



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 8556

To cite this version :

Cluzel, Marianne. *Intérêt de la SvO₂ en réanimation et soins intensifs vétérinaires*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVV, 2012, 142 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

INTERETS DE LA SVO2 EN REANIMATION ET SOINS INTENSIFS VETERINAIRES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Marianne CLUZEL

Née le 13 juillet 1987 à MENDE (48)

Directeur de thèse : M. Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :

M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Patrick VERWAERDE

Mme Nathalie PRIYMENKO

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELF	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*

Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*

M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*

Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*

M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*

Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*

Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*

M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*

M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*

M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*

M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*

M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*

M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*

M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*

M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*

M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*

Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*

M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*

M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*

M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*

M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*

Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Professeur des Universités.
Praticien hospitalier.
Anesthésiologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Anesthésie Réanimation Urgences

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir d'accepter de diriger cette thèse. Pour nous avoir guidée et être resté toujours disponible lors de la réalisation de ce travail mais aussi tout au long de notre parcours.
Qu'il reçoive ici le témoignage de notre plus profonde gratitude.

A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Alimentation

Qui nous a fait l'honneur de prendre part à notre jury de thèse. Pour l'aide et le soutien qu'elle a pu nous apporter.
Sincères remerciements.

A **mes parents**, pour leur amour et leur soutien sans faille, même dans les périodes les plus difficiles. Pour m'avoir toujours fait confiance, m'avoir permis de réaliser mes rêves et m'avoir offert le plus beau d'entre eux. Les mots me manquent pour vous dire combien je vous aime et vous suis reconnaissante.

A **mon frangin**, nos parties de foot endiablées, la prépa, ses doutes et ses craquages, nos clashes, engueulades et bastons...et nos réconciliations. A notre complicité et aux sales mioches qu'on a pu être parfois... Je souhaite que tes années d'école t'apportent autant de rencontres, d'amitiés et d'expériences inoubliables que les miennes.

A **mes grands-parents**, pour vos encouragements et votre amour. J'espère que ce travail vous rendra fière de votre petite-fille (même si je sais que vous l'êtes déjà)

A tous les **membres de ma famille**, pour leur soutien et à mes innombrables petits-cousins, que je n'ai malheureusement pas le temps de voir grandir.

A **Patrick**, pour ton soutien, ta patience et ton amitié. Pour m'avoir toujours fait confiance et avoir su éveiller en moi une partie de la passion qui t'anime. Pour m'avoir tant de fois encouragée, remotivée et écoutée parler inlassablement de mon foutu canasson... A cette thèse, dont le sujet a longtemps vogué au gré de ton inspiration et qui n'est, je l'espère que le début de notre collaboration. Pour ta pédagogie, toutes les rondes, les cafés-réa et les topos qui m'ont tant appris et pour m'avoir permis de découvrir le monde merveilleux du SIAMU... Merci pour tout...

A tout le reste de l'équipe d'Anesthésie-réa **Géraldine, Guillaume et Séverine**, ainsi qu'à **Giovanni et Cathy**, pour leur gentillesse et pour avoir supporté mes nombreuses incursions au service... « il est pas là le chef ?? »

A **Virginie, Anne et Pauline, Jenny, Steph, Céline, Marjo, Claire, Alizé, les Roubin's, Morgane, Aurore, Julien** et tous mes amis et amies que je ne cite pas mais qui ont toujours une place dans mon cœur. Pour votre amitié, votre soutien et tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble. Pour avoir réussi à me faire sortir un peu de ma coquille (et pourtant c'était pas gagné...). Pour toutes ces soirées à bouffer comme des grosses (surtout moi en fait...), ces concours mémorables et ces toutes ces bonnes parties de rigolades. L'amitié est une chose tellement rare et précieuse...

A **Régine, Guilhem, Seb, Patrice, Maxime, Christophe** et les autres, pour leur soutien, leur gentillesse et tous les bons moments passés ensembles à la clinique. Aux chiens, chats, vaches, veaux et poneys lozériens qui ont parfois fait les frais de mon apprentissage du dur métier de vétérinaire...

A **Marielle** et **Guillaume** pour m'avoir toujours chaleureusement accueillie en stage et à toute l'équipe de la clinique de Dompierre.

A **Laurent** parce que « ya pas de 'huit' mais ! », **Manue** et tous ses « eh oui faut suivre un peu mamie !! », ma **Maman** et mon **Grand-père**, sans qui je ne serais pas la cavalière que je suis aujourd'hui.

A ma **Jade**, mon marsupilami, ma morue aussi des fois, ma joie de vivre. Pour m'avoir redonné goût à la vie et m'avoir tant de fois permis de toucher les étoiles. Pour le bonheur sans limite que tu m'apportes chaque jour... A toutes nos aventures passées ensemble et à toutes celles qui nous attendent encore...

A **Nouga, Guivry, Kama, Simba, Ahika** et tous les herbivores à QI d'huîtres qui me supportent sur leur dos depuis 22 ans et qui ont toujours su être ma bouffée d'oxygène dans les moments les plus difficiles. A nos parcours, nos reprises, nos balades... et mes chutes !

A **Tizon, Eden, Luna, Dena, Dynastie, Eiwa, Zappy, Timinou, Titane** et tous les animaux qui ont marqué mes nuits de garde ou mes journées en clinique. Parce qu'ils sont parfois la meilleure source d'enseignement, nous apprenant l'humilité mais aussi l'importance d'observer, de sentir, d'être patient et de savoir laisser une chance...

A **vet@rusi** (et à toute son équipe) qui aura, j'en suis certaine, tout le succès qu'il mérite. Merci de m'avoir fait prendre part à cette formidable aventure.

A tous les « mais va dormir, t'as vu ta tête ! », « arrête de travailler », « Cosette, laisse la vaisselle !! », « pense à t'économiser jeune fille », « c'est ça, va t'occuper de ton canasson ! » que je n'ai encore pas fini d'entendre...

A tous **ceux et celles** que j'ai pu oublier et qui ont pourtant compté dans ma vie et fait de moi la vétérinaire que je suis aujourd'hui... qu'ils me pardonnent et se reconnaissent ici

Et pour finir, à tous ceux et celles qui s'étonnent encore de ne pas me voir pouf équine ou courant derrière les aubrac de Lozère...

« Eh ben non, moi d'abord quand je serais grande eh ben je serai urgentiste-réanimatrice, comme Patrick, na ! ». *Affaire à suivre...*

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	18
LISTE DES ABREVIATIONS.....	20
INTRODUCTION.....	23
Partie A : La SvO₂, définition, physiopathologie et implications cliniques.....	25
I- La SvO ₂ : définition.....	25
I-1- Déterminants de la SvO ₂	25
I-1-1- Oxygénation tissulaire et sang veineux mêlé	25
I-1-2- Calcul à partir de l'équation de Fick modifiée.....	25
I-2- Rappels sur la physiopathologie de l'utilisation de l'O ₂	27
I-2-1- Délivrance en oxygène DO ₂	27
I-2-2- Consommation d'oxygène VO ₂	27
I-2-3- Extraction d'oxygène ErO ₂	28
a) <i>Gradient capillaire</i>	29
b) <i>Limite maximale d'ErO₂</i>	29
I-2-4- Liens physiologiques entre délivrance, consommation, extraction et SvO ₂	31
a) <i>Notions « d'oxygène-dépendance » et « d'oxygène-indépendance »</i>	32
b) <i>Situations physiopathologiques “critiques”</i>	33
I-2-5- Mécanismes de compensation lors de déficit en O ₂	34
a) <i>Augmentation du débit cardiaque</i>	34
b) <i>Augmentation de l'ErO₂</i>	34

c) <i>Activation du métabolisme anaérobie</i>	35
d) <i>Bilan des adaptations physiologiques de l'utilisation de l'O2</i>	37
I-3- Place physiologique de la microcirculation	37
I-3-1- Un système actif hautement fonctionnel.....	37
I-3-2- Adaptations dynamiques de la microvascularisation.....	38
a) <i>Rôle des artérioles et réponse intégrée</i>	38
b) <i>Rôle des globules rouges et rétrocontrôle de la vasoconstriction</i>	39
II- Mesure de la SvO2.....	39
II-1- Cathéters et moniteurs utilisés en pratique.....	40
II-2- La spectrophotométrie de réflexion et/ou de transmission.....	42
II-3- Limites techniques de la mesure de SVO2, notamment par spectrométrie par réflexion et cathéter artériel pulmonaire.....	44
III- Intérêts cliniques de la SvO2 et limites d'interprétation.....	45
III-1- Valeurs physiologiques et seuils pathologiques de la SvO2.....	45
III-1-1- Interprétation d'une diminution de la SvO2.....	46
III-1-2- Interprétation notamment pathologique d'une augmentation de la SvO2.....	48
III-1-3- Mécanismes de compensation physiologiques en réponse à l'hypoxie.....	49
III-1-4- Applications cliniques.....	49
III-2- Corrélation SvO2 et débit cardiaque.....	50
IV- Nouvelles approches... et leurs limites.....	52
IV-1- Approches locales ou tissulaires	52
IV-1-1- Principes de la Near-Infrared Spectroscopy.....	52
IV-1-2- Relation StO2/SvO2.....	54
IV-1-3- Autres approches tissulaires en développement.....	55
IV-2- Approche globale : SvO2 VS ScvO2.....	56

IV-2-1- Intérêts d'une substitution de la SvO2 par la ScvO2.....	56
IV-2-2- Y a-t-il équivalence de la SvO2 et de la ScvO2 ?.....	56
IV-2-3- Variations de la relation SvO2 /ScvO2.....	58
IV-2-4- Bilan des limites de la ScvO2.....	60
Partie B- Applications actuelles de la SvO2 en réanimation humaine.....	61
I- Indications dans la prise en charge des états de sepsis/choc septique	61
I-1- Rappels sur la physiopathologie du sepsis.....	62
I-1-1- Le SIRS et ses conséquences.....	62
a) <i>Une cascade pro-inflammatoire démesurée.....</i>	<i>62</i>
b) <i>... et auto-aggravante.....</i>	<i>63</i>
I-1-2- Sepsis et dysfonction microcirculatoire.....	6
a) <i>Perte de l'autonomie microcirculatoire.....</i>	<i>65</i>
b) <i>Mécanismes physiopathologiques et conséquences sur l'oxygénation tissulaire..</i>	<i>66</i>
* <i>Réaction inflammatoire et lésions endothéliales.....</i>	<i>66</i>
* <i>Paralysie vasomotrice.....</i>	<i>67</i>
* <i>Diminution de la densité de capillaires fonctionnels.....</i>	<i>68</i>
* <i>Impact du sepsis sur la déformabilité des globules rouges.....</i>	<i>70</i>
* <i>Rôle des leucocytes et des médiateurs de l'inflammation</i>	<i>70</i>
* <i>Augmentation de l'espace de diffusion et répercussions morbides.....</i>	<i>71</i>
I-1-3- Sepsis et défaillance mitochondriale.....	72
a) <i>Rappels sur la physiologie mitochondriale.....</i>	<i>73</i>
* <i>La mitochondrie, au cœur de la vie... et de la mort cellulaire.....</i>	<i>73</i>
* <i>Oxygen sensing et réponse à l'hypoxie.....</i>	<i>75</i>

<i>b) Mitochondrie et physiopathologie du sepsis.....</i>	76
* <i>Le concept de « cytopathie hypoxique ».....</i>	76
* <i>Altérations ultrastructurales et fonctionnelles des mitochondries lors de</i>	
<i>sepsis</i>	77
* <i>Place du NO dans la défaillance fonctionnelle des mitochondries</i>	78
* <i>Autres mécanismes impliqués.....</i>	79
⊗ <i>Rôle des hormones et autres facteurs endocrines.....</i>	79
<i>c) Vers des applications thérapeutiques</i>	79
I-1-4- <i>Physiopathologie et évolution de l'ErO2 lors de sepsis.....</i>	80
<i>a) Evolution de l'ErO2 lors de la progression du sepsis</i>	81
<i>b) Altérations microcirculatoires VS défaillance mitochondriale</i>	82
I-2- <i>SvO2 et guidage thérapeutique lors de sepsis/choc septique.....</i>	83
I-2-1- <i>SvO2/ScvO2 : pertinence lors de la prise en charge initiale des patients</i>	
<i>septiques.....</i>	83
I-2-2- <i>Apport du monitoring conjoint du débit cardiaque</i>	84
I-2-3- <i>Problématique de l'évaluation de l'oxygénation régionale.....</i>	85
<i>a) La SvO2, marqueur imparfait d'oxygénation.....</i>	85
<i>b) Intérêt de la mesure conjointe de lactatémie</i>	86
<i>c) Perspectives : à la recherche de paramètres d'oxygénation locale.....</i>	87
I-2-4- <i>Evolution et suivi de la SvO2 chez les patients septiques.....</i>	88
<i>a) Présentation « classique » du sepsis (SvO2 <60%).....</i>	88
<i>b) Particularités associées à la situation d'oxygéno-dépendance.....</i>	88
<i>c) Présentation moins courante d'hyper saturation veineuse lors de choc septique.....</i>	89
I-2-5- <i>Place de la SvO2 dans la stratégie d'Early Goal Directed Therapy</i>	
<i>(EGDT).....</i>	89

a) “Golden hours” et “silver day”	90
b) <i>Algorithme de l’Early Goal Directed Therapy pour les sepsis</i>	91
* <i>Limites de l’approche du sepsis par l’EGDT</i>	92
II- Autres indications du monitoring de la SvO2.....	94
II-1- Suivi des patients en période péri opératoire	94
II-1-1- Monitoring per opératoire.....	94
II-1-2- Surveillance des patients en post opératoire.....	95
a) <i>Optimisation du débit cardiaque</i>	96
b) <i>Goal Directed Therapy (GDT) et monitoring post opératoire</i>	96
II-2- SvO2 et ventilation mécanique.....	97
II-2-1- SvO2 et réglage de la pression expiratoire positive (PEP).....	97
II-2-2- SvO2 et sevrage d’une ventilation mécanique.....	98
II-3- Intérêt de la SvO2 lors de la réanimation d’un arrêt cardiorespiratoire.....	99
II-3-1- ScvO2 et arrêt cardiorespiratoire	99
II-3-2- Intérêts de la ScvO2 lors d’anomalies électrocardiographiques sévères.....	100
Partie C- Perspectives et possibles applications de la SvO2 en médecine vétérinaire à partir de l’exemple du sepsis	101
I- Etat des connaissances autour de la S(c)vO2 en médecine vétérinaire : apport des modèles expérimentaux.....	101
I-1- L’évaluation de l’oxygénation tissulaire encore sous-utilisée	101
I-2- Relation ScvO2 et évolution clinique en médecine vétérinaire	102
I-2-1- La ScvO2 : un paramètre utilisé en médecine humaine ayant un avenir en médecine vétérinaire	102

I-2-2- Données sur la ScvO2 publiées en médecine vétérinaire	103
a) <i>Scvo2 et devenir des chiens en état critique</i>	104
b) <i>Choix expérimentaux et limites de l'étude de Hayes et al.[41]</i>	104
I-3- ScvO2 : significations cliniques et applications thérapeutiques en médecine vétérinaire	106
I-3-1- Techniques de mesure disponibles.....	106
I-3-2- Désaturation VS hypersaturation veineuse centrale.....	107
I-3-3- ScvO2 et décisions thérapeutiques.....	108
II- Recommandations actuelles en terme de prise en charge du sepsis en médecine vétérinaire.....	110
II-1- Médecine vétérinaire, modèles expérimentaux et avancées thérapeutiques.....	111
II-2- Vers un premier consensus en médecine vétérinaire?.....	112
II-3- Prise en charge actuelle du sepsis en médecine vétérinaire.....	113
II-3-1- Réanimation du patient septique en médecine vétérinaire : principes de base inspirés des études en médecine humaine	114
II-3-2- Réanimation initiale du sepsis actuellement pratiquée en médecine vétérinaire.	114
a) « OFA » <i>thérapie (Oxygène Fluides Analgésie)</i>	115
b) <i>Surveillance des effets indésirables de la fluidothérapie chez le patient septique</i>	116
c) <i>Hypotension réfractaire et utilisation de vasopresseurs</i>	116
d) <i>Prise en charge de la douleur</i>	117
e) <i>Particularités de la prise en charge liées au sepsis</i>	117
f) <i>Remarque : utilisation des corticoïdes chez l'animal septique</i>	118
II-3-3- Monitoring des patients et paramètres couramment utilisés.....	118
a) <i>Une surveillance encore majoritairement basée sur l'examen clinique</i>	119

