

# **LA PROTECTION DE LA PERFUSION MUQUEUSE GASTRIQUE**

J. Duranteau, Département d'Anesthésie-Réanimation, C.H.U. de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France.

## **INTRODUCTION**

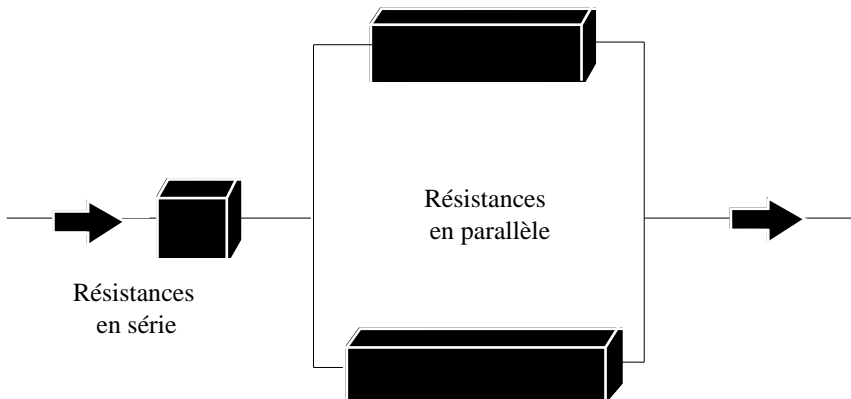
Une grande part de la littérature supporte l'hypothèse que la circulation splanchnique est particulièrement sensible à l'hypoperfusion. En particulier, la survenue précoce de lésions de la muqueuse gastro-intestinale a été rapportée au cours des états de choc. Ces lésions pourraient jouer un rôle initiateur dans les défaillances multiviscérales. Ce chapitre se propose de :

- examiner les raisons physiopathologiques qui nous font nous interroger sur la nécessité d'une protection de la perfusion muqueuse gastrique dans les situations d'hypovolémie et de sepsis,
- analyser, dans ces situations, les approches thérapeutiques actuellement proposées pour améliorer cette perfusion.

## 1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REGULATION DU DEBIT GASTRO-INTESTINAL

Le débit gastro-intestinal est étroitement contrôlé par le système sympathique. Lors d'une hypovolémie, la circulation splanchnique est rapidement le siège d'une vasoconstriction médiée par la stimulation du système sympathique et du système rénine-angiotensine. Cette vasoconstriction contribue au maintien de la pression artérielle moyenne et induit une redistribution du transport artériel en oxygène ( $\text{TaO}_2$ ) vers les organes dits « vitaux » tels le cœur et le cerveau. Ainsi, la perfusion des organes splanchniques va diminuer avec des risques de lésions ischémiques lors d'hypovolémies intenses et/ou prolongées. L'action de la stimulation neurohumorale sympathique au cours de l'hypovolémie ne se limite pas à une action sur les vaisseaux résistifs gastro-intestinaux, elle s'exerce également sur les vaisseaux distributeurs, en particulier sur les vaisseaux de la musculuse et de la muqueuse de la paroi intestinale.

