



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Olivier BRETON

le 22 avril 2013

**FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉPONSE MICROCIRCULATOIRE
À UNE ÉPREUVE D'EXPANSION VOLÉMIQUE**

Examineurs de la thèse :

M. Bruno LÉVY	Professeur	Président
Mme Marie-Reine LOSSER	Professeur	Juge
M. Jacques DURANTEAU	Professeur	Juge
M. Jean François POUSSEL	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
- Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN -
Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
- Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE -
Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain
GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN -
Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard
LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE -
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre
PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD -
Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND -
René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert
UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel
WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie ; réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO
2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia
DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre
NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi
Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

À Monsieur le professeur Bruno Levy

Professeur de Réanimation Médicale

Vous me faites le grand honneur de présider le jury de cette thèse.

La qualité de votre enseignement a été pour moi particulièrement enrichissante. Mon passage en réanimation médicale m'a beaucoup appris, et j'ai particulièrement apprécié votre disponibilité, votre simplicité, votre ouverture à la discussion et l'étendue de votre expérience clinique.

Et c'est grâce à votre soutien que j'ai pu réaliser mon projet parisien, à l'origine de la présente thèse.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

À Madame le professeur Marie-Reine LOSSER

Professeur d'Anesthésiologie-Réanimation

Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse.

Votre venue en Lorraine constitue une chance pour les internes, et une ouverture universitaire supplémentaire appréciée.

J'espère avoir la possibilité de travailler à nouveau avec vous par la suite, à Mercy.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

À Monsieur le professeur Jacques DURANTEAU

Professeur d'Anesthésiologie-Réanimation

Vous me faites le grand honneur de diriger et juger cette thèse.

Mon semestre au Kremlin Bicêtre constitue une étape majeure de mon cursus.

Je souhaite vous témoigner mon profond respect, le plaisir que j'ai eu à intégrer votre équipe et que j'ai à y revenir encore.

La rigueur des pratiques, la qualité de l'encadrement, le souci permanent d'amélioration de la qualité des soins et du maintien des connaissances au niveau le plus récent font de la réanimation chirurgicale une équipe de pointe.

Vous transmettez la passion à ceux qui bénéficient de votre patronage.

Veillez trouver, à travers ce travail, l'expression de mon plus grand respect et de ma sincère gratitude.

À Monsieur le docteur Jean-François POUSSEL

Docteur en Anesthésiologie-Réanimation

Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse.

Votre engagement professionnel, ce que vous avez bâti en Réanimation à Bonsecours et le défi que vous relevez aujourd'hui en Anesthésiologie cardiaque forcent le respect et sont un exemple pour moi.

J'aurai le plaisir et l'honneur de poursuivre mon engagement en médecine près de vous.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

À mes maîtres, et à ceux qui m'ont accompagné durant mon cursus

À Monsieur le Professeur C. MEISTELMAN

La qualité de notre enseignement est liée à la qualité de la coordination du DES. Pour votre enseignement et votre soutien dans toutes mes démarches.

À Monsieur le Professeur Jean-Christophe FAVIER

Pour mon premier stage en réanimation, la qualité de votre enseignement et de votre accueil. Pour avoir toujours privilégié la qualité de ma formation, même lorsque vous aviez d'autres soucis.

A Messieurs les Professeurs BOUAZIZ, AUDIBERT et FUCHS-BUDER

Pour la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié.

Au professeur Dan BENHAMOU pour son accueil et sa disponibilité.

Aux docteurs Seb GETTE, Guillaume LOUIS, Yoan PICARD Béatrice SCHNITZLER et Eric TOMASSINI, pour ce que vous m'avez appris, et ce que vous m'apprendrez encore. J'espère pouvoir vous apporter moi aussi quelque chose.

Aux docteurs PLANCADE, JACQUES, PEREZ, PERNY, THIVILLIEZ qui ont guidé mon internat en réanimation. À B. FLOCCARD qui m'a fait tomber dedans quand j'étais petit.

Aux docteurs Anatole HARROIS, Bernard VIGUE pour leur pratique médicale et leur encadrement exceptionnels (le monde médical attend notre article !). Sans oublier toute l'équipe médicale du KB qui a concouru à cette belle expérience: Malcie, Pierre-Etienne, Gaëlle, Christian Catherine et Sammi.

Une mention spéciale pour Seb, Benjamin et (re)Anatole, les « co-investigateurs » qui ont participé au recueil des données et à leur interprétation pour ce travail. Vraiment, merci.

Aux docteurs BOULANGER, FUHRER, LERINTIU, VEDEL, MEKLER, GERVAIS et POURREL avec qui l'anesthésie est un plaisir et une spécialité passionnante. Également l'équipe de l'hôpital d'enfants, les docteurs SIMON, BOUSSARD, THOME, FABRE, et particulièrement M. LECLERCQ. Même si y'a trop de doses à calculer, j'adore remplir avec une seringue de 10ml.

Aux chefs de clinique, pour leur encadrement et leur bonne humeur : Nico ROCQ, Nico DUCROCQ, Romain BELEY, Alexandre LAI, Julie Guibert.

Aux docteurs dans la montagne, Philippe MAHIOU, Philippe MATEU, et France ROCOURT. Quand je serai grand je s'rai comme vous !

À toute ma promotion d'internat, Geoffrey, Seb, Gilles, Amélie, Cyril, Philippe, Jean-Louis, Cristina, Marc, Rémi, Leslie.

Et aux co-internes des autres promos: Alice, Gaittha, Nico (Réanimateur de l'infarctus des champs), Ingrid, Manu, Valérie, Sylvain, Barbara, Ronan, Claire, Anaïs et Thibaut, Gersande, Maxime, Mostafa, Claire Florent et Audrey.

Aux IADES et infirmiers de réa, qui nous ont appris les bases. Désolé si j'arrive en retard parfois... Spécialement : Alex, Stéphane, les frères Bellotto, Dominique, Rachel, Nico...

À mes amis

Guillaume (Machine), Ben, Simon et Freud, Ronan et Laeti (et Gab !!), Richard et Amélie, Fred et Florent. À Stan. À tous ceux du Cha. Et à ceux d'encore avant: Aurore et PAD, Sam, Sylvestre, Romain, Perrine, Audrey.

Spécialement à Valéry et Ludo, les meilleurs amis qui soient (et à vos petites).

À Constantin, mélomane avec qui on parle PubMed jusque dans un kayak corse, ou sous la pluie nocturne dans la forêt Thionvilloise.

À Matthieu, pour tout ce que représente un camarade de cordée.

Aux Serguton, Marion, Clacla, Bertrand, Guillaume, Florent et Charlie, la vie est une fête.

À Nadia, pour les années mémorables, merci poulette.

À ma famille,

Où je termine par le commencement.

À mon père, Gilles. J'espère que tu es fier.

À ma mère, parce que ce qui est achevé aujourd'hui ne l'aurait pas été sans toi. Pour ton ouverture d'esprit et ta tolérance, pour tout ce que tu as fait pour nous. Pour les valeurs qui nous ont été transmises, et la confiance dans l'avenir. Merci d'être toujours là.

À Pierre et Cyril, mes frères, ma plus grande force.

Pierre l'inépuisable soutien, sans qui la P1 et l'ECN auraient été vraiment plus durs. Si tu voulais une région froide et pluvieuse, il y avait la Lorraine, c'était moins loin que l'Irlande ! We miss U bro.

Cyril, le petit dernier qui a tout d'un grand. Tu peux toujours t'entraîner c'est moi qui skie le plus vite.

À Grand-Papa et Grand-Maman, Papé et Mamie, pour l'exemple que vous avez donné, pour la famille. Respect et gratitude.

À Ammi et Taaththi, pour votre accueil. Stutti.

À Amélie, ma Cacahuète, pour ce que l'on a vécu, et tout ce qui nous reste à vivre, ensemble.

Ca va être un beau voyage.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

LISTE DES ABREVIATIONS

ΔPP : Variation de la Pression Pulsée

DV : Densité de vaisseaux

FC : Fréquence Cardiaque

FCD : Densité Capillaire Fonctionnelle

IC : Index Cardiaque

IH : Index d'Hétérogénéité

MFI : Index de Flux Microvasculaire

Ma⁺ : Répondeur macrocirculatoire

Ma⁻ : Non répondeur macrocirculatoire

Mi⁺ : Répondeur microcirculatoire

Mi⁻ : Non répondeur microcirculatoire

NS : Non Significatif Statistiquement

OPS : Spectroscopie Orthogonale Polarisée

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PiCCO : Pulse index Continuous Cardiac Output

PPV : Pourcentage de Vaisseaux Perfusés

SDF: Sidestream Dark Field

VCI : Veine cave inférieure

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	18
TABLE DES TABLEAUX	20
TABLE DES FIGURES	21
RÉSUMÉ	22
INTRODUCTION	23
MATÉRIELS ET MÉTHODES	26
1. Type d'étude	26
2. Critères d'inclusion	26
3. Monitoring systémique	27
4. Monitoring de la microcirculation	27
5. Définition d'un seuil de réponse microcirculatoire	31
6. Epreuve de remplissage vasculaire.....	31
7. Protocole de recueil des données.....	32
8. Méthodologie statistique	32
RESULTATS	34
DISCUSSION.....	44
CONCLUSION	53
REFERENCES	54

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I. Caractéristiques générales des patients p : 35

Tableau II: Variables hémodynamiques macrovasculaires et microvasculaires p : 38
au T0 chez les patients répondeurs macrovasculaires et microvasculaires
(Ma+Mi+) et chez les patients répondeurs macrovasculaires et non répondeurs
microvasculaires (Ma+Mi-).

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : La caméra SDF Microscan® -----	28
Figure 2 : Exemple d'image SDF -----	29
Figure 3 : Principe de l'imagerie SDF -----	30
Figure 4 : Évolution du PPV chez les patients précharge dépendants -----	36
Figure 5 : Évolution de l'hétérogénéité, du MFI et de la Densité Vasculaire chez les patients répondeurs micro et macrohémodynamiques-----	37
Figure 6 : Évolution de l'Hétérogénéité, du MFI et de la DV chez les patients répondeurs macrovasculaires mais non répondeurs microvasculaires -----	40
Figure 7 : Évolution du PPV et du MFI chez les patients non répondeurs macrovasculaires	42
Figure 8 : Courbes ROC testant la valeur des paramètres microcirculatoires pour prédire une réponse microcirculatoire au remplissage vasculaire-----	43

RÉSUMÉ

Objectifs: Étudier la relation entre réponse macrocirculatoire et réponse microvasculaire à une épreuve de remplissage vasculaire. Proposer et tester un seuil définissant la réponse microvasculaire positive.