<i>b) Limites de la pression artérielle et des paramètres macro-hémodynamiques</i>	
« classiques ».....	119
<i>c) Mesure de la PVC.....</i>	120
<i>d) Intérêt et utilisation des lactates en médecine vétérinaire.....</i>	120
* <i>Appréciation de l'hypoperfusion et seuils de lactatémie.....</i>	121
<i>e) Utilisation du déficit en base (BD).....</i>	122
II-3-4- Problématiques des hypoperfusions locales et nouvelles approches diagnostiques..	
.....	122
<i>a) Tonométrie gastrique.....</i>	122
<i>b) Capnométrie sub-linguale.....</i>	123
<i>c) Imagerie spectrale par polarisation orthogonale.....</i>	124
III- Synthèse des perspectives en médecine vétérinaire autorisées par une utilisation de la S(c)vO2.....	126
III-1- Apports de la S(c)vO2 pour contourner les limites d'une réanimation encore trop limitée à la seule évaluation de la macro-circulation.....	126
III-1-1- Limites techniques inhérentes à la SvO2.....	127
III-1-2- Vers une adaptation de l'EGDT à la prise en charge d'animaux critiques	128
<i>a) Une valeur- seuil restant à valider plus largement.....</i>	128
<i>b) La normalisation de la ScvO2, une cible thérapeutique.....</i>	128
III-2- ScvO2 : Des perspectives cliniques ne se limitant pas à la seule prise en charge de patients septiques	129
III-2-1- Surveillance péri opératoire des animaux.....	129
III-2-2- Intérêt lors d'arrêt cardiorespiratoire.....	129

CONCLUSION.....131
BIBLIOGRAPHIE.....135

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1 : Variations de la pression partielle en oxygène entre deux capillaires adjacents et leurs effets sur l'oxygénation tissulaire.....	30
Figure 2 : Valeurs physiologiques des paramètres d'oxygénation chez l'homme.....	31
Figure 3 : Variations physiopathologiques de la relation VO ₂ /DO ₂	33
Figure 4 : Courbe de dissociation de l'hémoglobine et facteurs de variation	35
Figure 5 : Variations de la lactatémie en fonction de la relation DO ₂ /VO ₂	36
Figure 6 : Evolution des paramètres cliniques traditionnels chez un patient ayant développé une tamponnade cardiaque	40
Figure 7 : Cathéter de Swan-Ganz	41
Figure 8 : Cathéter PediaSat	41
Figure 9 : Cathéter PreSep	41
Figure 10 : Deux types de moniteurs pour la ScvO ₂ : le Vigileo et le Vigilance	42
Figure 11 : Principes de la spectrophotométrie de réflexion	43
Figure 12 : Système d'oxymétrie veineuse.....	44
Figure 13 : Valeurs seuils de la SvO ₂	47
Figure 14 : Variables affectant la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO ₂).....	48
Figure 15 : Applications cliniques du monitoring de la ScvO ₂	50
Figure 16 : Relation SvO ₂ /débit cardiaque (DC).	51
Figure 17 : Principes de la Near Infrared Spectroscopy	54
Figure 18 : Positionnement de la sonde de NIRS	54
Figure 19 : Evolution dans le temps de la saturation veineuse centrale et de la saturation du sang veineux mêlé en oxygène au cours de différentes perturbations expérimentales de l'animal	57
Figure 20 : Variations de la SvO ₂ et de la ScvO ₂ chez des patients en unité de soins intensifs	58

Figure 21 : Sepsis, réponse de l'hôte et défaillances organiques.	64
Figure 22 : Modèle du shunt microcirculatoire lors de sepsis.....	69
Figure 23 : Rôles de la mitochondrie	73
Figure 24 : Production d'énergie par la glycolyse aérobie et anaérobie au sein de la mitochondrie.....	74
Figure 25 : Algorithme de l'Early Goal Directed Therapy.....	91
Figure 26 : Cathéter à ballonnet pour tonométrie gastrique.....	123
Figure 27 : Sonde de capnographie sub-linguale.....	124
Figure 28 : Technique d'imagerie spectrale par polarisation orthogonale.....	125
Figure 29 : Technique d'OPS en médecine vétérinaire.....	125
Figure 30 : Détermination de la densité capillaire telle qu'elle fut originellement décrite par De Baker et al. [21].....	126

LISTE DES ABREVIATIONS

2,3 DPG : Acide 2,3 diphosphoglycérique
ABCDE : Airways Breathing Cardiovascular neurologic Disabilities Emunctory functions
Acétyl CoA : Acétyl co-enzyme A
ACVECC : American College of Veterinary Emergency and Critical Care
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ADP : Adénosine DiPhosphate
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALI : Acute Lung Injury
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
ARISE : Australian Resuscitation of Sepsis Evaluation
ATP : Adénosine TriPhosphate
BC12 : B-Cell leukaemia protein-2
BD : Base Deficit
BE : Base Excess
CaO₂ : Contenu artériel en oxygène
CAP : Cathéter Artériel Pulmonaire
CIRCI : Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency
CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CO₂ : Dioxyde de Carbone
CRI : Constant Rate Infusion
CVC : Cathéter Veineux Central
CvO₂ : Contenu veineux en oxygène
DC : Débit Cardiaque
DEM : Dissociation Electro-Mécanique
DO₂ : Délivrance d'oxygène
DRS : Diffuse Reflectance Spectroscopy
EGDT : Early Goal Directed Therapy
ENHANCE : Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C
ErO₂ : Extraction d'oxygène
FADH₂ : Flavine Adénine Dinucléotide (forme réduite)

FC : Fréquence Cardiaque
FeO₂ : Fraction expirée en oxygène
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
FR : Fréquence Respiratoire
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GDT : Goal Directed Therapy
Hb : Concentration en hémoglobine
HbO₂ : Oxy-Hémoglobine
HIF : Hypoxia Inductible Factor
Ht : Hématocrite
ICAM : InterCellular Adhesion Molecule
LPS : Lipo Poly Saccharide
MODS : Multiple Organ Dysfunction Syndrom
NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide (forme réduite)
NF K B : Nuclear Factor Kappa B
NICO : Non-Invasive Cardiac Output
NIRS : Near Infrared Spectroscopy
NMDA : N-Méthyl D-Aspartate
NO : Nitric Oxide
NOS : Nitric Oxide Synthase
O₂ : dioxygène
OFA : Oxygène Fluide Analgésie
OPS : Orthogonal Polarization Spectroscopy
OR : Odd-Ratio
PA : Pression Artérielle
PAF : Platelet Activating Factor
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène
PCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone
PcvCO₂ : Pression partielle veineuse centrale en dioxyde de carbone
PcvO₂ : Pression partielle veineuse centrale en oxygène
PDH Kinase : Pyruvate Déshydrogénase Kinase
PEP : Pression Expiratoire Positive
PO₂ : Pression partielle en oxygène

PROWESS : Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis

PTM : Perméabilité de Transition Mitochondriale

PTP : Pore de Transition de Perméabilité

PVC : Pression Veineuse Centrale

PvO₂ : Pression partielle veineuse en oxygène

ROS : Reactive Oxygen Species

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène

ScvO₂ : Saturation veineuse centrale en oxygène

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome

SmO₂ : Saturation microcirculatoire en oxygène

SNO : S-Nitrothiol

SpO₂ : Saturation artérielle en oxygène mesurée par oxymétrie pulsée

StO₂ : Saturation tissulaire en oxygène

SvO₂ : Saturation veineuse en oxygène du sang mêlé

TNF : Tumor Necrosis Factor

VM : Ventilation Minute

VO₂ : Consommation d'oxygène

VQI : Index de Ventilation/Perfusion

INTRODUCTION

Détecter précocement une hypoperfusion tissulaire avant même que les mécanismes physiologiques de compensation ne défaillent... une idée séduisante, presque utopique pourtant réalisable aujourd'hui grâce au monitoring de la saturation veineuse en oxygène. Définie comme le pourcentage d'hémoglobine encore oxygénée après son passage au sein des tissus, elle peut de ce fait refléter l'oxygénation de ces derniers. En dépit de certaines limites, qu'il convient de garder à l'esprit pour une utilisation juste et raisonnée de ce paramètre, la SvO₂, de même que son substitut la ScvO₂ (i.e. la saturation veineuse centrale), a aujourd'hui largement fait la preuve de sa pertinence en médecine humaine. Elle est en effet, depuis 2008, intégrée aux recommandations de la Surviving Sepsis Campaign via l'algorithme d'Early Goal Directed Therapy de Rivers et al. [92], dont les bénéfices lors d'une réanimation précoce et agressive de patients septiques ont permis de sensibiliser la communauté médicale à l'urgence du traitement du sepsis sévère.

Le sepsis est en effet un processus morbide insidieux, intimement lié à la réaction démesurée et inappropriée de l'hôte à l'infection initiale et qui affecte progressivement tous les étages de l'organisme depuis la pompe cardiaque jusqu'à l'utilisation même de l'oxygène au sein de la mitochondrie, conduisant alors rapidement à la mort du patient. Les dysfonctions microcirculatoires sont au cœur même de la physiopathologie du sepsis et de sa transition progressive vers le choc septique et sa cohorte de défaillances organiques. En effet, la microcirculation, au travers de ses dysfonctions, apparaît autant coupable que motrice des défaillances viscérales et constitue une cible thérapeutique de choix pour une prise en charge intégrée des patients septiques.

La connaissance de plus en plus fine de la physiopathologie du sepsis, associée au développement constant de nouvelles techniques permettant d'approcher au plus près les dysfonctionnements (imagerie intra-vitale, étude microscopique des mitochondries...), ont permis de réaliser des progrès considérables en médecine humaine tant en terme de diagnostic que de thérapeutique.

La médecine vétérinaire quant à elle a fortement contribué à cette évolution, grâce aux apports des modèles animaux expérimentaux de sepsis, mais peine à trouver les opportunités

d'applications cliniques pour soulager ses propres patients septiques à partir des innovations décrites chez l'homme.

Notre objectif est ici de faire une synthèse des données bibliographiques récentes en terme d'utilisation en médecine humaine de la saturation veineuse en oxygène (SvO₂) et de son substitut la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂), afin d'en dégager les principales avancées cliniques qu'elle pourrait permettre à la réanimation et à la médecine d'urgence soins-intensifs vétérinaires. Paramètre encore largement sous-utilisé dans le monitoring des carnivores domestiques en état critique, la SvO₂ présente pourtant un potentiel énorme ne demandant qu'à être exploité en pratique vétérinaire.

Néanmoins, afin de comprendre les implications et les enjeux cliniques de la SvO₂, marqueur de l'adéquation des apports et de la consommation d'oxygène au sein des tissus, la connaissance de la physiopathologie de l'utilisation de l'oxygène et des mécanismes concourant à son altération lors de sepsis reste incontournable. Une synthèse des données bibliographiques récentes à ce sujet fait donc également partie intégrante du travail présenté ici.

Partie A : La SvO₂, définition, physiopathologie et implications cliniques

I- La SvO₂ : définition

I-1- Déterminants de la SvO₂

I-1-1- Oxygénation tissulaire et sang veineux mêlé

La saturation en O₂ de l'hémoglobine du sang veineux mêlé (SvO₂) est un paramètre physiologique utilisé depuis longtemps en médecine humaine pour évaluer l'adéquation entre les besoins en oxygène des tissus et l'apport de celui-ci par la circulation. Cette saturation veineuse est ainsi le reflet de la balance DO₂/VO₂ à l'échelle de l'organisme et donc de l'extraction d'O₂ (ErO₂) par les tissus.

Le sang veineux mêlé correspond en effet à la somme des retours veineux issus des veines caves supérieure et inférieure ainsi que des sinus coronaires. La valeur de la SvO₂ varie cependant en fonction des organes et de la quantité respective d'O₂ qu'ils extraient. Ainsi, la SvO₂ se trouve être en situation physiologique plus élevée dans le territoire cave inférieur que dans le territoire cave supérieur. [10, 77]

I-1-2- Calcul à partir de l'équation de Fick modifiée

La délivrance en oxygène (DO₂) qui représente les apports en oxygène à l'échelle de l'organisme, se définit comme le produit du débit cardiaque (DC) et du contenu artériel en O₂ (CaO₂) d'où la formule :

$$DO_2 = DC \times CaO_2 \{1\}$$

Au niveau des tissus, une partie de l'oxygène disponible est extraite pour la respiration cellulaire et correspond à la consommation d'oxygène par l'organisme (VO₂). La circulation veineuse contient alors l'oxygène restant, non utilisé par la respiration tissulaire. La VO₂ s'exprime à l'aide de l'équation de Fick :

$$VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2) \{2\}$$

Les contenus artériel et veineux en oxygène ($Ca(v)O_2$) se définissent comme la somme de l'O₂ fixé à l'hémoglobine (Hb, en g/dL) et de la fraction d'O₂ dissout dans le sang artériel (veineux mêlé) d'où la formule :

$Ca(v)O_2 = (Hb \times 1,39 \times Sa(v)O_2) + (Pa(v)O_2 \times 0,003)$ {3} où 1,39 représente le pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine (quantité d'oxygène (en mL) fixée par 1g d'hémoglobine), $Sa(v)O_2$ la saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang artériel (veineux mêlé), $Pa(v)O_2$ la pression partielle en oxygène du sang artériel (veineux mêlé) et 0,003 le coefficient de dissolution de l'O₂ dans l'eau.

La fraction dissoute étant quantitativement négligeable, l'équation {3} peut être simplifiée en :

$Ca(v)O_2 \approx Hb \times 1,39 \times Sa(v)O_2$ d'où, en reportant dans l'équation {2} :

$VO_2 \approx DC \times 1,39 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)$ {4} qui peut également s'écrire :

$SvO_2 \approx SaO_2 - (VO_2/DC \times 1,39 \times Hb)$ {5}

L'équation {5} met ainsi en évidence les 4 variables qui conditionnent la SvO_2 : le débit cardiaque DC, la concentration en hémoglobine Hb, la consommation d'oxygène VO_2 et la saturation artérielle en oxygène SaO_2 .

L'extraction d'oxygène par les tissus (ErO_2) correspond au rapport VO_2/DO_2 soit :

$ErO_2 = (SaO_2 - SvO_2)/SaO_2$ {6}

En normoxie ($SaO_2 = 100\%$), l'équation {6} devient alors :

$ErO_2 = 1 - SvO_2$, d'où :

$SvO_2 = 1 - ErO_2 = 1 - VO_2/DO_2$ {7}

La SvO_2 est donc bien le reflet de la balance entre l'offre (DO_2) et la demande (VO_2) en oxygène à l'échelle de l'organisme et renseigne ainsi sur l'extraction d'oxygène (ErO_2) par les tissus. Cependant, cette simplification de l'équation {6} n'est possible qu'en normoxie, ainsi l'utilisation de la SvO_2 pour apprécier directement l' ErO_2 s'avère inappropriée et erronée chez des patients hypoxémiques, en particulier si la SaO_2 varie de façon importante. [10, 77]

I-2- Rappels sur la physiopathologie de l'utilisation de l'O₂

Les altérations de la microcirculation conduisent à une diminution de la délivrance et de la consommation d'oxygène, à l'échelle tissulaire comme à l'échelle cellulaire. Ainsi, la connaissance des mécanismes physiologiques du transport de l'oxygène s'avère nécessaire à la compréhension des conséquences pathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de l'hypoxie tissulaire généralisée. [71]

L'interprétation des valeurs de SvO₂ (ou de ScvO₂) nécessite en outre la compréhension de ces concepts de délivrance et de consommation d'oxygène, essentiels à la vie cellulaire.

I-2-1- Délivrance en oxygène DO₂

La délivrance en oxygène DO₂ est la quantité d'oxygène que le ventricule gauche fournit chaque minute à la circulation artérielle. Cette variable, que certains auteurs assimilent au transport artériel en oxygène TaO₂, dépend de deux facteurs : le débit cardiaque (DC) d'une part et le contenu artériel en oxygène (CaO₂) d'autre part.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, cette relation peut être exprimée mathématiquement par l'équation :

$DO_2 = DC \times CaO_2$ {1}, sachant que :

$CaO_2 = [1,39 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2]$ {3}

Cette équation permet de souligner les paramètres clefs de la délivrance en oxygène que sont le débit cardiaque, l'hémoglobiniémie et la saturation artérielle en oxygène.