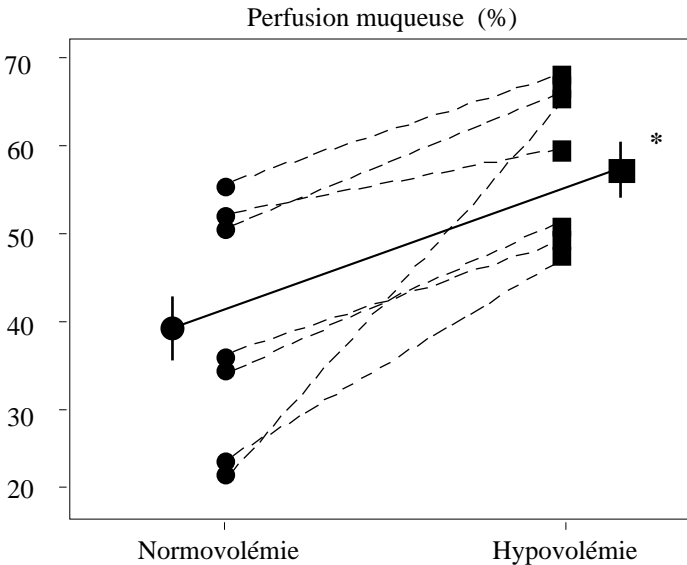
Shepherd [1] (Figure 1) a décrit la microcirculation gastro-intestinale comme étant constituée de deux lits vasculaires, la microcirculation muqueuse et la microcirculation musculuse, fonctionnant en parallèle et possédant leur propres résistances (relativement faibles). Ces résistances en parallèle déterminent la distribution du débit entre la muqueuse et la musculuse. Ces microcirculations parallèles sont alimentées par un vaisseau résistif, possédant une résistance en série, qui détermine le débit global gastro-intestinal. La grande partie des résistances de la circulation gastro-intestinale s'exerce au niveau des résistances placées en série et c'est une augmentation de ces résistances qui provoque la redistribution macrocirculatoire du transport artériel en oxygène au cours de l'hypovolémie.



**Figure 1**

*Modèle de régulation du débit sanguin ou niveau de la circulation gastro-intestinale. D'après Shepherd et al [1].*

Samsel et al. [2], dans un modèle d'hémorragie progressive chez le chien, a observé que la consommation d'oxygène gastro-intestinale devenait dépendante du  $TaO_2$  lorsque le  $TaO_2$  atteignait un seuil critique d'extraction d'approximativement de 65 %. Si on réduit localement le débit de l'anse intestinale étudiée, en laissant par ailleurs l'animal normovolémique, c'est-à-dire en dissociant les effets hémodynamiques locaux de la stimulation baroréflexe sympathique systémique, la capacité de la circulation gastro-intestinale à augmenter son extraction en oxygène est altérée. La vasoconstriction sympathique semble donc participer à l'augmentation de l'extraction en oxygène au niveau de la circulation gastro-intestinale. Cependant, lorsque ces mêmes auteurs réalisaient un alpha-blocage ils ne constataient pas d'altération de l'extraction en oxygène. Récemment, Connolly et al. [3], utilisant un modèle similaire, ont démontré que la stimulation sympathique réflexe induite par l'hypovolémie s'accompagnait d'une redistribution du débit gastro-intestinal de la musculuse vers la muqueuse (Figure 2). De plus, cette redistribution était corrélée à l'augmentation de l'extraction en oxygène. Etant donné que la demande métabolique de la muqueuse est supérieure à celle de la musculuse, une redistribution du débit vers la muqueuse peut améliorer l'adéquation locale entre les apports et les demandes en oxygène. Donc, l'amélioration de l'extraction en oxygène observée lors de la stimulation neuro-humorale sympathique semble en grande partie pouvoir être expliquée par la redistribution du débit de la musculuse vers la muqueuse.



**Figure 2**

*Effets de l'hypovolémie sur la perfusion muqueuse gastro-intestinale dans un modèle canin d'anse intestinale isolée autoperfusée. D'après Connolly et al [3].*

La possibilité d'une telle redistribution avait été initialement évoquée par Folkow et al. [4] pour expliquer le phénomène d'« autoregulatory escape » qu'ils avaient constaté lors d'une stimulation électrique sympathique : dans un premier temps, les débits muqueux et musculaires diminuaient, mais dans un second temps, alors que le débit musculaire demeurait altéré, le débit muqueux était restauré. Dans du tissu humain, Hulten et al. [5] ont confirmé l'existence d'une redistribution du débit gastro-intestinal vers la muqueuse au cours d'une stimulation nerveuse sympathique. Chez des volontaires sains, nous avons constaté que lors d'une hypovolémie simulée par diminution progressive du retour veineux induite par application de dépressions croissantes au niveau des membres inférieurs au moyen d'un caisson hermétique (Lower Body Negative Pressure), alors que le débit splanchnique diminuait progressivement, le débit muqueux évalué par Laser Doppler débitmétrie était conservé jusqu'à un certain niveau de baisse du retour veineux [6]. Cette conservation initiale de la perfusion gastrique muqueuse peut s'expliquer tout à fait par un mécanisme redistributif en faveur de la muqueuse.

