



La microcirculation chez les patients en choc septique à deux objectifs de pression artérielle moyenne de 65 et 85 mmHg

Matthieu Chambaz

► **To cite this version:**

Matthieu Chambaz. La microcirculation chez les patients en choc septique à deux objectifs de pression artérielle moyenne de 65 et 85 mmHg. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01273479>

HAL Id: dumas-01273479

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01273479>

Submitted on 12 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N°211

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

La microcirculation chez les patients en choc septique
à deux objectifs de pression artérielle moyenne de 65 et 85 mHg

Présentée et soutenue publiquement
le 20 octobre 2015

Par

Matthieu CHAMBAZ
Né le 16 juillet 1985 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Jean-Louis Teboul, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Xavier Monnet, PU-PH Président

M. Le Professeur Pierre Tissières, PU-PH Membre

M. Le Professeur Souhayl Dahmani, PU-PH Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Pr Jean-Louis TEBOUL, pour m'avoir proposé ce sujet et guidé au long de mon travail. Merci de m'avoir permis de terminer cette thèse dans les temps malgré votre emploi du temps. Enfin merci pour ce que vous m'avez transmis, tant pendant la réalisation de ce travail que lors de mon passage dans votre service.

Au Pr Xavier MONNET, pour avoir accepté de présider ce jury. Merci du temps pris pour nous lorsque j'étais interne dans le service.

Au Pr Pierre TISSIERES, pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail sans me connaître. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et mes remerciements sincères.

Au Pr Souhayl DAHMANI, pour le plaisir que vous me faites de siéger dans ce jury. En souvenir d'un excellent semestre passé à Robert Debré, et de la rédaction de mon mémoire.

Au Dr Mathieu JOZWIAK, pour son aide précieuse pour la réalisation des statistiques ce travail.

A tous les services où je suis passé comme interne, à mes chefs qui ont toujours essayé de me transmettre leur connaissances, et m'ont permis de progresser.

Merci à ceux qui m'ont donné du temps pour la rédaction de travail.

A mes co-externes, co-internes.

Et enfin à tous les autres, qui sont là tous les jours pour me soutenir.

Liste des abréviations

CRP : Protéine C Réactive

DC : Débit cardiaque

FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène

Hb : Hémoglobine

HTA : Hypertension Artérielle

mmHg : millimètre de mercure

mVO₂ : Consommation Locale en Oxygène

NAD : Noradrénaline

NIRS : Near Infra-Red Spectroscopy

PAm : Pression Artérielle moyenne

PVC : Pression Veineuse Centrale

rSO₂ : Saturation Régionale en Oxygène

SaO₂ : Saturation artérielle en Oxygène

SAPS : Simplified Acute Physiology Score

ScvO₂ : Saturation en Oxygène du sang Veineux Central

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

StO₂ : Saturation Tissulaire en Oxygène

TOV : Test d'Occlusion Vasculaire

VM : Ventilation Mécanique

VO₂ : Consommation d'Oxygène

Table des matières

1. INTRODUCTION	5
1.1. RATIONNEL	5
1.2. LA MICROCIRCULATION ET SES ANOMALIES AU COURS DU SEPSIS	6
1.2.1. <i>La microcirculation à l'état physiologique</i>	6
1.2.2. <i>Atteintes microcirculatoires au cours du sepsis</i>	6
1.3. MONITORAGE DE LA MICROCIRCULATION	8
1.3.1. <i>Les techniques de monitoring disponibles en réanimation</i>	8
1.3.2. <i>La spectroscopie en proche infra-rouge (NIRS)</i>	8
1.3.2.1. Principes de spectroscopie proche infrarouge (mesure de l'O ₂ tissulaire)	9
1.3.2.2. Epreuves d'occlusion vasculaire et réaction d'hyperhémie	10
1.3.2.3. Utilisation clinique de la NIRS	12
1.4. OBJECTIFS DE L'ETUDE	15
2. METHODOLOGIE DE L'ETUDE	16
2.1. POPULATION ETUDIEE	16
2.2. SCHEMA EXPERIMENTAL	16
2.3. DONNEES RECUEILLIES	17
2.4. ETHIQUE	17
2.5. ANALYSE STATISTIQUE	17
3. RESULTATS	19
3.1. POPULATION GENERALE DE L'ETUDE	19
3.2. COMPARAISON 65 MMHG VS. 85 MMHG DE PAM	21
3.3. ANALYSE EN FONCTION DU SENS DES VARIATIONS DE STO2 ENTRE 65 ET 85 MMHG	23
3.4. VARIATION DE LA PENTE DE RESATURATION EN FONCTION DE LA PAM	26
3.5. TESTS DE CORRELATIONS	28
4. DISCUSSION	30
4.1. DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS	30
4.2. LIMITES DE L'ETUDE	31
4.3. FORCES DE L'ETUDE	32
4.4. QUELS CHANGEMENTS POUR LA PRATIQUE ?	32
5. CONCLUSION	34
6. ANNEXES	35
7. BIBLIOGRAPHIE	36

1. Introduction

1.1. Rationnel

La prise en charge réanimatoire du sepsis est basée sur un traitement étiologique, associé à une optimisation hémodynamique macrocirculatoire précoce comportant notamment l'expansion volémique et le traitement vasopresseur. Même si cette attitude thérapeutique a permis d'améliorer le pronostic du choc septique [1], la mortalité reste encore élevée, de l'ordre de 35% dans l'étude SepsisPAM [2]. Il est en fait probable que malgré une prise en charge optimisée de la macrocirculation, des anomalies microcirculatoires persistent [3] et contribuent de façon prédominante à l'évolution vers des défaillances d'organes qui grèvent lourdement le pronostic des états septiques graves [4]. Autrement dit, la correction, même précoce, des anomalies macrocirculatoires ne met pas à l'abri de la survenue et/ou de la persistance des défaillances d'organe par hypoperfusion d'origine microcirculatoire. La correction des anomalies microcirculatoires devrait donc être une préoccupation primordiale de la prise en charge thérapeutique. Une option serait d'entreprendre un traitement vasodilatateur ciblant la microcirculation [5] en adjonction au traitement conventionnel à visée macrocirculatoire. Cependant, une étude randomisée n'a pas montré de supériorité de l'administration de dérivés nitrés intraveineux par rapport à un placebo [5]. Une option alternative serait de repenser les cibles thérapeutiques conventionnelles en fonction de l'état microcirculatoire. C'est cette option que nous allons examiner dans ce travail de thèse. Auparavant nous allons rapidement rappeler l'importance de la microcirculation et de ses altérations lors du sepsis, ainsi que les moyens de l'évaluer au lit du malade.

1.2. La microcirculation et ses anomalies au cours du sepsis

1.2.1. La microcirculation à l'état physiologique

La microcirculation est constituée de l'ensemble des vaisseaux de l'organisme de diamètre inférieur à 100 microns. Elle comprend artérioles, capillaires et veinules.

- Les artérioles sont principalement responsables du tonus vasculaire, régulé essentiellement par la demande en oxygène du tissu d'aval.

- Les capillaires sont impliqués principalement dans les échanges d'oxygène, de nutriments et de déchets cataboliques entre le sang et les tissus.

- Les veinules sont le siège de l'adhésion et de la migration leucocytaire, ainsi que des défauts de perméabilité, notamment en situation pathologique.

Il faut insister sur le fait que chaque tissu a sa propre architecture microcirculatoire [6].

1.2.2. Atteintes microcirculatoires au cours du sepsis

Dans les études cliniques en réanimation, des anomalies microcirculatoires ont été constatées au cours des six premières heures du sepsis, même lorsque les anomalies macrocirculatoires sont supposées avoir été corrigées [3]. Ainsi, dans une étude clinique comparant la microcirculation sublinguale de volontaires sains et de patients septiques, la densité de capillaires perfusés était diminuée et l'index d'hétérogénéité était augmenté chez ces derniers [3,7]. Ces anomalies étaient significativement plus marquées dans le cadre du sepsis sévère [5] par rapport au sepsis simple et chez les patients qui allaient décéder par rapports à ceux qui allaient survivre [3,7].

