiaque peut être calculé à partir de la valeur du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) mesurée en coupe parasternale grand axe, de la mesure de l'intégrale temps vitesse (ITV) de la CCVG en doppler pulsé, et de la fréquence cardiaque (FC). L'index cardiaque (IC) est alors calculé par la formule  $IC = \text{Surface CCVG (cm}^2\text{)} \times \text{ITV (cm)} \times \text{FC} / \text{surface corporelle}$ .<sup>38</sup> Dans les techniques de calcul de flux faisant appel au doppler pulsé, le flux est dérivé du produit entre la surface de coupe et la vitesse moyenne des cellules sanguines passant à travers un vaisseau sanguin ou un orifice valvulaire pendant la durée de l'écoulement.<sup>39</sup> Le volume d'éjection (VE) est alors calculé par la formule :  $VE = \text{Surface de coupe} \times \text{ITV}$ . La surface de l'anneau aortique étant approximativement circulaire, avec peu de variabilité durant la systole, l'aire de l'anneau aortique peut être déduite du diamètre de l'anneau (D) selon la formule :  $\text{Surface de coupe} = D^2 \times \pi / 4$ . La mesure de la CCVG est réalisée en coupe parasternale grand axe en utilisant l'option d'agrandissement (zoom), durant la proto-systole, au niveau de la jonction des feuillets valvulaires aortiques avec l'endocarde septal en avant et la valve mitrale en arrière, en prenant les bords internes comme limites. La plus large des 3 à 5 mesures doit être retenue, étant donnée l'erreur inhérente au plan de coupe qui tend à provoquer une sous-estimation du diamètre de l'anneau aortique.<sup>39</sup> Quand des mesures sérieuses du VE et du débit cardiaque sont réalisées, il est possible de réutiliser la mesure d'anneau obtenue lors de l'examen initial, car sa taille évolue peu au cours du temps chez l'adulte. La mesure de l'ITV sous-aortique est acquise à partir d'une coupe apicale 5 cavités, avec le volume d'échantillonnage positionné 5 mm en amont de la valve aortique. Le clic d'ouverture de la

valve aortique ou un élargissement de la zone dense du spectre ne doivent pas être visualisés en méso-systole, car cela signifie que le volume d'échantillonnage est situé dans la zone d'accélération proximale. Le clic de fermeture de la valve aortique est au contraire souvent enregistré quand la position est correcte.<sup>39</sup> Une étude multicentrique récente portant sur 400 patients en Unités de Soins Intensifs a mis en évidence une corrélation significative entre évaluation du débit cardiaque par échographie et par méthode de contour de l'onde de pouls MostCare, avec un biais moyen de -0,03 L/min et un pourcentage d'erreur de 30%.<sup>36</sup>

A partir de la valeur calculée de l'index cardiaque, les RVSi peuvent être obtenues à partir de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la pression dans l'oreille droite (POD) selon la loi d'Ohm par la formule  $RVSi (Wood) = (PAM - POD) / IC$ . Pour convertir cette valeur en unités conventionnelles  $\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{cm}^{-5}$ , le résultat est multiplié par 80.<sup>38</sup> La POD peut être estimée par rapport à la taille de la veine cave inférieure et son caractère compliant en accord avec les recommandations.<sup>38,40</sup>

Enfin, le Cardiac Power Index (CPI) est calculé par la formule  $CPI = IC \times PAM \times 0,0022$ . Il permet l'estimation de la contractilité cardiaque, apporte une meilleure différenciation du type de défaillance hémodynamique par rapport à l'index cardiaque, et constitue un facteur pronostique à court et long terme en cas d'insuffisance cardiaque décompensée.<sup>8,20</sup> Le Cardiac Power Index constitue dans le choc cardiogénique le facteur pronostique le plus fortement prédictif de la mortalité hospitalière en analyse multivariée.<sup>41</sup>

#### **1.4.2. Moniteurs du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire**

L'utilisation des moniteurs du débit cardiaque chez les patients en situations d'instabilité hémodynamique permet le monitoring du débit cardiaque<sup>42</sup> et des indices de précharge<sup>43-45</sup> ; index cardiaque, fraction d'éjection globale, volume sanguin intrathoracique, volume global télédiastolique, et eau pulmonaire extravasculaire. La mesure de ces indices est réalisée de manière ponctuelle par thermodilution transpulmonaire et de manière continue par mesure du contour de l'onde de pouls. Conformément aux consensus d'experts, la majorité des patients en état de choc cardiogénique sont déjà porteurs d'un cathéter veineux central et d'un cathéter artériel. Dans ce contexte, l'évaluation par thermodilution transpulmonaire ne requiert que l'utilisation d'un cathéter artériel spécifique (équipé d'une thermistance).<sup>37</sup> Contrairement au cathéter artériel pulmonaire de Swan-Ganz, ces techniques de monitoring ne sont pas associées avec un risque vasculaire élevé. Le principe de mesure du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire est identique à celui de la thermodilution artérielle pulmonaire utilisée lors

d'un cathétérisme cardiaque droit, selon lequel l'intégration de la courbe de dilution d'un indicateur dans la circulation permet le calcul du débit cardiaque.<sup>46</sup> La différence avec la thermodilution artérielle pulmonaire réside dans le site d'injection de l'indicateur thermique, qui est veineux central et non atrial droit, et le site de recueil de la courbe de thermodilution qui est l'aorte descendante et non l'artère pulmonaire. Les recommandations actuelles suggèrent (accord faible) l'utilisation d'un moniteur de thermodilution transpulmonaire et contour de l'onde pouls comme alternative au cathétérisme artériel pulmonaire dans les situations de choc cardiogénique réfractaire au traitement initial, en l'absence d'assistance circulatoire et de défaillance ventriculaire droite prédominante.<sup>37</sup>

En pratique, après injection par voie veineuse centrale de l'indicateur thermique (sérum physiologique froid), la thermistance du cathéter artériel permet d'enregistrer une courbe de thermodilution. Le débit cardiaque est alors calculé en appliquant le principe de Stewart-Hamilton, selon lequel l'aire sous la courbe de dilution est inversement proportionnelle au débit circulant.<sup>46</sup> A partir de la mesure du débit cardiaque, les RVS sont directement calculées à partir des valeurs mesurées du débit cardiaque, de la pression artérielle moyenne (PAM), et de la pression veineuse centrale (PVC), par la formule  $RVS = (PAM - PVC) / \text{débit cardiaque}$ . La technique de mesure du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire a été validée par plusieurs études cliniques en comparaison avec la thermodilution artérielle pulmonaire (par cathétérisme cardiaque droit)<sup>42,47-49</sup> et la méthode de Fick.<sup>50,51</sup> Elle est également moins sensible aux variations respiratoires physiologiques du volume d'éjection que la thermodilution artérielle pulmonaire. La reproductibilité de la mesure du débit cardiaque est excellente, de l'ordre de 5%, et la moyenne de 2 à 3 injections suffit (contre 3 à 5 avec la thermodilution artérielle pulmonaire).<sup>47</sup>

### **1.5. Support inotrope et vasopresseur**

L'administration de catécholamines est actuellement réalisée dans 90% des états de choc cardiogénique.<sup>52</sup> Les méta-analyses récentes soulignent cependant le peu de données disponibles relatives au support inotrope et vasopresseur optimal,<sup>53</sup> d'où un niveau de preuve des recommandations particulièrement faible.<sup>14,37</sup> La stratégie thérapeutique actuelle repose encore en première intention sur l'utilisation de Dobutamine, qui permet une amélioration de l'inotropisme mais expose au risque d'arythmies, d'aggravation de la vasoplégie et de l'ischémie myocardique par majoration de la consommation en oxygène.<sup>13,14,37,54</sup> La place du traitement vasopresseur, permettant une restauration d'une pression de perfusion coronaire et

systémique, reste floue quant à son indication et à son instauration par rapport au traitement inotrope.<sup>7,12</sup> Par analogie avec le choc septique,<sup>55</sup> il est recommandé d'atteindre par le traitement inotrope et/ou vasopresseur un objectif de pression artérielle moyenne (PAM) d'au moins 65 mmHg et davantage en cas d'antécédents d'hypertension artérielle.<sup>37</sup> Si un vasopresseur est indiqué, la Noradrénaline apparaît l'amine de choix dans le choc cardiogénique.<sup>14,37</sup> La Dobutamine est caractérisée par ses effets sur les récepteurs  $\beta 1$  principalement (effet inotrope et chronotrope positif) mais aussi  $\beta 2$  (responsable d'une vasodilatation), surtout au-delà de posologies de 8  $\mu$ g/kg/min, et exerce un effet de *down regulation* au niveau de ses récepteurs responsable d'un épuisement de ses actions. Au contraire, la noradrénaline se caractérise essentiellement par ces effets cardiovasculaires sur les récepteurs  $\alpha$  (vasoconstriction), à moindre degré sur les récepteurs  $\beta 1$  (effet inotrope et chronotrope positif), et est dépourvu d'effet  $\beta 2$ .<sup>56</sup> Dans une étude randomisée, la noradrénaline a montré par rapport à l'adrénaline une efficacité hémodynamique comparable, tout en diminuant le risque d'arythmie, le niveau de tachycardie, et d'acidose lactique.<sup>13</sup> Dans une population hétérogène de patients présentant un état de choc, l'utilisation de la noradrénaline en première intention était associée à une amélioration significative de la survie en comparaison à la dopamine.<sup>11</sup> Cependant il s'agissait d'une étude de sous-groupe d'un essai dont le critère de jugement principal était négatif. L'absence de sélection des patients selon leur profil hémodynamique et le spectre large de présentations cliniques est probablement un élément majeur limitant la capacité des études à comparer les différentes approches thérapeutiques. De plus, il existe très peu de données supportant l'intérêt d'adapter le traitement catécholaminergique au profil hémodynamique chez ces patients.

## 1.6. Hypothèses

L'importante variabilité observée dans la distribution des RVS chez les patients en choc cardiogénique,<sup>8</sup> suggère l'existence de profils hémodynamiques hétérogènes impliquant une participation vasculaire variable en fonction de l'étiologie, limitant les résultats d'une stratégie thérapeutique standardisée. L'échographie cardiaque transthoracique, utilisée en routine dans l'évaluation initiale et le suivi du choc cardiogénique, pourrait fournir une évaluation fiable et rapide des RVS.<sup>10</sup> Cette évaluation systématique des RVS à l'admission pourrait participer à la caractérisation du profil hémodynamique et permettre l'identification des patients susceptibles de bénéficier précocement d'un traitement vasopresseur.

### **1.7. Objectif**

L'objectif de cette étude était d'évaluer les RVS par échocardiographie transthoracique et thermodilution, à l'admission et sous support inotrope et vasopresseur, chez des patients admis en urgence en Unité de Soins Intensifs pour choc cardiogénique. Cette évaluation visait à :

- i) Valider la technique de mesure échographique des RVS ;
- ii) Identifier différents profils hémodynamiques de choc cardiogénique au sein de cette population,
- iii) Déterminer la réponse hémodynamique à l'ajout d'un support vasopresseur par Noradrénaline, en fonction de l'étiologie et des RVS mesurées à l'admission.

## 2. METHODES

### 2.1. Patients

Dans cette étude prospective monocentrique observationnelle, nous avons consécutivement inclus les patients présentant un choc cardiogénique, secondaire à un SCA ou à une cardiopathie évoluée, admis dans notre unité de Soins intensifs Cardiologiques entre Décembre 2016 et Septembre 2017. Afin de comparer les valeurs hémodynamiques mesurées, nous avons inclus 2 groupes contrôles : i) patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë avec FEVG < 40% sans signes de choc, ii) patients admis pour SCA, ne remplissant pas les critères de choc cardiogénique ni d'insuffisance cardiaque aiguë. Les critères d'exclusion étaient un âge < 18 ans, une échogénicité insuffisante, la coexistence d'un choc septique ou hypovolémique, la survenue du choc au décours d'un arrêt cardio-respiratoire, la nécessité dès l'admission d'une assistance circulatoire extracorporelle, les personnes institutionnalisées, dans l'incapacité d'exprimer leur consentement, privées de liberté, ou ne bénéficiant pas d'une couverture sociale. Le consentement était donné par la personne de confiance à l'admission de chaque patient, puis confirmé par le patient une fois la prise en charge initiale réalisée. Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes, et enregistré sur le site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sous le numéro NCT03283995.

### 2.2. Critères diagnostiques

Le *choc cardiogénique* était défini conformément aux recommandations européennes de 2016<sup>14</sup> par une hypotension persistante (pression artérielle systolique < 90 mmHg pendant au moins 30 minutes ou nécessité d'introduction de traitement vasopresseur), associée à des signes d'hypoperfusion périphérique (cliniques : extrémités froides, oligurie, confusion ; ou biologiques : acidose métaboliques, hyperlactatémie, élévation de la créatininémie), malgré des pressions de remplissage normales ou élevées.

Un *choc cardiogénique sur SCA* était défini par la survenue d'un choc cardiogénique au décours immédiat d'un SCA tel que défini plus bas, y compris lorsque le choc cardiogénique constituait le mode de présentation initial du SCA.

Un *choc cardiogénique sur cardiopathie évoluée décompensée* était défini par la survenue d'un choc cardiogénique au décours de l'évolution d'une cardiopathie chronique préexistante quelle qu'en soit la cause (ischémique, valvulaire, cardiomyopathie dilatée, cœur pulmonaire, toxique), en l'absence d'arguments en faveur d'un SCA tel que défini plus bas.