Le mécanisme local par lequel la stimulation neurohumorale sympathique contrôle cette redistribution n'est pas actuellement clairement élucidé. Il est logique de penser que la balance des résistances entre ces deux microcirculations est un déterminant principal de cette redistribution. Il est théoriquement concevable que les médiateurs humoraux libérés lors de la stimulation neurohumorale, tels la vasopressine et l'angiotensine, induisent une vasoconstriction plus marquée au niveau de la musculature provoquant de ce fait une perfusion préférentielle de la muqueuse. Mais les expériences de stimulation sympathique nerveuse précédemment vues montrent que le sympathique peut directement influencer les microcirculations muqueuse et musculature indépendamment d'autres systèmes vasoconstricteurs. Par ailleurs, le fait qu'un alpha-blocage ne modifie pas l'extraction gastro-intestinale [2] suggère que ce blocage agit principalement sur les résistances en séries sans que les alpha-récepteurs soient impliqués dans la redistribution musculature-muqueuse.

Une autre hypothèse serait que la stimulation de récepteurs bêta-adrénergiques, présents au niveau de la paroi intestinale, soit à l'origine de cette redistribution. Shepherd et al [1], dans un modèle d'anse intestinale isolée et perfusée, ont démontré que l'isoprotérénol provoque une augmentation du débit intestinal accompagné d'une redistribution de ce débit vers la muqueuse. Leur hypothèse était que cette molécule exerçait une vasodilatation plus importante au niveau de la microcirculation muqueuse qu'au niveau de la microcirculation musculature provoquant ainsi un effet de « vol » au niveau de cette dernière. Dans un second travail, ces mêmes auteurs [7] rapportent que l'augmentation de l'extraction en oxygène induite par l'injection intra-artérielle de faibles doses d'adrénaline était complètement abolie par le propranolol alors que la phentolamine n'avait aucun effet. Ces travaux suggèrent fortement l'implication des bêta-récepteurs dans la redistribution muqueuse-musculaire. Enfin, il est concevable que des substances

vasodilatatrices libérées localement puissent influencer la partition des débits entre la muqueuse et la musculature, en particulier au cours des états inflammatoires survenant au cours et au décours des états de choc.