Trzeciak et al. ont étudié l'impact microcirculatoire d'un protocole de réanimation précoce basé sur des objectifs notamment hémodynamiques au cours du choc septique [8]. A l'instar des recommandations de l'époque de prise en charge du sepsis sévère [9], les auteurs avaient pour objectifs une PAm ≥ 65 mmHg, une PVC ≥ 8 mmHg et une ScvO₂ $\geq 70\%$. Les patients chez qui avait été observée une amélioration du SOFA après 24 heures de réanimation, présentaient une amélioration des indices de perfusion microcirculatoire sublinguale au cours des premières heures. Cette étude suggérait que la simple surveillance de l'hémodynamique systémique ne permet pas de rendre compte de l'état microcirculatoire. Il est à noter que dans un autre travail clinique réalisé à la phase initiale du choc septique, Trzeciak et al. [10] avaient montré une corrélation entre PAm et indices de perfusion microcirculatoire, et entre ScvO₂ et indices de perfusion microcirculatoires, suggérant que la dissociation entre macro et

microcirculation n'est pas totale, et que corriger la macrocirculation pourrait permettre de corriger la microcirculation.

L'ensemble des données cliniques disponibles suggèrent qu'un monitoring de la microcirculation est important, alors même que les variables hémodynamiques sont contrôlées, pour évaluer l'effet d'une modification des objectifs macrocirculatoires sur la microcirculation.

1.3. Monitoring de la microcirculation

1.3.1. Les techniques de monitoring disponibles en réanimation

Plusieurs techniques d'évaluation de la microcirculation ont été développées. Le laser Doppler, utilisant l'effet Doppler appliqué à un fin faisceau laser de basse énergie, permet d'estimer la vitesse des globules rouges dans la zone de tissu étudiée. Cette mesure reste d'un intérêt limité, avec des données relatives et non absolues.

Les techniques d'imagerie, OPS (orthogonal polarization spectral imaging) ou SDF (Sidestream dark field image) permettent de visualiser « en négatif » les globules rouges, grâce à l'absorption par l'hémoglobine d'une source lumineuse (550 nm de longueur d'onde).

Enfin la spectroscopie en proche infra-rouge (NIRS), sans visualisation directe, est une technique simple et facile à utiliser au lit du patient.

1.3.2. La spectroscopie en proche infra-rouge (NIRS)

Le NIRS (near infrared spectroscopy) ou spectroscopie dans le proche infrarouge est une technique de monitoring connue depuis 1970, développée initialement en chirurgie cardiaque adulte et pédiatrique, et en néonatalogie. L'oxygénation tissulaire est mesurée en continu de façon non invasive, grâce à l'utilisation des propriétés de l'absorption lumineuse dans le spectre du proche infra-rouge des tissus traversés, donnant une saturation régionale en oxygène (rSO_2). Cette technique permet d'étudier cette microcirculation en temps réel, et d'évaluer l'adaptation locale des apports aux besoins en oxygène. La rSO_2 dépend de plusieurs facteurs :

- l'oxygénation (SaO_2),
- le taux d'hémoglobine,
- le débit cardiaque et la pression de perfusion tissulaire,
- le métabolisme tissulaire.

Le monitoring de la rSO_2 apparaît donc intéressant pour analyser l'adéquation tissulaire entre apport et besoin en oxygène en situations d'hypovolémie ou d'épreuve de remplissage vasculaire.

1.3.2.1. Principes de spectroscopie proche infrarouge (mesure de l'O₂ tissulaire)

La loi de Beer-Lambert décrit l'absorption des photons lors d'un trajet dans une solution colorée. Elle dépend de la concentration du chromophore, ici l'hémoglobine, du trajet du faisceau lumineux et du coefficient d'extinction propre au chromophore :

$$A = \log (I_0/I) = \epsilon cd \quad [11].$$

A : absorption de lumière ou densité optique (sans unité car rapport de deux logarithmes),

*I*₀ : lumière incidente, *I* : lumière transmise, *c* : concentration du chromophore,

ε : coefficient d'extinction qui décrit les caractéristiques d'absorption optique du chromophore pour une longueur d'onde donnée, *d* : trajet optique.

Du fait d'une réflexion aléatoire du faisceau, le trajet lumineux est courbe, nécessitant une correction mathématique.

Le moniteur NIRS est muni d'une source de lumière émettant des photons dans le spectre du proche infrarouge (700-1100 nm), permettant un trajet suffisamment long dans la solution, et à des longueurs d'ondes différentes afin de distinguer les signaux émanant de différents chromophores (hémoglobine, myoglobine, cytochrome oxydase) [12].

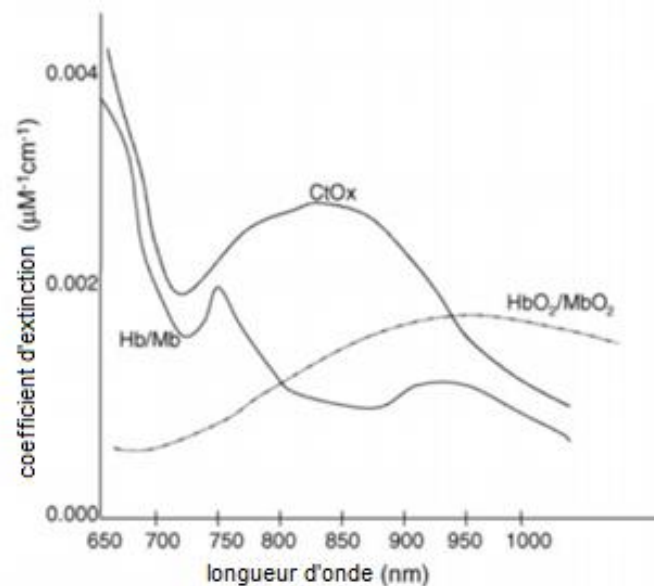


Figure 1 : d'après Ward et al. Spectre d'absorption en NIRS de l'oxyhémoglobine (HbO₂), l'oxymyoglobine (MbO₂), l'hémoglobine (Hb), la myoglobine (Mb) et la cytochrome oxydase (CtOx), pour des concentrations identiques.

Le coefficient d'absorption de l'hémoglobine varie lorsque l'oxygène y est fixé. Cela permet de décomposer le signal en deux courbes, l'une pour l'oxyhémoglobine, et l'autre pour la désoxyhémoglobine. On peut ainsi en déduire la saturation tissulaire en oxygène (StO_2) déterminée comme suit : $StO_2 = HbO_2 / (HbO_2 + HbDesox)$ où HbO_2 et $HbDesox$ sont respectivement l'hémoglobine oxygénée et l'hémoglobine désoxygénée estimées par la technique NIRS [13].

1.3.2.2. *Epreuves d'occlusion vasculaire et réaction d'hyperhémie*

Comme la technique NIRS analyse les chromophores présents dans la microcirculation principalement veineuse, il est possible de sensibiliser la technique afin d'obtenir des indices dynamiques de dysfonction microcirculatoire. Lorsque le spectrophotomètre est situé sur l'éminence thénar du sujet, on peut réaliser de courtes séquences d'occlusion veineuse et/ou artérielle grâce à un brassard disposé au niveau de l'artère humérale.

Lorsqu'on gonfle le brassard à 50 ou 100 mmHg au-delà de la pression artérielle diastolique, le retour veineux est bloqué, sans interruption du flux artériel. En mesurant la vitesse avec laquelle s'élève le contenu tissulaire en oxygène au niveau de l'éminence thénar, on obtient une mesure du flux sanguin, et de la consommation locale en oxygène (mVO_2) [14].

Si l'occlusion a lieu au-dessus (habituellement 50 mmHg) de la pression artérielle systolique, le flux artériel est interrompu. On peut alors mesurer plusieurs variables dynamiques (Figure 2) :

- la pente de décroissance de la StO_2 ($\% \cdot \text{min}^{-1}$),
- la valeur minimale de StO_2 à la fin de l'occlusion (%).
- la consommation locale microcirculatoire en oxygène ou $nirVO_2$ obtenue par le

calcul suivant : $nirVO_2 = \text{Pente de décroissance de } StO_2 \text{ mesurée sur la première minute } ((THIm0+THIm1)/2)$. Elle est exprimée en unités arbitraires, $THIm0$ et $THIm1$ étant respectivement les valeurs de Tissue Hemoglobin Index juste avant et une minute après occlusion artérielle.