Matériel et méthodes: Étude prospective monocentrique observationnelle en réanimation chirurgicale Des patients intubés ventilés, sous catécholamines, et présentant des signes cliniques de précharge dépendance ont été soumis à une épreuve de remplissage vasculaire avec 500 millilitres de sérum salé isotonique. Les données hémodynamiques standard ont été enregistrées avant et après remplissage. Le statut microcirculatoire était évalué par technique de Sidestream Dark Field à la base de la langue. Le pourcentage de vaisseaux perfusés (PPV), l'index d'hétérogénéité, l'index de flux microcirculatoire (MFI) et la densité vasculaire (DV) étaient mesurés avant et après remplissage. Une variation du $PPV \geq 20\%$ était proposée comme seuil de réponse microcirculatoire positive au remplissage.

Résultats: Quarante huit patients étaient inclus, dont 31(65%) étaient répondeurs macrocirculatoires (majoration d'index cardiaque $\geq 15\%$). Parmi eux, 16 (52%) seulement étaient répondeurs microcirculatoires. L'augmentation significative de PPV s'accompagnait d'une augmentation significative du MFI et d'une baisse significative de l'indice d'hétérogénéité. Aucun des critères cliniques ou biologiques étudiés ne permettait de différencier les répondeurs des non répondeurs microcirculatoires ; en revanche les répondeurs microcirculatoires présentaient un PPV, un index d'hétérogénéité et un MFI basals significativement plus altérés que les non répondeurs. Un PPV inférieur à 32% ou un index d'hétérogénéité inférieur à 0,7 étaient prédictifs d'une réponse microcirculatoire positive. Chez les 17 patients non répondeurs macrocirculatoires, aucun n'était répondeur microcirculatoire.

Conclusions: Cette étude renforce la théorie du découplage macro-microcirculatoire et plaide pour la nécessité d'un guidage microcirculatoire de l'indication de remplissage vasculaire. Le PPV constitue un outil d'aide à la décision et de suivi du remplissage intéressant.

INTRODUCTION

Le remplissage vasculaire est une stratégie majeure dans la prise en charge hémodynamique des états de choc et des hypovolémies présentées par nos patients de réanimation. Il est actuellement recommandé, pour optimiser la volémie du patient, de pratiquer des épreuves de remplissage vasculaire successives, répétées tant qu'une amélioration des paramètres hémodynamiques macrovasculaires est constatée (1). Ainsi, les épreuves de remplissage vasculaire seront poursuivies après une amélioration de paramètres dynamiques (pression pulsée ou variation du volume d'éjection systolique) ou de paramètres statiques (pression artérielle, index cardiaque, ou fréquence cardiaque) (1). Cependant, le but ultime du remplissage vasculaire est d'améliorer le transport microvasculaire artériel en oxygène. L'efficacité microcirculatoire du remplissage vasculaire serait basée sur plusieurs principes : Augmentation de la pression de perfusion systémique (2), modifications des paramètres rhéologiques (la viscosité sanguine) et du tonus vasomoteur local (shear stress) (3). Il apparaît donc logique d'explorer des indicateurs microvasculaires pour évaluer la pertinence du remplissage vasculaire.

La microcirculation est dégradée chez les patients en état de choc (4), que l'étiologie soit septique (5) ou cardiogénique (6). De nombreux travaux soulignent la valeur pronostique de l'évolution du flux microcirculatoire et les liens entre microcirculation altérée, défaillance d'organes et mortalité (7,8). La microcirculation (les vaisseaux de diamètre $<100\mu\text{m}$) doit être considérée comme un organe vital à part entière, responsable de la délivrance de l'oxygène et des nutriments aux tissus (9). Les mécanismes conduisant à la défaillance microcirculatoire sont nombreux et résultent d'une succession d'évènements impliquant les médiateurs de l'inflammation, les catécholamines endogènes et le tonus vasomoteur, des modifications

endothéliales et des phénomènes de microthrombi, tous concourant à une baisse des échanges microcirculatoires (10).

Trzeciak et al. ont prouvé qu'une amélioration rapide de l'état microcirculatoire était corrélée avec une correction des défaillances d'organes, indépendamment de critères macro hémodynamiques demeurés inchangés (11); il n'est donc pas possible d'évaluer le statut microcirculatoire d'un patient en se fondant sur les outils macrohémodynamiques habituels du médecin réanimateur (12–14). Mais, à ce jour, il n'existe pas de méthode standardisée d'évaluation de la microcirculation, fiable et accessible en pratique clinique quotidienne, et les techniques permettant d'approcher la microcirculation sont encore du domaine de la recherche clinique.

La technique de Sidestream Dark field (SDF) permet de visualiser la microcirculation à la surface des muqueuses (15). Avec cette technique, Pottecher et al. ont montré que, dans les 24 premières heures de l'admission d'un patient septique en réanimation, le lever de jambe passif et l'expansion volémique étaient susceptibles d'améliorer la microcirculation sublinguale chez des patients précharge-dépendants (16). Dans ce travail, la relation entre remplissage vasculaire et amélioration microcirculatoire était non linéaire. De même, Ospina-Tascon et al. (17) ont observé qu'une amélioration de la microcirculation sublinguale était constatée après une épreuve de remplissage à la phase précoce de la prise en charge du sepsis (<24h), mais pas à la phase tardive (>48h), indépendamment des paramètres macrohémodynamiques. Ainsi, à la suite d'une épreuve de remplissage vasculaire, une réponse macrovasculaire positive n'est pas systématiquement accompagnée d'une amélioration microvasculaire. La microcirculation s'impose donc progressivement comme une cible thérapeutique pour guider un remplissage vasculaire.

En considérant une population de patients de réanimation chez qui une épreuve de remplissage vasculaire devait être réalisée, nous avons essayé dans ce travail de répondre aux questions suivantes :

1/ Est il possible de prédire la réponse microvasculaire sublinguale au remplissage vasculaire à partir de paramètres hémodynamiques macrovasculaires ?

2/ Peut on prédire la réponse microcirculatoire sublinguale au remplissage vasculaire à partir des données microvasculaires précédant le remplissage vasculaire ?

3/ Est ce que l'absence de réponse microvasculaire est un indice de gravité chez les patients étudiés ?

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. *Type d'étude*

Étude prospective monocentrique, conduite en Réanimation chirurgicale par l'équipe médicale du Département d'Anesthésie Réanimation (Hôpital de Bicêtre, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94270, Le Kremlin-Bicêtre, France.). Ce travail était approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Bicêtre.

2. *Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion étaient les suivants : 1/ Patient intubé sous ventilation mécanique et sédaté, sous catécholamines, 2/ Présence d'un cathéter artériel et d'un monitoring du débit cardiaque et 3/ La nécessité d'une épreuve de remplissage vasculaire.

La nécessité d'une épreuve de remplissage était définie par le praticien en charge du patient sur un ou plusieurs des critères suivants : hypotension artérielle (Pression artérielle systolique PAS < 90mmHg ou Pression artérielle moyenne PAM < 60mmHg), tachycardie (Fréquence cardiaque FC > 100 battements/minute) après exclusion des autres causes (douleur, réveil), marbrures, oligurie ($\leq 0,5\text{ml/kg/h}$), lactatémie $\geq 2,2\text{mmol/l}$, diamètre de la veine cave inférieure mesurant moins de 1 cm ou de variabilité supérieure à 20% (18,19), mesure de la variabilité respiratoire de la pression pulsée (ΔPP) supérieure ou égale à 13% (20). Les patients ont été inclus sous réserve de la disponibilité d'un investigateur formé à la technique de SDF.

Les critères d'exclusion étaient: impossibilité technique à réaliser la mesure de SDF, âge < 18 ans, grossesse évolutive, refus du patient ou de ses proches de participer à l'étude.

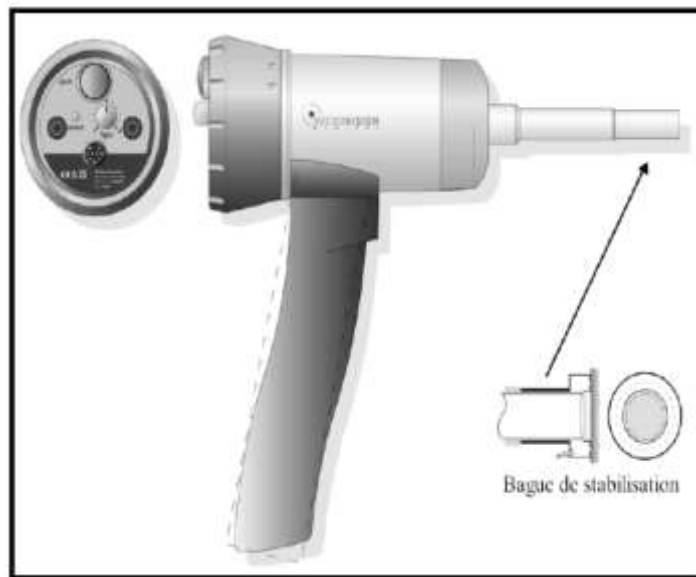
3. Monitoring systématique

Chaque patient inclus était équipé d'un cathéter artériel en position radiale ou fémorale. Un monitoring du débit cardiaque était mis en place, soit par doppler trans-œsophagien (CardioQ[®], Deltex medical) soit par PiCCO2 (Pulse index Continuous Cardiac Output) (PiCCO2, Pulsion Medical System SE, Munich, Allemagne).