I-2-2- Consommation d'oxygène VO₂

Au repos, la consommation totale d'oxygène de l'organisme ne nécessite qu'un quart de la DO₂ pour le métabolisme tissulaire et varie avec les facteurs augmentant les besoins énergétiques cellulaires comme la douleur, l'hyperthermie ou l'exercice. La consommation d'oxygène varie aussi selon les tissus et leur niveau de métabolisme, certains comme le myocarde pouvant consommer jusqu'à 90% de la DO₂ cardiaque. [24]

L'oxygène non consommé par les tissus reste fixé à l'hémoglobine et repart ensuite dans la circulation veineuse. [24]

Globalement, l'oxygène n'étant pas stocké dans les tissus, le prélèvement d'oxygène au niveau des lits capillaires grâce à un gradient de diffusion entretenu par son utilisation cellulaire constitue un bon reflet de la consommation des tissus (en mL/min). La consommation d'oxygène (VO₂) correspond ainsi au pourcentage d'oxygène disponible en artériel et prélevé pour la respiration cellulaire. Elle peut être calculée par la différence entre la quantité d'oxygène délivrée par minute par le cœur gauche et la quantité d'oxygène retournant au cœur droit, soit :

$$\begin{aligned} \text{VO}_2 &= [1,39 \times \text{Hb} \times \text{DC} \times \text{SaO}_2] - [1,39 \times \text{Hb} \times \text{DC} \times \text{SvO}_2] \\ &= 1,39 \times \text{Hb} \times \text{DC} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \text{ mL/min} \end{aligned}$$

Cette équation est appelée *équation de Fick inversée*, que l'on peut également exprimer sous la forme :

$\text{DC} = \text{VO}_2 / (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$, avec $\text{CaO}_2 = 1,39 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2$ et $\text{CvO}_2 = 1,39 \times \text{Hb} \times \text{SvO}_2$, respectivement pour les contenus artériel et veineux en oxygène.

Néanmoins, l'évaluation de la VO₂ par cette méthode ne permet pas le calcul de la consommation totale en oxygène de l'organisme car elle ne prend pas en compte la consommation d'oxygène par les poumons. Bien qu'en conditions physiologiques cette dernière représente moins de 5% de la consommation totale d'oxygène, elle peut atteindre 20% dans un contexte d'inflammation et doit donc être prise en compte lors de thérapies visant à augmenter la VO₂. [62]

La VO₂ peut ainsi être mesurée directement en évaluant la quantité d'oxygène inhalée et exhalée par les poumons, grâce à des appareils de mesure fixés au niveau des voies aériennes supérieures sur des patients intubés ou coiffés d'une canopie. La VO₂ est alors évaluée à partir de la Ventilation Minute (VM) et de la différence de fraction en oxygène entre l'air inhalé (FiO₂) et exhalé (FeO₂) : $\text{VO}_2 = \text{VM} \times (\text{FiO}_2 - \text{FeO}_2)$. [62]

I-2-3- Extraction d'oxygène ErO₂

Un autre paramètre clef de la consommation d'oxygène est le taux d'extraction ErO₂, qui correspond au ratio entre l'oxygène prélevé par les tissus et l'oxygène délivré par le sang.

$$\text{ErO}_2 = \text{VO}_2 / \text{DO}_2 = (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) / \text{SaO}_2 \times 100\%$$

Physiologiquement, l'ErO₂ varie entre 0,2 et 0,3 soit une moyenne exprimée en pourcentage de 25%. Ainsi, seulement 25% de l'oxygène délivré au niveau des capillaires est prélevé et utilisé par les tissus. Cependant, bien que l'extraction d'oxygène normale soit faible, elle peut

augmenter lorsque la délivrance d'oxygène aux tissus diminue ou lorsque les besoins tissulaires en oxygène sont accrus. [62]

a) Gradient capillaire

La consommation d'oxygène au sein d'un tissu dépend du gradient de pression partielle en oxygène (PO₂) entre le lit capillaire systémique et les cellules du tissu en question. Ce gradient se met en place lorsque, suite à la consommation tissulaire d'oxygène, la PO₂ au sein du tissu diminue, devenant inférieure à la PO₂ capillaire.

Par exemple, si la PO₂ tissulaire est de 40 mmHg et que la PO₂ capillaire s'élève à 104 mmHg, il existe un gradient local de 64 mmHg qui permet la diffusion rapide de l'O₂ vers les tissus. Ainsi, l'oxygène est libéré par l'hémoglobine, se retrouve sous forme dissoute et diffuse vers les cellules du tissu.

Depuis les artérioles vers les veinules, la PO₂ capillaire diminue, d'abord rapidement puis plus lentement, ce qui explique que la PO₂ moyenne capillaire soit plus proche de la PO₂ veineuse que de la PO₂ artérielle. D'autre part, cette diminution de la PO₂ au cours du trajet capillaire est d'autant plus lente que l'hémoglobinémie est élevée, car la quantité d'oxygène mise à disposition est également plus élevée.

La saturation veineuse en oxygène n'est donc pas identique d'un tissu à l'autre, mais varie de manière importante en fonction de l'avidité du tissu pour l'oxygène d'une part et du débit sanguin au niveau de l'organe d'autre part. Ainsi, la SvO₂ rénale apparaît supérieure à la normale (90%) en dépit d'une consommation d'oxygène très élevée des reins car le débit sanguin rénal est lui aussi très élevé. *A contrario* le myocarde, lui aussi grand consommateur d'oxygène, bénéficie d'un débit sanguin plus réduit. Ce seul constat explique que les valeurs de SvO₂ coronaire (40%) soient beaucoup plus faibles. [116]

b) Limite maximale d'ErO₂

L'extraction maximale d'oxygène possible pour un tissu est de l'ordre de 75%, sachant que la valeur globale au repos est d'environ 25%.

La valeur limite d'ErO₂ est atteinte lorsque la PO₂ capillaire est devenue trop faible pour assurer l'existence d'un gradient permettant la diffusion de l'oxygène vers les tissus. Lorsque cette PO₂ capillaire atteint une valeur critique (variable en fonction des tissus, de l'activité métabolique des cellules et de leur environnement biochimique), la PO₂ mitochondriale des

cellules les plus éloignées du capillaire va atteindre des valeurs trop faibles pour assurer la respiration aérobie. La valeur de cette PO₂ capillaire critique est par ailleurs d'autant plus élevée que le métabolisme tissulaire est intense ou que les distances de diffusion sont majorées, en raison d'un œdème par exemple. (Fig.1)

Des adaptations physiologiques comme par exemple un entraînement sportif ou une acclimatation à des conditions d'hypoxie chronique (altitude, affection pulmonaire ou cardiaque chronique) peuvent induire une légère augmentation de la valeur d'ErO₂ maximale en induisant notamment une tolérance à de plus faibles valeurs de PO₂ capillaire. Cette adaptation nécessite néanmoins la mise en place d'un certain nombre de mécanismes permettant d'optimiser la diffusion et l'utilisation de l'oxygène. Ainsi, une augmentation de la densité capillaire, permettant de réduire les distances de diffusion, associée à une augmentation du nombre de mitochondries et d'enzymes de la respiration aérobie au sein des cellules ont été documentées. [116]

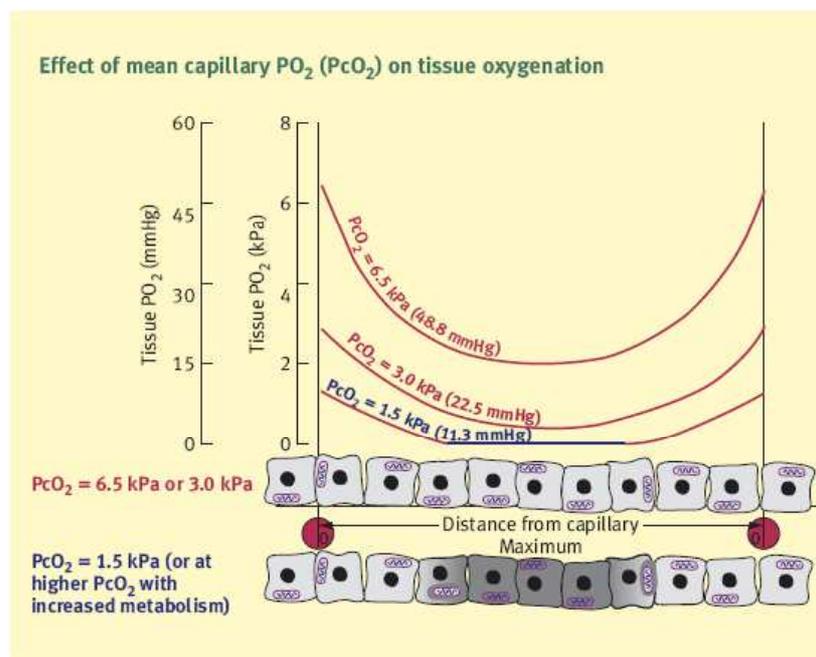


Fig.1 Variations de la pression partielle en oxygène entre deux capillaires adjacents et leurs effets sur l'oxygénation tissulaire.

Ce schéma montre la variation de PO₂ tissulaire entre deux capillaires adjacents. Les cellules les plus éloignées des capillaires ont une PO₂ plus basse que les cellules adjacentes à ces derniers mais la PO₂ capillaire étant maintenue au-dessus d'un certain seuil, les cellules (représentées en gris clair) ont une PO₂ suffisamment élevée au sein de leurs mitochondries pour permettre la respiration aérobie. Si la PO₂ capillaire diminue, les cellules situées au niveau de la zone critique la plus éloignée d'un capillaire (représentées en gris foncé) deviennent hypoxiques. La zone grisée autour de la mitochondrie en bordure de la zone critique indique que la PO₂ risque de varier en fonction de la région concernée d'une même cellule, avec des « points de basse pression » autour des zones fortement consommatrices d'O₂. D'après J Ward, *Oxygen delivery and demand, Basic Science (2006)* [116]

Les mitochondries, grâce notamment à des cascades de phosphorylations oxydatives, sont les « centrales bio-énergétiques » des cellules. Elles cessent néanmoins de fonctionner lorsque la pression partielle en oxygène intramitochondriale chute en deçà d'1 mmHg (0,13 kPa). Le métabolisme aérobie n'étant plus fonctionnel un métabolisme anaérobie, beaucoup moins efficace dans la production d'énergie, se met alors en place. Cependant, dans les tissus métaboliquement très actifs, l'apport en glucose n'apparaît pas toujours assez rapide pour permettre une production anaérobie suffisante d'ATP (Adénosine Tri Phosphate). Ainsi par exemple, sans apport d'oxygène, la perte de fonction au niveau cérébral survient en 5 à 15 secondes (et des lésions irréversibles en 5 minutes), contre plus de 2 heures pour les muscles squelettiques. [116]

L'oxygénation correcte des tissus dépend donc de l'adéquation entre les apports en oxygène et la demande tissulaire. La figure ci-dessous présente les valeurs physiologiques des différents acteurs de la délivrance et de la consommation d'oxygène chez l'homme. (Fig.2) [62]

Paramètre	Valeur absolue	Valeur usuelle rapportée à la surface corporelle
Débit cardiaque	5-6 L/min	2,4-4,0 L/min/m ²
Délivrance d'oxygène (DO ₂)	900-1,100 mL/min	520-600 mL/min/m ²
Consommation d'oxygène (VO ₂)	200-270 mL/min	110-160 mL/min/m ²
Extraction d'oxygène (ErO ₂)	0,2-0,3 (20%-30%)	

Fig.2 Valeurs physiologiques des paramètres d'oxygénation chez l'homme. Ce tableau reprend les valeurs physiologiques des paramètres de délivrance et de consommation d'oxygène, en valeur absolue et rapportées à la surface corporelle. *D'après A Mansjoer et Y. W.H George, Pathophysiology of Critical Ill Patients : Focus on Critical Oxygen Delivery, Acta Med Indones-Indones J Intern Med (2008) [62]*

I-2-4- Liens physiologiques entre délivrance, consommation, extraction et SvO₂

La saturation veineuse en oxygène du sang mêlé est proportionnelle au ratio VO₂/DC. [10] Elle est donc le reflet de la balance entre la délivrance et la consommation d'oxygène à

l'échelle de l'organisme, mais aussi de tous les facteurs physiologiques et/ou physiopathologiques altérant l'un de ces paramètres. [103]

Ainsi une diminution de la SvO₂ ou de la ScvO₂ apparaît comme indicatrice d'un stress métabolique survenant lorsque les besoins tissulaires en oxygène ne sont pas satisfaits par la DO₂. Inversement, toute situation dans laquelle la délivrance d'oxygène est augmentée alors que la consommation ne varie pas se traduira par une valeur de SvO₂ élevée. Au repos, les individus sains présentent une SvO₂ comprise entre 65 et 75%. [62]

a) *Notions d'« oxygéo-dépendance » et d'« oxygéo-indépendance »*

A l'échelle des cellules isolées ou des organismes entiers, une relation biphasique reliant l'utilisation et les ressources en oxygène a pu être mise en évidence.

Tant que la DO₂ demeure au-dessus d'une certaine valeur seuil, la VO₂ reste stable car l'extraction d'oxygène ErO₂, définie comme le rapport VO₂/DO₂, varie de façon proportionnelle : ce cas de figure correspond à « l'oxygéo-indépendance » (« *oxygen supply independency* »). Dans cette situation, une réduction de la délivrance ou une majoration des besoins (i.e. consommation) sont compensées par une majoration de l'extraction. Les besoins en oxygène sont parfaitement couverts, l'aérobiose est conservée.

Si par contre la DO₂ vient à chuter en dessous de cette valeur critique, l'ErO₂ ne peut plus augmenter suffisamment (limite maximale d'extraction atteinte) pour maintenir la stabilité de la VO₂ qui diminue donc jusqu'à atteindre une valeur nulle : c'est la situation « d'oxygéo-dépendance » (« *oxygen supply dependency* »). Dans cette situation les besoins cellulaires en oxygène ne sont plus couverts, une anaérobiose se met en place.

Le point d'inflexion entre les deux pentes est considéré comme indicateur du point dit de « DO₂ critique ». (Fig.3) [103]

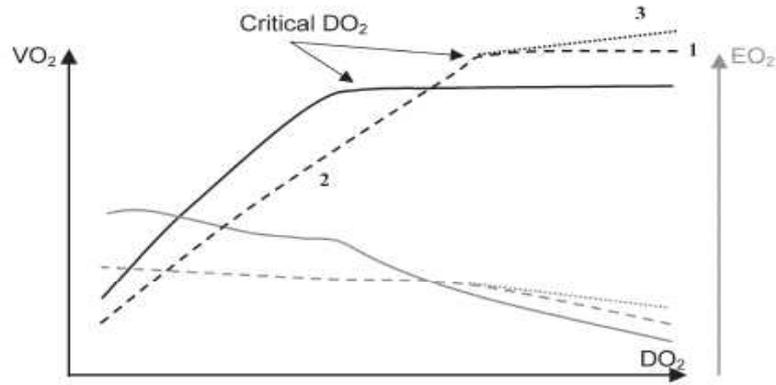


Fig.3 Variations physiopathologiques de la relation VO_2/DO_2 . Trait plein : relation normale ; pointillés : relations anormales 1 augmentation de la VO_2 ; 2 altération de l' EO_2 ; 3 autres mécanismes. Courbes grisées : relations EO_2/DO_2 correspondantes. D'après P Squara, *Matching total body oxygen consumption and delivery: a crucial objective? Intensive Care Med* (2004) [103]

b) Situations physiopathologiques "critiques"

L'augmentation importante du métabolisme (exercice physique intense et prolongé, état de SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) ou de sepsis, fièvre, hyperthermie maligne, crampes...) est à l'origine d'une demande tissulaire accrue en oxygène. Dans cette situation, le plateau d'« oxygéno-indépendance » ainsi que la valeur de DO_2 critique s'avèrent significativement plus élevés. (Fig.3) [103]

Lors de situations physiopathologiques à l'origine d'une incapacité des cellules à extraire / utiliser l'oxygène ou d'une altération de la diffusion tissulaire de l'oxygène (déficiences microcirculatoires, anomalie du gradient de diffusion et/ou de l'utilisation de l'oxygène par la mitochondrie), l'altération d'extraction se traduit par une diminution de la pente VO_2/DO_2 de dépendance à l'oxygène. (Fig.3) [103] En réanimation ces situations s'avèrent relativement fréquentes et regroupent des situations d'hypoxie cytopathique ou toxique comme lors de sepsis, d'inflammation sévère, d'intoxication au cyanure ou à l'éthanol, d'alcalémie, d'hypothermie, d'hypocapnie, d'œdème interstitiel ou encore de shunts artério-veineux systémiques. [62] Enfin, il convient de souligner que certaines situations cliniques, associées à une augmentation de la VO_2 alors que la DO_2 croît au-delà du point critique, ont été identifiées [103] :

- Dans certains tissus (reins, estomac et muscles)
- Lors de l'administration d'agents inotropes en perfusion (myocarde) .
- Au cours de la résolution d'une dysoxie durant laquelle les systèmes d'oxydases non mitochondriales consomment plus d'oxygène Lors de la transition vers la chronicité d'une hypoxie. Ce mécanisme correspond à l'adaptation des cellules,

capables de diminuer leurs besoins métaboliques lorsque l'approvisionnement en oxygène décroît. Après une telle phase d'adaptation, l'observation d'une augmentation progressive des besoins métaboliques peut s'expliquer par l'existence d'un phénomène de récupération cellulaire. [103]

Se traduisant par l'apparition d'une faible pente (généralement inférieure à 5%) du plateau d'oxygène-indépendance de la VO₂, cette augmentation de la VO₂ proportionnelle au flux sanguin suggère l'existence d'un mécanisme liant une augmentation du débit cardiaque pour adapter la DO₂ aux besoins accrus de certains organes et cellules en oxygène.