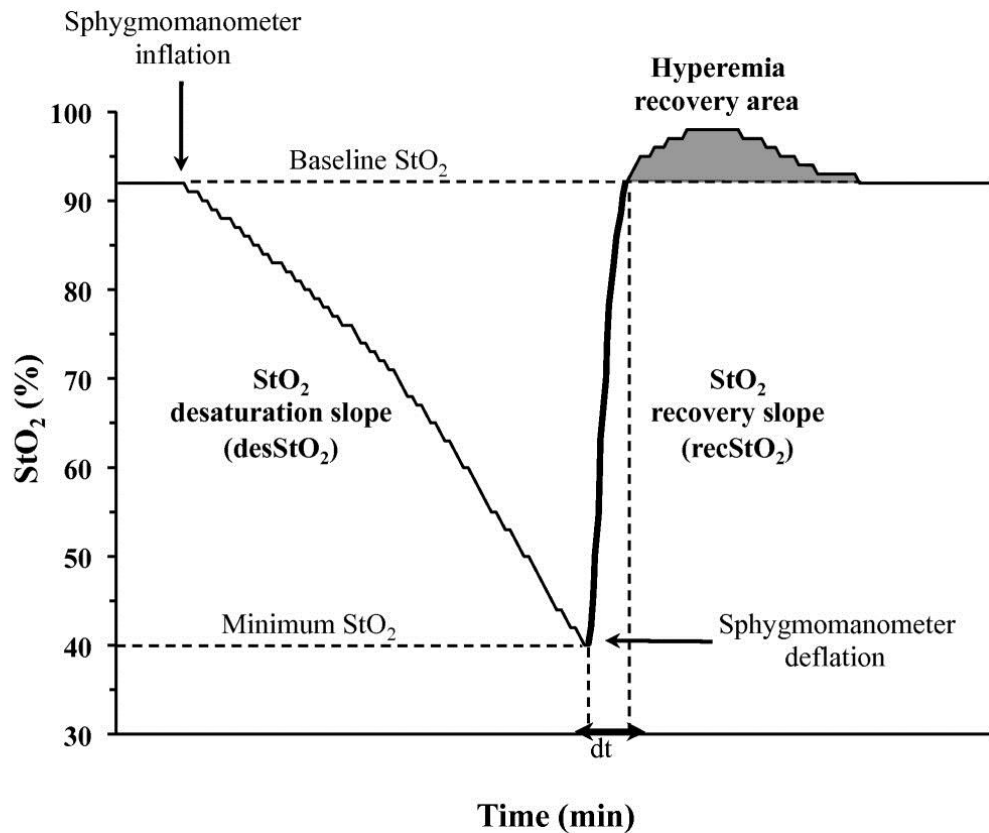


Figure 2 : Evolution du signal de StO_2 obtenu au niveau de l'éminence thénar après occlusion de l'artère humérale par brassard.

Lorsque l'occlusion artérielle est levée, la StO_2 augmente de façon brutale avec un dépassement des valeurs basales, réalisant une réaction d'hyperémie. Ce phénomène reflète une vasodilatation locale intense après le stimulus hypoxique provoqué par interruption complète du débit sanguin artériel. L'hyperhémie traduit à la fois le rétablissement du flux microcirculatoire dans des micro-vaisseaux auparavant perméables, et le recrutement de capillaires supplémentaires qui n'étaient pas ou peu perfusés avant le stimulus hypoxique. Elle peut être considérée comme un test de réactivité microvasculaire, évaluant les capacités du tissu à adapter son extraction d'oxygène (par recrutement et/ou vasodilatation microvasculaire) au transport d'oxygène local après un stimulus hypoxique induit par une interruption transitoire du flux sanguin d'amont.

1.3.2.3. Utilisation clinique de la NIRS

En réanimation, la StO_2 musculo-cutanée a été mesurée dans le cadre du choc hémorragique chez les patients polytraumatisés. L'étude de Crookes et al [15], montrait que la valeur de StO_2 discriminait mal les différents niveaux de gravité des patients traumatisés. De plus, l'étude montrait que chez 707 volontaires sains, le chiffre de StO_2 était très hétérogène. Il paraît donc difficile de définir une norme de StO_2 .

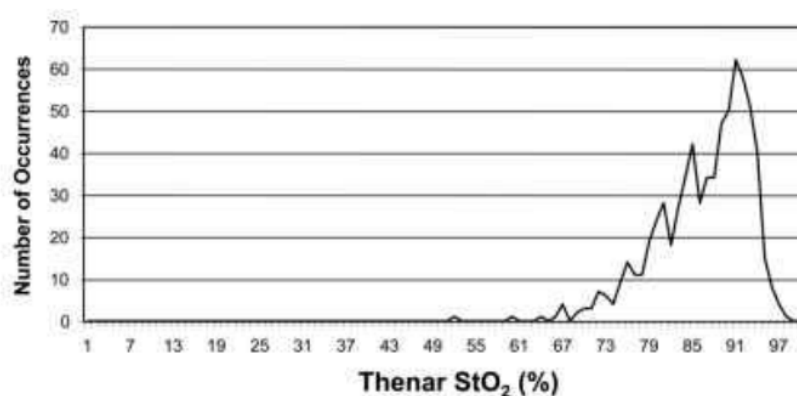


FIGURE 3 d'après Crookes et al. Histogramme de la répartition des valeurs de StO_2 mesurées à l'éminence thénar chez 707 volontaires sains.

Entre les études, les valeurs de StO_2 de référence sont très variables. Ceci peut s'expliquer par des différences de mesure liées au type de capteur utilisé, à la pigmentation cutanée, à l'épaisseur cutanée, à l'importance du tissu adipeux et à la contribution de la myoglobine [16].

Dans le cadre de la réanimation, les auteurs préfèrent coupler la NIRS à un test d'occlusion vasculaire (TOV) lorsque les mesures s'effectuent au niveau de l'éminence thénar [17]. On peut ainsi étudier les paramètres dynamiques que sont la pente d'occlusion, la pente de reperfusion ou l'aire d'hyperémie.

Parmi les études qui se sont intéressées au choc septique, seules certaines retrouvent une différence de valeurs basales de StO_2 par rapport aux volontaires sains [18,19,20]. Dans ce cadre, la pente d'occlusion pourrait être diminuée, mais c'est surtout la pente de reperfusion qui est altérée [19].

Dans la plus grosse série de patients septiques de réanimation (48 chocs septiques et 24 sepsis sans choc), Creteur et al. ont montré que la mesure de la pente de reperfusion en NIRS était associée à la gravité du sepsis, et retrouvaient une différence des valeurs basales de StO_2 chez ces patients par rapport aux volontaires sains [20].

Cette valeur permettait de prédire la mortalité avec une aire sous la courbe ROC de 0,8. Dans le contexte de l'urgence, Shapiro et al. [21] ont montré chez 168 patients que l'altération de la pente de resaturation était associée à la présence d'un choc septique et à la mortalité. Chez les patients traumatisés les résultats sont discordants. Chez 150 traumatisés étudiés par Guyette et al. [22], une pente d'occlusion diminuée était associée à la réalisation d'une chirurgie d'hémostase ou à une transfusion dans les 24 heures. D'autre part, en comparant 10 traumatisés avec des volontaires sains, Gomez et al. ont observé que la pente de resaturation et non pas celle d'occlusion était diminuée chez les traumatisés.

Payen et al. ont montré que même si les paramètres de NIRS sont influencés en partie par la macrocirculation, seul le débit cardiaque serait corrélé à la pente de resaturation de la StO_2 . Ni la $ScvO_2$, ni la SaO_2 ne semblent être corrélées à la StO_2 [23].

Les paramètres fournis par la technique NIRS semblent donc influencés par au moins trois facteurs, la macro-hémodynamique, la micro-hémodynamique et le métabolisme cellulaire.

Ainsi, même lorsque les paramètres macro-hémodynamiques sont normaux, la technique NIRS permet de révéler des anomalies microcirculatoires.

En anesthésie, c'est l'étude du tissu cérébral par la technique NIRS qui est la plus ancienne, et ce dans des contextes variés de chirurgie carotidienne, circulation extracorporelle, pathologie cérébrale ou encore néonatalogie. La technique NIRS pourrait en effet dans ce cas permettre une détection précoce d'un état dysoxique. La technique est dans ce cas complexe, avec un trajet des photons difficile à établir, et une absorption majeure avant le tissu cérébral.