L'*insuffisance cardiaque aiguë congestive à FEVG réduite* était définie par des symptômes

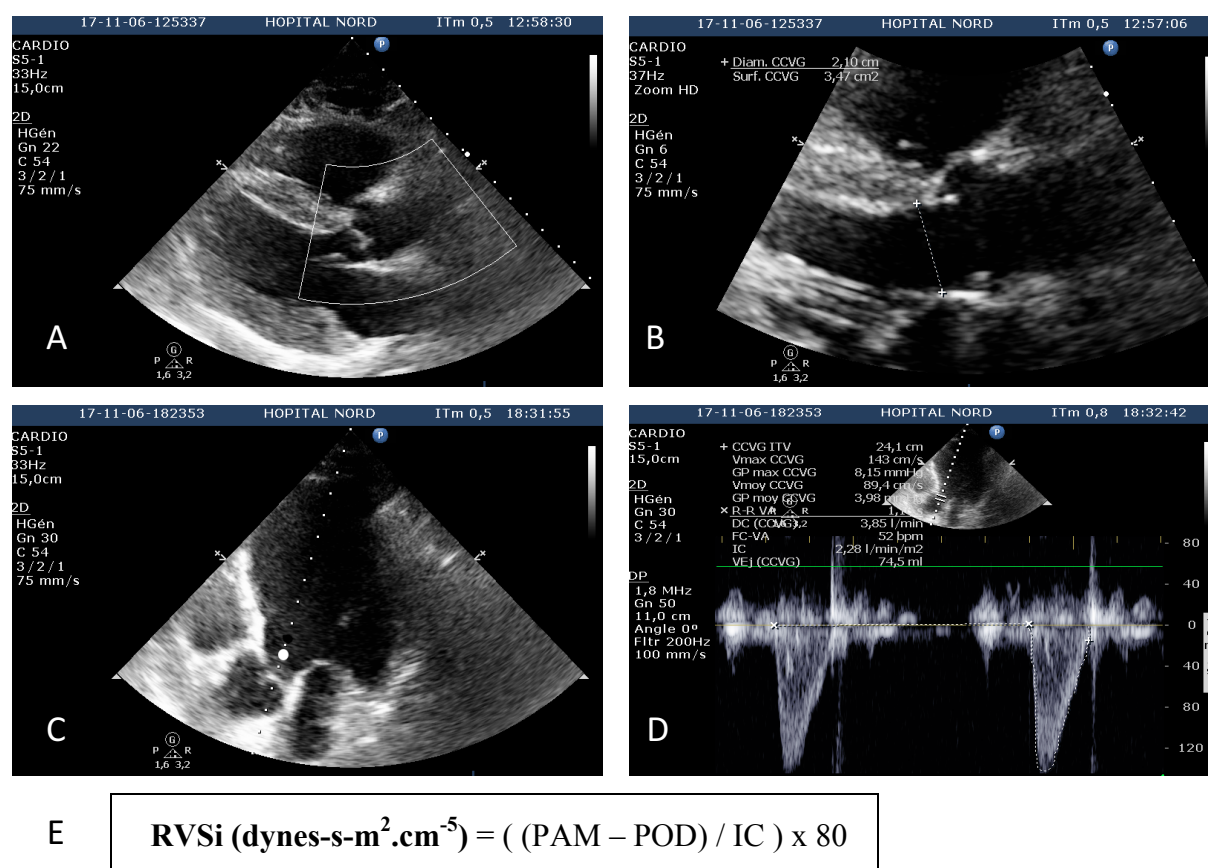
(dyspnée, orthopnée, asthénie, intolérance à l'effort) ou signes (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire) d'insuffisance cardiaque de novo ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque chronique, et d'une FEVG < 40%,<sup>14</sup> en l'absence de critères de choc cardiogénique. Le *syndrome coronarien aigu avec infarctus myocardique* était défini comme la survenue de symptômes d'ischémie (modification significative récente ou présumée récente du segment ST ou bloc de branche gauche ou onde Q sur l'électrocardiogramme 12 dérivation ; apparition d'un trouble de la cinétique segmentaire ; thrombus intracoronaire à la coronarographie), associée avec une élévation et/ou décroissance de la troponine cardiaque ultra-sensible, avec au moins une valeur au-delà du 99<sup>ème</sup> percentile de la valeur de référence.<sup>57</sup>

### 2.3. Evaluation des variables hémodynamiques

Les RVSi, l'index cardiaque, le CPI ont été évalués à la fois par échocardiographie et thermodilution transpulmonaire chez l'ensemble des patients admis pour choc cardiogénique. Afin de limiter l'utilisation d'un monitoring semi-invasif, l'évaluation hémodynamique a été réalisée par échocardiographie seule dans les groupes contrôles. L'évaluation hémodynamique était réalisée à l'admission avant toute thérapeutique, entre 30 minutes et 1 heure après introduction d'un support inotrope par Dobutamine, et entre 30 minutes et 1 heure après introduction d'un support vasopresseur par Noradrénaline. Les évaluations hémodynamiques ne devaient en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique.

*Echocardiographie transthoracique (Figure 3)* – L'évaluation échographique était réalisée avant l'évaluation par thermodilution, au lit du patient au moyen de l'échographe PHILIPS® CX50 disponible dans notre Unité de Soins Intensifs Cardiologiques. La technique de mesure du débit cardiaque basée sur la mesure de l'ITV sous aortique a été détaillée plus haut. Brièvement, l'index cardiaque était calculé en utilisant la mesure du diamètre de la CCVG et de l'ITV sous aortique. Le diamètre de la chambre de chasse VG était mesuré en coupe parasternale grand axe en utilisant l'option d'agrandissement (zoom), durant la proto-systole, au niveau de la jonction des feuillets valvulaires aortiques avec l'endocarde septal en avant et la valve mitrale en arrière, en prenant les bords internes comme limites. La mesure de l'ITV sous-aortique était acquise en doppler pulsé à partir d'une coupe apicale 5 cavités, avec le volume d'échantillonnage positionné 5 mm en amont de la valve aortique, en visualisant le clic de fermeture de la valve aortique signe d'un positionnement correct.<sup>39</sup> L'index cardiaque (IC) était alors calculé par la formule  $IC = \text{Surface CCVG}(\text{cm}^2) \times \text{ITV}(\text{cm}) \times \text{FC} / \text{surface corporelle}$ .<sup>38</sup>

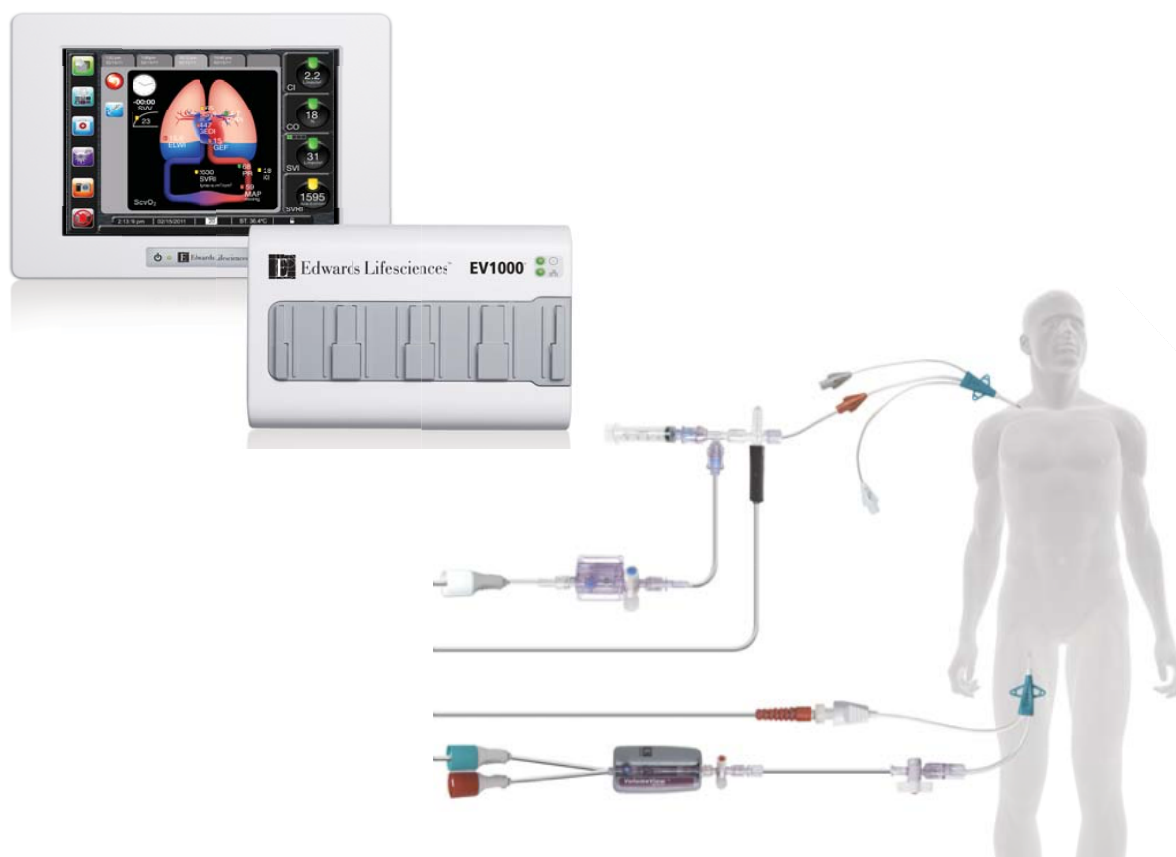
Les RVSi étaient calculées à partir de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la pression dans l'oreille droite (POD) par la formule RVSi (Wood) = (PAM – POD) / IC. Pour convertir cette valeur en unités conventionnelles dynes-s-m<sup>2</sup>.cm<sup>-5</sup>, le résultat était multiplié par 80.<sup>38</sup> La POD était estimée par rapport à la taille de la VCI et son caractère compliant lors du *sniff-test* selon les recommandations de l'*American Society of Echocardiography* de 2015<sup>38</sup> : taille de la VCI ≤ 2,1 cm et collapsus > 50% durant le *sniff-test* : POD = 0-5 mmHg ; taille de la VCI > 2,1 cm et collapsus > 50% : POD = 5-10 mmHg ; taille de la VCI > 2,1 cm et collapsus < 50% : POD = 10-20 mmHg. Chez les patients nécessitant le recours à une ventilation non invasive, les mesures de la POD étaient réalisées avant son introduction. Les calculs des RVSi étaient réalisés à posteriori à partir des valeurs mesurées afin d'analyser les résultats en aveugle. Enfin, le Cardiac Power Index (CPI) était déterminé par la formule CPI = PAM x IC x 0.0022.<sup>8</sup>



**Figure 3. Technique de mesure de l'index cardiaque et des RVSi en échocardiographie au lit du patient.**

- Coupe parasternale grand axe. Fenêtre zoom centrée sur la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG)
- Mesure du diamètre de la CCVG en coupe parasternale grand axe en mode zoom en protosystole.
- Placement du curseur en coupe apicale 5 cavités.
- Mesure de l'ITV sous-aortique permettant le calcul de l'index cardiaque (IC).
- Calcul des RVSi à partir de la valeur de l'index cardiaque (IC), de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la pression de l'oreillette droite (POD) estimée.

*Thermodilution transpulmonaire (Figure 4)* – L'utilisation du moniteur de débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire et contour de l'onde de pouls VolumeView/EV1000™ (Edwards Lifesciences©, Irvine CA, USA) permettait l'évaluation du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques.<sup>42</sup> L'algorithme de mesure par thermodilution transpulmonaire employé par ce système a montré une très haute corrélation avec les mesures réalisées avec la méthode établie PiCCO™ (Pulsion Medical Systems SE©, Munich, Germany).<sup>58</sup> Un cathéter artériel spécifique 5-french et une voie veineuse centrale étaient mis en place (utilisés également pour l'administration d'amines). L'index cardiaque et les paramètres volumétriques étaient obtenus à partir des courbes de thermodilution après injection au niveau de la voie veineuse centrale de 20 ml de sérum ou glucosé froid ( $<8^{\circ}\text{C}$ ) et calculés selon l'algorithme de Stewart-Hamilton. L'analyse finale était réalisée sur la base de la moyenne de 3 mesures. En raison de l'inadéquation pouvant exister entre thermodilution transpulmonaire et analyse de l'onde de pouls dans l'évaluation du débit cardiaque chez les patients en état d'insuffisance circulatoire aiguë,<sup>59</sup> nous avons utilisé uniquement les données calculées par thermodilution transpulmonaire, et répété la procédure lors de chaque évaluation.



**Figure 4. Plateforme clinique EV1000 et ensemble Volume View (Edwards Lifesciences).**

Cathéter artériel équipé d'une thermistance et voie veineuse centrale utilisée pour les procédures de thermodilution.

## **2.4. Autres variables étudiées**

Pour chaque patient, ont été également collecté les données relatives à : la cardiopathie sous-jacente, les antécédents cardiovasculaires, l'existence de signes d'inflammation systémique (défini selon l'ancienne définition du SIRS par l'existence d'au moins 2 critères parmi les 4 suivants : i) température  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ , ii) tachycardie avec  $\text{FC} > 90/\text{min}$ , iii) polypnée avec  $\text{FR} > 20/\text{min}$  ou  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ , iv) leucocytose  $> 12 \text{ G/L}$  ou  $< 4 \text{ G/L}$  ou  $> 10\%$  de formes immatures), les paramètres biologiques à l'admission, le statut coronaire, le traitement introduit, la durée de séjour en Unité de Soins Intensifs Cardiologiques, la durée de traitement par amines, la survie hospitalière, et la survie à 1 mois.