4. Monitoring de la microcirculation

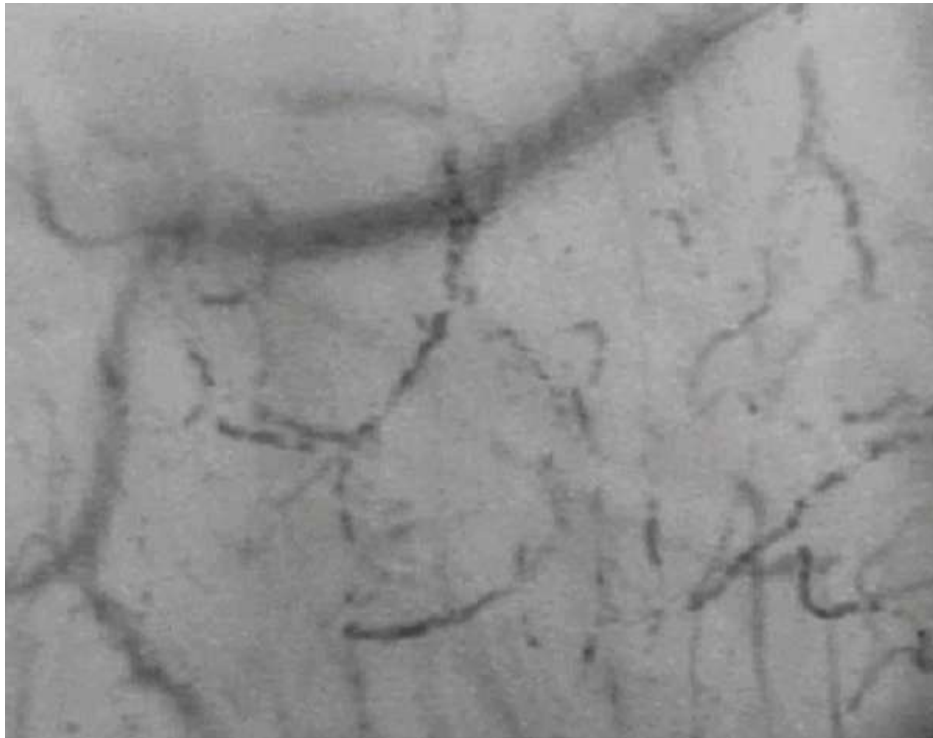
La technique de Sidestream Dark field (SDF) permet de visualiser le flux microcirculatoire à la surface des muqueuses (15), au moyen d'une caméra équipée de diodes émettant une lumière verte stroboscopique (Microscan[®], MicroVisionMedical, Amsterdam, Pays Bas) (Figure 1). Le SDF est une évolution de la technologie d'imagerie par Spectroscopie Orthogonale Polarisée (21). Ces techniques reposent sur la possibilité de rendre translucide un organe superficiel en l'exposant à une lumière adaptée qui sera réfléchiée par les structures tissulaires. Dans le SDF, la longueur d'onde de 530 nm est absorbée par l'hémoglobine érythrocytaire produisant une image de cellules noires en mouvement, qui contrastent fortement avec le fond blanc de l'image (correspondant à la réflexion par les tissus environnants) (Figures 2 et 3). Seuls les tissus recouverts d'une fine couche épithéliale sont accessibles à l'imagerie SDF, comme les muqueuses qui tapissent la cavité buccale et la face inférieure de la langue.

Figure 1 : La caméra SDF Microscan®



Le MicroScan® est un dispositif autonome qui comporte une source lumineuse coaxiale avec un objectif de diamètre fin (8 mm) protégé par un embout plastique stérile à usage unique en contact avec la muqueuse. La stabilité du MicroScan® est renforcée par une bague métallique multiperforée et stérilisable qui s'adapte à l'extrémité du cache stérile de la sonde d'acquisition et par laquelle on exerce une aspiration calibrée qui maintient l'objectif au contact direct de la muqueuse. Grâce à ce dispositif, il est possible de maintenir l'objectif immobile au contact de la muqueuse pendant plusieurs secondes de façon atraumatique et sans incidence sur les résultats obtenus. L'absence de conséquence de l'aspiration sur les données microcirculatoires a été rapportée pour une dépression de 100 mmHg (22). Les images de microcirculation sont recueillies sous forme de vidéos numériques à la fréquence de 25 images par seconde directement visualisées et enregistrées sur un ordinateur portable (MacBook Pro, Apple Inc, USA) au format AVI.

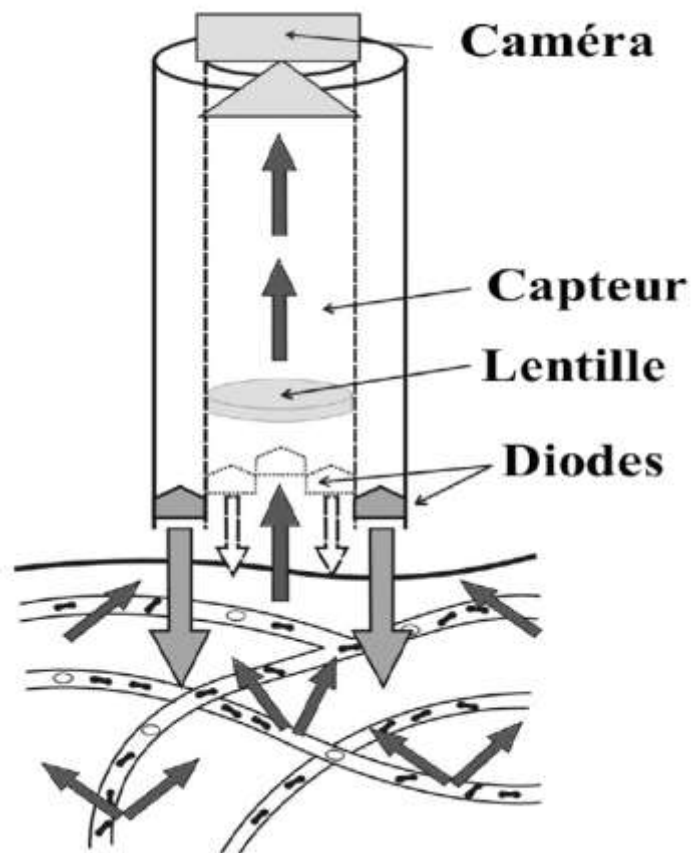
Figure 2 : Exemple d'image SDF



Réseau capillaire sublingual, image obtenue par SDF. Chaque globule rouge apparaît sous la forme d'une cellule noire. C'est la vitesse du flux de globules rouges dans chaque vaisseau qui permet d'évaluer la microcirculation.

L'acquisition d'images et leur interprétation étaient réalisées suivant les recommandations internationales (23); D'abord le clinicien appliquait sur la base de langue une compresse imprégnée avec du sérum physiologique afin de retirer les gouttes de salive. Puis, après mise au point de la focale, des séquences d'images de 20 secondes minimum étaient réalisées dans des zones identifiées comme visualisant un maillage de capillaires. Il fallait être constamment attentif à la pression appliquée sur la langue susceptible de perturber les flux sanguins. Des séquences étaient ainsi réalisées sur un minimum de 5 sites différents par séquence d'enregistrement. Les films étaient ensuite visionnés et les séquences floues, sans microvaisseaux, instables ou artéfactées étaient supprimées, de manière à conserver, pour chaque patient et à chaque temps du protocole, 3 à 6 séquences de 10-20 secondes chacune.

Figure 3 : Principe de l'imagerie SDF



Flèches descendantes (claires): la lumière émise (polarisée),
Flèches ascendantes (foncées): la lumière diffusée (dépolarisée).
D'après Elbers et Ince (9)

L'interprétation des vidéos était réalisée en aveugle vis-à-vis des autres données recueillies. Selon la méthode semi-quantitative proposée par Spronk et al. (24) et validée par Boerma (25), le flux capillaire était gradé de la façon suivante: 0= Absence de flux (No flow), 1= Flux intermittent (Flow no flow), 2= Flux lent (Sluggish) et 4= Flux continu (Continuous). Chaque vaisseau de petit calibre se voyait ainsi attribuer un score de flux, permettant de calculer les proportions respectives (en pourcentages) de chaque type de flux dans une séquence donnée. La somme (en pourcentage) des vaisseaux notés 2 et 3 (Lent et Continu) était appelée « Pourcentage de vaisseaux perfusés » (PPV). Puis l'image était divisée en quatre quadrants, et chaque quadrant se voyait attribuer, selon le même système semi

quantitatif, une note de flux, pour calculer l'Index de Flux Microvasculaire (MFI) égal à la somme des notes des quadrants divisée par quatre. La densité vasculaire (DV) était exprimée en nombre de vaisseaux par millimètre carré, et correspond au nombre de petits vaisseaux croisant des lignes (3 horizontales 3 verticales) appliquées à l'image SDF, divisé par la longueur totale de ces lignes. Chacune de ces mesures était répétée pour chaque vidéo (3 à 6 vidéos de 10-20 secondes par patient à chaque temps du protocole). Les données utilisées pour l'analyse statistique sont les moyennes des 3-6 séquences réalisées à chaque temps du protocole.

Enfin, un score d'Hétérogénéité (7) était calculé avec la formule :

$$\text{Hétérogénéité} = (\text{MFI}_{\text{max}} - \text{MFI}_{\text{min}}) / \text{Moyenne MFI}$$

5. Définition d'un seuil de réponse microcirculatoire

Lors de tests préliminaires, nous avons pu établir la variabilité intrinsèque et interopérateur des différents paramètres SDF (Données non publiées). Etant donné que la reproductibilité de la mesure de PPV, dans notre pratique, est de $10 \pm 7\%$, nous avons choisi de définir une réponse microvasculaire comme une élévation de PPV $\geq 20\%$ (2 fois la moyenne de la reproductibilité de la mesure de PPV).

6. Epreuve de remplissage vasculaire

Le soluté de remplissage utilisé était un cristalloïde de type sérum physiologique (NaCl 0,9%). Le volume de soluté perfusé était de 500 millilitres administrés en 15 minutes. Les patients ont été qualifiés de répondeurs Macro (Ma^+) à l'épreuve de remplissage vasculaire quand une augmentation $\geq 15\%$ de l'index cardiaque était observée, en accord avec les données de la littérature (26). Si l'augmentation d'index cardiaque était inférieure à 15%, les patients étaient qualifiés de non répondeurs Macro (Ma^-).

7. Protocole de recueil des données

Les données hémodynamiques macro et microcirculatoires étaient mesurées en deux temps. T0 était la première mesure, avant l'expansion volémique. La mesure T500 était réalisée immédiatement après la fin de l'épreuve de remplissage.

À chaque temps nous avons enregistré les données hémodynamiques macrocirculatoires, incluant la fréquence cardiaque (FC), les pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique (PAS, PAM, PAD), l'index cardiaque (IC) ainsi que la mesure de la variation de la pression pulsée (ΔPP); une mesure des gaz du sang artériel avec lactatémie artérielle et hémoglobinémie était réalisée au T0 (ABL800 FLEX, Radiometer America Inc., USA). De même au niveau microcirculatoire étaient réalisées les mesures par SDF. Le score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (27) était mesuré au jour d'inclusion dans le protocole, afin d'évaluer la sévérité de l'état de choc de chaque individu inclus. L'IGS2 était calculé au jour de l'admission en réanimation.