De nombreuses questions restent peu ou pas étudiées concernant la microcirculation, surtout son apport à la clinique, comme l'évolution de la microcirculation selon les objectifs de PAm. L'étude SepsisPAm [2] a comparé chez 776 patients en choc septique, les effets d'une PAm soit de 80 à 85 mmHg (dit « haut niveau » de PAm), soit de 65 à 70 (dit « bas niveau » de PAm). La mortalité à J28 ou J90 n'a pas été modifiée par le niveau de PAm cible. Les effets indésirables graves n'étaient pas différents dans les deux groupes à l'exception d'une incidence plus élevée de fibrillation auriculaire dans le groupe de patients avec cible haute de PAm. Dans le sous-groupe de patients avec HTA chronique, le recours à une suppléance de la

fonction rénale a été significativement moindre dans le groupe avec PAm cible haute ($p = 0,046$). Bien qu'il n'existait pas de différence globale sur la mortalité dans cette étude [2], on pourrait donc imaginer une population de patients septiques (avec HTA chronique ou diabète par exemple) dont l'état microcirculatoire serait meilleur à un niveau de PAm plus élevée, et une autre population de patients septiques dont la microcirculation serait meilleure pour une cible plus basse de PAm. Cette hypothèse fait alors envisager une prise en charge individualisée des objectifs hémodynamiques en particulier en ce qui concerne la PAm.

Il existe deux points de vue qui s'opposent quant à la relation entre PAm et perfusion tissulaire. Le premier est qu'une pression artérielle trop basse ne permet pas de maintenir une perfusion suffisante dans les tissus et donc entraîne une altération de microcirculation qui peut s'améliorer avec l'élévation de la PAm. La seconde est que l'élévation de la dose de vasopresseur nécessaire à atteindre un objectif relativement élevé de PAm pourrait avoir pour conséquence une réduction de la microcirculation par vasoconstriction précapillaire.

C'est ce à quoi nous nous sommes intéressés dans cette étude préliminaire qui visait à évaluer l'état de la microcirculation des patients en choc septique, à deux objectifs de PAm différents.

1.4. Objectifs de l'étude

Par la présente étude, nous avons tenté de répondre à plusieurs questions :

- Atteindre deux niveaux de PAm cibles différents (65 mmHg vs. 85 mmHg) résulte-il en une différence d'état microcirculatoire différent, en termes de StO₂ et de pente de resaturation et si oui, quel est le meilleur niveau ?

- En se basant sur les valeurs de StO₂ et de pente de resaturation, quelles sont les caractéristiques des patients ayant un état microcirculatoire meilleur à 85 mmHg vs. 65 mmHg de PAm ?

- Existe-t-il une corrélation entre StO₂ et valeurs dynamiques (pente de resaturation, pente d'occlusion ou hyperémie) ?

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'état microcirculatoire des patients en choc septique selon le niveau de PAm cible, puis dans un second temps d'individualiser et de caractériser la population pour qui la variable microcirculatoire étudiée était meilleure à une PAm de 85 mmHg, et celle pour qui la variable microcirculatoire étudiée était meilleure à PAm de 65 mmHg.

2. Méthodologie de l'étude

2.1. Population étudiée

Les critères d'inclusion des patients étaient l'admission en réanimation pour choc septique, défini par un sepsis avec au moins une défaillance d'organe (hypotension artérielle, acidose lactique, oligurie, encéphalopathie aiguë, hypoxémie inexplicée ou coagulopathie) et la nécessité d'administrer de la noradrénaline en raison d'une hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire et/ou d'une pression artérielle diastolique très abaissée.

Les patients devaient être intubés et ventilés, sous sédation pour des questions de confort et de stabilité des mesures.

Leur état hémodynamique devait être stable depuis plus de 30 minutes, et un monitoring hémodynamique par PICCO devait déjà être en place pour surveillance.

Les critères d'exclusion étaient un âge inférieur à 18 ans, un refus de la famille, ou la présence d'une fistule artério-veineuse.

La période d'inclusion s'est déroulée du 26/12/2012 au 27/01/2014 soit 13 mois.

2.2. Schéma expérimental

Dans cette étude de cohorte préparatoire, non randomisée, chaque patient était son propre contrôle, avec une mesure des paramètres NIRS à 65 mmHg de PAm puis une mesure de ces mêmes paramètres à 85 mmHg de PAm.

La microcirculation était évaluée par la mesure continue de la StO₂ avec la technique de NIRS (InSpectra™ tissue spectrometer Model 650; Hutchinson Technology, Hutchinson, MN, USA). Un capteur (Inspectra™ StO₂ sensor Thenar, model 1615, Hutchinson Technology, Arnhem, The Netherlands) était placé sur l'éminence thénar (mesure de la StO₂ à environ 15 mm de profondeur).

Des TOV artériels étaient réalisés à 65 et 85 mmHg de PAm, après stabilisation pendant 30 minutes de l'objectif de PAm. Un brassard brachial était gonflé rapidement à 250 mmHg jusqu'à obtention d'une StO₂ de 40%, puis dégonflé rapidement.

La StO₂ était enregistrée en continu pendant le TOV à l'aide d'un logiciel (Inspectra StO₂

Case Graphing Software 3.1; Hutchinson Technology Inc).

Ces enregistrements ont été analysés secondairement par un logiciel d'analyse de courbe (Version 3.03 InSpectra Analysis Program; Hutchinson Technology Inc.)

Par ailleurs un prélèvement sanguin pour la mesure des gaz du sang était réalisé après stabilisation à 65 et 85 mmHg de PAm.

2.3. Données recueillies

Nous avons recueilli :

- des données épidémiologiques : âge, sexe, scores SOFA et SAPS II, antécédents d'HTA ou de diabète, et éventuels traitements (Noradrénaline, Corticoïdes...)
- des données biologiques : lactatémie, CRP
- des données microcirculatoires : StO₂ (%), pente de désaturation (%/minute), pente de resaturation (%/minute) et hyperémie (unité arbitraire x minute).

2.4. Ethique

L'avis et l'accord du comité d'éthique ont été recueillis pour cette étude de soins courants.

Numéro d'enregistrement de la recherche : 2009-A00132-55.

2.5. Analyse Statistique

Les résultats sont présentés en moyenne [déviatoin standard (SD)] pour les données quantitatives normales et médiane [SD] pour les données quantitatives non normales, et en pourcentage (nombre) pour les variables qualitatives.

La normalité des données a été testée par le test de Kolmogorov-Smirnov.

Nous avons effectué un t-test de Student pairé pour comparer les valeurs normales, et un Fisher Exact-test pour les valeurs non normales, ainsi qu'un test de Mann-Whitney pour les petits effectifs.

Les tests de corrélation ont été réalisés avec un test de Spearman.

Pour tous les tests statistiques le seuil de significativité retenu était 0,05.

Les statistiques ont été réalisées avec les logiciels GraphPadPrism, et MatchCalc pour les corrélations.

Le seuil de variation significatif de StO_2 entre les deux niveaux de PAm était fixé à 1%, des mesures faites sur sujet sain montrant une variabilité de la mesure $< 0,5\%$ à l'état stable.

Le seuil de variation significatif de pente de resaturation entre deux niveaux de PAm était fixé arbitrairement à 5%. Il existe en effet une modification de l'état microcirculatoire lors de la répétition de test d'occlusion [24]. Il a donc été nécessaire de fixer arbitrairement ce coefficient de variation.

Un facteur composite HTA et/ou diabète a été construit à des fins statistiques, recoupant strictement la population avec antécédent d'HTA. Nous ne présenterons donc que le groupe composite et le groupe diabète à des fins de clarté.

3. Résultats

3.1. Population générale de l'étude

Vingt-deux patients en choc septique ont été inclus dans cette étude, avec des scores de gravité élevés, et une dose de noradrénaline de base de 2,16 mg/h pour obtenir une PAm de 65 mmHg.

La grande majorité des infections était d'origine pulmonaire. Les autres sources de sepsis étaient abdominale, méningitique, urinaire, liée au cathéter).

A noter que la majorité des patients présentaient une hypertension artérielle et/ou un diabète.

Le tableau 1 résume les caractéristiques principales à 65 mmHg de PAm des patients inclus dans cette étude.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population de l'étude à 65 mmHg de PAm.