## **2.5. Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge des patients en choc cardiogénique n'était pas modifiée par rapport à la prise en charge habituellement recommandée et était laissée à l'appréciation du clinicien, sans tenir compte des variables hémodynamiques mesurées au cours de l'étude. Elle reposait sur l'introduction d'un support inotrope par Dobutamine à la posologie de  $5 \mu\text{g/kg/min}$ , puis sur l'introduction d'un support vasopresseur par Noradrénaline en cas d'hypotension persistante sous Dobutamine ( $\text{PAM} < 65 \text{ mmHg}$ ), par titration jusqu'à une PAM cible de  $65 \text{ mmHg}$ .<sup>37</sup> Chez les patients en choc cardiogénique, une coronarographie était réalisée pendant l'hospitalisation à la recherche d'une cause ischémique, et en urgence en cas de signes évocateurs de SCA, dans l'optique d'une revascularisation coronaire la plus rapide possible.<sup>57,60</sup> La prise en charge des groupes contrôles était conforme aux recommandations de prise en charge de ces pathologies.<sup>14,57,60</sup>

## **2.6. Analyse statistique**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.0.3. Tous les tests statistiques ont été réalisés en situation bilatérale. Le seuil de 5% a été retenu pour définir la significativité. Une analyse descriptive de l'ensemble de la population d'étude a tout d'abord été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages, les données quantitatives ont été présentées sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles. Les caractéristiques des quatre groupes considérés ((i) choc cardiogénique sur SCA, (ii) choc cardiogénique sur cardiopathie évoluée, (iii) insuffisance cardiaque aiguë FEVG  $< 40\%$ , et (iv) SCA sans signe de choc) ont ensuite été décrites selon les

mêmes indicateurs, et comparées. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour les variables quantitatives (étant donné les effectifs observés dans chaque groupe). Le test du chi-2 (ou le test de Fisher en fonction des conditions d'application) a été utilisé pour les variables qualitatives.

L'étude de la concordance entre l'évaluation échographique et l'évaluation semi-invasive des RVSi a été réalisée par l'estimation du coefficient de corrélation de Pearson (avec son intervalle de confiance à 95%), ainsi que par l'estimation du biais moyen (avec son intervalle de confiance à 95%).

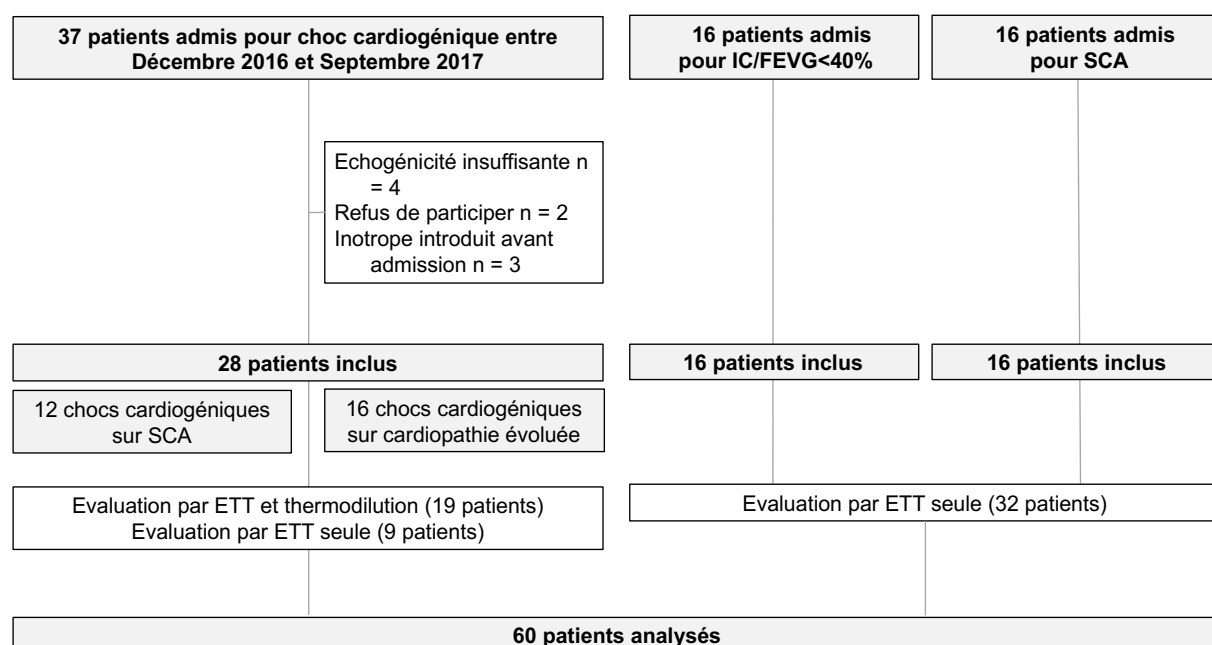
Les paramètres hémodynamiques à l'admission ont ensuite été comparés entre les deux groupes : patients en choc cardiogénique versus patients en insuffisance cardiaque aiguë avec FEVG <40%, en utilisant le test de Mann-Whitney. Ces paramètres hémodynamiques ont également été comparés au moyen du même test statistique chez les patients en choc cardiogénique, en individualisant les patients en choc cardiogénique sur SCA versus en choc cardiogénique sur cardiopathie évoluée d'une part, et les patients avec versus sans SIRS d'autre part.

Enfin, l'évolution des paramètres hémodynamiques a été décrite, en considérant trois mesures : admission, sous Dobutamine, sous Dobutamine + Noradrénaline. L'évolution entre la mesure sous Dobutamine et l'admission d'une part, et l'évolution entre la mesure sous Dobutamine + Noradrénaline d'autre part a été comparée en utilisant un test de Wilcoxon apparié, dans l'ensemble de la population « choc cardiogénique » puis dans les groupes « choc cardiogénique sur SCA », « choc cardiogénique sur cardiopathie évoluée », et « RVSi à l'admission < 2600 dynes-s.m<sup>2</sup>.cm<sup>-5</sup> ».

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Caractéristiques de la population étudiée

Entre Décembre 2016 et Septembre 2017, 90 évaluations échographiques, dont 35 appariées avec une évaluation par thermodilution, ont été réalisées chez 60 patients. Parmi les 28 patients admis pour choc cardiogénique, 12 étaient consécutifs à un SCA et 16 à une cardiopathie chronique évoluée décompensée. Trente-deux évaluations échographiques ont été réalisées chez 16 patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë avec FEVG<40% et 16 patients admis pour SCA sans signes de choc. Le diagramme de flux est détaillé dans la **Figure 5**. Les caractéristiques de la population étudiée sont détaillées dans la **Table 1**.



**Figure 5. Flow Chart.**

**Table 1. Caractéristiques cliniques et paracliniques des 4 groupes.**

	<b>Choc cardiogénique sur syndrome coronarien aigu (n = 12)</b>	<b>Choc cardiogénique sur cardiopathie évoluée (n= 16)</b>	<b>Insuffisance cardiaque aiguë FEVG&lt;40% (n = 16)</b>	<b>Syndrome coronarien aigu (n = 16)</b>	<b>p*</b>
<b>Terrain</b>					
<b>Age</b>	72 (61-81,25)	77,5 (65,75-80)	75 (69-86,5)	73,5 (60-82)	0,627
<b>Sexe masculin</b>	9 (75%)	13 (81,25%)	14 (87,5%)	15 (93,8%)	0,644
<b>IMC</b>	26,3 (24,43-27,65)	25,5 (20,73-28,18)	26,0 (24,43-30,6)	26,55 (24,6-28)	0,628
<b>Score SOFA</b>	6 (5-7)	6 (4-8)	3 (1-6)	2 (1-4)	0,035
<b>Cardiopathie sous-jacente</b>					0,001
Ischémique	12 (100%)	6 (37,5%)	11 (68,75%)	16 (100%)	
Valvulaire	0	5 (31,25%)	3 (18,75%)	0	
CMD	0	3 (18,75%)	2 (12,5%)	0	
Cœur pulmonaire	0	1 (6,25%)	0	0	
Toxique	0	1 (6,25%)	0	0	
<b>Antécédents</b>					
Angioplastie	8 (66,67%)	8 (50%)	11 (68,75%)	10 (62,5%)	0,756
PAC	2 (16,67%)	0	3 (18,75%)	0	0,086
Hypertension	11 (91,67%)	9 (56,25%)	12 (75%)	10 (62,5%)	0,187
Diabète	7 (58,33%)	5 (31,25%)	8 (50%)	8 (50%)	0,507
Dyslipidémie	3 (25%)	1 (6,25%)	5 (31,25%)	8 (50%)	0,051
Tabagisme	7 (58,33%)	6 (37,5%)	4 (25%)	8 (50%)	0,611
<b>Statut inflammatoire et infectieux</b>					
SIRS	8 (66,67%)	7 (43,75%)	6 (37,5%)	4 (25%)	0,168
Infection	2 (16,7%)	3 (18,75%)	3 (18,75%)	2 (12,5%)	0,966
Bactériémie	1 (6,25%)	0	0	0	0,037
<b>Biologie</b>					
Leucocytes (G/L)	12 (7,35-13,88)	7,8 (7-9,25)	8,8 (6,9-11,98)	8,24 (6,95-10,7)	0,557
Troponine (µg/L)	9,5 (1,5-76)	0,09 (0,05-0,23)	0,10 (0,06-1,12)	0,32 (0,10-24,5)	0,017
Bilirubine (µmol/L)	20 (7,75-28,25)	27,5 (17,75-38,5)	15,5 (8,75-21)	8,5 (7-11)	0,001
Cl Cr (ml/min)	48,1 (36,73-67,68)	47 (35,1-61,53)	47,4 (32,88-71,3)	74 (53,38-102,6)	0,091

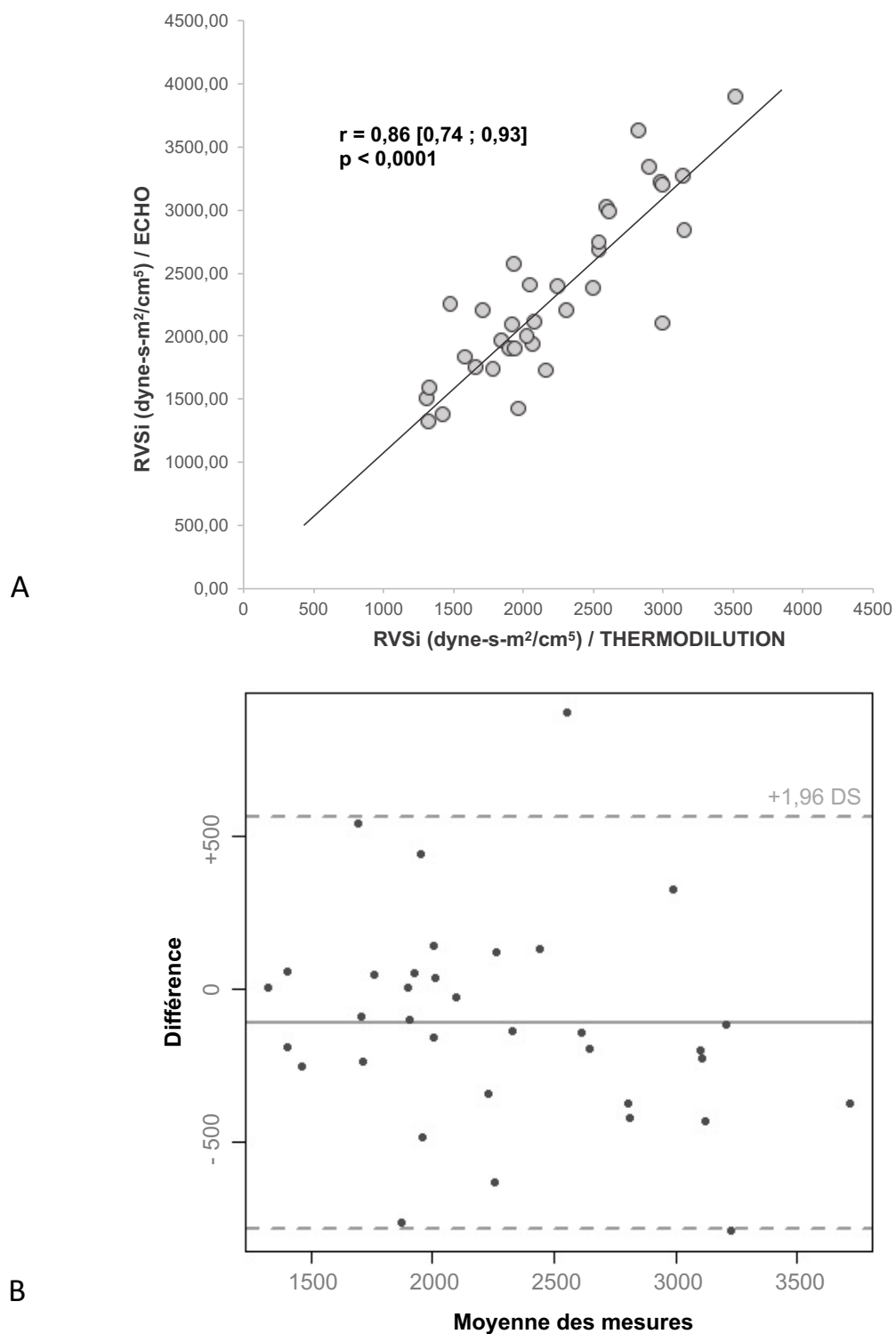
Lactates (mmol/L)	1,95 (1,68-2,4)	2,05 (1,63-2,5)	1,9 (1,4-2,85)	1,2 (NA)	0,006
CRP (mg/L)	44,5 (13,6-107,25)	25,9 (18,5-38,75)	17,95 (6,63-52,5)	4,5 (3-25,5)	0,035
<b>Statut coronaire</b>					
<b>Coronarographie</b>	12 (100%)	16 (100%)	10 (62,5%)	16 (100%)	0,002
<b>Coronaropathie mono/bi/tritronculaire</b>					0,29
0	0	8 (50%)	2 (20%)	0	
1	2 (16,67%)	5 (31,25%)	3 (30%)	7 (46,67%)	
2	5 (41,67%)	1 (6,25%)	3 (30%)	7 (46,67%)	
3	5 (41,67%)	2 (12,5%)	2 (20%)	2 (13,33%)	
<b>Traitement introduit</b>					
Dobutamine	12 (100%)	16 (100%)	0	0	< 0,001
Noradrénaline	4 (33,33%)	6 (37,50%)	0	0	0,001
Diurétiques	9 (75%)	15 (93,75%)	16 (100%)	0	< 0,001
<b>Evolution</b>					
Séjour SIC (jours)	7,5 (4,75-10)	9 (5,75-10)	3 (2-4,25)	2 (1-2,25)	< 0,001
Traitement par amines (jours)	4 (3-5)	6 (3-8)	NA	NA	0,291
Survie hospitalière	9 (75%)	12 (75%)	14 (87,5%)	16 (100%)	0,13
Survie à 1 mois	9 (75%)	9 (56,25%)	14 (87,5%)	16 (100%)	0,011

Valeurs qualitatives exprimées en nombre (pourcentage). Valeurs quantitatives exprimées en médiane (intervalle interquartile). IMC = Index de Masse Corporelle ; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment ; CMD = Cardiomyopathie dilatée ; PAC = Pontage aorto-coronarien ; SIRS = signes d'inflammation systémique tel que défini précédemment ; Cl CR = Clairance de la créatinine ; CRP = Protéine C réactive ; TCG = Tronc commun gauche ; IVA = Interventriculaire Antérieure ; CD = Coronaire droite ; SIC = Soins Intensifs Cardiologiques.

p\* Différence entre les 4 groupes.