8. Méthodologie statistique

Les valeurs étaient représentées en médiane [25^{ème}-75^{ème} percentiles]. Les comparaisons des valeurs hémodynamiques macrovasculaires ont été réalisées par le test paramétrique de Student (test t). Étant donné qu'une distribution non-Gaussienne a été observée pour les valeurs microcirculatoires, le test non-paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les valeurs microcirculatoires avant et après remplissage vasculaire ainsi que pour comparer les paramètres macrocirculatoires et microcirculatoires. Pour tester la valeur prédictive des paramètres microvasculaires d'une augmentation de PPV $\geq 20\%$ après remplissage vasculaire, nous avons établi une courbe ROC pour chaque paramètre microvasculaire puis les aires sous la courbe ont été comparées pour apprécier leurs valeurs prédictives respectives. Les corrélations entre les variables ont été testées avec des tests non-

paramétriques de Spearman. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 5.0.

RESULTATS

La période d'inclusion se situait de décembre 2010 à juin 2012 parmi les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale du Kremlin Bicêtre.

Quarante huit patients ont été étudiés.

Étant donné que la reproductibilité moyenne de la mesure de PPV a été évaluée à $10\pm 7\%$ dans les conditions d'utilisation pratiquées à Bicêtre, nous avons donc proposé une variation du PPV $\geq 20\%$ (≥ 2 fois la moyenne de la reproductibilité) comme seuil de positivité de la réponse microcirculatoire au remplissage vasculaire.

Sur les quarante huit patients étudiés, trente et un ont été répondeurs au niveau macrohémodynamique (Ma+) (augmentation de l'index cardiaque $\geq 15\%$). Dix sept patients ont été non répondeurs macrohémodynamiques (Ma-) (augmentation de l'index cardiaque $< 15\%$).

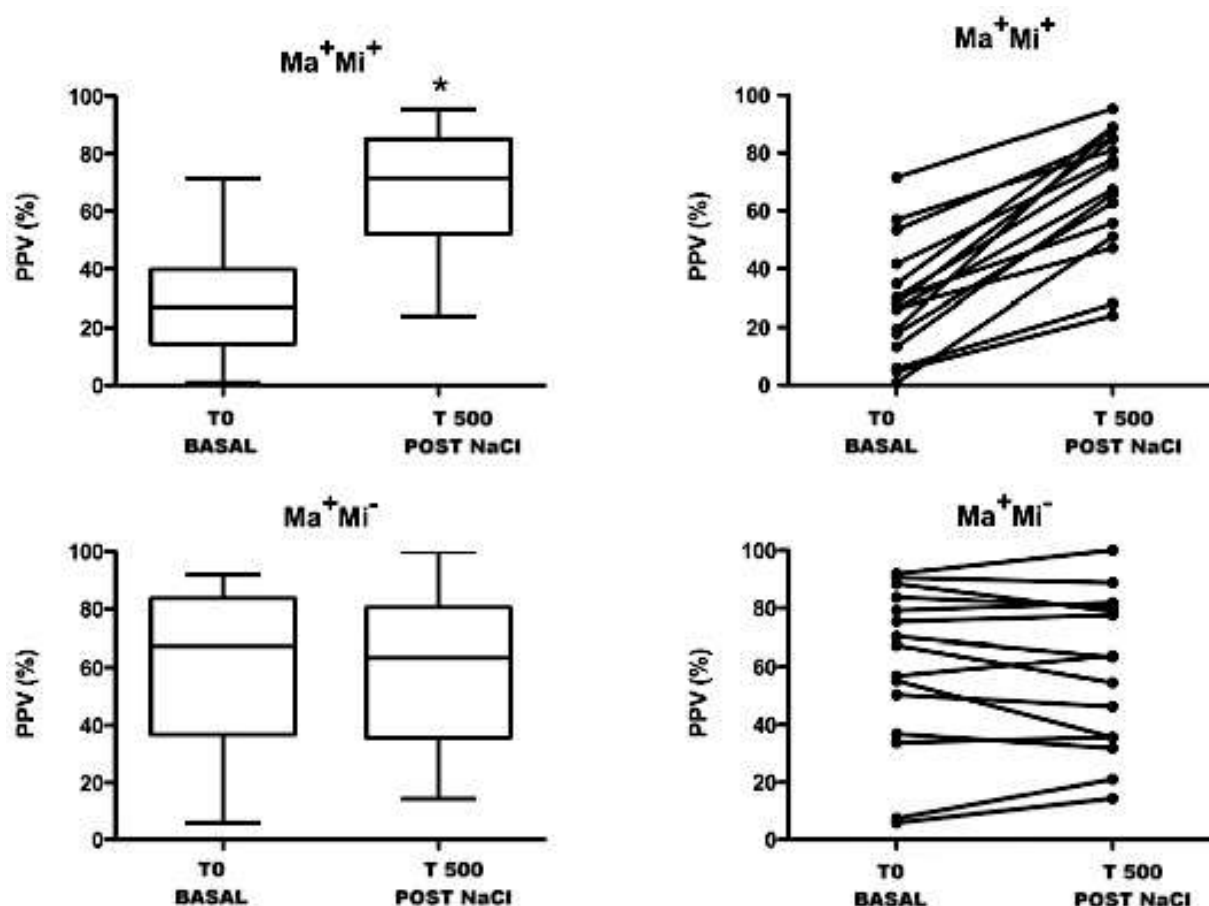
L'ensemble des caractéristiques générales des patients inclus, dans la population générale et par sous groupes répondeurs ou non répondeurs macrohémodynamiques, est présenté dans le tableau I.

Tableau I. Caractéristiques générales des patients

Variable (unités)	Tous les patients (n=48)	Répondeurs (Ma+) (n=31)	Non répondeurs (Ma-) (n=17)	P
Sexe n(%)				
Masculin	31 (65%)	21 (68%)	10 (59%)	NS
Féminin	17 (35%)	10 (32%)	7 (41%)	
Age (années)	58 (39-72)	56 [35-70]	62 [42-79]	NS
Poids (Kg)	82 (70-93)	75 [66-89]	83 [64-100]	NS
SOFA	9 (7-12)	9 [7-12]	10 [7-15]	NS
IGS2	40 (32-55)	40 [29-55]	41 [32-60]	NS
Motif d'admission n(%)				
Sepsis	23(48%)	15 (49%)	8 (47%)	NS
Trauma	17(35%)	11 (35%)	6 (35%)	NS
Post-opératoire	8 (17%)	5 (16%)	3 (18%)	NS
Mortalité à 28 jours n(%)	17 (35%)	8 (26%)	9 (53%)	NS
Durée de séjour en réanimation	14 [7-26]	14 [8-22]	14 [6-55]	NS
Noradrénaline (ug/kg/min)	0,40(0,24-0,71)	0,38 [0,22-0,68]	0,41 [0,30-0,87]	NS
Index cardiaque (l/min/m ²)	2,6 (2,1-3,3)	2,5 [2,0-2,7]	3,7 [2,3-4,0]	<0,05
PAM (mmHg)	74 (67-80,3)	69 [60-79]	74 [68-97]	NS
Fréquence cardiaque (/min)	96 [76-117]	90 [74-115]	110 [89-123]	NS
Delta PP (%)	15,5 (9,5-21,8)	19 [12-23]	13 [9-21]	NS
Lactate (mmol/l)	2,4 (1,9-3,3)	2,4 [1,9-3,4]	2,1 [1,4-4,5]	NS
Hémoglobine (g/dl)	10,1 (8,9-10,9)	10 ,1 [8,9-11,5]	9,4 [8,6-11,0]	NS

Caractéristiques générales de la population totale, et des sous-groupes Répondeurs (Ma+) et Non Répondeurs (Ma-) macrohémodynamiques. Un test de Student était réalisé pour comparer ces deux sous-groupes. Le seuil de significativité * retenu était p<0,05. NS= Non significatif statistiquement.

Figure 4 : Évolution du PPV chez les patients précharge dépendants

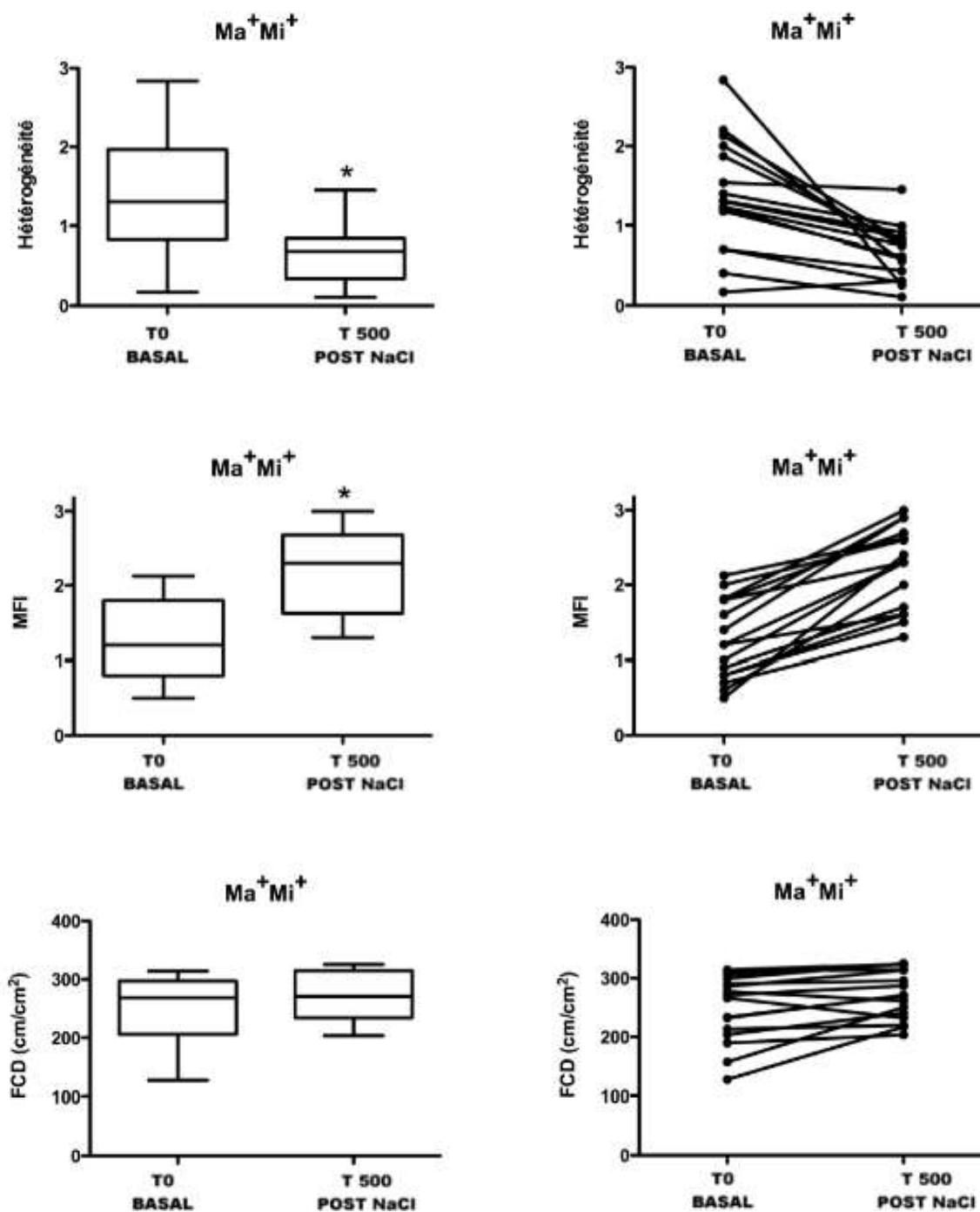


Evolution du PPV chez les patients répondeurs macrohémodynamiques (Ma^+), répartis entre répondeurs microvasculaires $Ma+Mi^+$ ($\Delta PPV \geq 20\%$) et non répondeurs microvasculaires $Ma+Mi^-$ ($\Delta PPV < 20\%$). * Indique une différence significative ($p < 0,05$)

Parmi les 31 patients répondeurs, 16 patients ont augmenté leur PPV $\geq 20\%$ (Répondeurs Macro et Micro : $Ma+Mi^+$) et 15 patients ont présenté une élévation de PPV de moins de 20% (Répondeurs Macro-Non Répondeurs Micro ; $Ma+Mi^-$) (Fig.4).