Critère	Moy [SD] ou % [n]
Nombre	22
Age (années)	66 [14]
Sexe	50 [11]
Diabète	40 [9]
Composite HTA/diabète	80 [17]
SOFA	11 [4]
SAPS II	57 [15]
Infection pulmonaire	80 [18]
CRP (mg/L)	217 [134]
Hb (g/dL)	10,3 [1,8]
Ventilation mécanique	100 [22]
FiO ₂ (%)	60 [30]
Hydrocortisone	20 [5]
NAD base (mg/h)	2,16 [2,4]
Index Cardiaque (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	3,3 [1,09]
Lactate (mmol/L)	2,5 [2,7]
StO ₂ (%)	81 [8]
Pente de resaturation (%.min ⁻¹)	2,6 [1,5]
Pente de désaturation (%.min ⁻¹)	-9,3 [2,6]
Aire Hyperémie (Unit*min)	16,3 [15,5]

3.2. Comparaison 65 mmHg vs. 85 mmHg de PAm

Le tableau 2 compare les valeurs des variables de la NIRS à 65 et à 85 mmHg de PAm

Tableau 2 : Résultats des variables de la NIRS à 65 et 85 mmHg de PAm

	PAm 65 mmHg	PAm 85mmHg	P
StO ₂ (%)	81 [9]	81[8]	0,37
Pente de resaturation (unit/min)	2,6 [1,5]	3 [1,4]	0,02
Pente de désaturation (unit/min)	-9,3 [2,6]	-8,9 [2,2]	0,38
Aire Hyperémie (unit*min)	16,3 [15,5]	18,2 [13,6]	0,15
Lactate (mmol/L)	2,5 [2,7]	2,1 [1,5]	0,47
IC PiCCO	3,3 [1,1]	3,1 [1,1]	0,18

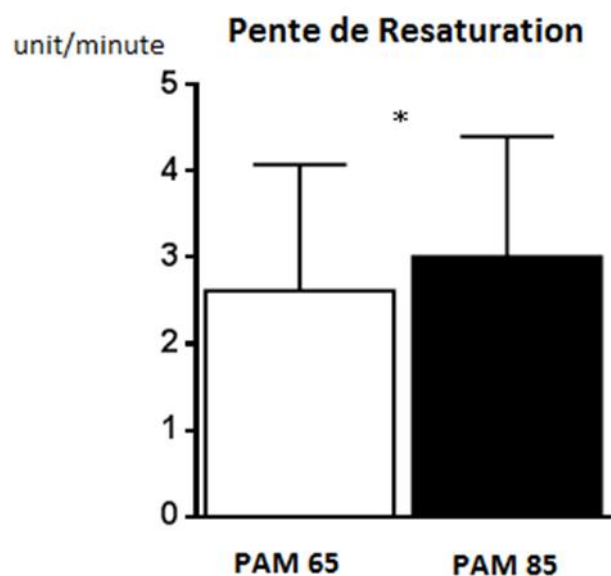


Fig 4 : Pente de resaturation (médiane[DS]) à PAm 65 et 85mmHg

Nous avons constaté une augmentation significative de la pente de resaturation de 2,6 à 3 unit/min lorsque la Pam augmentait de 65 à 85 mmHg, signifiant une meilleure réserve microcirculatoire fonctionnelle à 85 mmHg de PAm.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre 65 et 85 mmHg de PAm pour la StO_2 , la pente de désaturation, l'hyperémie, l'IC ou la lactatémie, même si pour cette dernière le court délai de trente minutes entre les deux séries de mesures ne permet pas de conclure.

3.3. Analyse en fonction du sens des variations de StO₂ entre 65 et 85 mmHg

Le tableau 3 présente les caractéristiques des 11 patients qui ont une StO₂ significativement plus élevée pour une Pam à 85 mmHg comparées à celles des 8 patients ayant une StO₂ plus élevée pour une Pam à 65 mmHg. Le seuil retenu pour une différence significative de StO₂ était supérieure à 1%. Les patients ayant une différence inférieure à 1% entre les deux séries de mesure n'ont pas été intégrés à l'analyse statistique (3 patients).

Tableau 3 : Comparaison des patients selon le sens de variation de la StO₂

	StO ₂ plus élevée à 85 mmHg	StO ₂ plus élevée à 65 mmHg	p
Nombre patients	11	8	
Sexe	5	4	1
Age (année)	63 [14]	71 [15]	0,25
Diabète	46[5]	50 [4]	1
Composite HTA/diabète	73 [8]	88 [7]	0,60
SOFA	13 [4]	10 [4]	0,17
SAPS II	58 [17]	59 [15]	0,88
CRP (mg/L)	204 [158]	190 [88]	0,82
Hb (g/dL)	10,4 [1,2]	9,45 [2,1]	0,21
FiO ₂	0,53 [0,25]	0,53 [0,23]	0,92
Hydrocortisone	18,2 [2]	37,5 [3]	0,60
NAD base (mg/h)	2,2 [1,9]	1,2 [0,9]	0,18
Lactate à PAm 65 (mmol/L)	2,8 [3,5]	2,3 [1,9]	0,98
StO ₂ base (%)	78 [7]	81 [10]	0,48
Pente resaturation base (%/min)	2,8 [1,5]	2,3 [1,5]	0,46

Nous n'avons pas retrouvé de facteur associé à une StO_2 plus élevée à 65 mmHg ou plus élevée à 85 mmHg de PAm; il apparaît donc difficile de distinguer *a priori* les patients qui seront améliorés du point de vue microcirculatoire par une modification de PAm. La figure 5 présente les valeurs individuelles de StO_2 à 65 et 85 mmHg de PAm.

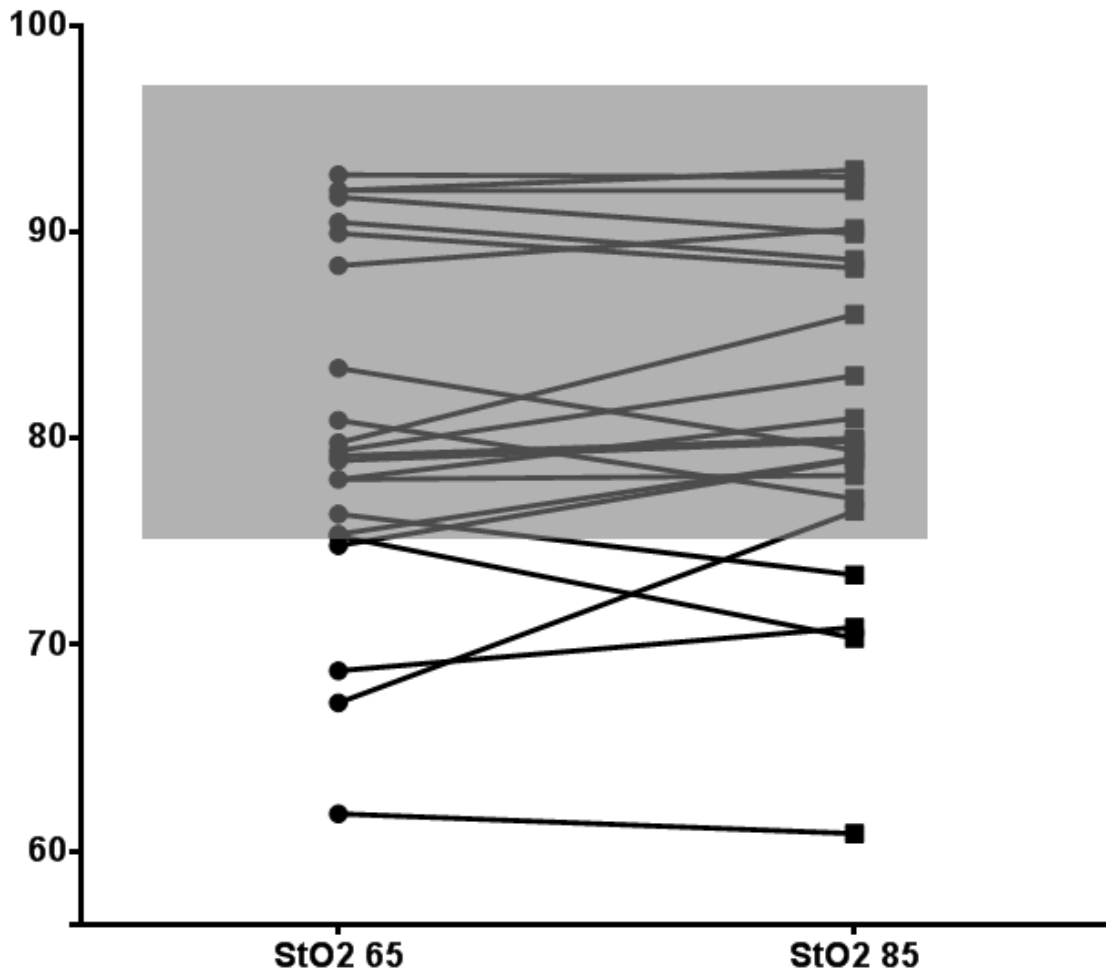


Fig 5 : Valeurs individuelles de StO_2 des patients à 65 et 85 mmHg de PAm.