I-2-5- Mécanismes de compensation lors de déficit en O₂

Il existe de nombreux mécanismes de compensation immédiate et/ou retardée face à un déficit en oxygène. Ces compensations physiopathologiques visent toutes à maintenir la perfusion et l'oxygénation tissulaires et donc les diverses fonctions de l'organisme.

a) Augmentation du débit cardiaque

La première compensation est immédiate et repose sur une augmentation du débit cardiaque et de l'extraction d'oxygène depuis l'hémoglobine. Ces deux mécanismes de compensation sont rencontrés chez des patients critiques en phase aiguë d'hypoxie.

Chez les patients souffrant d'hypoxie chronique, une polycythémie peut en outre se mettre en place après plusieurs semaines.

L'augmentation du débit cardiaque dans le but d'accroître la DO₂ est une réponse physiologique rencontrée dans toutes les situations accompagnées d'une augmentation des besoins en oxygène et/ou d'une tendance à l'hypoxie vraie ou relative : exercice physique intense, anémie, hypoxémie aiguë et toutes causes d'augmentation des besoins tissulaires en oxygène. Chez l'homme, un cœur sain est ainsi capable d'augmenter son débit jusqu'à 15-25 L/min. [10]

b) Augmentation de l'ErO₂

L'augmentation de l'extraction d'oxygène au niveau des lits capillaires repose sur deux mécanismes principaux. Le premier est lié à une augmentation du gradient de diffusion

lorsque la PO₂ cellulaire décroît à la suite d'une majoration du métabolisme cellulaire (et donc des besoins en oxygène), par exemple lors d'exercice physique, de fièvre, de frissons... Le deuxième mécanisme correspond à une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et se rencontre notamment lors d'une diminution du débit cardiaque, d'anémie ou d'hypoxie, situations associées à une diminution de la DO₂ alors que le métabolisme cellulaire est encore normal ou subnormal. [38] La diminution d'affinité est expliquée par le shift vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (Fig.4) lors d'acidémie, d'hyperthermie, d'hypercapnie ou d'augmentation du 2-3 DPG par exemple. En effet, dans ces conditions, l'oxygène fixé par l'hémoglobine est facilement libéré pour satisfaire les besoins tissulaires en oxygène. [62]

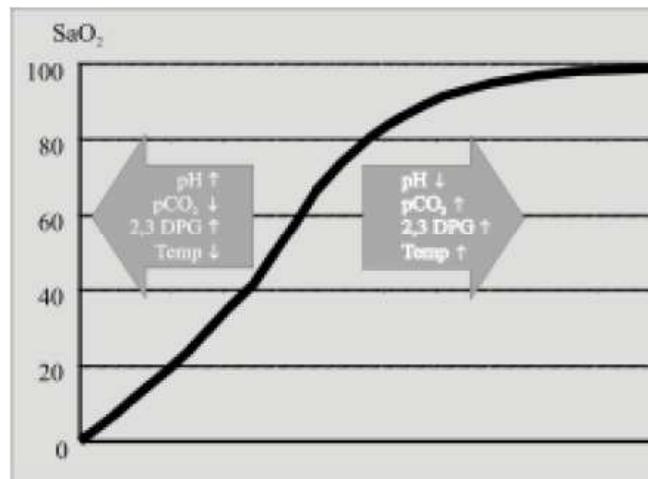


Fig.4 Courbe de dissociation de l'hémoglobine et facteurs de variation. Un shift de la courbe vers la droite peut s'observer lors d'acidose, d'augmentation de la pCO₂, du 2-3 DPG ou de la température. D'après A Mansjoer et Y.W.H. George, *Pathophysiology of Critical Ill Patients : Focus on Critical Oxygen Delivery*, Acta Med Indones-Indones J Intern Med (2008) [62]

c) Activation du métabolisme anaérobie

L'augmentation de la lactatémie (Fig.5) observée en situation « d'oxygène-dépendance » pourrait être le témoin de l'activation du métabolisme anaérobie. [103] En effet, la DO₂ critique est la plus faible valeur de DO₂ susceptible de maintenir un métabolisme aérobie. Le passage en dessous du seuil critique au cours d'évènements physiopathologiques induit la transition vers un état de métabolisme anaérobie dans lequel la production d'ATP insuffisante peut conduire à terme à une dysfonction et une mort cellulaire. (Fig.5) [62] En anaérobiose, il est en outre fréquent d'observer une diminution de la bicarbonatémie (i.e. acidose métabolique), de la production de CO₂, de l'index cardiaque et de la SvO₂, qui reflètent

l'augmentation du stress métabolique induit par le défaut de couverture des besoins en oxygène de l'organisme par la DO_2 . [10]

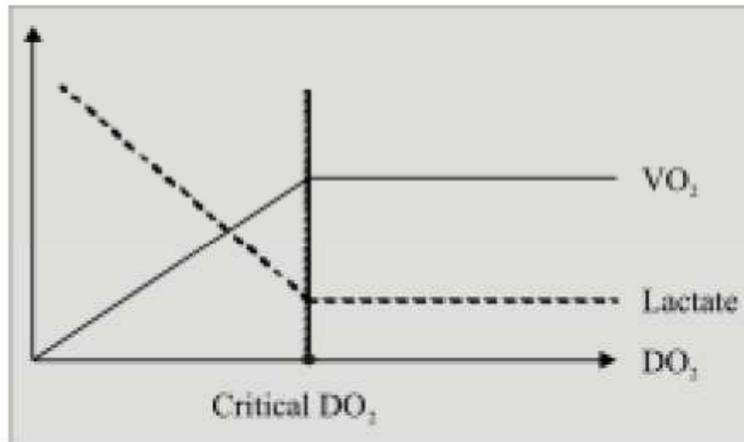


Fig.5 Variations de la lactatémie en fonction de la relation DO_2/VO_2 . Ce graphique montre les variations observées lors de délivrance d'oxygène critique. Une diminution de la DO_2 en deçà du point critique sera suivie d'une diminution de la VO_2 et d'une augmentation de la lactatémie. D'après A Mansjoer et Y.W.H. George, *Pathophysiology of Critical Ill Patients : Focus on Critical Oxygen Delivery*, Acta Med Indones-Indones J Intern Med (2008) [62]

Cependant, même si elle permet d'identifier le seuil d'anaérobiose, la détermination du seuil de DO_2 critique n'a, à ce jour, que peu d'applications cliniques. En effet, aucune étude sur des patients en état critique n'a permis d'établir de valeur de référence précise. D'autre part, la courbe liant la DO_2 et la VO_2 peut être curviligne (sans point d'inflexion entre la partie VO_2 constante et la partie diminution de la VO_2) rendant impossible une détermination fiable de la VO_2 critique. [62]

L'évaluation de la relation VO_2/DO_2 est en fait une approche assez théorique de la différence entre la VO_2 à l'instant t et les besoins réels en oxygène des tissus.

Il est cependant possible de retenir qu'une augmentation de la DO_2 en réponse à une augmentation de la VO_2 peut s'associer à une inadéquation des apports en oxygène. A l'opposé, une VO_2 restant stable malgré une augmentation de la DO_2 peut révéler une situation où la VO_2 correspond aux besoins des tissus, si elle est associée en parallèle à une diminution de la lactatémie. Au contraire, dans le cas où parallèlement la lactatémie augmenterait, la stabilité de la VO_2 peut suggérer que cette dernière soit limitée par d'autres mécanismes que la seule délivrance d'oxygène. [103]

d) Bilan des adaptations physiologiques de l'utilisation de l'O₂

Pour résumer, tant que les tissus sont capables de satisfaire leurs besoins en oxygène en augmentant l'extraction, la VO₂ reste indépendante de la diminution de la DO₂. Cette diminution peut être due à une baisse de la teneur en oxygène de l'air, à des perturbations de la diffusion au niveau de l'espace alvéolo-capillaire, à une chute du débit cardiaque ou de la concentration en hémoglobine ou encore à tout problème au niveau de la diffusion de l'oxygène depuis les capillaires vers les tissus, cellules et mitochondries. Généralement, trois composants sont considérés comme pouvant être responsables d'une diminution de la DO₂ : la SaO₂, l'hémoglobinémie et le débit cardiaque.

Globalement, la réponse cardiovasculaire physiologiquement normale à une augmentation de la VO₂ est une majoration combinée de l'extraction et du débit cardiaque. Ceci explique qu'au cours d'un exercice physique par exemple, la SvO₂ diminue malgré une augmentation de la DO₂. Cependant, cette compensation ne peut être indéfiniment suffisante pour couvrir les besoins. Ainsi, en deçà du seuil de DO₂ critique, on observe généralement une diminution progressive du débit cardiaque. De même, l'ErO₂ augmente jusqu'à une certaine limite au-delà de laquelle le gradient de diffusion de l'O₂ n'est plus suffisant pour permettre son passage vers les tissus.

I-3- Place physiologique de la microcirculation

I-3-1- Un système actif hautement fonctionnel

La microcirculation, siège des échanges d'oxygène et de nutriments vers les cellules, n'est plus comme autrefois considérée comme un simple conduit vasculaire passif permettant les apports cellulaires. Elle est aujourd'hui reconnue comme un véritable système fonctionnel actif. Ainsi, les cellules endothéliales des capillaires se comportent comme des acteurs à part entière de la régulation du tonus vasculaire en amont et en aval, capables non seulement d'interagir avec des cellules circulantes (leucocytes, plaquettes, mastocytes...) ou les tissus à proximité mais aussi de synthétiser des médiateurs biochimiquement actifs. Ces interactions complexes sont essentielles à la délivrance adéquate de l'oxygène aux tissus. En effet, la

microvascularisation contrôle notamment la répartition du flux sanguin en modulant les capillaires perfusés en fonction de la tension en oxygène locale. [55, 66]

I-3-2- Adaptations dynamiques de la microvascularisation

Le maintien d'une adéquation entre les besoins et les apports en oxygène pour chaque cellule est l'une des fonctions essentielles de la microcirculation. Elle est en effet capable de s'adapter pour permettre de passer outre les limites strictes de la délivrance de l'oxygène imposées par les lois de la diffusion. La densité de capillaires perfusés permet en effet de moduler les distances de diffusion. Ainsi, les artérioles et les sphincters précapillaires régulent finement la distribution de l'oxygène en l'adaptant aux besoins des cellules au sein de chaque organe. [29]

a) Rôle des artérioles et réponse intégrée

Les artérioles jouent un rôle clé dans la régulation à la fois du flux sanguin total d'un organe et de la distribution de l'oxygène au sein de ce même organe, via le contrôle des résistances vasculaires locales. Cette régulation fine requiert une intégration au sein du lit microvasculaire, permettant une réponse adaptative de la microvascularisation à diverses conditions physiologiques (augmentation de la demande en oxygène, diminution des apports...).

Les cellules endothéliales sont quant à elles des actrices indispensables dans la conduction et l'intégration des stimuli à l'origine de cette réponse adaptative. En effet, les signaux déclencheurs sont intégrés localement tout au long de l'endothélium microvasculaire, via une communication cellule à cellule. [29] D'autre part, les cellules endothéliales participent à la transduction des signaux de *shear-stress* locaux (forces frictionnelles exercées par le flux sanguin contre la paroi des vaisseaux).

Ainsi, lorsqu'une région du lit capillaire émet un stimulus vasodilatateur, ce dernier va être conduit jusqu'aux artérioles via les cellules endothéliales correspondant au lit capillaire en question, entraînant leur vasodilatation et donc à terme une augmentation du flux sanguin. La réponse au *shear-stress* se propage aux artérioles plus larges et aux artères en amont via l'endothélium qui les tapisse, se traduisant par une vasodilatation suffisante pour réduire le *shear-stress* local à son état initial. Cette réponse intégrée au sein des différents étages

vasculaires permet d'éviter qu'un stimulus vasodilatateur local ne « subtilise » le flux sanguin au détriment d'autres régions du tissu. [29]

b) Rôle des globules rouges et rétrocontrôle de la vasoconstriction

La régulation de la délivrance locale d'oxygène repose en outre sur un rétrocontrôle assurant l'ajustement de la DO₂ le long du lit capillaire. Cette régulation négative fait intervenir notamment les globules rouges. Les hématies, en réponse à un stimulus hypoxique, sont en effet capables de libérer de l'ATP, aux propriétés vasodilatatrices. La régulation de la délivrance en O₂ par les globules rouges repose également sur le transport d'oxyde nitrique (NO) par l'hémoglobine sous la forme d'un composé bio actif, le S-nitrosothiol (SNO). Le SNO, puissant vasodilatateur, est ainsi acheminé depuis les poumons vers la périphérie et libéré lorsque la demande locale en O₂ entraîne une chute de la saturation de l'hémoglobine. La découverte de ce rôle crucial de l'hémoglobine dans le contrôle de la délivrance en O₂ via la régulation du tonus vasculaire explique que les globules rouges soient passés du rang de simple transporteur d'oxygène à celui d'une cellule d'intérêt majeur régulant les apports en oxygène au sein du lit microvasculaire tout entier. [29]

II- Méthodes de mesure de la SvO₂

Le suivi des paramètres cliniques classiques comme la pression artérielle systémique, la fréquence cardiaque, la pression veineuse centrale ou la SpO₂ se montre généralement insuffisant pour évaluer l'adéquation de la délivrance et de la consommation d'O₂ par les tissus. (Fig.6) Le maintien de cette balance est pourtant essentiel pour assurer l'homéostasie cellulaire et la prévention de l'hypoxie tissulaire, responsable à terme d'une défaillance organique. Des mécanismes physiologiques de compensation existent et, malgré une réanimation aboutissant à la normalisation des paramètres vitaux, une hypoxie tissulaire peut persister et/ou échapper à la vigilance du clinicien. Le suivi de la SvO₂ ou de la ScvO₂ associé à la cinétique de la lactatémie peut alors constituer une aide précieuse pour monitorer et détecter précocement une inadéquation de la balance DO₂/VO₂. [32]

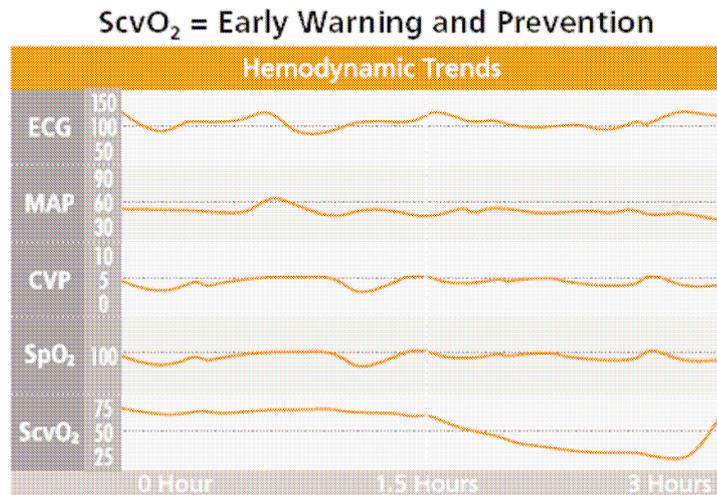


Fig.6 Evolution des paramètres cliniques traditionnels chez un patient ayant développé une tamponnade cardiaque. Les paramètres du monitoring clinique traditionnel apparaissent insuffisants pour alerter les cliniciens de la survenue d'une tamponnade cardiaque dans le cas présenté ici.. D'après John Frazier, *Theory and Clinical Application of Continuous Fiberoptic Central Venous Oximetry (ScvO₂) Monitoring*, *Critical Care Marketing and Education* (2009) [32]

Le monitoring de la SvO₂ est accessible en médecine humaine depuis les années 1970, via les analyses de co-oxymétrie réalisées en laboratoire et en continu directement au chevet des patients depuis le milieu des années 1980, avec l'apparition de cathéters artériels pulmonaires (CAP) à fibre optique. [32] Ainsi, dès 1984, Gore et Sloan [36] profitent des avancées de la technologie et montrent l'intérêt du monitoring continu de la SvO₂ dans la surveillance et l'optimisation de la prise en charge de patients en unité de soins-intensifs cardiaques.