### 3.2. Corrélation entre évaluation échographique et par thermodilution

L'analyse des 35 échographies appariées avec une évaluation par thermodilution a permis de mettre en évidence une corrélation significative entre évaluation échographique et par thermodilution des RVS ( $r = 0,86$ , IC95% [0,74 ; 0,93] ;  $p < 0,0001$ ) (**Figure 6**). Les valeurs de RVS mesurées par échographie variaient de 1309 à 3526 dyne-s-m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>. Les valeurs de RVS mesurées par thermodilution variaient de 1320 à 3901 dyne-s-m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>. Le biais moyen était de -111,95 dyne-s-m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup> (IC95% [-230,06 ; 6,16]).



**Figure 6. A. Analyse de corrélation entre évaluation des résistances vasculaires systémiques indexées par échographie et thermodilution pour les 35 échographies appariées.**

**B. Graphique de Bland-Altman.** La ligne continue représente la moyenne des différences et donc le biais moyen. Les lignes pointillées représentent les limites de concordance. La méthode de Bland-Altman évalue la concordance entre deux méthodes par le biais (moyenne des différences entre les couples de mesures), et les limites de concordances qui correspondent à 1,96 l'écart-type de ces différences autour du biais.

RVS<sub>i</sub> = Résistances vasculaires systémiques indexées. ECHO = Echocardiographie transthoracique.

### 3.3. Profil hémodynamique à l'admission

Les paramètres hémodynamiques évalués par échographie dans l'ensemble des groupes à l'admission sont présentés dans la **Table 2**. La distribution du profil hémodynamique est détaillée dans la **Figure 7**. Les patients admis pour choc cardiogénique présentaient des RVSi médianes à l'admission mesurées à  $2306 \text{ dynes-s-m}^2.\text{cm}^{-5}$  ( $2019\text{-}2659 \text{ dynes-s-m}^2.\text{cm}^{-5}$ ), significativement abaissées par rapport aux patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë sans signes de choc, mesurées à  $3106 \text{ dynes-s-m}^2.\text{cm}^{-5}$  ( $2662\text{-}3393 \text{ dynes-s-m}^2.\text{cm}^{-5}$ ),  $p < 0,001$ . L'index cardiaque était également significativement abaissé, avec une médiane mesurée à  $1,92 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  ( $1,66\text{-}2,16 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ ) contre  $2,08 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  ( $1,98\text{-}2,43 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ ),  $p = 0,007$ . De même le CPI médian était de  $0,28 \text{ Watt.m}^{-2}$  ( $0,26\text{-}0,31 \text{ Watt.m}^{-2}$ ) contre  $0,43 \text{ Watt.m}^{-2}$  ( $0,40\text{-}0,54 \text{ Watt.m}^{-2}$ ),  $p < 0,001$ . Les RVSi médianes tendaient à être plus basses à l'admission chez les patients non survivants durant le séjour hospitalier que chez les patients survivants, respectivement  $2147 \text{ dynes-s-m}^2.\text{cm}^{-5}$  contre  $2449 \text{ dynes-s-m}^2.\text{cm}^{-5}$ ,  $p = 0,051$ ).

**Table 2. Variables hémodynamiques à l'admission évaluées par échographie.**

	<b>Choc cardiogénique (n=28)</b>	<b>Insuffisance cardiaque aiguë – FEVG &lt; 40% (n = 16)</b>	<b>Syndrome coronarien aigu (n = 16)</b>	<b>p *</b>
<b>PAM (mmHg)</b>	69 (61,75-75)	92 (88,25-101,25)	94 (90-96)	<0,001
<b>FEVG (%)</b>	30 (25-35)	30 (25-31)	58 (51-60)	0,304
<b>Index Cardiaque (<math>\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}</math>)</b>	1,92 (1,66-2,16)	2,08 (1,98-2,43)	2,94 (2,58-3,30)	0,007
<b>RVSi (<math>\text{dynes-s-m}^2.\text{cm}^{-5}</math>)</b>	2306 (2019-2659)	3106 (2662-3393)	2376 (2076-2620)	<0,001
<b>Cardiac Power Index (<math>\text{Watt.m}^{-2}</math>)</b>	0,28 (0,26-0,31)	0,43 (0,40-0,54)	0,59 (0,53-0,68)	<0,001
<b>POD (mmHg)</b>	10 (8-15)	10 (5-15)	5 (3-5)	0,273

Résultats exprimés en médiane (écart interquartile).

PAM = Pression Artérielle moyenne. FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche. RVSi = Résistances vasculaires systémiques indexées. CPI = Cardiac Power Index. POD = Pression de l'oreillette droite estimée.

\* = comparaison entre choc cardiogénique et insuffisance cardiaque aiguë.

Parmi les patients admis pour choc cardiogénique (**Table 3, Figure 8**), le profil hémodynamique des patients admis pour choc cardiogénique sur SCA différait de celui des patients admis pour choc cardiogénique sur cardiopathie évoluée par des RVSi significativement plus basses (respectivement 2010 contre 2622 dynes-s.cm<sup>-5</sup>.m<sup>-2</sup>, p = 0,002). A l'inverse, il n'existait pas de différence significative entre ces 2 groupes concernant l'index cardiaque (respectivement 2,13 et 1,78 L.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>, p = 0,067), le Cardiac Power Index (respectivement 0,3 et 0,27 Watt.m<sup>-2</sup>, p = 0,351), et la POD estimée (11 et 13 mmHg, p = 0,911). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant le profil hémodynamique en fonction de la présence ou non de signes d'inflammation systémique, mais les RVSi à l'admission tendaient à être plus basses chez les patients présentant des signes d'inflammation systémique que chez ceux n'en présentant pas les critères (respectivement 2187 et 2607 dynes-s.m<sup>2</sup>.cm<sup>-5</sup>, p = 0,170).

**Table 3. Variables hémodynamiques à l'admission évaluées par échographie en fonction de l'étiologie du choc cardiogénique et de la présence de signes d'inflammation systémique.**

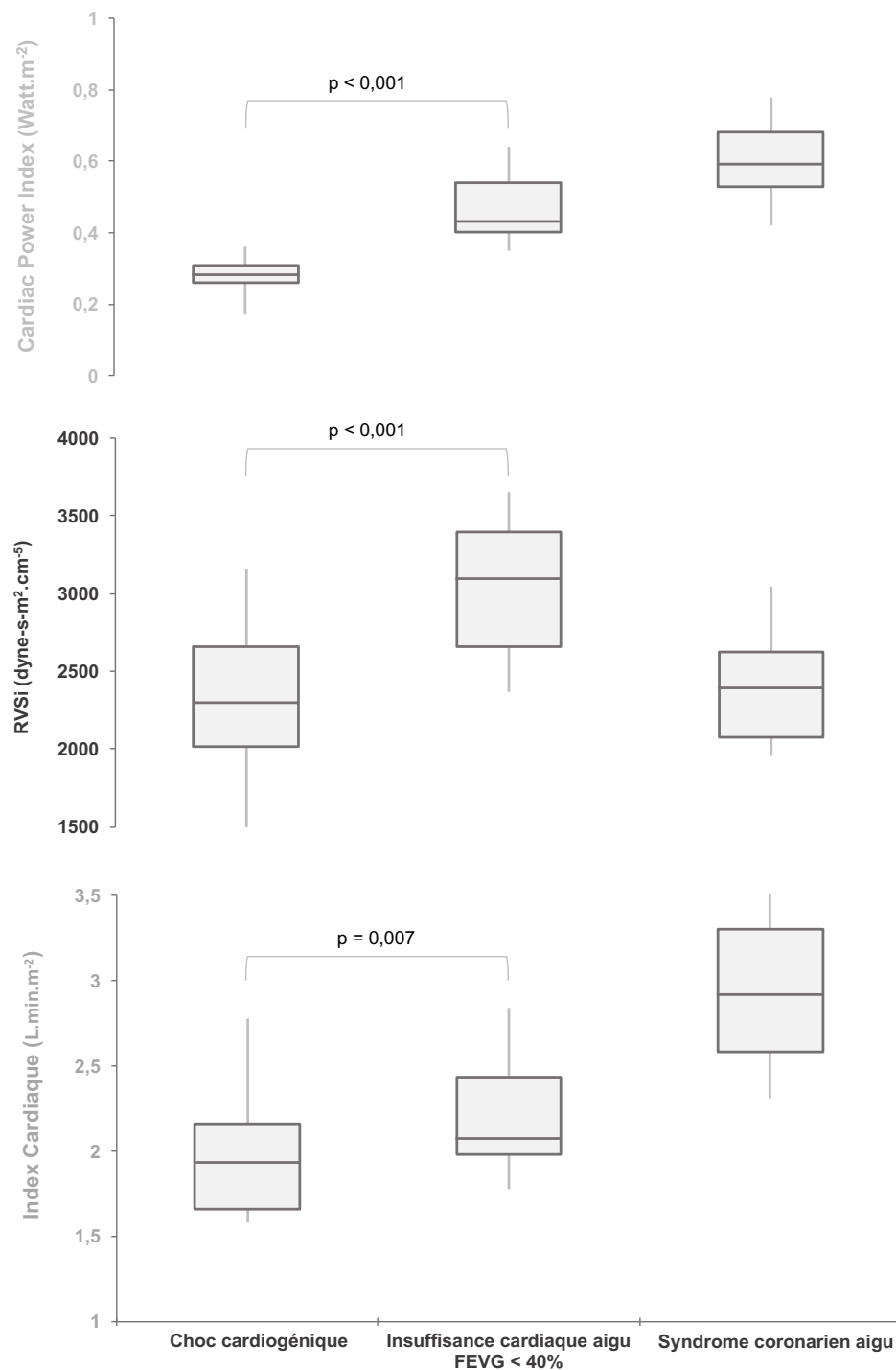
Choc cardiogénique (n = 28)						
	Etiologie		p *	Présence de signes d'inflammation systémique		
	Syndrome coronarien aigu (n=12)	Cardiopathie évoluée (n=16)		Présents (n=15)	Absents (n=13)	p **
<b>Index Cardiaque (L.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>)</b>	2,13 (1,88-2,18)	1,78 (1,65-1,96)	0,067	2,10 (1,72-2,18)	1,78 (1,65-1,93)	0,146
<b>RVSi (dynes-s.m<sup>2</sup>.cm<sup>-5</sup>)</b>	2010 (1894-2276)	2622 (2264-2993)	0,002	2187 (1970-2570)	2607 (2169-2990)	0,170
<b>CPI (Watt.m<sup>-2</sup>)</b>	0,3 (0,25-0,33)	0,27 (0,26-0,3)	0,351	0,30 (0,26-0,32)	0,27 (0,26-0,29)	0,367
<b>POD (mmHg)</b>	11 (8,75-15)	13 (10-15)	0,911	15 (8-15)	10 (8-13)	0,730

Résultats exprimés en médiane (écart interquartile).

RVSi = Résistances vasculaires systémiques indexées. CPI = Cardiac Power Index. POD = Pression de l'oreillette droite estimée.

\* = comparaison entre choc cardiogénique sur SCA vs choc cardiogénique sur cardiopathie évoluée.