Chez les non répondeurs microcirculatoires, la variation du PPV après remplissage était non significative.

Figure 5 : Évolution de l'hétérogénéité, du MFI et de la Densité Vasculaire chez les patients répondeurs micro et macrohémodynamiques



Evolution du MFI, de la Densité vasculaire (DV), et de l'hétérogénéité avant et après remplissage vasculaire chez les patients répondeurs macrovasculaires, et microvasculaires $Ma^{+}Mi^{+}$ (delta PPV $\geq 20\%$). * Indique une différence significative ($p < 0,05$)

Chez les patients Ma+Mi+, l'augmentation significative de PPV s'accompagnait d'une augmentation significative du MFI et d'une baisse significative de l'indice d'hétérogénéité (Fig.5). En revanche, aucune variation significative de DV n'a été observée chez les patients Ma+Mi+ (Fig.5).

Tableau II: Variables hémodynamiques macrovasculaires et microvasculaires au T0 chez les patients répondeurs macrovasculaires et microvasculaires (Ma+Mi+) et chez les patients répondeurs macrovasculaires et non répondeurs microvasculaires (Ma+Mi-).

	Ma+Mi+	Ma+Mi-	P
Variables Macrovasculaires			
FC (bpm)	109 [91-134]	96 [87-128]	NS
PAM (mm Hg)	69 [60-79]	74 [68-81]	NS
IC (L min ⁻¹)	2.3 [2.1-2.6]	2.5 [2.0-2.7]	NS
Hémoglobine (g/dL)	10.0 [8.7-11.1]	10.5 [9.1-12.2]	NS
Lactate (mmol/l)	2.5 [2.1-3.7]	2.0 [1.9-3.3]	NS
Nad (mcg/kg/min)	0.42 [0.24-0.62]	0.25 [0.10-0.77]	NS
Variables Microvasculaires			
PPV (%)	27 [14-40]	67 [37-84]	< 0.05*
MFI	1.2 [0.8-1.8]	2.0 [1.3-2.6]	< 0.05*
FCD (cm/cm ²)	269 [206-297]	248 [195-268]	NS
Hétérogénéité	1.3 [0.8-2.0]	0.5 [0.3-1.0]	< 0.05*

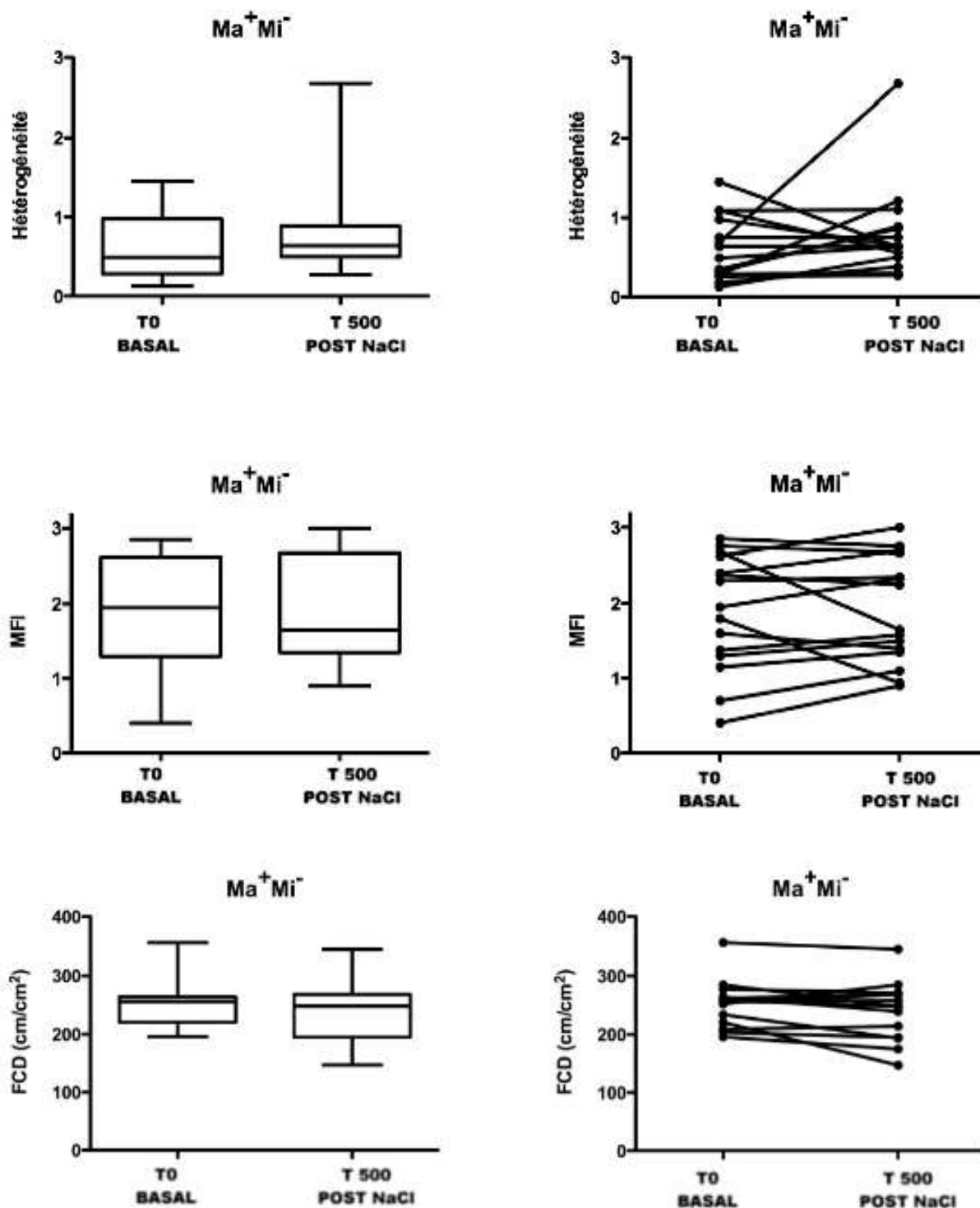
T0 est mesuré avant l'épreuve de remplissage vasculaire. La réponse macrovasculaire (Ma+) était définie par une augmentation de l'Index cardiaque $\geq 15\%$. La réponse microvasculaire (Mi+) était définie par une augmentation du PPV $\geq 20\%$. Les valeurs sont présentées en médiane [25%-75% percentile]. **FC** : fréquence cardiaque, **PAM** : pression artérielle moyenne, **IC** = index cardiaque, **Nad** : noradrénaline en microgramme/kg/minute, **PPV** : proportion de vaisseaux perfusés, **MFI** : Index de Flux Microvasculaire, **DV** : densité vasculaire. * : résultat statistiquement significatif ($p < 0,05$) NS : Non significatif ($p \geq 0,05$).

Avant réalisation de l'épreuve de remplissage, la PAM, le Δ PP, l'index cardiaque, le lactate artériel et l'hémoglobine n'étaient pas différents entre les patients Ma+Mi+ et Ma+Mi- [Tableau II]. Par ailleurs aucune différence de SOFA score et d'IGS2 n'a été observée entre

les patients Ma+Mi+ et Ma+Mi- (10 [7,8-12,0] vs 10 [7,5-12,0] pour le SOFA score et 41 [25-55] vs 39 [32-47] pour l'IGS2).

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les patients inclus avant ou après la 48^{ème} heure suivant leur admission en réanimation.

Figure 6 : Évolution de l'Hétérogénéité, du MFI et de la DV chez les patients répondeurs macrovasculaires mais non répondeurs microvasculaires