II-1 Cathéters et moniteurs utilisés en pratique

Les cathéters les plus couramment utilisés pour mesurer en continu la SvO₂ au niveau de l'artère pulmonaire sont les cathéters à fibres optiques, comme le cathéter de Swann-Ganz dont le premier modèle date de 1981. (Fig.7) [101]

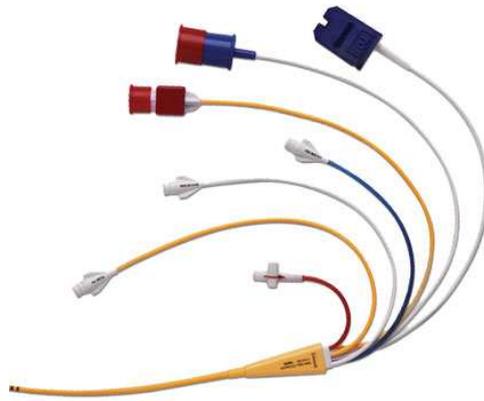


Fig. 7 Cathéter de Swan-Ganz . Source : Sofmedica. techs2life.com [101]

Le monitoring continu de la ScvO₂ est quant à lui accessible depuis 2003 avec l'apparition de cathéters centraux comme le PreSep catheter (Fig.8) ou le PediaSat catheter (Fig.9), adapté à un usage pédiatrique. L'extrémité du cathéter est placée dans la veine cave crâniale et la ScvO₂ est ainsi mesurée par un moniteur de type Vigileo ou Vigilance. (Fig.10) [27, 32]

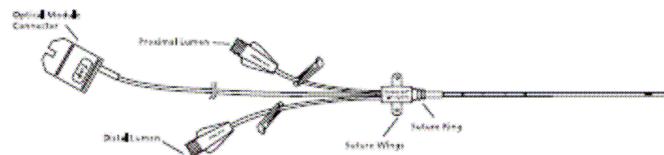


Figure 2. PediaSat oximetry catheter, 4.5F 5cm 20/23 gauge

Fig.8 Cathéter PediaSat. D'après J Frazier, *Theory and Clinical Application of Continuous Fiberoptic Central Venous Oximetry (ScvO₂) Monitoring, Critical Care Marketing and Education (2009)* [32]

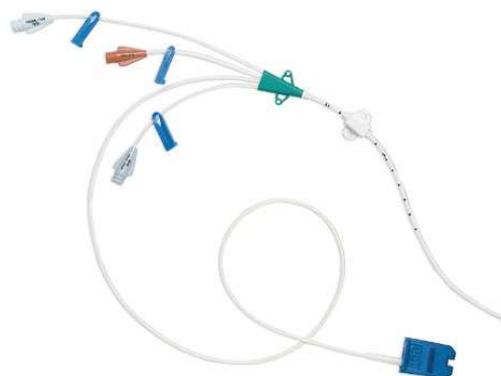


Fig.9 Cathéter PreSep. Source : Edwards LifeSciences <http://www.edwards.com> [27]

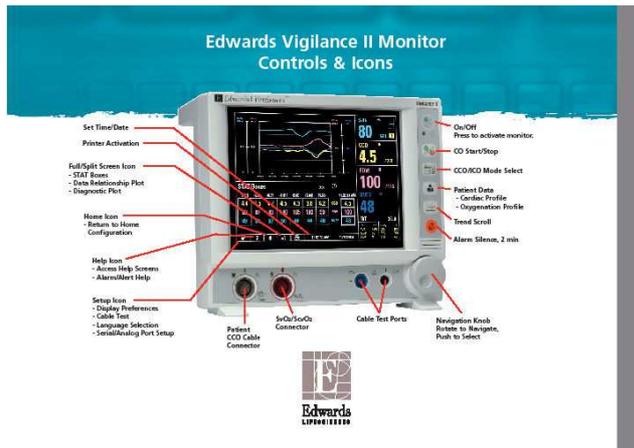


Fig.10 Deux types de moniteurs pour la SevO2 : le Vigilance (à gauche) et le Vigileo (à droite). *Source* : Edwards LifeSciences <http://www.edwards.com> [27]

II-2- La spectrophotométrie de réflexion et/ou de transmission

D'un point de vue biophysique, l'oxyhémoglobine, la désoxyhémoglobine, la carboxyhémoglobine et la méthémoglobine possèdent des profils d'absorption/réflexion différents, notamment en lumière rouge et infra rouge. La mesure de l'absorption/réflexion des différentes longueurs d'onde émises permet donc de déterminer la saturation en O₂ de chacune des fractions de l'hémoglobine et donc au final la SvO₂ du sang veineux mêlé.

Le fonctionnement de ces cathéters repose sur le principe de la spectrophotométrie de réflexion (Fig.11) en lumières rouges et infrarouges émises par des diodes et conduites jusqu'au sang de l'artère pulmonaire par des fibres optiques. Au niveau du site de mesure (artère pulmonaire par exemple), la lumière émise (deux ou trois longueurs d'onde) est absorbée et réfléchi. Des fibres réceptrices permettent de faire parvenir la lumière réfléchi jusqu'à un photo détecteur placé dans le moniteur. Le signal lumineux est alors converti en signal électrique et la SvO₂ calculée à l'aide d'un algorithme. Il est à souligner que certains facteurs de variation susceptibles d'influencer la mesure continue de la SvO₂ sont pris en compte par les algorithmes de calcul (pH, hémocrite, vitesse et viscosité sanguine ainsi que la morphologie des globules rouges). [45, 77]

La mesure de la SvO₂ à l'aide de ce type de cathéter utilisant deux ou trois fibres optiques est considérée comme aussi fiable que la méthode de co-oxymétrie, qui reste néanmoins la méthode de référence.

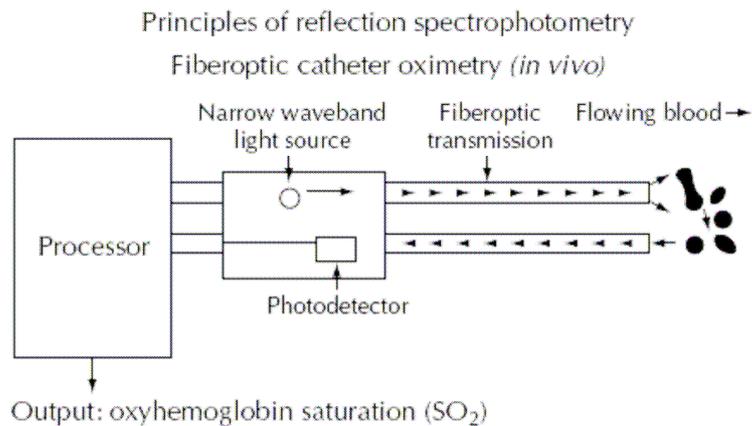


Fig.11 Principes de la spectrophotométrie de réflexion. La technologie de réflexion consiste à envoyer un signal infra rouge via des fibres optiques de transmission situées au sein du cathéter veineux central. Une fibre de réception située dans le cathéter détecte ensuite la lumière réfléchié par l'hémoglobine des globules rouges pour fournir une lecture continue de la saturation veineuse centrale en oxygène. D'après Rivers et al, *Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient, Current Opinion in Critical Care (2001) [91]*

La co-oxymétrie, également appelée spectrophotométrie de transmission, consiste à placer un échantillon de sang veineux mêlé prélevé à l'aide d'un cathéter artériel pulmonaire (CAP) entre une source de lumière et une cellule photoélectrique mesurant alors l'absorbance totale de l'échantillon.

Bien que considérée comme la méthode de référence, la co-oxymétrie est une technique longue, non dénuée de risque (déperditions sanguines en pédiatrie, infections liées aux manipulations répétées du cathéter...). En outre, la co-oxymétrie nécessite une rigueur particulière durant la réalisation des prélèvements sanguins, afin de ne pas obtenir du sang mêlé artérialisé qui conduirait à des erreurs d'interprétation.

De nos jours, les moniteurs de SvO₂ ou de ScvO₂ font tous intervenir la technique de spectrométrie de réflexion (Fig.12). Les informations collectées depuis les cathéters à fibre optique sont ensuite traitées par les moniteurs d'oxymétrie, mises à jour et affichées toutes les deux secondes sous forme de pourcentage. [32]

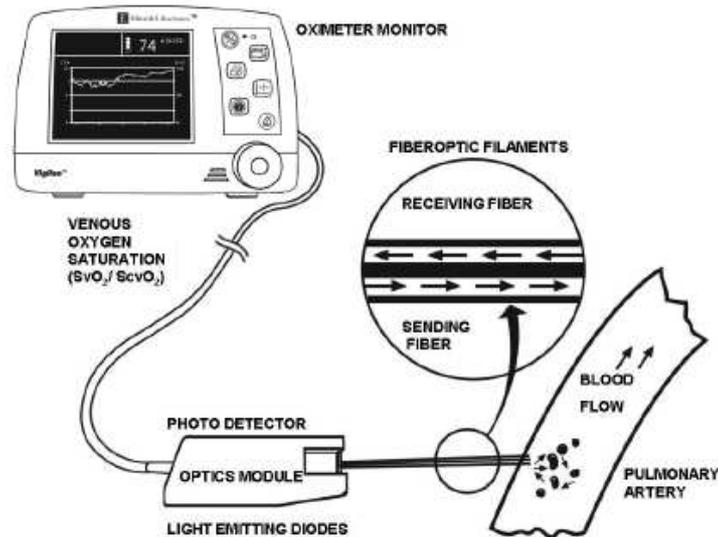


Fig.12 Système d'oxymétrie veineuse. Schéma présentant les principes du monitoring continu de la SvO₂/ScvO₂. D'après J Frazier, *Theory and Clinical Application of Continuous Fiberoptic Central Venous Oximetry (ScvO₂) Monitoring, Critical Care Marketing and Education (2009)* [32]

II-3- Limites techniques de la mesure de SVO₂, notamment par spectrométrie par réflexion et cathéter artériel pulmonaire

La balance bénéfique/risque concernant l'utilisation de cathéters artériels pulmonaires (CAP) fait actuellement largement débat. Certaines études tendent, en effet, à démontrer que l'utilisation de tels cathéters favorise les complications morbides et majore la mortalité et les coûts de soins. [51] Les complications rencontrées sont d'une part liées à la cathétérisation (lacération de l'artère sub-clavière, carotide ou du conduit thoracique, pneumothorax, lésions du nerf phrénique, embolisme d'air...) et d'autre part associées au cathéter lui-même (arythmies, infections, lésions valvulaires, thrombose, rupture de l'artère pulmonaire...).

Ce débat est en outre alimenté par le fait qu'il est également possible d'accéder à des variables similaires par l'intermédiaire de cathéters centraux ou d'autres techniques moins invasives. [80, 109] Ainsi l'absence de bénéfice établi pour l'utilisation d'un CAP compte parmi les arguments avancés par certains auteurs contre l'utilisation de ce type de cathéter au profit notamment de cathéter veineux centraux. [80, 109]

Au-delà de ces limites concernant le site de mesure, il convient de souligner l'existence d'artéfact et/ou limites pouvant conduire à des erreurs de mesure et d'interprétation. Ainsi, il

existe un risque de mésinterprétation, lorsque les perturbations du flux sanguin et de la délivrance d'oxygène concernent de façon limitée seulement quelques organes comme les reins, le foie et/ou les intestins. En effet, ces perturbations locales peuvent ne pas être visualisables par une simple mesure centrale de la SvO₂.

D'un point de vue technique, il convient de faire attention à tout ce qui est susceptible de perturber les fibres optiques et la qualité du signal : cathéter vrillé, mauvais positionnement de l'extrémité du cathéter (contre une paroi de vaisseau par exemple) ou injection de fluides à travers la lumière distale du cathéter, en particulier s'ils contiennent des lipides (propofol par exemple), des colorants verts ou bleus ou encore s'il s'agit de cristalloïdes perfusés à haut débit. [32]

Enfin lors de monitoring continu, il est à souligner que la précision de la photométrie est à prendre en compte dans l'interprétation de faibles variations de SvO₂. Les dispositifs par spectrométrie par réflexion ne permettent en effet de détecter que des variations de plus de 5%.

III- Intérêts cliniques de la SvO₂ et limites d'interprétation

III-1- Valeurs physiologiques et seuils pathologiques de la SvO₂

En situations physiologiques, en normoxie (SaO₂ = 100%), au repos (DC = 5l/min, VO₂ = 250 ml/min) et avec une hémoglobininémie moyenne de 15 g/dl, la valeur de la SvO₂ est généralement comprise entre 70 et 75%. La fraction d'oxygène nécessaire à la respiration tissulaire globale de l'organisme représente donc environ 25 à 30% de la quantité totale d'oxygène disponible.

Toute variation même isolée de l'un des composants physiologiques de la SvO₂ (DC, Hb, SaO₂, VO₂) est susceptible de modifier la valeur de la saturation veineuse. Néanmoins, il convient de souligner qu'en situation pathologique des interactions complexes existent entre ces 4 paramètres, qui concourent à maintenir une homéostasie à l'échelle de l'organisme.

[10, 77]

III-1-1- Interprétation d'une diminution de la SvO₂

D'un point de vue clinique, le monitoring de la SvO₂ permet de suivre et surveiller l'extraction d'O₂ à l'échelle de l'organisme tout entier. Une chute de la SvO₂ peut s'interpréter comme une augmentation de l'ErO₂ en réponse à une augmentation de la demande en O₂ et/ou à une diminution de la délivrance. Cette adaptation de l'extraction afin d'adapter la VO₂ à la demande tissulaire est un mécanisme physiologique, qui ne s'applique pas seulement en situation pathologique.

Par exemple, l'exercice physique entraîne une augmentation des besoins en oxygène en particulier au niveau des muscles squelettiques. L'augmentation de VO₂ qui en résulte est satisfaite d'une part par une augmentation du débit cardiaque et d'autre part par une extraction plus importante d'oxygène au niveau des muscles, ces derniers bénéficiant en outre d'une redistribution préférentielle du flux sanguin. Ainsi, chez un sujet sain à l'effort, on peut observer une diminution drastique de la SvO₂ qui peut avoisiner les 45%, malgré une augmentation concomitante de la DO₂. Cependant, des valeurs très basses de SvO₂ coïncident généralement avec l'apparition d'un métabolisme anaérobie (dysoxie). On considère classiquement qu'une extraction supérieure à 60% s'associe avec la mise en place d'une anaérobiose et donc à l'apparition d'une acidose lactique. La demande tissulaire en oxygène est alors supérieure aux apports systémiques et les tissus vont augmenter leur extraction jusqu'à une valeur seuil qualifiée d'extraction critique, qui correspond à l'apparition d'une anaérobiose. La SvO₂ dite « critique » (SvO₂ ~ 40%) est donc la valeur correspondant au seuil de dysoxie (Fig.13). [10, 77]

SvO2 (%)	Interprétation
>75	Extraction normale, $DO_2 > VO_2$
50 - 75	Extraction compensatrice, augmentation de la VO_2 ou diminution de la DO_2
30 - 50	Extraction critique, début d'acidose lactique, $DO_2 < VO_2$
25 - 30	Acidose lactique sévère
< 25	Mort cellulaire

Fig.13 Valeurs seuils de la SvO2. Ce tableau présente les interprétations, notamment en terme de balance DO_2/VO_2 , des différentes valeurs seuils de la SvO2. D'après F Bloos et K Reinhart, *Venous oximetry, Intensive Care Med* (2005) [10]

Une diminution de la SvO2 est ainsi la traduction de l'apparition d'un stress métabolique, l'organisme ne pouvant subvenir totalement aux besoins en O2 des tissus. Les causes physiologiques et pathologiques de variation de la SvO2 sont nombreuses et sont à corrélérer à l'évolution de la balance DO_2/VO_2 . Ainsi, toute situation associée à une augmentation des besoins en O2 (stress, douleur, hyperthermie, frisson thermogénique...) ou à une diminution de la DO_2 (anémie, hypoxie responsables d'une diminution du CaO_2 , chute du débit cardiaque...) se traduira par une diminution de la SvO2.

A contrario, lors d'augmentation du CaO_2 ou du débit cardiaque (augmentation de la DO_2) ou encore lors d'une diminution des besoins en O2 grâce à la mise en place d'une analgésie, d'une sédation, d'une ventilation mécanique ou en raison d'une hypothermie, la SvO2 aura tendance à augmenter. [91] (Fig.14)

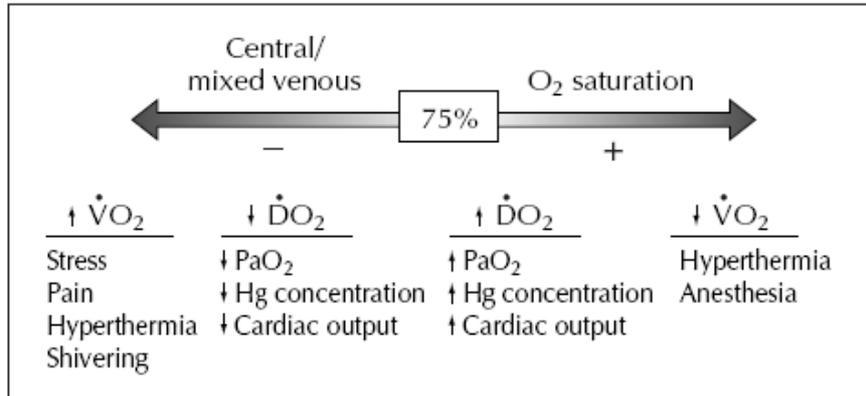


Fig.14 Variables affectant la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂). La saturation veineuse centrale ou du sang veineux mêlé en oxygène peut diminuer en raison de l'effet de variables augmentant la consommation d'oxygène de l'organisme et/ou diminuant la délivrance d'oxygène systémique. DO₂ : délivrance d'oxygène systémique ; Hg : mercure ; PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène ; VO₂ : consommation d'oxygène de l'organisme. D'après Rivers et al, *Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient, Current Opinion in Critical Care (2001) [91]*

Une des limites de l'interprétation d'une diminution de la SVO₂ mesurée au niveau central est qu'elle ne permet alors pas de détecter des modifications locales telle qu'une hypoperfusion de certains organes vitaux de la sphère splanchnique par exemple.