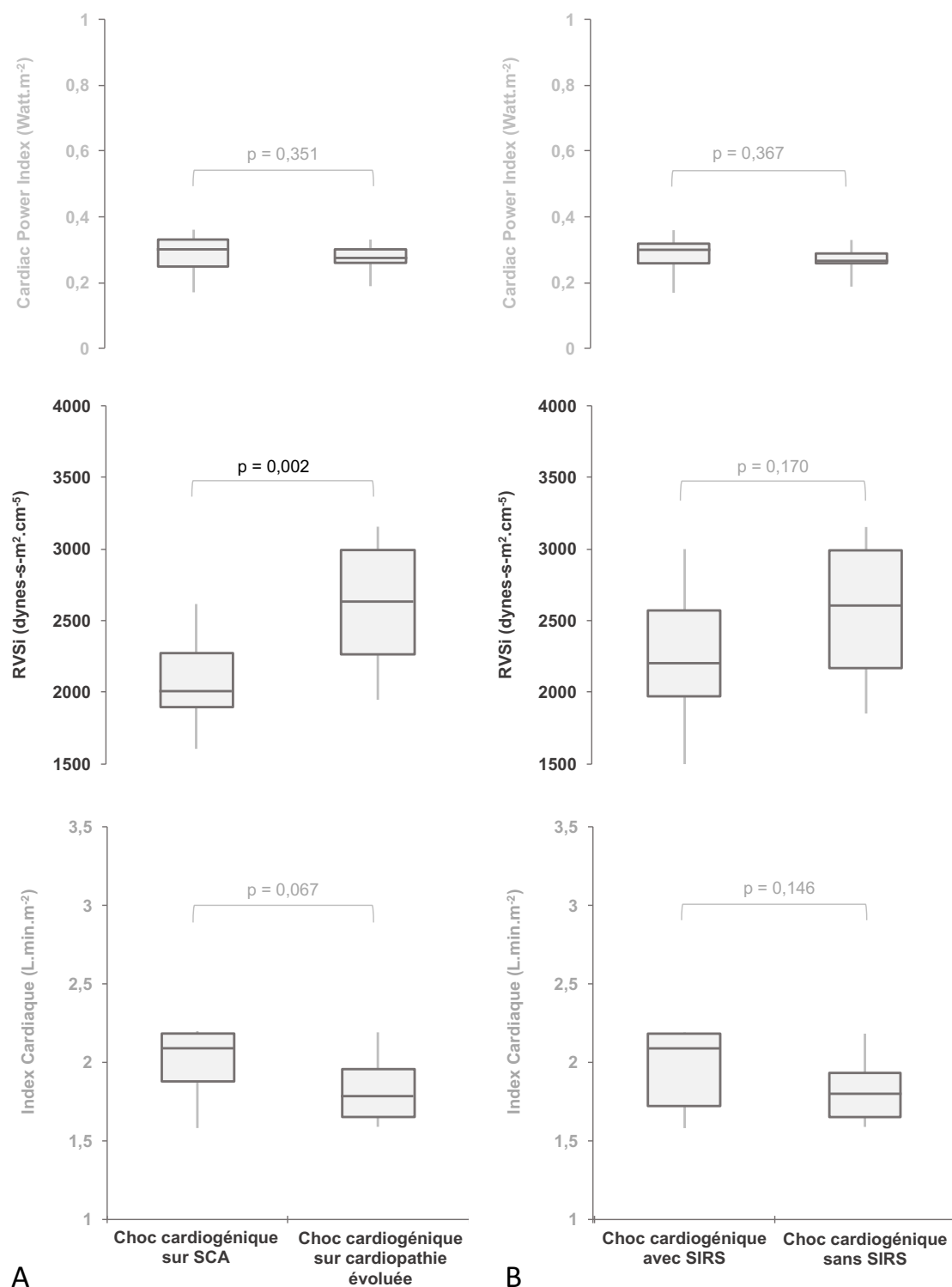
\*\* = comparaison entre choc cardiogénique avec SIRS vs choc cardiogénique sans SIRS



**Figure 7. Profil hémodynamique à l'admission.**

Les boîtes à moustache représentent la médiane, le 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile. Les barres verticales représentent les minimum et maximum.

RVSi = Résistances vasculaires systémiques indexées. SCA = Syndrome coronarien aigu. FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche.



**Figure 8. A. Profil hémodynamique à l'admission en fonction de l'étiologie du choc cardiogénique.**

**B. Profil hémodynamique à l'admission en fonction de la présence de signes d'inflammation systémique défini selon les critères de SIRS.**

Les boîtes à moustache représentent la médiane, le 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile. Les barres verticales représentent le minimum et le maximum. RVSi = Résistances vasculaires systémiques indexées. SCA = Syndrome coronarien aigu. SIRS = Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique.

### 3.4. Profil hémodynamique sous Dobutamine et Noradrénaline

L'évolution des paramètres hémodynamiques en fonction de l'étiologie du choc cardiogénique et en fonction des RVSi mesurées à l'admission est détaillée dans la **Table 4** et la **Figure 9**. Dans la population globale de chocs cardiogéniques, l'introduction de Dobutamine était associée à une amélioration significative de l'index cardiaque ( $0,68 \pm 0,24 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  ;  $p < 0,001$ ) et du CPI ( $+0,09 \pm 0,05 \text{ Watt.m}^{-2}$  ;  $p < 0,001$ ). L'ajout de Noradrénaline était associé à une amélioration supplémentaire significative de l'index cardiaque ( $+0,27 \pm 0,63 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  ;  $p = 0,015$ ) et du CPI ( $+0,11 \pm 0,07 \text{ Watt.m}^{-2}$  ;  $p = 0,022$ ).

**Table 4. Evolution des paramètres hémodynamiques sous Dobutamine et Noradrénaline.**

	Admission	Dobutamine	Dobutamine + Noradrénaline	p*	p**
<b>Chocs cardiogéniques (n = 28)</b>					
<b>IC (<math>\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	1,92 (1,66-2,18)	2,58 (2,49-2,83)	2,71 (2,27-3,21)		
Variation		$+0,68 \pm 0,24$	$+0,27 \pm 0,63$	$< 0,001$	0,015
<b>RVSi (<math>\text{dynes-s.m}^2.\text{cm}^{-5}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	2306 (2019-2659)	1749 (1539-1950)	2082 (1506-2156)		
Variation		$-566,09 \pm 369,75$	$+248,41 \pm 214,47$	$< 0,001$	0,016
<b>CPI (<math>\text{Watt.m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	0,28 (0,26-0,31)	0,38 (0,33-0,41)	0,43 (0,36-0,53)		
Variation		$+0,09 \pm 0,05$	$+0,11 \pm 0,07$	$< 0,001$	0,022

Résultats exprimés en médianes (intervalle interquartile). Variations exprimées en moyenne des différences appariées  $\pm$  écart-type.

IC = Index Cardiaque. RVSi = Résistances vasculaires systémiques indexées. CPI = Cardiac Power Index.

p\* = différence entre valeurs à l'admission et valeurs sous Dobutamine (test de Wilcoxon apparié).

p\*\* = différence entre valeurs sous Dobutamine et valeurs sous Dobutamine et Noradrénaline (test de Wilcoxon apparié).

L'évolution des paramètres hémodynamiques en fonction de l'étiologie du choc cardiogénique et en fonction des RVSi mesurées à l'admission est détaillée dans la **Table 5**. Tous les groupes de patients présentaient une amélioration significative de l'index cardiaque et du CPI sous Dobutamine. Les patients admis pour choc cardiogénique sur SCA présentaient une amélioration du CPI significative sous Dobutamine ( $0,09 \pm 0,07 \text{ Watt.m}^{-2}$  ;  $p = 0,016$ ) et non significative lors de l'ajout de Noradrénaline ( $0,13 \pm 0,09 \text{ Watt.m}^{-2}$  ;  $p = 0,098$ ). De même les chocs cardiogéniques secondaires à une cardiopathie évoluée présentaient une amélioration du CPI significative sous Dobutamine ( $0,8 \pm 0,21 \text{ Watt.m}^{-2}$  ;  $p = 0,001$ ) et non significative lors de

l'ajout de Noradrénaline ( $0,13 \pm 0,09 \text{ Watt.m}^{-2}$  ;  $p = 0,250$ ). L'ajout de Noradrénaline au support inotrope chez les patients présentant des RVSi à l'admission  $< 2600 \text{ dynes-s.m}^2.\text{cm}^{-5}$  était associée avec une amélioration significative de l'index cardiaque ( $0,27 \pm 0,19 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  ;  $p = 0,031$ ) et du CPI ( $0,13 \pm 0,07 \text{ Watt.m}^{-2}$  ;  $p = 0,035$ ).

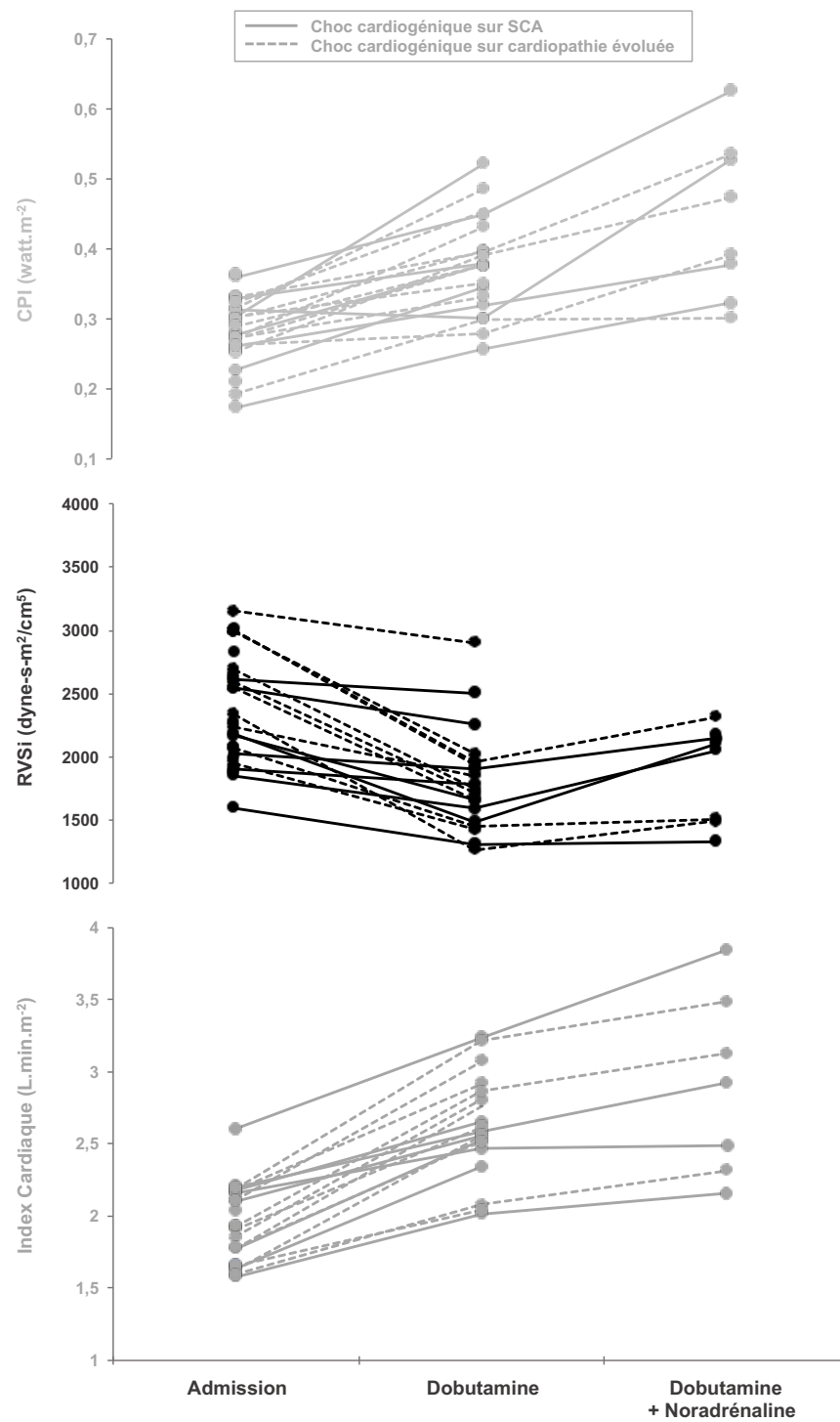
**Table 4. Evolution des paramètres hémodynamiques sous Dobutamine et Noradrénaline en fonction de l'étiologie du choc cardiogénique et des RVSi mesurées à l'admission.**

	Admission	Dobutamine	Dobutamine + Noradrénaline	p*	p**
<b>Choc cardiogénique secondaire à un syndrome coronarien aigu (n = 12)</b>					
<b>IC (<math>\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	2,13 (1,88-2,18)	2,54 (2,43-2,60)	2,71 (2,41-3,15)		
Variation		+0,5 $\pm$ 0,15	+0,28 $\pm$ 0,25	0,008	0,125
<b>RVSi (<math>\text{dynes-s.m}^2.\text{cm}^{-5}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	2010 (1894-2276)	1721 (1564-1992)	2081 (1874-2119)		
Variation		-266,37 $\pm$ 232,56	+338,76 $\pm$ 261,10	0,008	0,125
<b>CPI (<math>\text{Watt.m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	0,3 (0,25-0,33)	0,36 (0,32-0,40)	0,45 (0,36-0,55)		
Variation		+0,09 $\pm$ 0,07	+0,13 $\pm$ 0,09	0,016	0,098
<b>Choc cardiogénique secondaire à une cardiopathie évoluée décompensée (n=16)</b>					
<b>IC (<math>\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	1,78 (1,65-1,96)	2,76 (2,54-2,89)	2,72 (2,23-3,21)		
Variation		+0,8 $\pm$ 0,21	+0,25 $\pm$ 0,02	0,001	0,250
<b>RVSi (<math>\text{dynes-s.m}^2.\text{cm}^{-5}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	2622 (2264-2993)	1749 (1559-1950)	1841 (1506-2209)		
Variation		-784,07 $\pm$ 289,99	+211,93 $\pm$ 148,12	0,001	0,250
<b>CPI (<math>\text{Watt.m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	0,27 (0,26-0,3)	0,39 (0,36-0,41)	0,43 (0,37-0,49)		
Variation		+0,10 $\pm$ 0,05	+0,11 $\pm$ 0,03	0,001	0,250
<b>RVSi à l'admission <math>&lt; 2600 \text{ dynes-s.m}^2.\text{cm}^{-5}</math> (n=18)</b>					
<b>IC (<math>\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	2,10 (1,91-2,18)	2,63 (2,55-2,92)	2,71 (2,32-3,30)		
Variation		+0,66 $\pm$ 0,25	+0,27 $\pm$ 0,19	< 0,001	0,031
<b>RVSi (<math>\text{dynes-s.m}^2.\text{cm}^{-5}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	2076 (1928-2264)	1625 (1452-1785)	1783 (1502-2129)		
Variation		-491,37 $\pm$ 330,18	+272,86 $\pm$ 232,54	< 0,001	0,031
<b>CPI (<math>\text{Watt.m}^{-2}</math>)</b>					
Médiane (IQR)	0,28 (0,26-0,32)	0,38 (0,35-0,40)	0,43 (0,35-0,53)		
Variation		+0,09 $\pm$ 0,05	+0,13 $\pm$ 0,07	0,002	0,035

Résultats exprimés en médianes (intervalle interquartile). Variations exprimées en moyenne des différences appariées  $\pm$  écart-type. IC = Index Cardiaque. RVSi = Résistances vasculaires systémiques indexées. CPI = Cardiac Power Index.

p\* = différence entre valeurs à l'admission et valeurs sous Dobutamine.

p\*\* = différence entre valeurs sous Dobutamine et valeurs sous Dobutamine et Noradrénaline.