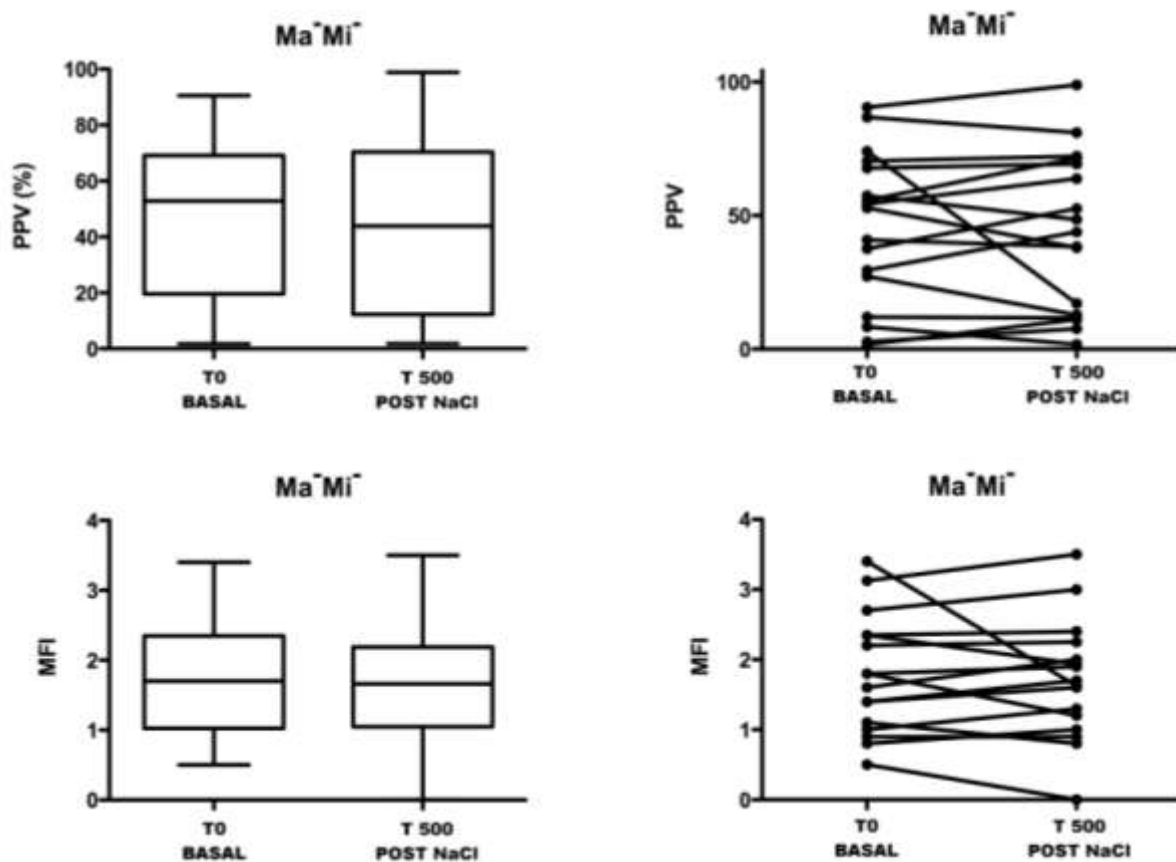
Evolution du MFI, de la Densité Vasculaire (DV), et de l'hétérogénéité avant et après remplissage vasculaire chez les patients répondeurs macrovasculaires, non répondeurs microvasculaires $Ma+Mi^-$ ($\Delta PPV \leq 20\%$). * Indique une différence significative ($p < 0,05$)

Chez les patients Ma+Mi-, aucune variation significative des paramètres microcirculatoires n'a été observée. (Figure 6).

Au niveau des paramètres microvasculaires, le PPV et le MFI avant épreuve de remplissage étaient significativement diminués et l'index d'hétérogénéité significativement augmenté dans le groupe Ma+Mi+ en comparaison du groupe Ma+Mi- (Tableau II). La densité vasculaire (DV) n'était pas différente dans ces deux groupes avant l'épreuve de remplissage (Tableau II).

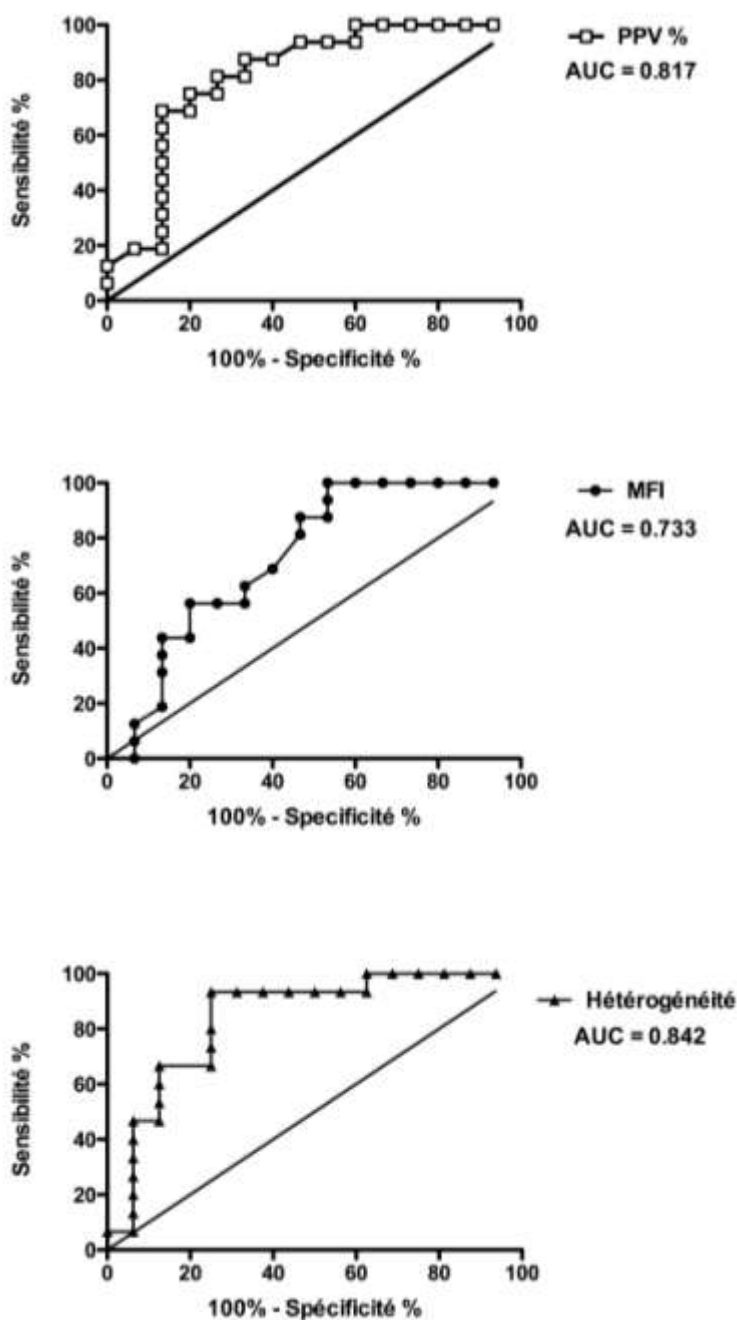
Par ailleurs, aucun des 17 patients non répondeurs macrohémodynamiques n'a présenté de réponse microvasculaire du PPV $\geq 20\%$ (Ma-Mi-) (Figure 7).

Figure 7 : Évolution du PPV et du MFI chez les patients non répondeurs macrovasculaires



Évolution du PPV et du MFI, avant et après remplissage vasculaire chez les patients non répondeurs macrovasculaires Ma⁺ (delta IC $\leq$ 15%). Tous ces patients étaient non répondeurs microvasculaires Ma-Mi⁻. * Indique une différence significative (p<0,05).

Figure 8 : Courbes ROC testant la valeur des paramètres microcirculatoires pour prédire une réponse microcirculatoire au remplissage vasculaire



Courbes ROC évaluant le rapport sensibilité-spécificité des différents paramètres microcirculatoires pour prédire la réponse microcirculatoire au remplissage vasculaire

Les valeurs seuils de PPV < 32% et d'index d'hétérogénéité < 0,7 à T0 apparaissaient avoir la meilleure valeur prédictive pour une augmentation du PPV $\geq 20\%$ après remplissage vasculaire (Figure 8).

DISCUSSION

Dans cette série de patients, aucun des paramètres macrovasculaires étudiés n'a permis de prédire la réponse microvasculaire sublinguale après réalisation d'une épreuve de remplissage vasculaire. Aucun des patients non répondeurs sur le plan macrovasculaire n'a présenté d'augmentation de PPV $\geq 20\%$. Chez les patients répondeurs au niveau macrovasculaire, les patients répondeurs sur le plan microvasculaire avaient un PPV et un MFI basals significativement diminués et un index d'hétérogénéité à T0 significativement augmenté par rapport aux patients non répondeurs microvasculaires. Le PPV et l'index d'hétérogénéité ont la meilleure valeur prédictive pour une augmentation du PPV $\geq 20\%$ après remplissage vasculaire. Aucune différence de SOFA score ou de mortalité n'a été observée entre répondeurs et non répondeurs microcirculatoires.

Les patients répondeurs microcirculatoires (Mi+) étaient tous répondeurs macrocirculatoires (Ma+). À l'inverse, tous les patients Ma+ n'étaient pas Mi+ [Tableau II, figure 6]. Ce constat implique que la réponse macrovasculaire est un prérequis à une amélioration du statut microcirculatoire. L'augmentation de l'index cardiaque semble donc nécessaire à la réponse microvasculaire, mais n'est pas suffisante.

Parmi les données macrohémodynamiques étudiées chez nos patients (FC, PAM, PAS, PAD, IC, Δ PP, lactatémie, catécholamines), aucune ne permettait de prédire la réponse microcirculatoire au remplissage vasculaire [Tableau II]. Ces données sont concordantes avec des publications antérieures (12,28). L'originalité de notre travail était de définir la notion de répondeur microvasculaire en se basant sur la reproductibilité de la mesure du PPV. En effet, les précédents travaux ont tenu compte des variations significatives des paramètres microvasculaires sans prendre en compte la reproductivité des mesures, et donc la signification effective des variations des paramètres microvasculaires observées.

D'autre part, les patients répondeurs Ma+ Mi+ présentaient, à l'état basal T0, un MFI et un PPV significativement plus faibles que les non répondeurs microcirculatoires (Ma+ Mi-). De même l'index d'hétérogénéité à T0 était significativement plus élevé chez les Ma+ Mi+ que chez les Ma+ Mi-. Ces résultats sont concordants avec les travaux de Sakr et al. (29), qui constataient une amélioration de paramètres microcirculatoires après transfusion de concentrés de globules rouges à des patients septiques uniquement chez les sujets présentant une microcirculation basale altérée. Des résultats similaires sont publiés pour une intervention ciblant la PAM via la norépinéphrine (14,30). Ces trois études s'intéressaient à des patients en choc septique ou sepsis sévère ; nos travaux confirmaient leurs résultats et les étendaient à une population plus large de patients de réanimation (notre série comportait 35% de polytraumatisés et 17% de patients en post opératoire).

Logiquement, des patients ayant des paramètres microcirculatoires normaux ou légèrement altérés auront une moindre réponse Mi au remplissage, le potentiel d'amélioration étant plus faible. Néanmoins, ces patients ne sont pas identifiables avec les critères macrocirculatoires [Tableau II]. On note également que parmi ces patients Mi- que plusieurs sujets dégradent nettement leurs paramètres microcirculatoires après l'expansion volémique (figures 6,7). Il n'a pas été possible dans cette étude de déterminer de facteur prédictif de dégradation microcirculatoire après expansion volémique, mais la possibilité qu'un remplissage vasculaire soit délétère sur la microcirculation appelle à plus de réflexion avant de le prescrire.

Les courbes ROC réalisées suggèrent que l'hétérogénéité et le PPV à l'état basal (T0) ont la meilleure valeur prédictive de réponse microcirculatoire au remplissage vasculaire (Figure 8). Un seuil de PPV à 32% et d'index d'hétérogénéité à 0,7 peuvent être proposés.