Dans ce cas, la mesure de SvO₂ doit nécessairement être complétée par d'autres paramètres cliniques ou de laboratoire, comme la lactatémie notamment. [104]

III-1-2- Interprétation notamment pathologique d'une augmentation de la SvO₂

Une augmentation de la SvO₂ peut refléter une baisse de l'extraction tissulaire d'O₂ et donc avoir une signification pathologique. Cette dernière résulte alors soit d'une augmentation de la DO₂ avec une VO₂ inchangée, soit d'une diminution de la consommation en O₂, la DO₂ étant stable ou augmentée. Ce dernier cas de figure est notamment observé dans la phase hyperkinétique du choc septique, où la diminution de VO₂ observée s'explique par un défaut d'extraction au niveau des tissus et non par une diminution de la DO₂. L'interprétation des valeurs de SvO₂ comme reflet de l'ErO₂ doit donc être précautionneuse notamment lors de processus inflammatoire et/ou septique, car des SvO₂ avoisinant les 70-80% sont fréquentes, malgré l'existence objectivable (grâce à la lactatémie) d'une hypoxie tissulaire. L'absence de détection de variation de la SvO₂ dans la phase hyperkinétique d'états de choc tels que le choc septique ne doit donc pas induire le clinicien en erreur et lui masquer l'existence ou l'aggravation d'une hypoxie tissulaire sous-jacente. [77]

D'autres situations comme les shunts gauche-droite intracardiaques, les shunts artério-veineux systémiques et les perturbations de la balance apports/besoins en oxygène associées aux états septiques, à l'alcalémie et aux insuffisances hépatiques terminales peuvent être associées à des valeurs anormalement élevées de SvO₂ alors même que l'oxygénation tissulaire reste inadaptée. [71] Dans de telles situations, le recours clinique à d'autres variables métaboliques comme la lactatémie par exemple peut s'avérer pertinent pour tenter d'objectiver l'existence d'une hypoxie.

L'augmentation de la SvO₂ fait donc partie des objectifs de la réanimation des patients critiques mais il importe néanmoins de garder à l'esprit qu'une SvO₂ anormalement élevée n'est pas anodine et peut quand même être associée à une hypoxie tissulaire.

III-1-3- Mécanismes de compensation physiologiques en réponse à l'hypoxie

Toute chute de la SvO₂ n'est pas nécessairement synonyme d'hypoxie tissulaire. En effet, l'organisme possède une certaine réserve physiologique lui permettant de compenser dans un premier temps une augmentation des besoins et/ou une diminution des apports en O₂. L'amplitude de la diminution de la SvO₂ indique alors à quel point les réserves physiologiques sont sollicitées. Ainsi, chez des patients insuffisants cardiaques chroniques, la SvO₂ peut avoisiner des valeurs critiques de 30-40% (corrélées à un métabolisme anaérobie chez un individu sain) sans être pour autant associée à des signes objectifs d'hypoxie tissulaire. Cette observation est certainement la traduction d'une adaptation chronique chez ces patients de l'extraction tissulaire à un niveau élevé, avec notamment un shift à droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Fig.4) et une adaptation de la microvascularisation. Cependant, l'augmentation de la VO₂ chez ces derniers est nécessairement restreinte par le fait que l'extraction d'O₂, tout comme le débit cardiaque, flirtent en permanence avec leurs limites maximales. Une augmentation de la lactatémie pourrait alors être le premier signe d'une décompensation. [10, 119]

III-1-4- Applications cliniques

En pratique, on considère ainsi comme ayant une signification clinique toute diminution de la SvO₂ d'au moins 5% par rapport aux valeurs normales (65 à 77%) maintenue pendant 3 à 5 minutes lors de monitoring continu. Une telle modification doit alerter le clinicien et lui faire suspecter une chute drastique de la DO₂ et/ou une augmentation de la VO₂. L'investigation

clinique nécessitera la mesure des composantes de la SvO₂ (DC, Hb, SaO₂) et la recherche des causes possibles d'augmentation de la demande en O₂. (Fig.15) Une fois l'étiologie du trouble déterminée, un traitement adapté devra être instauré, le suivi de la SvO₂ permettant alors d'évaluer son efficacité. [32]

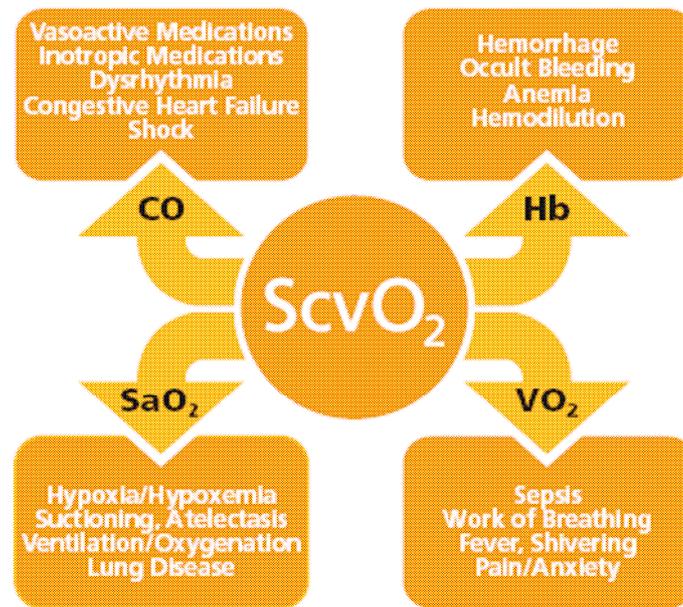


Fig.15 Applications cliniques du monitoring de la ScvO₂. Ce schéma présente les mécanismes à l'origine de la variation des déterminants de la ScvO₂. D'après J Frazier, *Theory and Clinical Application of Continuous Fiberoptic Central Venous Oximetry (ScvO₂) Monitoring*, Critical Care Marketing and Education (2009) [32]

L'oxymétrie veineuse ne peut par contre refléter l'adéquation de l'oxygénation d'un tissu que si ce dernier est encore capable d'extraire l'oxygène. Pour cette raison, les valeurs de SvO₂ et ScvO₂ ne décroissent pas et peuvent même augmenter lors de shunts artério-veineux de la microcirculation ou lors de mort cellulaire. [10]

III-2- Corrélation SvO₂ et débit cardiaque

La relation entre la SvO₂ et le DC n'apparaît pas linéaire mais hyperbolique (Fig. 16). Pour une VO₂ constante, la linéarité ne s'observe que pour les valeurs basses de DC, la courbe tendant vers l'horizontale lorsque le DC augmente. Par ailleurs, la relation SvO₂/DC dépend

aussi de la valeur de la VO₂ et se complexifie donc lorsque la VO₂ n'est pas constante. (Fig.15) [77]

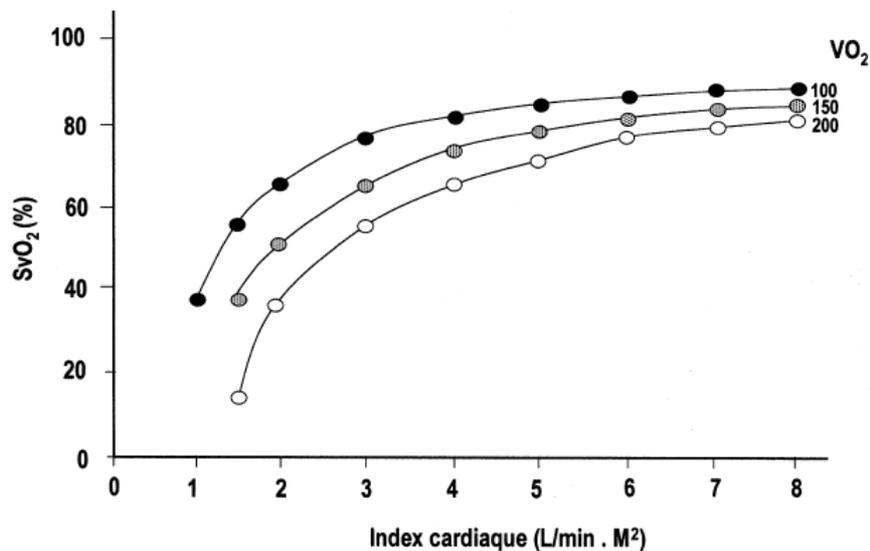


Fig.16 Relation SvO₂/débit cardiaque (DC). Selon l'équation modifiée de Fick, la relation SvO₂/DC est curvilinéaire. Par conséquent, pour une VO₂ constante, les variations du DC entraînent de grandes variations de la SvO₂ lorsque la valeur initiale du DC est basse. A l'opposé lorsque les valeurs de départ du DC sont déjà élevées, ses variations influencent très peu la SvO₂. Ces relations sont encore plus complexes lorsque les variations du DC s'accompagnent simultanément d'une variation de la VO₂. . D'après Ousmane et al., *Utilisation de la SvO₂, Réanimation 12 (2003)* [77]

La forme hyperbolique de cette relation explique qu'il convient d'interpréter avec nuance l'absence de variation nette de la SvO₂ lors de situations cliniques associées à un débit sanguin élevé, par exemple lors de phase hyperkinétique du sepsis ou lors de l'administration d'un agent inotrope. [77] Ainsi, chez un patient présentant un débit cardiaque élevé, le clinicien ne doit pas pour autant exclure l'existence d'une hypoxie tissulaire lorsqu'il constate l'absence de variation de la SvO₂ et ceci d'autant plus si la VO₂ augmente également. [77]

La SvO₂ est un paramètre dépendant du débit cardiaque, de la SaO₂, de l'hémoglobinémie et de la demande en oxygène de l'organisme. Ainsi, il est nécessaire que ces paramètres soient constants pour que la SvO₂ puisse être corrélée significativement au débit cardiaque.

Par ailleurs, l'augmentation du débit cardiaque en réponse à une variation de ces paramètres dépend de la capacité d'adaptation du système cardiovasculaire des patients. Ainsi, une chute de SvO₂ pourra être plus précocement observée chez des patients possédant une réserve cardiaque limitée. [104]

Sur la base de ces arguments, certains auteurs [19, 39] considèrent que l'absence de corrélation univariée entre le débit cardiaque et la SvO₂ lui fait perdre sa pertinence clinique.

Pourtant, la période de postopératoire immédiat, en particulier la phase de frissons thermogéniques, lors de certaines chirurgies lourdes notamment cardiaques a permis d'établir la pertinence clinique du monitoring de la SvO₂. [104] Or dans cette situation, il est établi qu'une augmentation nette des besoins métaboliques et des perturbations de l'oxygénation tissulaire peuvent survenir sans augmentation franche du débit cardiaque. [104] En outre, il apparaît qu'un bas débit cardiaque n'est pas toujours synonyme d'une précarisation de l'oxygénation tissulaire. En effet, comme nous l'avons évoqué plus haut, il est montré que l'intensité des besoins métaboliques est un élément clef de l'adaptation du débit cardiaque. Même faible un débit cardiaque peut s'avérer suffisant pour couvrir les besoins métaboliques et peut donc être associé à une valeur « normale » de SvO₂. [104]

En pratique, le monitoring continu de la SvO₂ apparaît ainsi, comme un marqueur moyennement sensible de l'hypoxie ou de son aggravation lors d'état de choc hyperkinétique. De même, l'interprétation des variations de SvO₂ doit tenir compte du débit cardiaque et de la situation clinique considérée. Dans le futur, le recours à de nouveaux cathéters permettant la mesure continue conjointe du DC et de la SvO₂ devrait permettre de faciliter l'interprétation de la SvO₂.

IV- Nouvelles approches... et leurs limites

Pour essayer de palier certaines limites de la mesure de la SvO₂ à l'aide de CAP, certains auteurs ont cherché des méthodes de mesure alternatives, moins invasives et moins coûteuses.

IV-1- Approches locales ou tissulaires

IV-1-1 Principes de la Near-Infrared Spectroscopy

L'une des nouvelles techniques prometteuses est dénommée Near-Infrared Spectroscopy (NIRS). Elle permet la mesure de la saturation tissulaire, notamment musculaire, en oxygène

(StO₂). Cette technique présente l'avantage de fournir des informations sur la balance besoins/apports en oxygène à l'échelle des tissus de façon non-invasive. [109, 67]

Diverses études prospectives ont montré que cette méthode permettait d'identifier des perturbations circulatoires régionales dans des organes tels que les muscles releveurs du pouce (Fig.18), le cerveau, les reins ou les intestins. Cette technique permet d'obtenir au chevet du patient des mesures continues et non-invasives de la StO₂, qui peuvent en outre être mises à profit pour d'éventuelles GDT, en signalant l'existence d'anomalies de perfusions systémique et régionale.

La technique de NIRS (Fig.17) repose sur l'application de la loi de Beer-Lambert, qui permet la mesure de la concentration d'une substance en fonction de la lumière qu'elle absorbe, tout en prenant en compte la perte de photons dispersés au sein des tissus traversés. Dans le spectre visible (700-900 nm), la lumière passe facilement à travers la peau et l'os, et les photons sont principalement absorbés par l'hémoglobine (l'absorption par la myoglobine et les cytochromes oxydés est en effet considérée comme négligeable). En se basant sur la différence d'absorption de deux longueurs d'ondes différentes par l'oxyhémoglobine (HbO₂) et la désoxyhémoglobine (Hb), la technique de NIRS permet d'estimer la saturation en oxygène de l'hémoglobine présente dans un volume donné de tissu. Cette technique diffère de la technique d'oxymétrie pulsée classique par le fait qu'elle permet d'évaluer, pour un même échantillon de tissu, la saturation de l'hémoglobine au sein des veinules et des artérioles en même temps que celle des capillaires. [35, 81] La pénétration de la lumière à travers un tissu est dépendante de l'épaisseur située entre la fibre émettrice de lumière et la fibre réceptrice, sachant que pour 25 mm d'épaisseur 95% de la lumière détectée provient d'une profondeur entre 0 et 23 mm. [68]

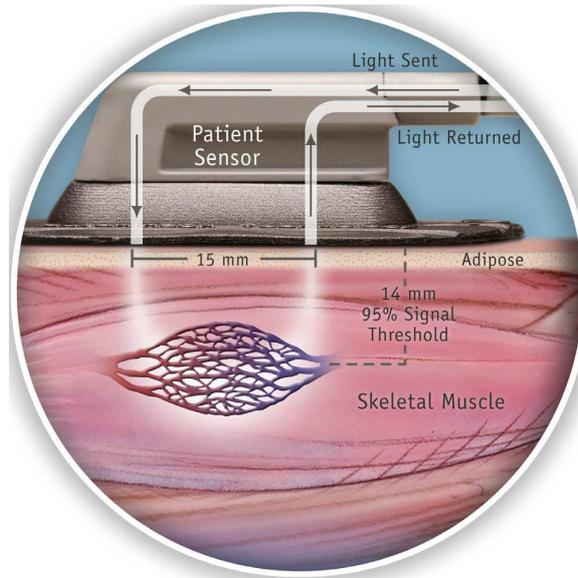


Fig.17 Principes de la Near-Infrared Spectroscopy. La StO₂ est un paramètre déterminé à partir de la mesure non invasive de la saturation en oxygène de l'hémoglobine tissulaire. Cette technologie, basée sur des principes spectrophotométriques consiste à suivre l'absorbance d'une lumière proche de l'infrarouge par l'hémoglobine tissulaire et de déterminer ainsi sa saturation en oxygène. D'après G.J Beilman et J.J Blondet, *Near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygen saturation in battlefield injuries: a case series report. World Journal of Emergency Surgery* (2009) [7]



Fig.18 Positionnement de la sonde de NIRS. La sonde non invasive est positionnée directement sur l'éminence thénar du patient. Ce dispositif affiche la mesure de StO₂ toutes les 4 secondes. D'après G.J Beilman et J.J Blondet, *Near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygen saturation in battlefield injuries: a case series report. World Journal of Emergency Surgery* (2009)[7]