La zone grisée (>75%) représente la StO_2 d'une cohorte de sujet sains [25]

Chez onze patients la StO_2 augmentait lorsque la PAm augmentait de 65 à 85 de PAm alors que chez huit patients la StO_2 diminuait. Il apparaît à la lecture du graphique qu'il existe une population où la StO_2 augmentait franchement pour 85 mmHg de PAm, sept patients augmentaient leur StO_2 de plus de 2% et pour certains jusqu'à 9%.

De même, il existe une population pour qui la StO_2 diminuait en passant de 65 à 85 mmHg de PAm, avec quatre patients pour qui, elle diminuait de plus de 2%. A noter que les deux sous-

groupes (augmentation et diminution de la StO_2 pour PAm 85 mmHg) ne différaient pas en termes de pourcentage de patients avec des antécédents d'HTA et de diabète (cf. annexes).

3.4. Variation de la pente de resaturation en fonction de la PAm

Le tableau 4 présente les caractéristiques des 16 patients qui avaient une pente de resaturation plus élevée pour une Pam à 85 mmHg en comparaison à celles des 5 patients ayant une pente de resaturation plus élevée pour une Pam à 65 mmHg. Le seuil retenu pour une différence significative de la pente de resaturation était supérieure à 5%. Le seul patient ayant une différence inférieure à 5% n'a pas été intégré à l'analyse statistique.

Tableau 4 : Comparaison des patients selon le sens de variation de la pente de resaturation

	Pente de resaturation plus élevée à 85 mmHg	Pente de resaturation plus élevée à 65 mmHg	p
Nombre patients	16	16	
Sexe	9	2	0,64
Age (année)	66 [15]	65 [15]	0,77
Diabète	50 [8]	20 [1]	0,34
Composite HTA/diabète	88 [14]	60 [3]	0,23
SOFA	12 [4]	9 [2,]	0,18
SAPS II	59[15]	50 [16]	0,41
CRP	213 [149]	242 [99]	0,55
Hb (g/dL)	10,2 [1,9]	10,5 [1,7]	0,55
FiO ₂	0,56 [0,25]	0,68 [0,3]	0,48
Hydrocortisone	25 [4]	20 [1]	1
NAD base (mg/h)	2,4 [2,7]	1,52 [1,5]	0,34
Lactate à PAm 65 (mmol/L)	2,7 [3,1]	1,9 [1]	0,92
StO ₂ base (%)	79,7 [8,3]	86,1 [8]	0,14
Pente resaturation base (%/min)	2,1 [1,2]	4,4 [1]	0,003

Pente de resaturation

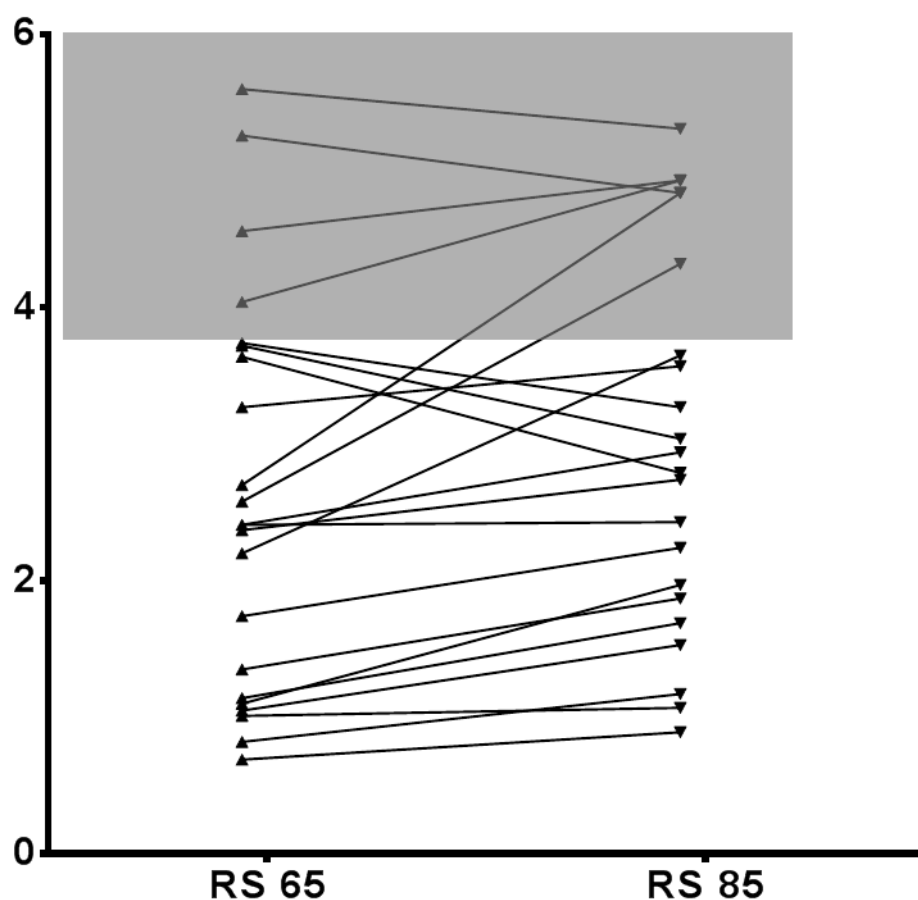


Fig 6 : Valeurs individuelles de pente de resaturation des patients à 65 et 85 mmHg de PAm. La zone grisée (3,8) représente la RS d'une cohorte de sujet sains [26]

Chez 16 patients la pente de resaturation augmentait lorsque la PAm augmentait de 65 à 85 mmHg alors que chez 5 patients, elle diminuait. La zone grisée (>3,8) représente la pente de resaturation d'une cohorte de sujet sains [26]. Même si les pentes de resaturation étaient significativement différentes entre les deux niveaux de PAm (plus élevée pour 85 mmHg), on retrouve nettement deux groupes de patients, un chez qui la pente de resaturation augmente franchement et un chez qui elle diminue. Toutefois, alors que deux patients avaient une pente de resaturation qui rejoignait la zone grisée lorsque la PAm augmentait de 65 à 85 mmHg, chez aucun patient, la pente de resaturation ne quittait cette zone lorsque la PAm augmentait de 65 à 85 mmHg.

Nous n'avons pas retrouvé de caractéristique permettant de distinguer ces deux populations. Il

n'y avait par ailleurs pas de différence du point de vue de la variation de StO_2 entre les patients hypertendus ou non, ni entre les patients diabétiques ou non (cf. annexes).