**Figure 9. Evolution des paramètres hémodynamiques sous Dobutamine et sous Noradrénaline.**

SCA = Syndrome Coronarien Aigu. RVS = Résistances Vasculaires Systémiques Indexées. CPI = Cardiac Power Index.

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Corrélation entre évaluation échographique et par thermodilution

Nous avons mis en évidence une corrélation significative entre évaluation échographique et par thermodilution des RVS<sub>i</sub>, avec un biais moyen faible d'un point de vue clinique. Cette évaluation échographique permettait de différencier d'une part, les patients présentant des RVS<sub>i</sub> élevées, et d'autre part, les patients présentant des RVS normales ou basses à l'admission. Dans la littérature, l'évaluation échographique des RVS a encore été très peu étudiée dans le contexte du choc cardiogénique. Sur le plan de l'évaluation du débit cardiaque, l'échographie doppler a déjà montré une corrélation significative avec le moniteur du débit cardiaque MostCare durant l'évaluation de différentes situations d'instabilités hémodynamiques, avec un biais moyen de  $-0.03 \text{ L.min}^{-1}$ .<sup>36</sup> A l'inverse, chez 36 sujets présentant une FEVG conservée, une autre étude a mis en évidence une corrélation insuffisante entre évaluation de l'index cardiaque par échographie et par cathétérisme cardiaque droit.<sup>61</sup> Concernant l'évaluation des RVS<sub>i</sub>, Abbas et al. ont démontré que l'évaluation échographique était corrélée avec le cathétérisme cardiaque droit, mais en utilisant une méthode différente basée sur le rapport de la vélocité du pic de régurgitation mitrale et de l'ITV de la CCVG.<sup>10</sup> L'index de résistance mesuré au niveau des extrémités du membre supérieur par Doppler pourrait aussi être performant dans l'évaluation des perturbations vasculaires périphériques.<sup>62</sup>

L'avantage de la mesure échographique employée dans notre étude par rapport à la thermodilution transpulmonaire réside dans : i) l'accès à ces données hémodynamiques immédiatement dès l'admission du patient ; ii) la possibilité de surseoir à l'implantation d'un cathéter artériel en position fémorale ; iii) la possibilité de s'affranchir du temps de mise en place, du coût, et de la disponibilité limitée en Unité de Soins Intensifs d'une stratégie employant un moniteur du débit cardiaque. Enfin, la technique échographique permet de pallier au risque de surestimation du débit cardiaque par thermodilution observée avec les débits cardiaques très abaissés.<sup>63</sup> Ce calcul échographique des RVS peut ainsi être effectuée au cours de l'échographie réalisée de manière systématique à l'admission d'un patient en choc cardiogénique. Les principales limites de l'évaluation échographique du débit cardiaque et des RVS sont principalement inhérentes au risque d'erreur de mesure de l'ITV et du diamètre de la CCVG, dont le résultat est élevé au carré. La mesure de l'ITV nécessite un alignement précis avec la CCVG afin de permettre un échantillonnage correct.<sup>38</sup> Cette méthode ne peut être appliquée lorsque les repères nécessaires à la mesure du diamètre de l'anneau ne peuvent être définis de manière satisfaisante, ou s'il existe des signes d'obstruction de la CCVG, car les

vitesses enregistrées ne correspondront pas à la surface de l'anneau aortique.<sup>39</sup> Dans notre étude, 4 des 37 patients admis pour choc cardiogénique ne présentait pas une échogénicité suffisante pour évaluer échographiquement de manière fiable ces paramètres hémodynamiques.

#### **4.2. Rôle des résistances vasculaires systémiques dans le choc cardiogénique**

En accord avec les études hémodynamiques précédemment citées,<sup>7,64</sup> nous avons mis en évidence des valeurs de RVS<sub>i</sub> basses ou normales chez les patients admis pour choc cardiogénique, et donc inadéquates par rapport à l'abaissement du débit cardiaque. Bien qu'il n'existe pas de valeur seuil dans l'évaluation des RVS<sub>i</sub>, le système EV1000/VolumeView utilisé dans notre étude proposait des limites de valeurs « normales » de RVS<sub>i</sub> de l'ordre de 1790 à 2390 dynes-s.m<sup>-2</sup>.cm<sup>-5</sup>. Nos résultats sont en concordance avec les résultats observés dans le registre de l'étude SHOCK, qui a évalué le bénéfice de la revascularisation immédiate par rapport à la stabilisation médicale initiale chez des patients en choc cardiogénique post-infarctus. Dans cette étude, les patients en choc cardiogénique présentaient des index cardiaques et FEVG comparables aux patients présentant des signes d'hypoperfusion sans choc, mais présentaient un abaissement des RVS et un pronostic plus défavorable que ces derniers. Les RVS<sub>i</sub> étaient significativement plus basses chez les patients présentant un SIRS malgré l'utilisation fréquente d'un traitement vasopresseur.<sup>7</sup> Les RVS médianes non indexées étaient dans les limites de la normale, de l'ordre de 1402 dynes-s.cm<sup>-5</sup>, et de 1174 dynes-s.cm<sup>-5</sup> chez les patients présentant un SIRS, en concordance avec nos résultats. Cependant cette étude ne concernait qu'une population homogène de chocs cardiogéniques secondaires à un SCA. Dans une étude ayant inclus 17 patients en choc cardiogénique d'étiologies diverses, Cotter et al.<sup>8</sup> ont mis en évidence des RVS médianes plus élevées que dans notre étude, de l'ordre de 4400 dynes-s.m<sup>-2</sup>.cm<sup>-5</sup>, mais avec une très importante variabilité dans leur distribution, faisant suggérer l'existence d'une hétérogénéité de profils hémodynamiques en fonction de l'étiologie du choc cardiogénique.

L'apport de notre étude a été de mettre en évidence l'existence de 2 phénotypes de chocs cardiogéniques. Les chocs cardiogéniques post-infarctus semblaient présenter au premier plan une défaillance vasculaire, comme en témoigne l'absence de vasoconstriction compensatrice que nous avons pu observer. Au contraire les chocs cardiogéniques survenant dans le contexte d'une cardiopathie évoluée décompensée semblaient présenter principalement un déficit de l'inotropisme, avec une participation vasculaire moindre. L'étude des RVS a donc montré un rôle important dans cette caractérisation hémodynamique car les autres indices étudiés, à savoir

l'index cardiaque et le Cardia Power Index, étaient comparables dans l'ensemble de la population de patients admis pour choc cardiogénique. De plus, la différence observée entre ces 2 groupes dans la distribution des RVS<sub>i</sub> n'était pas due à une différence dans l'estimation de la pression de l'oreillette droite, comparable dans ces 2 groupes.

Les mécanismes d'inflammation systémique peuvent expliquer l'abaissement des RVS observé de façon prédominante dans le groupe des chocs cardiogéniques post-infarctus dans notre étude. Cependant, notre étude n'a permis de mettre en évidence qu'une tendance non significative en faveur de RVS<sub>i</sub> plus basses chez les patients présentant des signes d'inflammation systémique, probablement par manque de puissance. Les critères diagnostiques témoignant d'un SIRS étaient fréquents dans notre étude, chez deux tiers des patients en choc cardiogénique post-infarctus. Bien que les critères de SIRS ne soient récemment plus utilisés dans le contexte du sepsis, ces critères témoignent tout de même de l'activation des phénomènes d'inflammation, notamment via la production de cytokines pro-inflammatoires. Les mécanismes par lesquels le SIRS exerce des effets délétères dans le choc cardiogénique ont été détaillés plus haut. Notamment, la survenue d'un infarctus myocardique est associée avec la libération massive de cytokines pro-inflammatoires, principalement interleukine-6 et TNF $\alpha$ .<sup>29</sup> Un impact pronostique défavorable sur la survie de cette activation des mécanismes d'inflammation systémique et d'altérations de la microcirculation a déjà été mis en évidence dans le choc cardiogénique,<sup>65</sup> et une association a récemment été observée entre mortalité hospitalière et taux sanguins d'interleukine-6 et de procalcitonine.<sup>66</sup>

Enfin, les RVS<sub>i</sub> tendaient à être plus basses dans notre étude chez les patients non survivants durant leur séjour hospitalier. Cette surmortalité est en concordance avec les données du registre SHOCK, selon lesquelles la mortalité hospitalière était significativement augmentée chez les patients présentant des RVS effondrées à l'admission.<sup>7</sup>

#### **4.3. Rôle de l'index cardiaque et du Cardiac Power Index**

Nous avons mis en évidence des valeurs de CPI significativement abaissées chez les patients en choc cardiogénique quelle qu'en soit l'étiologie, sans chevauchement par rapport aux valeurs mesurées chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë sans signes de choc, faisant suggérer une valeur diagnostique de ce paramètre. Le CPI moyen dans notre étude était de 0,28, en concordance avec les valeurs observées (0,33) dans une sous-étude de la cohorte SHOCK.<sup>41</sup> Bien que des variables hémodynamiques invasives tels que l'index cardiaque et la pression capillaire pulmonaire, aient été utilisées pendant les dernières années chez les patients

en choc cardiogénique, ces indices manquent de valeur diagnostique (en raison du chevauchement existant entre différentes situations d'instabilité hémodynamique), de valeur pronostique, et ne peuvent constituer des cibles thérapeutiques précises.<sup>8,41</sup> L'index cardiaque ne constitue pas un indice de contractilité, mais une mesure de débit, et est donc affectée par la rigidité et les résistances vasculaires, par le volume intravasculaire et les pressions de remplissage.<sup>41</sup> Au contraire, l'évaluation du CPI permet l'évaluation du système cardiovasculaire dans son ensemble, par le produit du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne. Cotter et al.<sup>8</sup> ont montré que l'évaluation du CPI et des RVSi permettait une caractérisation plus précise de différentes situations d'instabilité hémodynamique, dont le choc cardiogénique. Cette valeur discriminante s'est confirmée dans notre étude, où il n'existait pas de chevauchement de valeurs du CPI entre choc cardiogénique et insuffisance cardiaque aiguë, contrairement à l'index cardiaque. Le CPI constitue un facteur pronostique fort de mortalité hospitalière en analyse multivariée dans les pathologies cardiaques aiguës.<sup>67</sup> L'analyse des données hémodynamiques de 541 chocs cardiogéniques du registre SHOCK, a montré que le CPI était le facteur pronostique le plus fortement corrélée avec la mortalité hospitalière, contrairement à l'index cardiaque.<sup>41</sup> Le CPI a également montré une valeur pronostique forte à court et à long terme dans l'insuffisance cardiaque stable (supérieure à celle de la FEVG)<sup>68-70</sup> et en cas d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée.<sup>20</sup>

#### **4.4. Réponse hémodynamique au support inotrope et vasopresseur**

Nous avons mis en évidence une amélioration significative de l'index cardiaque et du CPI sous Dobutamine et une amélioration significative supplémentaire de ces paramètres lors de l'association à la Noradrénaline dans l'ensemble de la population de chocs cardiogéniques de notre étude.

Ce bénéfice hémodynamique de l'ajout d'un traitement vasopresseur est en cohérence avec la littérature disponible, qui fait apparaître la Noradrénaline en tant que traitement vasopresseur de première intention dans le choc cardiogénique.<sup>14,37</sup> Dans les modèles animaux de choc cardiogénique post-infarctus, l'ajout de Noradrénaline à la Dobutamine permettait une amélioration accrue du débit cardiaque et la saturation veineuse en oxygène.<sup>71</sup> Le transfert d'énergie du ventricule au système artériel était restauré en partie par la Dobutamine et normalisé par l'ajout de Noradrénaline,<sup>71</sup> confirmant l'efficacité hémodynamique de cette association thérapeutique dans le choc cardiogénique. Un autre modèle porcin a également démontré que l'administration de Noradrénaline même seule améliorait les paramètres

hémodynamiques, la fonction systolique, et l'oxygénation tissulaire.<sup>72</sup> Comme nous l'avons constaté, l'ajout de Noradrénaline améliorait non seulement l'index cardiaque, mais également le CPI. Chez 25 patients admis pour choc cardiogénique secondaire à un infarctus myocardique, Perez et al.<sup>12</sup> ont montré que la titration de la Noradrénaline jusqu'à obtenir une PAM de 85 mmHg entraînait une amélioration significative de l'index cardiaque, du CPI, de la saturation veineuse en oxygène, et de la pression de perfusion coronaire, ainsi qu'une diminution de l'acidose lactique, sans modification de la fréquence cardiaque. L'amélioration du CPI était de 37%, en cohérence avec l'amélioration de 29% observée dans notre étude, en ciblant un objectif de PAM à 65 mmHg.