IV-1-2- Relation StO₂/SvO₂

La StO₂ est un paramètre intégré et complexe qui a montré sa corrélation avec l'état de la microcirculation. La StO₂ apparaît comme un marqueur pertinent de la balance régionale DO₂/VO₂ lors d'état de choc, en effet une chute de la StO₂ apparaît associée à une

diminution de la ScvO₂, de la SvO₂ ou de la DO₂. [68] Cette technique présente néanmoins certaines limites car notamment la corrélation entre la StO₂ et la SvO₂ n'est pas toujours prédictible. En effet, au-delà du fait que l'un est un marqueur global de l'organisme et l'autre un paramètre traduisant les phénomènes tissulaires locaux, les mécanismes physiologiques responsables des variations de SvO₂ d'une part et de StO₂ d'autre part apparaissent différents (macro vs microcirculation), même si comme la SvO₂, la StO₂ diminue lorsque les tissus sont en déficit d'apport d'oxygène. Ainsi, la StO₂ varie généralement plus précocement que la SvO₂, car sa variation est à l'origine de celle de la SvO₂. La SvO₂ peut en outre rester basse, alors même que la StO₂ s'est normalisée. Si une diminution de la DO₂ engendre normalement une diminution parallèle de ces deux paramètres, une réanimation efficace se traduit d'abord par une augmentation de la StO₂, puis par la normalisation de la SvO₂. [86] Soulignons enfin que la StO₂, comme seul indicateur, ne permet pas de faire la différence entre une hypoperfusion tissulaire et un défaut d'extraction ou d'utilisation de l'oxygène. [68, 81, 86]

IV-1-3- Autres approches tissulaires en développement

L'évaluation de la saturation microvasculaire en O₂ (SmO₂) au niveau de la peau et de la muqueuse sub-linguale grâce à la technique de spectroscopie par réflectance diffuse (DRS) semble également être une technique prometteuse pour l'évaluation des perturbations de la microvascularisation chez les patients critiques. Son principe est proche de celui de la technique NIRS mais elle ne s'applique qu'à de très faibles épaisseurs de tissu (peau, muqueuse). [5]

D'autres techniques de mesure non invasives, comme l'oxymétrie pulsée transtrachéale nécessitent actuellement d'autres études afin d'évaluer leur pertinence clinique. [49, 115, 118]

IV-2- Approche globale : SvO2 VS ScvO2

IV-2-1- Intérêts d'une substitution de la SvO2 par la ScvO2

Les limites induites par le coût et le caractère invasif de la pose d'un cathéter artériel pulmonaire ont amené certains auteurs à évaluer la possibilité de substituer la SvO2 par la ScvO2, saturation veineuse en oxygène du sang cave supérieur. Cette dernière est en effet obtenue à partir d'un cathéter veineux central, moins invasif et couramment posé dans les premières heures lors de prise en charge de patients critiques pédiatriques en réanimation-soins intensifs.

Le suivi de la ScvO2 s'effectue soit de manière continue avec un cathéter muni d'une fibre optique, soit par la réalisation de prélèvements veineux itératifs à l'aide d'un cathéter traditionnel. [9] Dans les conditions physiologiques, la valeur de la ScvO2 est 2-3% inférieure à celle de la SvO2. Elle ne reflète que la consommation d'oxygène de la partie supérieure du corps, essentiellement le cerveau et le cœur. De plus, la saturation en oxygène de la veine cave caudale apparaît plus élevée que la SvO2 *stricto sensu* car les reins utilisent peu d'oxygène mais reçoivent une part importante du débit cardiaque. [67]

IV-2-2- Y a-t-il équivalence de la SvO2 et de la ScvO2 ?

La ScvO2 est un marqueur différent de la SvO2 car les organes drainés par la veine cave caudale ou les sinus coronaires ne sont généralement pas pris en compte dans sa mesure. [24, 67] De plus, la ScvO2 n'inclue pas le sang provenant du sinus coronaire habituellement localisé dans l'auricule droit et ne reflète donc pas l'oxygénation myocardique. A l'inverse, la mesure de la SvO2 s'effectue par définition après le sinus coronaire puisqu'elle intéresse le sang veineux issu de l'artère pulmonaire. Or l'extraction basale d'oxygène par le myocarde étant élevée, le sang veineux du sinus coronaire s'avère généralement plus désoxygéné. Cette différence liée à la composante myocardique n'est pas sans pertinence et peut avoir un impact non négligeable pour le suivi de patients critiques, enclins à la survenue d'une inadéquation de la balance DO2/VO2 au niveau myocardique. [68]

Dans la littérature, la question de l'équivalence de la SvO2 et la ScvO2 fait débat. L'absence d'adéquation entre les conclusions des différentes études est en partie expliquée par la

diversité des protocoles et analyses statistiques mis en œuvre, ainsi que par les biais et manque de puissance de nombreuses publications. Il a ainsi été démontré que les différences observées entre les valeurs de ScvO₂ et de SvO₂ n'étaient pas constantes en cas d'état de choc, d'anesthésie ou de traumatisme crânien et que la ScvO₂ ne pouvait remplacer la SvO₂ pour le calcul de variables dérivées comme la VO₂, l'ErO₂ ou les shunts pulmonaires. [119] En théorie, les valeurs absolues de ScvO₂ ne peuvent se substituer à celles de la SvO₂ que dans des situations où la contribution du cœur est équivalente à celle de la circulation systémique. [60] Cependant, il convient garder à l'esprit que les décisions cliniques sont rarement établies sur des valeurs absolues isolées mais plutôt sur un ensemble de paramètres et leur évolution. [26] La détection d'une valeur de ScvO₂ anormalement basse (et donc, de surcroît, d'une valeur de SvO₂ encore plus basse) apparaît en effet cliniquement beaucoup plus pertinente que la question de savoir si les valeurs absolues de ces deux paramètres sont égales ou non. [119] Ainsi, en dépit de l'absence d'équivalence numérique, les variations de la SvO₂ et de la ScvO₂ restent parallèles et cette dernière peut donc constituer une alternative moins risquée et aussi pertinente que la mesure de la SvO₂ pour guider les interventions thérapeutiques. [9, 26]

En 1989, Reinhart et al. [88] rapportaient, dans un modèle expérimental canin, un coefficient de corrélation entre la ScvO₂ et la SvO₂ de 0.96. Dans cette étude, les deux paramètres montraient ainsi des différences de valeur de moins de 5% dans 77% des cas. (Fig.19)

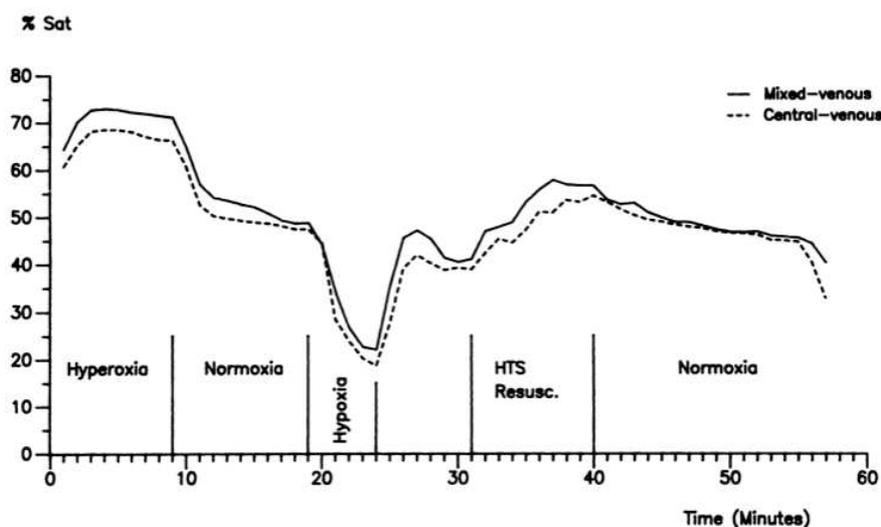


Fig.19 Evolution dans le temps de la saturation veineuse centrale et de la saturation du sang veineux mêlé en oxygène au cours de différentes perturbations expérimentales de l'animal. HTS = Soluté de NaCl hypertonique (7,5%). D'après Reinart et al., *Comparison of central-venous to mixed-venous saturation during changes in oxygen supply/demand*, Chest (1989) [88]

Plus tard, Reinhart et al. [89] confirmaient leurs précédents résultats sur des patients en unité de soins intensifs, révélant un coefficient de corrélation de 0,81 ($p < 0,0001$) et une évolution similaire de la ScvO₂ et de la SvO₂ chez 90% des patients. (Fig.20)

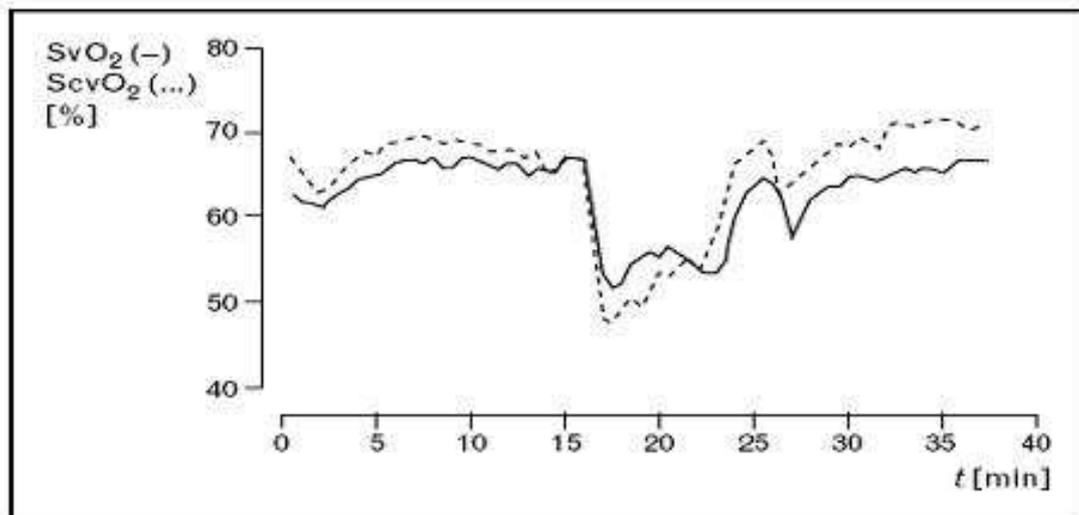


Fig.20 Variations de la SvO₂ et de la ScvO₂ chez des patients en unité de soins intensifs. Evolutions dans le temps de la saturation veineuse centrale et de la saturation du sang veineux mêlé en oxygène chez un patient souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë ayant développé un pneumothorax sous tension traité par la mise en place d'un drain thoracique. ScvO₂, saturation veineuse centrale en oxygène (courbe en pointillés) ; SvO₂, saturation en oxygène du sang mêlé (courbe en trait plein). D'après Reinhart et al. *Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill, Intensive Care Med (2004)* [89]

L'intérêt de la ScvO₂ en réanimation n'a cependant été à ce jour démontré que pour un monitoring continu dans la phase initiale de la prise en charge de patients critiques (six premières heures). Aucune étude clinique n'a montré que les mesures répétées de ScvO₂ par gazométrie sont aussi efficaces que le monitoring continu. [9]

IV-2- 3- Variations de la relation SvO₂ /ScvO₂

Chez des patients souffrant de défaillances circulatoires, quelle qu'en soit leur cause, on remarque souvent une inversion du rapport entre les valeurs de SvO₂ et de ScvO₂, cette dernière excédant alors la SvO₂ de 5% en moyenne. [9] Cette inversion n'est cependant pas observée lors de choc cardiogénique, d'insuffisance cardiaque ou de sepsis. En effet lors de choc cardiogénique, hypovolémique ou d'insuffisance cardiaque, le flux sanguin systémique est rapidement redistribué vers les coronaires et la circulation cérébrale, au détriment des sphères hépato-splanchnique et rénale. En outre, lors de sepsis sévère, l'extraction d'oxygène

augmente intensément au niveau des territoires splanchniques, entraînant une diminution de la saturation en oxygène dans la veine cave caudale et élargissant donc l'écart entre les valeurs de ScvO₂ et de SvO₂ (de 5 à 18% selon les études). [89]

Au cours de l'anesthésie générale, on peut également observer des valeurs de ScvO₂ supérieures ou égales à celles de la SvO₂, en raison de la réduction de consommation d'oxygène par le cerveau. Cette relation peut s'avérer plus complexe en cas de chirurgie cardiaque, car l'extraction d'oxygène du cœur en cas d'insuffisance cardiaque peut parallèlement être plus élevée.

D'autre part un traitement vasodilatateur entraîne généralement une augmentation de la différence entre des valeurs de ScvO₂ qui augmentent et celles de SvO₂ qui diminuent. Ce constat est en partie expliqué par l'augmentation de l'index cardiaque, qui provoque une augmentation de la DO₂ associée à une diminution de l'extraction périphérique et à une augmentation de l'extraction au niveau du cœur, en raison de l'augmentation du travail cardiaque. Ainsi, une ScvO₂ supérieure à 75% associée à une SvO₂ inférieure à 70% est généralement le témoin d'une extraction d'oxygène excessive au niveau du cœur. Dans ce cas, comme nous l'avons évoqué, les mesures de ScvO₂ et de SvO₂ ne sont pas interchangeables et cette absence d'équivalence peut même être cruciale lors de certaines chirurgies cardiaques. De plus, de faibles valeurs d'index cardiaque, d'hématocrite ou de saturation artérielle peuvent influencer ce gap veineux, tout comme l'augmentation de la consommation périphérique d'oxygène au cours de la guérison.

Une ScvO₂ supérieure à 70% n'est donc pas toujours le reflet de l'adéquation DO₂/VO₂. Néanmoins, lorsque la SvO₂ est faible, l'analyse de la ScvO₂ peut aider à déterminer la principale cause d'une faible saturation d'oxygène. [60]

Pour toutes ces raisons, certains auteurs recommandent de ne pas utiliser la ScvO₂ en lieu et place de la SvO₂ notamment dans un contexte de choc. Cependant, comme nous l'avons évoqué plus haut, de nombreuses études ont montré qu'en dépit de valeurs numériques différentes, les variations de ScvO₂ sont généralement étroitement suivies de variations de la SvO₂ qu'il conviendra alors d'interpréter en tenant compte du contexte clinique [88, 89].

IV-2-4- Bilan des limites de la ScvO2

Le principal argument en défaveur de la ScvO2 est donc qu'elle ne peut pas constituer un marqueur précis d'hypoxie systémique car d'une part les organes déterminant la ScvO2 présentent une autorégulation circulatoire et d'autre part les organes drainés par la veine cave caudale ou les sinus coronaires ne sont pas pris en compte dans cette même mesure. [24, 67] Ainsi, une majoration anormale de l'extraction d'oxygène au niveau myocardique résultant d'une majoration de la VO2 locale, comme observée dans de nombreux états critiques, ne sera pas reflétée par le monitoring de la ScvO2. [68]

Pour autant, une telle variation locale d'oxygénation tissulaire est également susceptible de passer inaperçue, « diluée » par le reste du sang veineux. La ScvO2, tout comme la SvO2 d'ailleurs, demeure en effet un paramètre assez global d'oxygénation tissulaire. [68]

La ScvO2 (comme la SvO2) ne devrait donc pas être utilisée comme seul indicateur du système cardio-circulatoire, mais reste un paramètre utile à associer à d'autres paramètres de perfusion organique comme la mesure de la lactatémie ou de la diurèse. [10]

Enfin, il est à noter que la position du cathéter peut avoir une influence sur les valeurs de ScvO2, pouvant conduire à des interprétations erronées. En effet, afin de permettre une évaluation correcte des territoires à la fois inférieurs et supérieurs, l'extrémité distale du cathéter est sensée être positionnée à la jonction entre la veine cave et l'auricule droit. Pour autant, la vérification du positionnement du cathéter reste délicate et toute variation de position peut avoir des conséquences non négligeables sur l'interprétation des valeurs de ScvO2 car les saturations des sangs issus de la veine cave supérieure et inférieure peuvent être très différentes. [32,68]

Par définition, la ScvO2 ne peut donc pas remplacer la SvO2 pour le calcul exact des paramètres d'oxygénation et la fraction du shunt pulmonaire, mais l'intérêt de son monitoring continu dans la réanimation initiale des patients en état de choc et notamment de choc septique ou de sepsis sévère est aujourd'hui indéniable. Dans ces situations, la mesure continue de la ScvO2 est utilisée comme marqueur clinique de l'utilisation systémique de l'oxygène, l'objectif étant d'atteindre une ScvO2 > 70%. [26, 77]

Partie B- Applications actuelles de la SvO2 en réanimation humaine

Paramètres intégratifs, la SvO2 et la ScvO2 sont actuellement de plus en plus utilisées en médecine humaine. Ce chapitre propose de récapituler les principales indications décrites dans la littérature scientifique et d'établir la pertinence clinique et physiopathologique de ces marqueurs de l'oxygénation.

I- Indications dans la prise en charge des états de sepsis/choc septique

Actuellement, l'incidence des états de sepsis sévère ne cesse d'augmenter en raison du vieillissement des populations, de l'émergence de micro-organismes multi-résistants et/ou de l'accroissement du nombre de patients immunodéprimés ou ayant subi des chirurgies longues et délabrantes.