3.5. Tests de corrélations

La figure 7 présente les résultats des tests de corrélation réalisés

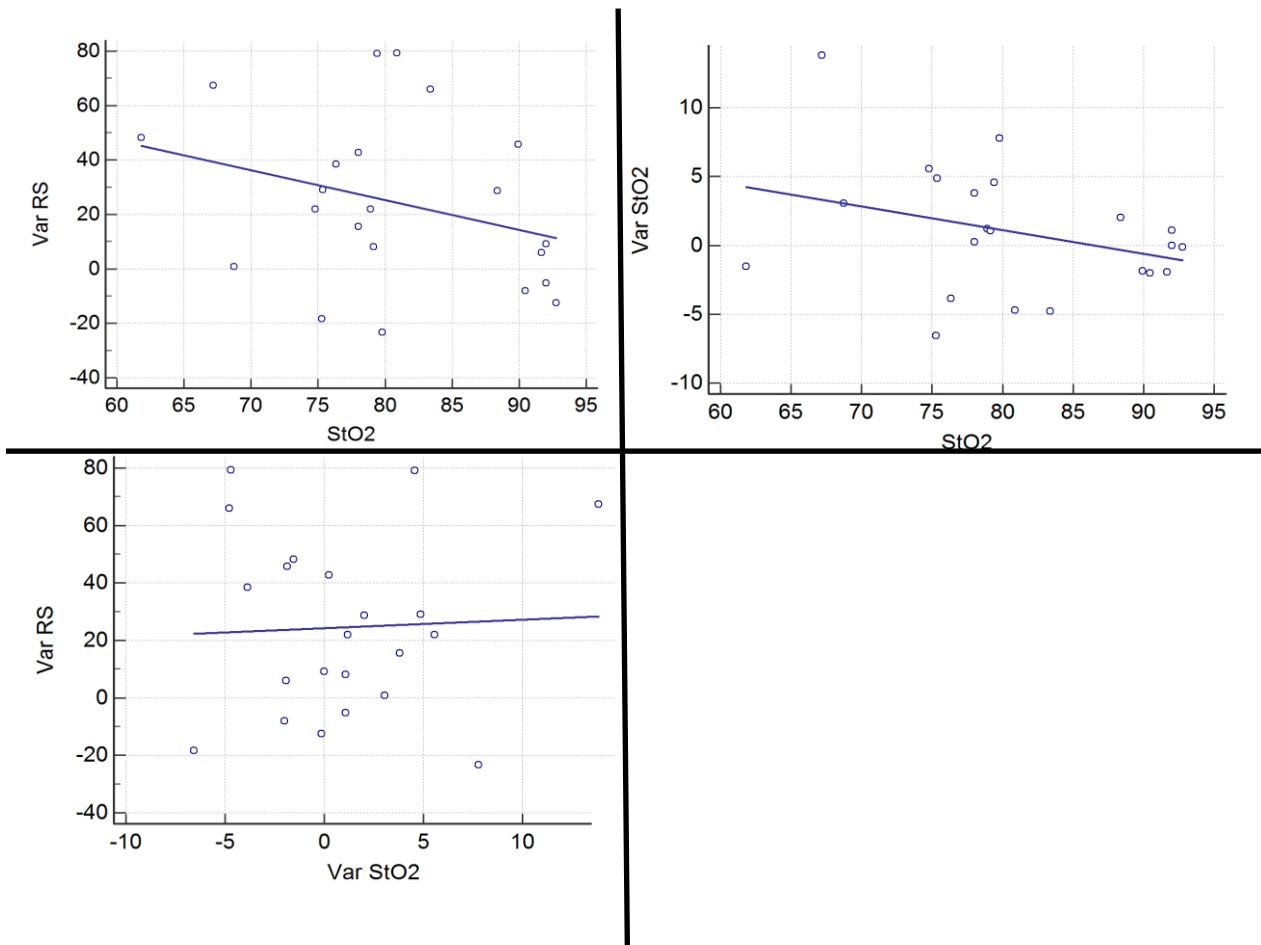


Fig 7: tests de corrélation entre StO_2 de base (à 65 mmHg) et variation en pourcentage de la pente de resaturation (valeur à 85 - valeur à 65 mmHg / valeur à 65 mmHg), entre StO_2 de base et variation de la StO_2 , et entre variation de la StO_2 et variation de la pente de resaturation entre 65 et 85 mmHg

Il n'y a pas de corrélation entre la StO_2 de base (à 65 mmHg de PAm) et la variation de StO_2 , ni entre la StO_2 de base et la variation de la pente de resaturation.

Il n'y a pas non plus de corrélation entre les variations de pente de resaturation et de StO_2 .

Nous avons donc vu que globalement, seule la pente de resaturation augmentait significativement en passant de 65 à 85 mmHg de PAm. Toutefois nous n'avons pas mis en évidence de facteur lié à cette augmentation.

Il reste impossible de prévoir *a priori* quel patient va bénéficier de l'augmentation de PAm.

A noter que les patients qui ont une meilleure StO_2 à 85 mmHg ne sont pas les mêmes que ceux qui avaient une meilleure pente de resaturation à 85 mmHg. Il en est de même ceux qui ont des valeurs qui se dégradent à 85 mmHg de PAm.

Ces résultats suggèrent qu'une simple mesure de la StO_2 et de son évolution ne permet pas de présumer de la pente de resaturation et de son évolution, ce qui reste cohérent, l'une mesurant la saturation musculaire, alors que l'autre informe sur une réserve microcirculatoire fonctionnelle.

Le TOV, bien que plus invasif, reste indispensable à l'évaluation de la microcirculation par NIRS.

4. Discussion

4.1. Discussion des principaux résultats

La population de l'étude est composée de patients avec choc septique classiquement rencontrés dans les services de réanimation : âge moyen de 66 ans avec des scores de gravité élevés et une forte incidence de pathologies hypertensive et diabétique.

Bien que la distribution des StO_2 chez les patients sains soit hétérogène (la valeur de StO_2 moyenne était de 87 ± 6 % avec valeurs extrêmes de 50 à 97[15]), la StO_2 moyenne retrouvée dans notre population n'était pas basse à 81%. Cela est contraire aux résultats rapportés dans le choc hémorragique, où bien que la StO_2 soit mal corrélée à la gravité, son niveau diffère significativement de la population contrôle [15].

On aurait pu s'attendre à de plus faibles valeurs de StO_2 chez nos patients septiques dans la mesure où le nombre de microvaisseaux avec un flux faible ou nul devrait être augmenté. Néanmoins, les valeurs relativement élevées (ou au moins non basses) de StO_2 peuvent s'expliquer par la réanimation macrocirculatoire précoce réalisée avant l'inclusion et par la probable existence de shunt artério-veineux qui résultent en une augmentation de la saturation en O_2 du sang veineux musculaire qui est pris en compte dans la mesure de la StO_2 .

Nous avons retrouvé globalement une amélioration significative de la pente de resaturation à 85 vs. 65 mmHg de PAm. Nous nous sommes intéressés à ce paramètre microcirculatoire car il renseigne sur la réserve microcirculatoire et car il a été montré être associé au pronostic des patients en choc septique alors que la StO_2 ne l'est pas [17].

Les résultats concernant la pente de resaturation sont en accord avec ceux de Thoof et al, qui avaient montré une amélioration significative de la pente de resaturation lorsque la PAm était augmentée de 65 à 85 mmHg de PAm, amélioration qui disparaissait lorsque la PAm était ramenée à 65 mmHg [27]. Notre étude semble donc confirmer que l'objectif de PAm à atteindre au cours de la réanimation influe sur la réserve microcirculatoire.

Certains des patients que nous avons étudiés avaient clairement une meilleure pente de resaturation à 85 mmHg de PAm alors que d'autres avaient clairement une meilleure pente de resaturation à 65 mmHg de PAm. Nos données ne permettent pas d'identifier les caractéristiques de chacun de ces sous-groupes de patients et donc de prédire quelle est la meilleure PAm cible en termes de réserve microcirculatoire. Il est donc indispensable

d'évaluer les objectifs de PAm de façon individuelle. L'utilisation de la NIRS pourrait être parfaitement adaptée à cette individualisation.

Il est à noter que le seul facteur associé à une amélioration de la pente de resaturation entre 65 et 85 mmHg était une pente de resaturation de base (à 65 mmHg de PAm) plus basse. Cela semble suggérer que lorsque la réserve n'est pas basse, elle peut difficilement s'améliorer. On peut rapprocher ce résultat des données rapportées par Dubin et al. [28] qui avaient montré en utilisant la technique SDF (*cf. supra*) que l'élévation de PAm de 65 à 85 mmHg (avec la noradrénaline) au cours du choc septique n'améliorait la microcirculation sublinguale que lorsque celle-ci était déjà altérée à 65 mmHg de PAm. Par contre, lorsque la microcirculation sublinguale était normale (ou normalisée) à 65 mmHg de PAm, l'élévation de PAm à 85 mmHg s'accompagnait d'une dégradation de la microcirculation [28].

Il n'existait pas de corrélation entre la StO_2 ou la pente de resaturation et leurs variations respectives, confirmant que la signification des deux paramètres est différente et suggérant que la pratique du test d'occlusion reste indispensable pour évaluer la réserve fonctionnelle microcirculatoire et donc en particulier pour choisir la PAm cible au cours du choc septique.

4.2. Limites de l'étude

Cette étude, bien que prospective, reste de faible effectif et on ne peut pas exclure un manque de puissance. Ce manque de puissance pourrait remettre en cause les résultats négatifs retrouvés. Cependant, le fait que pour la pente de resaturation comme pour la StO_2 deux populations au comportement opposé ont pu être identifiées, suggère que le manque de puissance ne peut pas tout expliquer.

Chaque patient est dans cette étude son propre contrôle, empêchant de s'affranchir des possibles modifications dues au premier test d'occlusion lors du second, malgré le temps de repos d'au moins trente minutes entre les deux mesures. En effet, il a été récemment montré que la répétition des tests d'occlusion pouvait diminuer de 15% la pente de désaturation sur quatre mesures à 30 minutes d'intervalle [24,25]. Ce pré-conditionnement musculaire par l'ischémie ne peut être écarté et donc a pu interférer avec nos résultats. Toutefois la nécessité d'une stabilité hémodynamique entre les mesures imposait un temps assez court entre nos deux tests d'occlusion. De même, le coefficient de variation de la pente de resaturation a dû

être fixé arbitrairement. Compte tenu des modifications locales dues au premier test, il est impossible de mesurer l'écart moyen entre plusieurs mesures dans les mêmes conditions.