Au cours des chocs septiques, ainsi que lors des chocs hypovolémiques intenses et/ou prolongés, plusieurs études rapportent l'existence d'une altération de la perfusion muqueuse gastro-intestinale en dépit de la correction des paramètres d'oxygénation systémiques. Il ressort des modèles expérimentaux de sepsis qu'une altération des capacités locales d'extraction de l'oxygène de la circulation intestinale apparaît lors des variations de  $TaO_2$  [8]. Etant donné l'amélioration de l'extraction en oxygène décrite lors de la redistribution du débit intestinal vers la muqueuse, l'hypothèse d'une altération de cette redistribution au cours du sepsis semble extrêmement séduisante. Pour supporter cette hypothèse, Vallet et al [9] ont observé que l'hypoperfusion de la muqueuse intestinale, induite par la perfusion de lipopolysaccharide, persistait en dépit d'une expansion volémique corrigeant l'hémodynamique systémique et l'hypoperfusion musculature intestinale. Par ailleurs, Drazenovic et al. [10] ont montré que l'injection d'endotoxine abolissait le recrutement muqueux capillaire intestinal observé dans les animaux non septiques. Ainsi, l'existence d'une dysrégulation de la perfusion muqueuse gastro-intestinale pourrait expliquer la diminution des capacités d'extraction en oxygène de cette circulation au cours du sepsis. L'augmentation de la synthèse d'oxide nitrique, observée au cours du sepsis, peut être évoquée comme un élément inducteur d'une dysrégulation de la perfusion muqueuse gastrique. Mais, aucun élément dans la littérature ne permet d'affirmer sa responsabilité. L'existence d'une dysrégulation de la perfusion muqueuse a également été rapportée dans le choc hémorragique. En effet, dans un modèle de choc hémorragique contrôlé (maintien d'une pression artérielle moyenne à 40 mmHg pendant 40 min), Zabel et al. [11] ont constaté une altération persistante de la  $PO_2$  muqueuse malgré la réanimation. Il reste à établir si cette dysrégulation vasculaire muqueuse est responsable des lésions cellulaires muqueuses observées au cours du sepsis et/ou du choc hémorragique, ou si elle n'est que la conséquence de l'accumulation locale de substances vasoactives libérées par les cellules muqueuses lésées par un autre mécanisme. Ainsi, lors d'une hypoperfusion gastro-intestinale, l'augmentation locale de l'extraction en oxygène observée apparaît être médiée par la stimulation neurohumorale sympathique et peut être expliquée par une redistribution du débit de la musculature vers la muqueuse. L'altération de la perfusion de la muqueuse gastro-intestinale constatée lors des chocs septiques et/ou hypovolémiques pourraient être due à une dysrégulation de la perfusion de la muqueuse gastro-intestinale avec absence de redistribution du débit gastro-intestinal vers la muqueuse.

## 2. MESURES THERAPEUTIQUES ACTUELLEMENT PROPOSEES POUR AMELIORER LA PERFUSION DE LA MUQUEUSE GASTRO-INTESTINALE

Quelles sont les mesures thérapeutiques que l'on peut proposer pour protéger la circulation gastro-intestinale ? Basés sur les données physiopathologiques, deux buts thérapeutiques semblent devoir être atteints :

1. prévenir et corriger une hypoperfusion gastro-intestinale,
2. corriger la dysrégulation de la perfusion muqueuse gastrique qui peut exister dans les états septiques et/ou hypovolémiques.

Le problème de la correction d'une hypoperfusion splanchnique est avant tout d'être capable de la détecter et de pouvoir apprécier sa correction grâce au traitement institué. Actuellement, le seul outil disponible en pratique clinique est la tonométrie gastrique. Cependant, dans sa forme actuelle, certains problèmes méthodologiques doivent rendre prudente l'interprétation des données tonométriques et leur utilisation en pratique clinique [12].

Tout d'abord, la détermination du gradient gastrique-artériel en  $\text{CO}_2$  doit être préférée au calcul du pH intramuqueux car ce calcul suppose que la concentration en bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) de la muqueuse gastrique est en équilibre avec la concentration systémique en  $\text{HCO}_3^-$ . Hors, cette affirmation peut ne pas être correcte. Par exemple, lors d'une diminution de la perfusion gastrique au cours d'un choc hypovolémique, la concentration muqueuse locale d' $\text{HCO}_3^-$  peut être significativement inférieure à la concentration systémique d' $\text{HCO}_3^-$ . De plus, l'acidose et l'alcalose métaboliques, désordres acido-basiques fréquents au cours des états de chocs et chez les patients de réanimation, peuvent par le biais d'une modification de la concentration systémique d' $\text{HCO}_3^-$  influencer le calcul du pH intramuqueux.