Ces seuils devront être testés dans de prochaines études afin de confirmer leur pertinence clinique.

La définition de seuils prédictifs de réponse microcirculatoire au remplissage est d'un intérêt majeur pour limiter le risque de remplissage abusif, responsable d'une majoration de morbi-mortalité chez les sujets trop remplis (31,32). En outre, un inconvénient majeur de la méthode dite d'"épreuve de remplissage" (33) est que l'efficacité du remplissage vasculaire n'est connue qu'après que le soluté ait été administré, et l'on ne peut donc pas revenir en arrière en cas d'inefficacité. C'est là tout l'intérêt des outils prédictifs tels que le ΔPP (20) ou d'une épreuve de lever de jambe passif (34,35) qui ne nécessitent pas d'épreuve de remplissage. Toutefois ces techniques ne sont pas toujours utilisables ou fiables en pratique clinique (36), et surtout notre étude démontre que ces paramètres n'ont pas de valeur prédictive concernant la réponse microvasculaire.

Dans la population de patients répondeurs sur le plan macrovasculaire, aucune différence de SOFA score (10 [7,8-12,0] vs 10 [7,5-12,0]) ni d'IGS2 (41 [25-55] vs 39 [32-47]) ni de mortalité n'a été observée entre les patients répondeurs et non répondeurs microcirculatoires. Il s'agit là d'effectifs relativement faibles (31 patients) et notre étude portant sur un unique remplissage vasculaire à un instant donné n'était pas conçue pour rechercher une différence de mortalité ; néanmoins l'absence de différence de scores usuels de gravité du choc plaide, une fois encore, pour un monitoring microcirculatoire de tous les patients en état de choc.

Dans une étude sur le remplissage vasculaire chez des patients septiques, Ospina Tascon et al. ont mis en évidence un effet positif du remplissage dans les 24 premières heures d'évolution du sepsis, non retrouvé après 48 heures (17). Nous n'avons pas confirmé ce résultat dans notre étude. Là encore notre population était plus hétérogène que celle d'Ospina-

Tascon et al. D'autres différences méthodologiques expliquent peut être ces résultats divergents; nous avons utilisé du sérum physiologique 500 millilitres, tandis que nos confrères utilisaient 1000ml de Ringer lactate ou 400ml d'albumine 4%, et nous réalisions les mesures de SDF T500 immédiatement après la fin du remplissage, alors qu'elles étaient réalisées 30 minutes après le remplissage vasculaire dans cet autre travail. Une différence d'effet microcirculatoire imputable au fluide utilisé est possible (37,38); et un effet transitoire ou différé du remplissage ne pouvait être éliminé.

Considérant la fréquence des épreuves de remplissage vasculaire dans notre pratique quotidienne de réanimation chirurgicale, l'effectif de patients inclus est modeste. La nécessité de la disponibilité d'un investigateur formé à la technique de SDF pour environ une heure et demie a été un frein évident à l'inclusion d'un plus grand nombre de patients.

La technique de SDF explore les flux capillaires sublinguaux pour évaluer la perfusion d'organes vitaux de nos patients. Certains auteurs ont remis en cause l'usage d'un territoire périphérique unique pour estimer l'état de perfusion tissulaire d'organes centraux, au moins à la phase précoce (39,40), tandis que des travaux expérimentaux sont eux en faveur d'une corrélation entre les microcirculations sublinguales et intestinales (41). En tout état de cause, le lien entre données SDF, défaillance d'organe et morbi/mortalité est aujourd'hui clairement démontré (7,8), et les moyens alternatifs de monitoring microvasculaire actuellement disponibles (42–44) ne permettent pas une visualisation directe de la microcirculation, mais mesurent seulement ses conséquences métaboliques. De plus, ces techniques s'intéressent elles aussi à la microcirculation d'organes périphériques et non vitaux. D'autres auteurs suggèrent que le caractère périphérique et annexe de la microcirculation sublinguale constituerait, justement, un avantage pour détecter précocement un état de choc évolutif ; cette hypothèse est corroborée par plusieurs travaux (11,45).

Les patients inclus ne présentaient pas dans leur majorité de grande défaillance hémodynamique [Tableau I]. Les sujets les plus précaires sur le plan hémodynamique, nécessitant une expansion volémique en extrême urgence et soumis à des variations fréquentes des posologies de catécholamines, ne pouvaient matériellement pas être inclus dans notre protocole d'étude, car les délais d'installation du matériel et d'acquisition des données étaient incompatibles avec le degré d'urgence. Néanmoins on s'accorde à dire qu'en dessous d'un seuil critique de PAM et d'IC, macro et microcirculation évoluent conjointement (12), et la question microcirculatoire à cette phase du choc est probablement au premier plan physiopathologique, mais l'urgence thérapeutique est macrohémodynamique. L'intérêt d'un monitoring microcirculatoire du remplissage à la phase précoce du choc est donc probablement limité. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés, à l'inverse, aux patients en état de choc stabilisé, nécessitant à priori une expansion volémique. Ce sont ces patients chez qui l'indication de remplissage vasculaire fait débat. En outre, on constatait chez les patients non répondeurs microcirculatoires (Mi-) que certains dégradaient leurs paramètres microcirculatoires (Figures 6,7).

L'indication de remplissage vasculaire s'appuyait sur des critères objectifs définis dans les *Matériels et méthodes*, validés comme prédictifs de réponse Ma+ (1,19,20,46). Néanmoins le clinicien pouvait en dernier recours opter pour une expansion volémique sans avoir obtenu de validation de son sentiment par le ΔPP ou une mesure de la variabilité du diamètre de la VCI. Ce choix méthodologique est assumé car les critères de remplissage ci-dessus mentionnés sont des critères de précharge dépendance, c'est-à-dire basés sur une augmentation significative de débit cardiaque ou de PAM. Or notre travail était justement basé sur la théorie du découplage macro-microcirculatoire (13), et notre hypothèse impliquait donc l'éventualité de patients non précharge dépendant mais bénéficiant d'un remplissage au

niveau microcirculatoire (Ma- Mi+). En outre, nous avons déjà signalé que les critères usuels de prédiction de la précharge-dépendance sont régulièrement mis en défaut en pratique clinique quotidienne (36), et l'on sait qu'une augmentation de la PAM et d'IC n'est pas corrélée à l'amélioration microcirculatoire (13,14,47). Néanmoins, dans notre étude, les 16 patients non répondeurs au remplissage vasculaire étaient tous non répondeurs microcirculatoires (Ma-Mi-) selon nos critères.

En effet, nous avons choisi un seuil de $\geq 20\%$ d'augmentation du PPV comme définissant la positivité de la réponse microcirculatoire. Dans un travail précédent, Sakr et al. ont démontré que les patients dont les paramètres microcirculatoires s'amélioraient rapidement survivaient mieux que les autres (8). Notamment, une augmentation du PPV supérieure ou égale à 7,8% à la 24^{ème} heure de réanimation semblait un bon facteur prédictif de survie. Notre étude préliminaire retrouve une reproductibilité de la mesure de PPV de $10 \pm 7\%$, et nous avons donc proposé un seuil à 20%. Cette différence entre nos deux études, pourrait être expliquée par une différence de méthode de calcul du PPV (Sakr et al. utilisaient une échelle simplifiée avec 3 vitesses de flux : Continu, Intermittent, Absent) ; nos populations étaient comparables en terme de SOFA score, mais notre population était légèrement plus jeune (58 [39-72] vs 66 [51-78]) et plus diversifiée dans la mesure où nous avons inclus des patients septiques, polytraumatisés et postopératoires, tandis que les travaux de Sakr étaient centrés sur des patients septiques. Enfin, notre étude recherchait des seuils de réponse immédiate au remplissage vasculaire, alors que le seuil de 7,8% proposé par Sakr reflète une évolution après 24 heures de réanimation globale; la même équipe a utilisé ce seuil de 7,8% pour différencier ses patients Mi+ / Mi- après une transfusion sanguine, mais ne s'était pas spécifiquement interrogée sur la pertinence de ce choix qui ne constituait pas le sujet de leur étude (29). Notre proposition est donc complémentaire des travaux de Sakret al.

Dans un travail paru récemment, Pranskunas et al. proposaient eux aussi un seuil de prédiction de la réponse microvasculaire au remplissage vasculaire, basé cette fois sur le MFI (48). Dans cette étude, un MFI inférieur à 2,6 était prédictif d'une réponse microvasculaire et clinique (régression des signes d'hypoperfusion tissulaire) à une épreuve d'expansion volémique rapide. À l'inverse les patients présentant un $MFI \geq 2,6$ ne bénéficiaient pas du remplissage vasculaire en termes microcirculatoires et du nombre de signes cliniques d'hypoperfusion tissulaire, malgré une hausse significative du débit cardiaque. Aucun des paramètres macrocirculatoires étudiés n'était prédictif d'un $MFI < \text{ou} \geq 2,6$. Ce travail intéressant confirme l'intérêt de critères de décision du remplissage vasculaire basés sur des données microvasculaires. Il concernait néanmoins une sous-population précise de patients (septiques et répondeurs $Ma+$ au remplissage) et des investigations sur une population plus diversifiée devront être menées pour étayer ces conclusions. D'autre part, dans notre série, un MFI inférieur à 2,6 n'était pas un critère prédictif de réponse microvasculaire au remplissage, et le MFI avait la moins bonne valeur prédictive de réponse $Mi+$ comparée aux PPV et index d'hétérogénéité. Cette divergence dans nos résultats pouvait s'expliquer par des différences de populations étudiées, notre population étant plus hétérogène. Des différences de méthodologies SDF ne peuvent être écartées.

La nécessité d'un monitoring microcirculatoire pour guider l'indication de remplissage vasculaire et en contrôler les effets est aujourd'hui bien établie. Malheureusement le SDF est une technique actuellement réservée à un usage expérimental, et l'interprétation des vidéos nécessite un matériel et des délais incompatibles avec les contraintes du quotidien. Seul le MFI a été validé pour une interprétation directe au lit du malade (49), néanmoins les seuils déclencheurs de l'acte thérapeutique et les critères de positivité de la réponse vasculaire doivent être précisés et validés (48). De plus, le MFI exprime une composante " perfusion" du

flux microcirculatoire, qui n'intègre pas les aspects "densité" et "hétérogénéité" du réseau microcapillaire. Enfin le MFI est basé sur une simplification de l'image SDF obtenue (estimation visuelle du flux majoritaire dans quatre quadrants de l'image) (23). Nous estimons que le MFI est moins pertinent qu'une analyse détaillée vaisseau par vaisseau, comme le PPV.