4.3. Forces de l'étude

Cette étude prospective est une étude exploratoire, dont l'objectif était aussi d'évaluer l'intérêt d'une étude de plus grande envergure. L'absence de données manquantes, avec un recueil complet et des techniques de mesures précises accordent du crédit à nos résultats. Chaque patient est dans cette étude son propre contrôle, permettant d'assurer la comparabilité des deux groupes.

4.4. Quels changements pour la pratique ?

L'étude SepsisPAM a de façon prospective randomisée et multicentrique, comparé deux niveaux de PAm cible (65-70 vs. 80-85 mmHg) au cours de la réanimation hémodynamique initiale du choc septique et montré l'absence de différence globale de mortalité et morbidité entre les deux groupes [2]. A partir de ce résultat, il est difficile de recommander un niveau cible plutôt qu'un autre et tout moyen permettant d'aider le clinicien à choisir la cible de PAm de façon individualisée est à considérer avec intérêt. La notion d'antécédent d'HTA pourrait être un argument pour cibler une PAM d'environ 85 mmHg si on se base sur la physiologie d'une part et sur les résultats secondaires de l'étude SepsisPAM montrant de meilleurs indices de fonction rénale chez les patients aux antécédents d'HTA lorsque un plus haut niveau de PAM est ciblé [2]. La microcirculation est aussi un élément très certainement à prendre en compte dans la réanimation hémodynamique des patients en état de choc septique et notre étude suggère que cibler des PAm différentes résulte en des conséquences microcirculatoires différentes. L'objectif de 85mmHg de PAm pourrait devenir l'objectif de base, permettant globalement comme nous l'avons montré d'améliorer la réserve fonctionnelle microcirculatoire tout en prenant un peu de marge par rapport au seuil critique d'autorégulation de la perfusion des organes. Toutefois, un certain nombre de patients pourraient plutôt bénéficier d'une PAm cible à 65 mmHg comme le semble indiquer notre étude en se basant sur la pente de resaturation.

Notre étude préliminaire ne permet pas d'affirmer avec certitude que cibler la PAm sur un index de réserve microcirculatoire aurait un impact pronostique chez les patients avec choc septique. On pourrait imaginer dans un futur proche une nouvelle étude randomisée avec un

groupe de patients dont la PAm cible serait choisie en fonction de la pente de resaturation et un groupe contrôle avec une PAm cible à 85 mmHg.

5. Conclusion

Notre étude avait pour objectif principal de comparer grâce à la technique NIRS, l'état microcirculatoire et en particulier la pente de resaturation des patients en choc septique à deux niveaux de PAm cible : 65 mmHg et 85 mmHg. Nous avons trouvé globalement une amélioration de la pente de resaturation de la StO₂ à l'objectif de 85 mmHg de PAm par rapport à 65 mmHg. Toutefois chez certains patients, la pente de resaturation était clairement meilleure (plus élevée) à l'objectif de PAm de 65 mmHg par rapport à 85 mmHg. Nous n'avons cependant pas pu identifier des caractéristiques distinctives de cette sous-population. Au total, cibler une PAm de 85 mmHg est globalement associé à un meilleur état microcirculatoire que cibler une PAm de 65 mmHg, en particulier en termes de pente de resaturation de StO₂. Il existe cependant une grande variabilité interindividuelle qui plaide en faveur d'une évaluation personnalisée de la microcirculation afin de mieux définir le niveau optimal de PAm que doit cibler la réanimation hémodynamique du choc septique par remplissage vasculaire et vasopresseurs.

6. Annexes

	HTA-	HTA+	p
Variation StO2	2,629[6,879]	0,5063[3,936]	0,7037
variation RS	25,96[43,72]	24,18[27,82]	0,893

Tableau 5 : Comparaison des variations de StO2 et de RS entre les sous population hypertendus et non hypertendus

	Diab -	Diab +	p
Variation StO2	1,033[5,186]	0,9247[4,059]	0,8353
variation RS	17,26[32,72]	35,17[26,21]	0,185

Tableau 6 : Comparaison des variations de StO2 et de RS entre les sous population diabétiques et non diabétiques

7. Bibliographie

- 1- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77
- 2- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583-93
- 3- De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98-104
- 4- Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005; 9 Suppl 4:S13-9
- 5- Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, Buter H, Bruins N, Egbers PH, Gerritsen RT, Koetsier PM, Kingma WP, Kuiper MA, Ince C. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38:93-100
- 6- De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 2010; 36:1813-25
- 7- Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock* 2010; 33:387-91
- 8- Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) investigators . Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:2210-7
- 9- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165-228

- 10- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88-98
- 11- Beer A. Versuch der absorptions-verhältnisse des Cordietes für rothes Licht zu bestimmen *Ann Physik Chem* 1864; 29:233-51
- 11- Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characteristics of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa₃ and haemoglobin for the noninvasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta* 1988; 993 184-92
- 13- Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol* 1994; 77:2740-7
- 14- Van Beekvelt MC, Colier WN, Wevers RA, Van Engelen BG. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001; 90:511-9
- 15- Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, Proctor MS, Hallal A, Blackbourne LH, Benjamin R, Soffer D, Habib F, Schulman CI, Duncan R, Proctor KG.: Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma* 2005; 58:806-13
- 16- Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Terner J, Pittman R, Filho IPT, Spiess B. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation* 2006; 68:27-44
- 17- Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, Pinsky MR. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med* 2008;34:1600-7
- 18- Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med* 2006; 32:87-92
- 19- Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared. spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock* 2007; 27:348-53
- 20- Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, Backer D, Vincent J-L. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33:1549-56
- 21- Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najarro G, Singh S, Lundy D, Nelson T, Trzeciak SW, Jones AE. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care* 2011; 15:R223

- 22- Guyette FX, Gomez H, Suffoletto B, Quintero J, Mesquida J, Kim HK, Hostler D, Puyana JC, Pinsky MR. Prehospital dynamic tissue oxygen saturation response predicts in-hospital lifesaving interventions in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72:930-5
- 23- Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, Losser MR. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome. *Crit Care* 2009; 13 (Suppl 5):S6
- 24- Orbegozo Cortés D, Puflea F, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Near infrared spectroscopy (NIRS) to assess the effects of local ischemic preconditioning in the muscle of healthy volunteers and critically ill patients. *Microvasc Res* 2015; 102:25-32
- 25- Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1882-9
- 26- Mayeur C, Campard S, Richard C, Teboul JL. Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy. *Crit Care Med* 2011; 39:695-701
- 27- Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 2011; 15:R222.
- 28- Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 2009; 13:R92

Résumé

Le choc septique est caractérisé par des anomalies macro et microcirculatoires. La technique de spectroscopie en proche infra-rouge (NIRS) permet d'approcher la microcirculation au niveau de l'éminence thénar. Cette technique mesure la saturation musculaire en oxygène (StO₂) et la pente de resaturation lors d'un test d'occlusion vasculaire qui possède un intérêt physiologique (indicateur de la réserve microcirculatoire) et pronostique. Cette étude avait pour objectif principal de comparer l'état microcirculatoire et en particulier la pente de resaturation des patients en choc septique à deux niveaux de PAm cible : 65 mmHg et 85 mmHg.

Vingt-deux patients ont été inclus à la phase précoce d'un choc septique après rétablissement d'une Pam à 65 mmHg. Nous avons trouvé globalement une amélioration de la pente de resaturation de la StO₂ à 85 mmHg de PAm vs. 65 mmHg (2,6 [1,5] vs. 3 [1,4] ; p=0,021). Il n'y avait pas de différence significative pour les autres variables microcirculatoires (StO₂, pente d'occlusion, aire d'hyperhémie) aux deux niveaux de PAm. Toutefois chez certains patients, la pente de resaturation était clairement meilleure (plus élevée) à 65 mmHG de PAm vs. 85 mmHg. Nous n'avons pas pu identifier les caractéristiques de cette sous-population.

Au total, cibler une PAm de 85 mmHg est globalement associé à un meilleur état microcirculatoire qu'une PAm de 65 mmHg, surtout en terme de pente de resaturation de StO₂.

Il existe une forte variabilité interindividuelle plaidant en faveur d'une évaluation personnalisée de la microcirculation afin de mieux définir le niveau de PAm que doit cibler la réanimation du choc septique par remplissage vasculaire et vasopresseurs.

Mots clés : sepsis, microcirculation, StO₂, pression artérielle moyenne, test d'occlusion vasculaire