Un second point est que, comme la  $\text{PCO}_2$  muqueuse gastrique est le reflet de la balance entre la production tissulaire de  $\text{CO}_2$  et de l'élimination de ce  $\text{CO}_2$  par le débit muqueux gastrique, une augmentation de la  $\text{PCO}_2$  muqueuse gastrique peut être observée lors d'une diminution du débit muqueux en dehors de toute hypoxie de la muqueuse. Donc une augmentation de la  $\text{PCO}_2$  muqueuse gastrique n'est pas synonyme d'hypoxie de la muqueuse gastrique. Mais la tonométrie reste un outil qui peut être très intéressant pour dépister une hypoperfusion de la muqueuse gastrique, surtout si une détermination tonométrique continue de la  $\text{PCO}_2$  muqueuse fait la preuve de sa fiabilité. Dans l'attente d'un outil d'évaluation de la microcirculation gastro-intestinale utilisable en pratique clinique, la détection et la correction précoce de toute hypovolémie constituent deux mesures essentielles pour prévenir des lésions gastro-intestinales.

Existe-t-il des moyens pharmacologiques susceptibles d'améliorer la perfusion muqueuse chez les patients choqués?

L'efficacité des bêta-agonistes, étant donné les résultats expérimentaux en faveur de leur implication dans la redistribution muqueuse-musculaire, a été testée

chez les patients de soins intensifs. L'effet bénéfique de la dobutamine, bêta1-bêta2-agoniste, sur l'acidose intra-muqueuse gastrique a été rapporté par Gutierrez et al. [13] chez des patients septiques. Ces auteurs ont administré la dobutamine à la dose de 5 et 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Il est intéressant de constater que 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dobutamine entraînait une amélioration de l'acidose intramuqueuse gastrique sans induire de variation significative du débit cardiaque. Il semble donc que l'effet bénéfique observé soit la conséquence d'une action locale de la dobutamine sur la microcirculation muqueuse. Récemment, Neviere et al. [14], utilisant la débitmétrie Laser-Doppler débitmétrie, ont confirmé que 5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$  de dobutamine augmentait la perfusion muqueuse gastrique chez des patients en sepsis syndrome. Chez trente cinq patients présentant un syndrome inflammatoire, Maynard et al. [15] ont montré que de faibles doses de dopexamine, dépourvus d'effet sur l'hémodynamique systémique, augmente le débit splanchnique évalué au moyen de la clairance du vert d'indocyanine, de la formation de MEGX et du Ph intra-muqueux. Comme la dopamine était dépourvue d'effet sur la circulation splanchnique chez ces patients, les auteurs concluaient que l'effet induit par la dopexamine était médié par les récepteurs bêta2. Chez des patients présentant des chocs septiques sévères [16], nous avons comparés chez le même patient à la même pression artérielle moyenne les effets sur la perfusion muqueuse gastrique ( Laser-Doppler débitmétrie ) de trois modalités thérapeutiques la noradrénaline, la noradrénaline associée à 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dobutamine et l'adrénaline. Dans ces conditions expérimentales, l'administration d'adrénaline ou de l'association noradrénaline-dobutamine ont entraîné une augmentation plus importante de la perfusion muqueuse gastrique que l'administration isolée de noradrénaline. De plus, si on rapportait cette augmentation de perfusion gastrique à l'effet sur le  $\text{TaO}_2$ , ce rapport était significativement augmenté par l'association noradrénaline-dobutamine. Ce résultat évoque donc un effet local vasodilatateur de la dobutamine sur la microcirculation muqueuse intestinale.

Collectivement ces études confirment, chez des patients en sepsis, l'effet bénéfique de la stimulation des bêta-adréno-récepteurs sur la perfusion muqueuse gastrique chez des patients en sepsis.

Les effets de la dopamine sur la perfusion muqueuse gastrique ont également été étudiés. Cependant, les résultats obtenus sont discordants. Récemment, Meier-Hellmann et al. [17] rapportent, chez des patients en choc septique hémodynamiquement stabilisés par l'administration de noradrénaline, une augmentation du débit splanchnique induite par l'administration de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Mais à cette concentration, la dopamine ne semble pas induire de variation du Ph intra-muqueux [15-18]. Par contre, à des concentrations plus élevées, il semble que la dopamine puisse provoquer une baisse de la perfusion muqueuse et du Ph intra-muqueux [14].