Une table ronde d'experts recommande, pour l'analyse de la microcirculation, de réaliser trois mesures complémentaires ; une mesure de densité capillaire (DV), un indice de perfusion (MFI ou PPV) et un indice d'hétérogénéité (23). Nous avons réalisé toutes ces mesures, expliqué plus haut pourquoi nous privilégions le PPV au MFI, et souligné que dans notre série les trois indicateurs microcirculatoires (MFI, PPV, Hétérogénéité) évoluaient de façon significative et étaient cohérents les uns par rapport aux autres. En revanche, la densité de vaisseaux (DV) n'était significativement différente ni avant ni après remplissage dans quelque sous-groupe que ce soit. Pour expliquer ce résultat, nous avons comparé la DV de nos patients avec les DV moyennes de volontaires sains exposées dans plusieurs études (5,7,45,50) ; les patients de notre série apparaissaient avoir une DV normale ou peu altérée, ce qui explique que la DV ait montré peu de variabilité puisque son potentiel d'amélioration était faible. Chez nos patients, les troubles microcirculatoires étaient donc des perturbations de flux de perfusion et d'hétérogénéité plutôt que des problèmes de recrutement capillaire. On notait que, dans les précédentes séries publiées, la DV est rarement significativement altérée ou variable. La densité capillaire fonctionnelle (FCD) est le produit de la DV par le PPV, et est plus régulièrement significativement différente entre patients sains et septiques, néanmoins l'interprétation de la FCD est délicate puisqu'elle reflète aussi bien les variations de densité vasculaire que du PPV ; c'est pourquoi nous avons préféré étudier DV et PPV séparément.

Aujourd'hui, en pratique clinique quotidienne de réanimation, la « *réponse au remplissage vasculaire* » demeure souvent difficile à définir, et pour comble la conclusion « *répondeur macrocirculatoire* » ne signifie pas que le but « *amélioration de la perfusion d'organe* » soit atteint. Le suivi fiable d'une réanimation ciblant *in fine* la perfusion d'organes exige donc le perfectionnement et la diffusion des techniques de monitoring microcirculatoire, et la définition d'une stratégie thérapeutique micro-efficace.

CONCLUSION

Dans cette série de patients, aucun des paramètres macrovasculaires étudiés n'a permis de prédire la réponse microvasculaire sublinguale après réalisation d'une épreuve de remplissage vasculaire. Une réponse microvasculaire n'a été observée que chez des patients ayant répondu au remplissage vasculaire par une majoration de leur index cardiaque de plus de 15%. Chez ces patients répondeurs macrovasculaires, les patients répondeurs sur le plan microvasculaire avaient à l'état basal un PPV et un MFI significativement diminués et un index d'hétérogénéité significativement augmenté par rapport aux patients non répondeurs microvasculaires. Le PPV inférieur à 32% et un index d'hétérogénéité inférieur à 0,7 à l'état basal avaient la meilleure valeur prédictive d'une augmentation de $PPV \geq 20\%$ après remplissage vasculaire. L'absence de réponse microvasculaire en dépit d'une réponse macrovasculaire traduit soit une microcirculation sublinguale déjà optimale, soit une altération de la microcirculation indépendante du débit cardiaque. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence de SOFA score ni de mortalité entre répondeurs et non répondeurs microvasculaires. Enfin, un effet microcirculatoire péjoratif du remplissage vasculaire a été noté chez certains patients, sans qu'il soit possible dans notre série de mettre en évidence de facteur prédictif de cette dégradation.

REFERENCES

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* févr 2013;39(2):165-228.
2. Taylor AE, Moore TM. Capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol.* déc 1999;277(6 Pt 2):S203-210.
3. Martini J, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Mechanotransduction and the homeostatic significance of maintaining blood viscosity in hypotension, hypertension and haemorrhage. *J. Intern. Med.* avr 2006;259(4):364-372.
4. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1 juill 2002;166(1):98-104.
5. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock.* avr 2010;33(4):387-391.
6. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Vincent J-L. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am. Heart J.* janv 2004;147(1):91-99.
7. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* janv 2007;49(1):88-98, 98.e1-2.
8. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* sept 2004;32(9):1825-1831.
9. Elbers PWG, Ince C. Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006;10(4):221.
10. Büchele GL, Ospina-Tascon GA, De Backer D. How microcirculation data have changed my clinical practice. *Curr Opin Crit Care.* juin 2007;13(3):324-331.

11. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. 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.* déc 2008;34(12):2210-2217.
12. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* juin 2010;16(3):250-254.
13. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit. Care Med.* févr 2006;34(2):403-408.
14. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.
15. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express.* 12 nov 2007;15(23):15101-15114.
16. Pottecher J, Deruddre S, Teboul J-L, Georger J-F, Laplace C, Benhamou D, et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med.* nov 2010;36(11):1867-1874.
17. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* juin 2010;36(6):949-955.
18. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Guerrero-De-Mier M, Lopez-Alvaro J. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. *Curr Cardiol Rev.* 1 août 2011;7(3):146-156.
19. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme J-L, Jardin F, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* sept 2004;30(9):1740-1746.
20. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care.* 2000;4(5):282-289.

21. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat. Med.* oct 1999;5(10):1209-1212.
22. Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR. OPS imaging of human microcirculation: a short technical report. *J. Vasc. Res.* août 2002;39(4):368-372.
23. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Buchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
24. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet.* 2 nov 2002;360(9343):1395-1396.
25. Boerma EC, Mathura KR, Van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care.* 2005;9(6):R601-6.
26. Magder S. Fluid status and fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* août 2010;16(4):289-296.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-710.
28. Arnold RC, Dellinger RP, Parrillo JE, Chansky ME, Lotano VE, McCoy JV, et al. Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability. *Journal of Critical Care.* oct 2012;27(5):531.e1-531.e7.
29. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois M-J, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* juill 2007;35(7):1639-1644.
30. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.* août 2000;28(8):2729-2732.

31. Payen D, De Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12(3):R74.
32. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. nov 2005;128(5):3098-3108.
33. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit. Care Med*. mai 2006;34(5):1333-1337.
34. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit. Care Med*. mai 2006;34(5):1402-1407.
35. Jabot J, Teboul J-L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med*. janv 2009;35(1):85-90.
36. Lansdorp B, Lemson J, Van Putten MJAM, De Keijzer A, Van der Hoeven JG, Pickkers P. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth*. mars 2012;108(3):395-401.
37. Schäper J, Ahmed R, Schäfer T, Elster A, Enigk F, Habazettl H, et al. Volume therapy with colloid solutions preserves intestinal microvascular perfusion in endotoxaemia. *Resuscitation*. janv 2008;76(1):120-128.
38. Su F, Wang Z, Cai Y, Rogiers P, Vincent J-L. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: albumin, hydroxyethyl starch, gelatin or ringer's lactate-does it really make a difference? *Shock*. mai 2007;27(5):520-526.
39. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, Egbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2008;34(7):1294-1298.
40. Boerma EC, Van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1055-1060.

41. Fries M, Weil MH, Sun S, Huang L, Fang X, Cammarata G, et al. Increases in tissue Pco₂ during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow. *Crit. Care Med.* févr 2006;34(2):446-452.
42. Creteur J. Muscle StO₂ in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(3):361-6.
43. Vallée F, Mateo J, Dubreuil G, Poussant T, Tachon G, Ouanounou I, et al. Cutaneous ear lobe Pco₂ at 37°C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest.* nov 2010;138(5):1062-1070.
44. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent J-L. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med.* avr 2006;32(4):516-523.
45. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):671-677.
46. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* mai 2011;37(5):801-807.
47. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* juin 2009;37(6):1961-1966.
48. Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med.* 20 déc 2012;
49. Arnold RC, Parrillo JE, Phillip Dellinger R, Chansky ME, Shapiro NI, Lundy DJ, et al. Point-of-care assessment of microvascular blood flow in critically ill patients. *Intensive Care Medicine.* 24 juin 2009;35(10):1761-1766.
50. Kanoore Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Risso Vazquez A, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*. *Crit. Care Med.* mai 2012;40(5):1443-1448.

VU

NANCY, le **15 mars 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **22 mars 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur B. LEVY

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6102

NANCY, le 29/03/13

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs: Étudier la relation entre réponse macrocirculatoire et réponse microvasculaire à une épreuve de remplissage vasculaire. Proposer et tester un seuil définissant la réponse microvasculaire positive.

Matériel et méthodes: Étude prospective monocentrique observationnelle en réanimation chirurgicale Des patients intubés ventilés, sous catécholamines, et présentant des signes cliniques d'hypovolémie ont été soumis à une épreuve de remplissage vasculaire avec 500 millilitres de sérum salé isotonique. Les données hémodynamiques standard ont été enregistrées avant et après remplissage. Le statut microcirculatoire était évalué par technique de Sidestream Dark Field à la base de la langue. Le pourcentage de vaisseaux perfusés (PPV), l'index d'hétérogénéité, l'index de flux microcirculatoire (MFI) et la densité vasculaire (DV) étaient mesurés avant et après remplissage. Une variation du PPV $\geq 20\%$ était proposée comme seuil de réponse microcirculatoire positive au remplissage.

Résultats: Quarante huit patients étaient inclus, dont 31(65%) étaient répondeurs macrocirculatoires (majoration d'index cardiaque $\geq 15\%$). Parmi eux, 16 (52%) seulement étaient répondeurs microcirculatoires. L'augmentation significative de PPV s'accompagnait d'une augmentation significative du MFI et d'une baisse significative de l'indice d'hétérogénéité. Aucun des critères cliniques ou biologiques étudiés ne permettait de différencier les répondeurs des non répondeurs microcirculatoires ; en revanche les répondeurs microcirculatoires présentaient un PPV, un index d'hétérogénéité et un MFI basals significativement plus altérés que les non répondeurs. Un PPV inférieur à 32% ou un index d'hétérogénéité inférieur à 0,7 étaient prédictifs d'une réponse microcirculatoire positive. Chez les 17 patients non répondeurs macrocirculatoires, aucun n'était répondeur microcirculatoire.

Conclusions: Cette étude renforce la théorie du découplage macro-microcirculatoire et plaide pour la nécessité d'un guidage microcirculatoire de l'indication de remplissage vasculaire. Le PPV constitue un outil d'aide à la décision et de suivi du remplissage intéressant.

TITRE EN ANGLAIS : Predicting microvascular fluid responsiveness

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANESTHÉSIE RÉANIMATION – ANNÉE 2013.

MOTS CLEFS : Réponse au remplissage, microcirculation, syndrome de défaillance multiviscérale, perfusion d'organes, sidestream dark field

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