Alors que l'utilisation de la Dobutamine apparaît consensuelle, l'administration de Noradrénaline dans le choc cardiogénique fait cependant encore l'objet d'un faible niveau de preuves de recommandations, en raison du peu de données disponibles relatives à son bénéfice sur la survie.<sup>14,37</sup> Dans le sous-groupe des patients «choc cardiogénique» de l'étude SOAP II,<sup>11</sup> qui a comparé la dopamine et la noradrénaline dans une population hétérogène de patients présentant un état de choc, l'utilisation de la noradrénaline en première intention était associée à une amélioration significative de la survie en comparaison à la dopamine. Enfin, l'association Dobutamine-Noradrénaline a récemment montré une supériorité par rapport à l'Adrénaline : alors que l'efficacité des 2 thérapeutiques était comparable en terme de pression artérielle et de perfusion rénale, l'utilisation du couple Dobutamine-Noradrénaline était à l'origine d'une meilleure perfusion viscérale, d'une réduction du risque d'arythmies, d'une réduction de la fréquence cardiaque et donc d'une diminution de la consommation myocardique en oxygène.<sup>13</sup>

#### **4.5. Intérêt de l'adaptation du traitement à l'évaluation hémodynamique initiale**

Dans notre étude, la réponse hémodynamique favorable à l'introduction de Noradrénaline a été mise en évidence plus particulièrement chez les patients présentant des RVSi à l'admission  $< 2600 \text{ dynes.s.cm}^2.\text{cm}^{-5}$ . Chez les patients présentant des RVSi  $> 2600 \text{ dynes.s.cm}^2.\text{cm}^{-5}$ , seul un patient a nécessité l'introduction de Noradrénaline car l'objectif de PAM de 65 mmHg avait été atteint sous Dobutamine seule chez les autres. Contrairement au choc septique, dans lequel une thérapeutique guidée par des objectifs hémodynamiques a montré une amélioration de la survie,<sup>73</sup> l'intérêt de l'adaptation du traitement catécholaminergique à l'évaluation hémodynamique initiale a encore été peu étudié dans le choc cardiogénique. Chez 43 patients admis pour choc réfractaire en Unité de Soins Intensifs, Mimoz et al.<sup>74</sup> ont mis en évidence que l'évaluation hémodynamique, qui était réalisée dans cette étude par cathétérisme cardiaque

droit, entraînait un changement de thérapeutique chez 63% des patients. Les patients présentaient un pronostic plus favorable avec une diminution significative de la mortalité quand l'évaluation hémodynamique débouchait sur une adaptation thérapeutique.

Nous avons étudié les variations de l'index cardiaque, mais également du CPI, qui est un meilleur reflet de l'état hémodynamique<sup>8,41</sup> et dont le suivi pourrait constituer une cible thérapeutique. Torgersen et al. ont ainsi montré chez 119 patients en choc cardiogénique une association entre les variations du CPI pendant les 24 premières heures et la mortalité à 28 jours, la chute du CPI étant interprétée comme un signe de non réponse aux thérapeutiques engagées.<sup>64</sup> De même, Cotter et al. ont montré que l'amélioration du CPI pendant les 24 premières heures de prise en charge d'un patient en insuffisance cardiaque aiguë était associée avec une diminution du risque de récurrence, et ont suggéré d'en faire un objectif thérapeutique.<sup>20</sup>

#### **4.6. Limites de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique, ayant inclus un petit nombre de patients, à l'origine d'un manque de puissance dans certaines analyses. Le caractère prospectif a permis de limiter la survenue de biais et de défaut de suivi. Le principal biais de notre étude réside probablement dans la technique de mesure échographique. Les limites de cette technique sont principalement inhérentes à la difficulté de la mesure de la CCVG et de l'ITV, que nous avons détaillé plus haut. La forte corrélation dans notre étude entre évaluation échographique et par thermodilution transpulmonaire démontre que ces limites peuvent cependant être dépassées. Il existe également une approximation relative à l'évaluation semi-quantitative de la POD par échographie, alors que la PVC est mesurée de manière directe par voie veineuse centrale en utilisant un moniteur du débit cardiaque. La technique d'évaluation de la POD utilisée dans notre étude, supportée par les recommandations européennes, et basée sur le diamètre et le caractère compliant de la veine cave inférieure, permettait de disposer d'une évaluation entièrement échographique des RVS. Cette méthode était valide car il s'agissait de patients en ventilation spontanée, mais ne peut être étendue à des patients de réanimation en ventilation contrôlée.

Le caractère observateur-dépendant intrinsèque à une technique échographique doit être également pris en compte. Sa reproductibilité de même que la variabilité inter-observateur nécessitent d'être évaluées dans ce contexte par de futures études. Bien que la technique de mesure que nous avons employée soit simple, elle fait l'objet d'une courbe d'apprentissage et est dépendante du matériel d'échographie disponible, de l'expérience de l'opérateur, des conditions de réalisation de l'échographie et notamment de l'échogénicité du sujet. C'est dans

ces conditions limitantes particulières que l'utilisation d'un moniteur du débit cardiaque pourrait compléter ou se substituer à la mesure échographique des paramètres hémodynamiques.

Malgré le caractère complexe de la réalisation d'essais thérapeutiques dans le cadre de cette pathologie qu'est le choc cardiogénique compte tenu de l'urgence thérapeutique, du manque de consensus dans sa définition, et de l'hétérogénéité des présentations cliniques, des études d'intervention seraient nécessaires pour évaluer le bénéfice en terme de survie d'un protocole de prise en charge basé sur une évaluation systématique des RVS.

## 5. CONCLUSION

Dans cette étude prospective monocentrique, nous avons montré que l'échocardiographie transthoracique permettait une évaluation fiable, simple, et non invasive des RVS chez les patients admis pour choc cardiogénique en Unité de Soins Intensifs, avec une corrélation significative par rapport à l'évaluation par thermodilution transpulmonaire.

Cette mesure échographique des RVS a permis d'individualiser différents profils hémodynamiques de choc cardiogénique. Les chocs cardiogéniques secondaires à un SCA étaient caractérisés par une participation vasculaire plus importante que les chocs cardiogéniques survenant dans le contexte d'une cardiopathie évoluée décompensée, se traduisant par des RVS significativement plus basses malgré des index cardiaques et CPI comparables.

Enfin, l'association d'un traitement vasopresseur par Noradrénaline au support inotrope permettaient une amélioration hémodynamique significative dans l'ensemble de la population de patients admis pour choc cardiogénique, et plus particulièrement chez les patients présentant des RVS évaluées  $< 2600 \text{ dynes-s.m}^2.\text{cm}^{-5}$  à l'admission.

En pratique clinique, la mise en évidence par échographie de RVS basses ou normales à l'admission d'un patient en choc cardiogénique devrait encourager l'introduction précoce d'un traitement vasopresseur.

## 6. REFERENCES

1. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119:1211–1219.
2. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C, Boissier F, Chatellier G, Guidet B, Danchin N, Aissaoui N, Collège des Utilisateurs de Bases de données en Réanimation (CUB-Réa Group [Intensive Care Database User Group]). Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:192–200.
3. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou J-P, Danchin N. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J*. 2012;33:2535–2543.
4. Fang J, Mensah GA, Alderman MH, Croft JB. Trends in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, 1979-2003, United States. *Am Heart J*. 2006;152:1035–1041.
5. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer J-C, Erne P, Urban P, AMIS Plus Registry Investigators. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med*. 2008;149:618–626.
6. Ueki Y, Mohri M, Matoba T, Tsujita Y, Yamasaki M, Tachibana E, Yonemoto N, Nagao K. Characteristics and Predictors of Mortality in Patients With Cardiovascular Shock in Japan - Results From the Japanese Circulation Society Cardiovascular Shock Registry. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2016;80:852–859.
7. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, Hochman JS, SHOCK Investigators. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med*. 2005;165:1643–1650.
8. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A, Krakover R, Vered Z. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:443–451.
9. Lee E-P, Hsia S-H, Lin J-J, Chan O-W, Lee J, Lin C-Y, Wu H-P. Hemodynamic Analysis of Pediatric Septic Shock and Cardiogenic Shock Using Transpulmonary

Thermodilution. *BioMed Res Int*. 2017;2017:3613475.

10. Abbas AE, Fortuin FD, Patel B, Moreno CA, Schiller NB, Lester SJ. Noninvasive measurement of systemic vascular resistance using Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:834–838.

11. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J-L. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–789.

12. Perez P, Kimmoun A, Blime V, Levy B. Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation. *Shock Augusta Ga*. 2014;41:269–274.

13. Levy B, Perez P, Perny J, Thivilier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med*. 2011;39:450–455.

14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.

15. Fox K a. A, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D, GRACE investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart Br Card Soc*. 2007;93:177–182.

16. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS, NRMI Investigators. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA*. 2005;294:448–454.

17. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, Califf RM, Battler A, Box JW, Simoons ML, Deckers J, Topol EJ, Holmes DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:685–692.

18. Hasdai D, Califf RM, Thompson TD, Hochman JS, Ohman EM, Pfisterer M, Bates ER,

Vahanian A, Armstrong PW, Criger DA, Topol EJ, Holmes DR. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:136–143.

19. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, Jain D, Gotsis W, Ahmed A, Frishman WH, Fonarow GC. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000590.

20. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, Salah A, Blatt A, Krakover R, Vered Z, Kaluski E. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:227–234.

21. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–634.

22. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003;107:2998–3002.

23. Ramanathan K, Harkness SM, Nayar AC, Cosmi JE, Sleeper LS, White HD, Davidoff R, Hochman JS. Cardiogenic shock in patients with preserved left ventricular systolic function: Characteristics and insight into mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:A241–A241.

24. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2001;357:1385–1390.

25. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ, DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481–2488.

26. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.

27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects

of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet Lond Engl*. 2003;362:759–766.

28. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Krum H, Mukherjee R, Vincent J, EPHESUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:425–431.

29. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, Schömig A. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:748–755.

30. El-Menyar AA. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. *J Card Fail*. 2008;14:61–74.

31. El-Menyar AA, Davidson BL. Clinical implications of cytokines in the critical-care unit. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:835–845.

32. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:686–697.

33. Zhang C, Xu X, Potter BJ, Wang W, Kuo L, Michael L, Bagby GJ, Chilian WM. TNF- $\alpha$  contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:475–480.

34. Kaul S, Stratienko AA, Pollock SG, Marieb MA, Keller MW, Sabia PJ. Value of two-dimensional echocardiography for determining the basis of hemodynamic compromise in critically ill patients: a prospective study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1994;7:598–606.

35. Gottlieb S, Moss AJ, McDermott M, Eberly S. Interrelation of left ventricular ejection fraction, pulmonary congestion and outcome in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992;69:977–984.

36. Scolletta S, Franchi F, Romagnoli S, Carlà R, Donati A, Fabbri LP, Forfori F, Alonso-Iñigo JM, Laviola S, Mangani V, Maj G, Martinelli G, Mirabella L, Morelli A, Persona P, Payen D, Pulse wave analysis Cardiac Output validation (PulseCOval) Group. Comparison Between Doppler-Echocardiography and Uncalibrated Pulse Contour Method for Cardiac Output Measurement: A Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*. 2016;44:1370–1379.

37. Levy B, Bastien O, Karim B, Benjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, Mebazaa A, Megarbane B, Plaisance P, Ouattara A, Spaulding C, Splaulding C, Teboul J-L, Vanhuyse F, Boulain T, Kuteifan K. Experts' recommendations for the management of adult patients with

cardiogenic shock. *Ann Intensive Care*. 2015;5:52.

38. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, Desjardins G, Glas KE, Olson JJ, Troughton RW. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:40–56.

39. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167–184.

40. Galiè N, Humbert M, Vachieri J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2016;69:177.

41. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G, SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:340–348.

42. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999;25:843–846.

43. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000;26:180–187.

44. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul J-L. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003;124:1900–1908.

45. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:191–195.

46. Michard F, Zarka V, Perel A. Thermodilution transpulmonaire : vers une approche intégrée du cœur et des poumons. *Réanimation*. 2003;12:117–126.

47. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B. Reproducibility of double

indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest*. 1998;113:1070–1077.

48. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med*. 1999;27:2407–2412.

49. McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, Anderson D. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1996;85:336–338.

50. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med*. 1997;23:987–991.

51. Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K, Meier-Hellmann A. Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14:119–124.

52. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287–1296.

53. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, Thiele H, Buerke M, Haerting J, Werdan K, Prondzinsky R. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD009669.

54. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015;36:1223–1230.

55. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira J-P, Dequin P-F, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier J-M, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard J-D, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul J-L, Radermacher P, SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583–1593.

56. Bollaert PE. Bases pharmacologiques de l'utilisation des catécholamines. *Réanimation Urgences*. 1996;5:473–480.

57. Members AF, Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F,

- Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;ehv320.
58. Kiefer N, Hofer CK, Marx G, Geisen M, Giraud R, Siegenthaler N, Hoeft A, Bendjelid K, Rex S. Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16:R98.
59. Muller L, Candela D, Nyonzima L, Mattatia L, Suehs C, Fabbro-Peray P, Louart G, de La Coussaye JE, Jaber S, Leone M, Lefrant J-Y, AzuR  a group. Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:664–669.
60. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Bl  mstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–2619.
61. Maeder MT, Karapanagiotidis S, Dewar EM, Gamboni SE, Htun N, Kaye DM. Accuracy of Doppler Echocardiography to Estimate Key Hemodynamic Variables in Subjects With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2011;17:405–412.
62. Ban K, Kochi K, Imai K, Okada K, Orihashi K, Sueda T. Novel Doppler technique to assess systemic vascular resistance: the snuffbox technique. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2005;69:688–694.
63. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Cohen AJ, Miller H, Goor D, Vered Z. Accurate, noninvasive continuous monitoring of cardiac output by whole-body electrical bioimpedance. *Chest*. 2004;125:1431–1440.
64. Torgersen C, Schmittinger CA, Wagner S, Ulmer H, Takala J, Jakob SM, D  nser MW. Hemodynamic variables and mortality in cardiogenic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13:R157.
65. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LSD, Cheng JM, Spronk PE, Simoons ML. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2010;31:3032–3039.

66. Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, Gómez MD, de Hevia L, Vacacela K, Gisbert T, Quinzá A, Ruiz J, Alonso R, Bonastre J, Vila J. Septic Participation in Cardiogenic Shock: Exposure to Bacterial Endotoxin. *Shock Augusta Ga*. 2017;47:588–592.
67. Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA. Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Heart J*. 2007;153:366–370.
68. Marmor A, Schneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:422–428.
69. Williams SG, Cooke GA, Wright DJ, Parsons WJ, Riley RL, Marshall P, Tan LB. Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1496–1503.
70. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:806–814.
71. How O-J, Røsner A, Kildal AB, Stenberg TA, Gjessing PF, Hermansen SE, Myrmel T. Dobutamine-norepinephrine, but not vasopressin, restores the ventriculoarterial matching in experimental cardiogenic shock. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2010;156:273–281.
72. Beurton A, Ducrocq N, Auchet T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, Girerd N, Fay R, Vanhuyse F, Tran N, Levy B. Beneficial Effects of Norepinephrine Alone on Cardiovascular Function and Tissue Oxygenation in a Pig Model of Cardiogenic Shock. *Shock Augusta Ga*. 2016;46:214–218.
73. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–1377.
74. Mimos O, Rauss A, Rekik N, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L. Pulmonary artery catheterization in critically ill patients: a prospective analysis of outcome changes associated with catheter-prompted changes in therapy. *Crit Care Med*. 1994;22:573–579.

## 7. ANNEXES

### 7.1. Fiche utilisée pour le recueil de données en Unité de Soins Intensifs

H0 admission		H30 min		H1		J1 (lendemain admission)																	
Etiquette patient  		PROTOCOLE CHOC CARADIOGENIQUE  		Taille : Poids :																			
EVALUATION AVANT AMINES SI POSSIBLE		Evaluation après introduction Dobutamine Dobutamine 250 mg/50ml IVSE <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poids (kg)</th> <th>Vitesse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>50</td><td>3</td></tr> <tr><td>60</td><td>3,6</td></tr> <tr><td>70</td><td>4,2</td></tr> <tr><td>80</td><td>4,8</td></tr> <tr><td>90</td><td>5,4</td></tr> <tr><td>100</td><td>6</td></tr> </tbody> </table>		Poids (kg)	Vitesse	50	3	60	3,6	70	4,2	80	4,8	90	5,4	100	6	Evaluation après introduction Noradrénaline si PAM < 65 mmHg 16 mg/48 vitesse pour PAM > 65 mmHg					
Poids (kg)	Vitesse																						
50	3																						
60	3,6																						
70	4,2																						
80	4,8																						
90	5,4																						
100	6																						
<input type="checkbox"/> Clinique FC :  PAS/PAS (PAM) :		<input type="checkbox"/> Clinique FC :  PAS/PAS (PAM) :		<input type="checkbox"/> Clinique FC :  PAS/PAS (PAM) :		<input type="checkbox"/> Clinique FC :  PAS/PAS (PAM) :																	
<input type="checkbox"/> ETT CCVG :  ITV sous aortique :  FEVG :  POD :		<input type="checkbox"/> ETT ITV sous aortique :  FEVG :		<input type="checkbox"/> ETT ITV sous aortique :  FEVG :		<input type="checkbox"/> ETT ITV sous aortique :  FEVG :																	
<input type="checkbox"/> VolumeView RVS :  IC :		<input type="checkbox"/> VolumeView RVS :  IC :		<input type="checkbox"/> VolumeView RVS :  IC :		<input type="checkbox"/> VolumeView RVS :  IC :																	

## 7.2. Notice d'information à destination des patients inclus dans l'étude

### Notice d'Information pour les Patients

#### « Evaluation des résistances vasculaires systémiques dans le choc cardiogénique et l'insuffisance cardiaque aiguë »

Promoteur : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM)  
80 rue Brochier  
13654 MARSEILLE cedex 05

Investigateur Coordonnateur : Professeur Laurent BONELLO  
Hôpital Nord  
Service de Cardiologie  
13915 Marseille cedex 20

Madame, Monsieur,

Le Docteur \_\_\_\_\_ vous propose de participer à une étude observationnelle réalisée dans notre service « **Evaluation des résistances vasculaires systémiques dans le choc cardiogénique** ».

#### Introduction

Vous avez été admis en urgence pour un état de choc cardiogénique OU un syndrome coronarien aigu OU un état d'insuffisance cardiaque (barrer les mentions inutiles).

Ces états correspondent à des degrés variables d'altération de la force de contraction du cœur, et peuvent se manifester par des signes de mauvaise perfusion des organes (reins, foie, organes digestifs) et par une baisse de la tension artérielle.

Nous souhaitons améliorer la compréhension de ces états sur le plan cardiaque et vasculaire. Nous souhaitons notamment mesurer le rôle joué par le tonus des vaisseaux sanguins dans l'apparition et la persistance de ces états d'insuffisance cardiaque.

Pour cela, nous mesurerons et enregistrerons des valeurs relatives à la force de contraction de votre cœur, au tonus de vos vaisseaux, et à votre pression artérielle. Ces valeurs seront mesurées par échographie cardiaque (non douloureuse et non irradiante) et par moniteur du débit cardiaque si vous êtes en état de choc cardiogénique. Ces mesures sont habituellement réalisées dans notre service et permettent le diagnostic et le suivi de votre état cardiovasculaire. Ces données seront bien sûr collectées et analysées de manière anonyme.

Concernant votre traitement, reposant sur des traitements améliorant la contraction du cœur et le tonus des vaisseaux, il sera le même que celui proposé habituellement et ne sera pas modifié par la participation à l'étude.

La durée de participation de l'étude correspondra uniquement à la durée de votre hospitalisation. Les mesures concerneront les premières 24 heures après votre admission, et nous noterons l'évolution de votre pathologie jusqu'à la sortie de l'hôpital, et à 1 mois.

#### Bénéfices / Risques

Cette étude est uniquement observationnelle, c'est-à-dire qu'elle n'entraînera ni modification dans votre prise en charge, ni bénéfice direct. Elle permettra à terme de mieux comprendre les mécanismes qui se mettent en place dans ces états d'insuffisance cardiaque, afin d'améliorer leur prise en charge.

#### Droits et engagements

**Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire.** Compte tenu de votre état d'urgence extrême à l'admission nécessitant une prise en charge rapide et empêchant une réflexion suffisante, nous demandons l'accord de la personne de confiance dans un premier temps, puis votre accord écrit ultérieurement au cours de l'hospitalisation afin que vous ayez le choix de participer ou non à l'étude.

Votre décision de participer ou non n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre. En cas de refus, vous n'aurez pas à apporter de justification.

Vous pouvez également décider de vous retirer de l'étude à tout moment sans conséquence aucune sur votre prise en charge et sans avoir à fournir de justification. Ce document vous appartient et nous vous invitons à en discuter avec votre médecin et/ou vos proches.

Le fait de ne pas ou de ne plus participer à cette étude ne portera pas atteinte, non plus, à vos relations avec votre médecin.

A l'issue de cette recherche, si vous le souhaitez et à votre demande, vous serez informé(e) par votre médecin des résultats globaux obtenus au cours de cette étude (article L 1122-1 du Code de la Santé Publique).

Vous pouvez, à tout moment, demander des informations supplémentaires à votre médecin ou au médecin coordonnateur de l'étude :

Le **Pr Laurent BONELLO** service de Cardiologie, Hôpital Nord Chemin des Bourrely, 13015 Marseille au 04 91 96 86 83.

Cette recherche a été soumise à avis et à autorisation auprès de deux instances, lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'étude, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

♣ **Le Comité de Protection des Personnes sud méditerranée I (CPP)** a donné son avis favorable le 12 octobre 2016 et

♣ **L'Autorité Compétente, l'Agence Nationale du médicament et des Produits de Santé (Ansm)** a autorisé cette étude le 12 octobre 2016  
L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille a contracté, en tant que promoteur de cette recherche et conformément à la loi, une **assurance auprès de la SHAM, contrat n° 145166**

Les données médicales et sociodémographiques vous concernant, nécessaires à cette recherche, feront l'objet d'un **traitement informatisé** par les organisateurs de la recherche.

Ce traitement informatisé est conforme aux dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

#### Ces données seront anonymisées et identifiées par un numéro et vos initiales.

Elles demeureront strictement confidentielles et ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur et éventuellement par les représentants des Autorités Compétentes.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles et d'un droit d'opposition à la transmission de ces données, couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales (article L 1111-7 du Code de la Santé Publique).

#### La participation à cette étude nécessite la signature du formulaire ci-après nommé « Formulaire de recueil du consentement »

Durant votre participation à cette étude, **vous ne pourrez pas participer à une autre recherche biomédicale**, c'est à dire jusqu'à 1 an après votre hospitalisation.

Pour participer à cette étude, **vous devez être affilié(e) à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ou assimilé.**

### 7.3. Formulaire de consentement éclairé à destination des patients inclus dans l'étude

<p style="text-align: center;"><b>Formulaire de consentement éclairé</b> <b>« Evaluation des résistances vasculaires systémiques dans le choc cardiogénique et l'insuffisance cardiaque aiguë »</b></p> <p><u>Promoteur</u> : AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation - 80 rue Brochier - 13 354 Marseille Cedex 5</p> <p><u>Investigateur coordonnateur</u> : Pr Laurent Bonello – Service de Cardiologie –Centre Hospitalier Universitaire NORD, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille Tel : 04 91 36 54 07.</p> <p>Je soussigné(e), Madame, Monsieur, _____ (nom, prénom) Reconnais :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Avoir accepté librement ma participation à la recherche biomédicale intitulée « <b>Evaluation des résistances vasculaires systémiques dans le choc cardiogénique</b> »</li><li>2. sans que cela ne dégage de leurs responsabilités les organisateurs de la recherche</li><li>3. Avoir compris que je bénéficie d'un délai de réflexion entre le moment où l'information m'a été donnée et le moment de la signature de ce document,</li><li>4. Avoir été informé(e) que j'ai la possibilité de retirer mon accord de participation à tout moment, sans justification aucune et sans que cela ne modifie mes relations avec le personnel soignant, ni ma prise en charge,</li><li>5. Avoir été informé(e) que je conserve tous mes droits garantis par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique du Code de la Santé Publique et par le titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales,</li><li>6. Avoir été informé(e) que cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée 1 (le 12/10/2016) et l'autorisation de l'Agence nationale du médicament et des Produits de Santé (le 12/10/2016),</li><li>7. Avoir été informé(e) de l'objectif, du déroulement, des bénéfices et des risques relatifs à cette étude, et avoir été informé(e) que cette étude se déroulera selon les Bonnes Pratiques Cliniques définies dans le Bulletin Officiel publiée par le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi,</li><li>8. Avoir pu poser toutes les questions que je voulais et avoir reçu des réponses adaptées que j'ai clairement comprises, et avoir noté que je pouvais compléter ces renseignements tout au long de l'étude auprès de mon médecin ou du Pr Laurent BONELLO, investigateur coordonnateur, à l'Hôpital NORD, Marseille, service de Cardiologie, tél : 04 91 96 86 83</li><li>9. Avoir été informé(e) que le Promoteur de cette étude, qui est représenté par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (80 rue Brochier - 13 354 Marseille cedex 5), a souscrit, à ce titre, un contrat d'assurance "Responsabilité Civile" conformément à la loi en vigueur auprès de la société SHAM (contrat n°145 166),</li><li>10. Etre affilié à un régime de sécurité sociale,</li><li>11. Avoir été informé(e) que l'utilisation anonyme des données me concernant, recueillies dans le cadre de cette recherche, feront l'objet d'un traitement informatisé et que la présentation des résultats de l'étude ne permettra pas mon identification directe ou indirecte (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés),</li><li>12. Avoir été informé(e) que ces données pourront être consultables par des personnes, qui sont toutes astreintes au secret professionnel, tels que les investigateurs et leurs collaborateurs, le promoteur et les personnes mandatées par lui-même et les personnes mandatées par les Autorités Compétentes (administratives, sanitaires et judiciaires),</li><li>13. Avoir été informé(e) que je pourrai, si je le souhaite, accéder à ces données, les vérifier et demander des modifications si nécessaire, conformément à la loi en vigueur (garantis par les articles 39 et 40 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes dont la loi n° 2004-801 du 6 août 2004),</li><li>14. Avoir noté que toute nouvelle information survenant en cours d'étude, susceptible notamment de remettre en cause ma participation, me sera communiquée dès que possible,</li><li>15. Avoir compris que le promoteur ou l'investigateur peuvent décider à tout moment d'interrompre l'étude,</li><li>16. Avoir été informé(e) que les résultats globaux de l'étude pourront m'être communiqués conformément à l'article L 1122-1 du Code de Santé Publique,</li><li>17. Avoir compris que si j'accepte de participer à cette recherche, je dois signer ce document.</li></ol> <p><b>Consentement initial de la personne de confiance :</b> Je soussigné _____, désigné personne de Monsieur/Madame _____ donne mon accord préalable pour la participation à l'étude de Monsieur/Madame _____. Cet accord sera confirmé directement par le patient à l'issue de la prise en charge initiale, et après un délai de réflexion.</p> <p>Fait à : _____ Le : _____ Nom, Prénom (Patient): _____ Signature (patient) :</p> <p><b>Confirmation de participation :</b> <b>J'accepte de participer à cette étude, dans les conditions précisées ci-dessus</b> Fait à : _____ Le : _____ Nom, Prénom (Patient): _____ Signature (patient) :</p> <p><b>Signature du médecin investigateur</b>, qui atteste : avoir donné au patient les informations utiles concernant cette étude, lui avoir laissé le temps nécessaire pour lire cette notice d'information et ce formulaire de recueil du consentement et avoir répondu à toutes ces questions.</p> <p>Nom du médecin : _____ Date et lieu de remise de l'information : _____ Signature</p> <p><b>Fait en trois exemplaires.</b> (un pour l'investigateur, un pour le patient et un pour le promoteur)</p>
--