Une amélioration de la perfusion gastrique a été également constatée avec l'utilisation de vasodilatateurs non adrénérgiques. En particulier, chez des patients

en choc septique, Radermacher et al. [19] ont montré que l'administration de prostacycline pouvait corriger une acidose muqueuse réfractaire à une expansion volémique conventionnelle associée à l'administration d'agents adrénergiques.

Au total, parmi les moyens pharmacologiques susceptibles d'augmenter la perfusion muqueuse chez les patients en états inflammatoires et/ou septiques, les bêta-stimulants apparaissent comme l'option la plus étayée. Cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer que cette augmentation de débit muqueux s'accompagne d'une amélioration de l'oxygénation tissulaire et d'une diminution des défaillances multiviscérales qui surviennent au décours des chocs septiques et hypovolémiques.

## CONCLUSION

Etant donné le rôle initiateur attribué à l'ischémie gastro-intestinale dans la genèse des défaillances multiviscérales, il apparaît très important de prévenir et de traiter toute hypoperfusion gastro-intestinale. L'amélioration des moyens de monitoring de cette circulation devrait permettre de détecter précocément une altération de la perfusion muqueuse gastrique et d'évaluer les effets des thérapeutiques instituées sur la survenue des défaillances multiviscérales.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Shepherd AP, Riedel CL, Maxwell LC. Selective vasodilators redistribute intestinal blood flow and depress oxygen uptake. *Am J Physiol* 1984;247:G377-G384
- [2] Samsel RW, Schumacker PT. Systemic hemorrhage augments local O<sub>2</sub> extraction in canine intestine. *J Appl Physiol* 1994 7 2291-2298
- [3] Connolly HV, Maginniss LA, Schumacker PT. Transit time heterogeneity in canine small intestine: significance for oxygen transport. *J Clin Invest* 1997;99:228-238
- [4] Folkow B, Lewis DH, Lundgren O, Mellander S, Wallentin I. The effects of graded vasoconstrictor fibre stimulation on the intestinal resistance and capacitance vessels. *Acta Physiol Scand* 1964;61:445-457
- [5] Hulten L, Lindhagen J, Lundgren O. Sympathetic nervous control of intramural blood flow in the feline and human intestines. *Gastroenterology* 1977;72:41-48
- [6] Duranteau J, Sitbon P, Vicaut E, Descorps-Declère A, Vigue B, Samii K. Assessment of gastric mucosal perfusion during simulated hypovolemia in healthy volunteers. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154:1653-1657
- [7] Shepherd AP, Pawlik W, Mailman D, Burks TF, Jacobson ED. Effets of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol* 1976;230:298-305
- [8] Nelson DP, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. *J Applied Physiol* 1988;64:2410-2419
- [9] Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO<sub>2</sub> in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994;76:793-800
- [10] Drazenovic R, Samsel RW, Wylam ME, Doersschuk CM, Schumacker PT. Regulation of capillaries density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. *J. Appl Physiol* 1992;72:259-265
- [11] Zabel DD, Hopf HW, Hunt Tk. Transmural gut oxygen gradients in shocked rats resuscitated with heparan. *Archives of surgery* 1995;130:59-63
- [12] Russell JA. Gastric tonometry: does it work?. *Intensive Care Med* 1997;25:3-6
- [13] Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C. 1994. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 150:324-329
- [14] Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:684-1688
- [15] Meynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108:1648-1654
- [16] Duranreau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anguel N, Richard C, Samii K. Compared effects of epinephrine, norepinephrine and norepinephrine-dobutamine combinaison on the gastric mucosal blood flow in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;A832
- [17] Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:31-37

- [18] Olson D, Pohlman A, Hall JB. Administration of low-dose dopamine to non oliguric patients with sepsis syndrome does not raise intramucosal gastric pH nor improve creatinine clearance. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;154:1664-1670
- [19] Radermacher P, Buhl R, Santak B. The effects of prostacyclin on gastric intramucosal pH in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 1995;21:414-421