La littérature médicale met clairement en avant l'intérêt clinique de la mesure de la SvO2 dans la prise en charge des états septiques. Malgré des efforts constants en terme de recherche physiopathologique et le développement de nouvelles approches thérapeutiques, les états de sepsis sévère et les chocs septiques restent associés à une mortalité pouvant atteindre 70%.

Pour comprendre la pertinence diagnostique et pronostique de la SvO2 dans le cadre de la réanimation de tels patients, il importe de faire un point bibliographique assez complet sur la physiopathologie des états septiques.

En outre, l'étude de cette physiopathologie apporte des informations utiles pour permettre non seulement de mieux appréhender l'intérêt de la SvO2 dans l'ensemble des indications de la médecine humaine mais aussi de dégager des perspectives cliniques de ce paramètre en médecine vétérinaire.

I-1- Rappels sur la physiopathologie du sepsis

La présentation initiale de tout état de sepsis est généralement non spécifique voire subclinique, mais peut rapidement évoluer vers un état critique engageant à court terme le pronostic vital du patient.

I-1-1- Le SIRS et ses conséquences

a) Une cascade pro-inflammatoire démesurée...

Le premier stade d'évolution est un état d'inflammation généralisé de l'organisme appelé *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), qui correspond à une réponse de l'hôte indépendante de la cause, cette dernière pouvant être infectieuse ou non infectieuse. Par définition, dans le cas du sepsis, la cause est nécessairement infectieuse et la réaction initiale de l'hôte est à la fois humorale, cellulaire et neuroendocrine. Cette réaction neurohumorale généralisée est en outre à la fois pro et anti-inflammatoire. Des interactions cellulaires impliquant notamment les monocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes et les cellules endothéliales sont initiées et amplifiées via un système complexe associant des molécules d'adhésion (selectines, intégrines, oligosaccharides...) et leurs récepteurs. Ces interactions avec l'endothélium favorisent la libération massive de cytokines et de produits de l'inflammation (TNF, PAF, interleukines, prostaglandines, leucotriènes, interférons, radicaux libres...), amplifiée par l'activation du complément et de la cascade de la coagulation. Le scénario s'aggrave lorsque la régulation du tonus vasculaire est affectée et que des microthrombi se forment en intravasculaire, perturbant la microcirculation et générant une ischémie et une hypoxie locales. Un état d'anaérobiose, également pro-inflammatoire, s'installe alors, entraînant des dysfonctions cellulaires et altérant l'intégrité de l'endothélium vasculaire. L'augmentation de perméabilité vasculaire qui en résulte provoque à son tour une extravasation des cellules inflammatoires et de leurs médiateurs, à l'origine d'un œdème généralisé et d'une amplification des altérations microcirculatoires.

Parallèlement, les dysfonctions ou lésions endothéliales favorisent l'émergence d'une exposition sub-endothéliale aggravant l'agrégation des leucocytes et des plaquettes et donc la coagulopathie préalablement initiée. [1, 71, 93, 110]

b)... et auto-aggravante

Etant donné la distribution et le rôle majeur des cellules endothéliales au sein de l'organisme, les disjonctions endothéliales généralisées associées à une vasoplégie et à des phénomènes de thrombose sont partie prenante dans la physiopathologie de la défaillance multi-organique systémique. [1, 71, 93, 110]

Des perturbations de la délivrance et de la consommation d'oxygène au sein des tissus accompagnent la réaction de l'hôte à l'infection, conduisant progressivement à un état d'hypoxie tissulaire généralisé – i.e. un état de choc si celui-ci s'associe à une défaillance cardio-circulatoire. Un cercle physiopathologique vicieux s'installe alors, car l'hypoxie tissulaire peut elle-même stimuler et entretenir l'inflammation. Les cellules en hypoxie passent de l'aérobiose à l'anaérobiose, transition à l'origine de l'accumulation intracellulaire de lactates, d'ions H⁺ et de phosphates inorganiques. En anaérobiose, la quantité d'ATP intracellulaire disponible s'effondre rapidement en raison non seulement du mauvais rendement de la glycolyse anaérobie mais aussi de la consommation qui se maintient, tout comme les diverses activités ATPasiques. Progressivement, ce déficit en énergie métabolisable et l'amplification inflammatoire aboutissent à une dysfonction mitochondriale affectant le transport d'électrons et activant l'apoptose cellulaire. L'augmentation parallèle de calcium intracellulaire active des enzymes qui accélèrent la consommation des stocks d'ATP et dégradent la membrane et les protéines cytosquelettiques [57]. L'hypoxie tissulaire est non seulement un stimulus pour le SIRS, mais elle contribue en plus à l'activation endothéliale et à la perte d'équilibre de la balance entre coagulation, perméabilité et tonus vasculaire. Ces derniers sont des points clés conduisant à une insuffisance microcirculatoire, une hypoxie tissulaire réfractaire et une défaillance organique. (Fig.21) [1, 92]

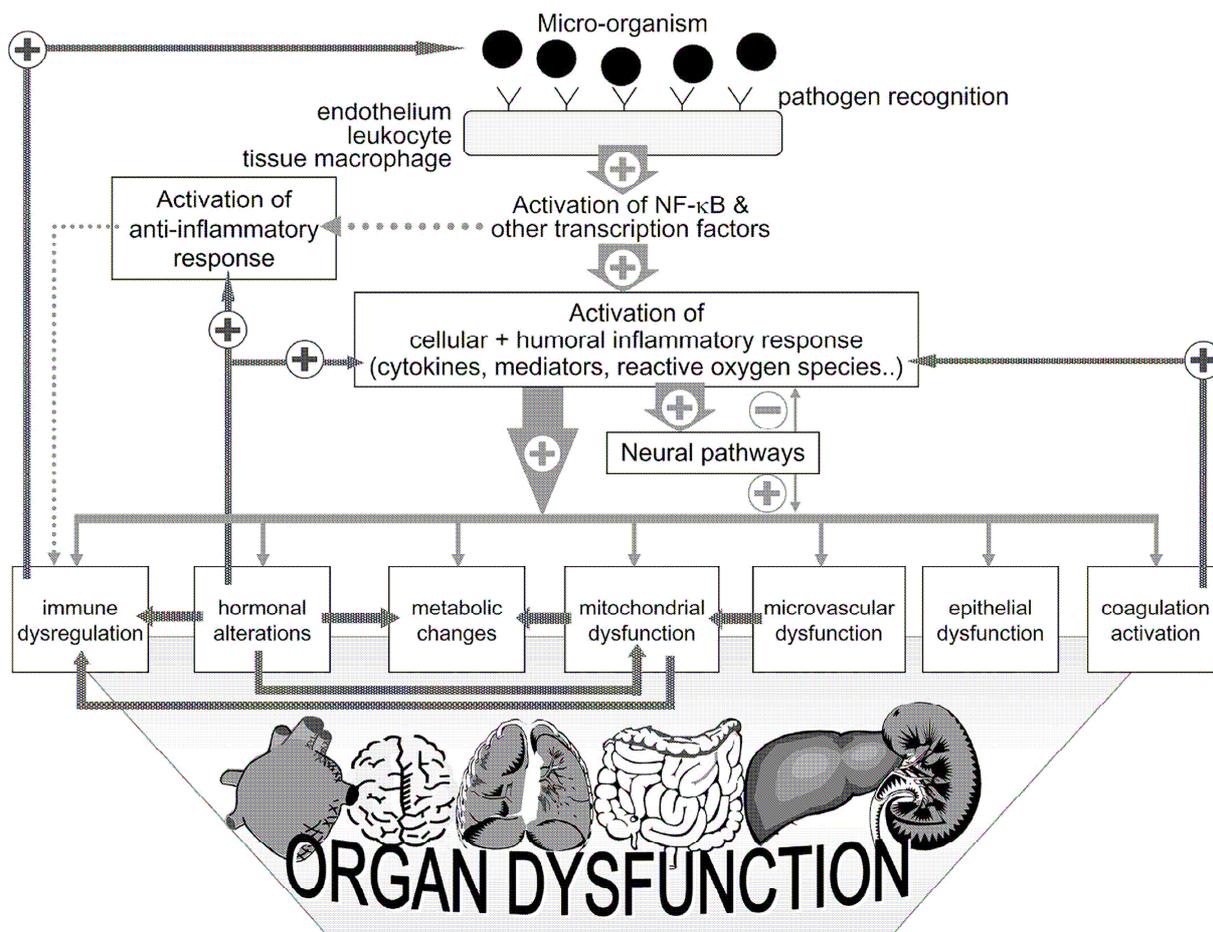


Fig.21 Sepsis, réponse de l'hôte et défaillances organiques. Ce schéma présente les interactions complexes entre les différents acteurs de la réponse inflammatoire systémique contribuant aux dysfonctions organiques lors de sepsis. *NF-κB*, nuclear factor-κB. D'après *E Abraham et M Singer, Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. Crit Care Med (2007) [1]*

I-1-2- Sepsis et dysfonction microcirculatoire

Ces dernières années, il a été démontré que les désordres de la micro-circulation ainsi que leurs répercussions sur le métabolisme cellulaire de l'oxygène étaient largement impliqués dans la survenue des syndromes de défaillance multiviscérale et dans la morbidité des états de choc en général. L'étude de la microcirculation et de ses altérations fonctionnelles constitue depuis une décennie un nouvel axe de recherche notamment physiopathologique visant à identifier de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. [1, 4, 30, 31, 55, 102, 108]

En effet, des observations cliniques et expérimentales récentes ont mis en évidence, en situation de sepsis, l'existence d'altérations sévères du flux sanguin capillaire associées à des lésions endothéliales et conduisant à des perturbations du transport et de l'utilisation de l'oxygène. [54, 55, 66]

Ces données récentes soulignent que l'impact morbide du dysfonctionnement microcirculatoire serait plus impliqué dans la phase aiguë du sepsis que dans la phase tardive qui serait, elle, plutôt en relation avec un dysfonctionnement mitochondrial et une altération du métabolisme bioénergétique. Ces constats physiopathologiques sont en outre supportés par des évidences cliniques qui montrent qu'une réanimation précoce axée sur l'optimisation hémodynamique et visant à rétablir la perfusion tissulaire s'avère plus efficace pour réduire la mortalité. [107]

La compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables de cette dysfonction microcirculatoire apparaît donc essentielle au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Elle nécessite néanmoins une connaissance précise des conditions physiologiques du transport et de la régulation des apports en oxygène (confère chapitre I-2, partie A). [29]

a) Perte de l'autonomie microcirculatoire

Le dysfonctionnement de la microcirculation est au cœur de la pathophysiologie du sepsis et se met en place dans les heures qui suivent le déclenchement du processus inflammatoire et/ou septique. La perte de densité de capillaires fonctionnels et une altération de la régulation de la délivrance de l'oxygène entraîne la survenue rapide d'une hypoxie tissulaire, les mécanismes de régulation devenant incapables de maintenir les niveaux de saturation en oxygène au sein des capillaires malgré un approvisionnement possiblement adéquat de l'organe en oxygène. [29]

Ces perturbations au niveau de la microcirculation semblent être un point clé dans la pathogénie du sepsis car associées à des défaillances aiguës d'organes et à de la mortalité, mais elles restent difficiles à détecter. [10, 46] En effet, des valeurs normales de pression artérielle, de pression veineuse centrale, de fréquence cardiaque ou de gaz du sang n'excluent pas la présence d'hypoxie tissulaire ou d'une inadéquation entre la demande et la consommation d'oxygène de l'organisme. La relation exacte entre l'hémodynamique de la macrocirculation et le flux sanguin microcirculatoire apparaît d'ailleurs comme une charnière dans la physiopathologie du sepsis, mais demeure encore en partie mal élucidée. [57] Ce décalage des altérations de la macro et la micro circulation, à l'origine d'enjeux diagnostiques

complexes et encore mal maîtrisés, constitue néanmoins l'une des pistes thérapeutiques des plus prometteuses en matière de prise en charge des états septiques. [29, 30, 46, 95, 107, 114]

b) Mécanismes physiopathologiques et conséquences sur l'oxygénation tissulaire

Les lésions et perturbations microcirculatoires apparaissent éminemment complexes tant dans leurs causes que dans leurs conséquences. En effet, ces altérations impliquent aussi bien les cellules endothéliales que les cellules musculaires lisses et les cellules sanguines circulantes. [1, 55, 66]

** Réaction inflammatoire et lésions endothéliales*

Comme nous l'avons évoqué plus haut, le processus inflammatoire initié avec le processus septique est à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique (SIRS). Ce processus inflammatoire s'avère auto-aggravant. En effet, une atteinte initiale ou secondaire de l'endothélium capillaire engendre une ischémie et active la cascade inflammatoire qui elle-même participe au recrutement notamment des polynucléaires neutrophiles et de leur cortège de médiateurs pro-inflammatoires et d'enzymes protéolytiques. [1, 55, 66]

Les principales conséquences morbides du développement d'une réaction inflammatoire affectant la microcirculation sont d'une part une disjonction endothéliale à l'origine d'une rupture de la barrière endothéliale et d'autre part une perturbation de la régulation de la vascularisation, aboutissant à la néoformation et à la perfusion de shunts artério-veineux micro-circulatoires. A l'origine d'un effondrement des résistances vasculaires périphériques, ces altérations microcirculatoires impactent l'hémodynamique macrocirculatoire, ainsi que le transport, l'extraction et l'utilisation de l'oxygène par les tissus. Ces perturbations hémodynamiques peuvent enfin se traduire par la formation de microthrombi intracapillaires, par une hétérogénéité du flux sanguin capillaire et par une altération des propriétés rhéologiques des cellules sanguines rouges et blanches, aggravant les perturbations de la distribution d'O₂ aux cellules.

Les dysfonctionnements de la sphère microcirculatoire peuvent en outre survenir en dépit d'une hémodynamique macrocirculatoire stable et d'une perfusion adéquate au niveau des gros vaisseaux. Cette observation explique en partie les défaillances organiques constatées lors de sepsis malgré des paramètres macrocirculatoires dans les valeurs usuelles. [1, 55, 66]

** Paralysie vasomotrice*

Parmi les mécanismes impliqués dans l'altération de la délivrance locale d'oxygène, la perte de résistances vasculaires périphériques ou paralysie vasomotrice apparaît comme centrale dans la physiopathologie initiale des états de sepsis.

Cette vasoplégie survient en particulier dans la phase dite « hyperdynamique » du sepsis qui se caractérise cliniquement par un débit cardiaque élevé et une vasodilatation périphérique, en particulier au sein des muscles squelettiques et de la peau. L'afflux de sang et nutriments vers la périphérie (des études chez l'homme rapportent un débit sanguin vers les muscles squelettiques du bras multiplié par deux au niveau artériolaire [55]) explique les signes cliniques classiquement observés (peau chaude, sèche et rouge, muqueuses congestionnées, ...) chez les patients septiques.

L'origine physiopathologique de cette paralysie vasomotrice est essentiellement de nature inflammatoire et associe conjointement une perte des possibilités de vasoconstriction en réponse aux catécholamines endogènes et exogènes et une altération de la réponse vasodilatatrice à l'ischémie. [66] Diverses études montrent, en effet, que cette perte de résistance vasculaire périphérique intervient malgré l'existence d'une forte décharge en catécholamines vasopressives chez les patients septiques. Cette perte d'efficacité vasculaire des catécholamines explique en outre que l'administration de catécholamines exogènes se révèle généralement peu ou pas efficace lors de choc septique. [55] Une surproduction de NO d'origine endotoxinique associée à une altération des mécanismes de transduction cellulaire a été proposée pour expliquer ces altérations motrices et a conduit certains auteurs à envisager le recours à des modulateurs du NO, comme stratégie thérapeutique. [1, 31, 55, 59]

La réponse artériolaire aux stimuli vasoactifs, altérée par une production excessive de NO, ne semble pas être la seule affectée lors de sepsis. En effet, la transmission des signaux le long de l'endothélium serait également affectée en raison d'une augmentation de la résistance intercellulaire induite par le LPS, via la phosphorylation de certaines protéines des jonctions serrées comme la connexine 43. Cette mauvaise intégration par le réseau artériolaire des signaux émis par les tissus en déficit d'oxygène expliquerait l'incapacité de la microcirculation à réguler correctement la délivrance d'oxygène aux tissus lors de sepsis. [29]

La réponse de la microvascularisation à un état de choc est en fait dépendante de l'intégrité fonctionnelle de cette dernière. Elle conditionne la capacité de l'organisme à réguler la

distribution de l'oxygène au sein des différents lits capillaires. En cas de choc hémorragique par exemple, la persistance d'une microvascularisation « fonctionnelle » permet de distribuer efficacement l'oxygène aux tissus dans le besoin, réduisant ainsi l'impact de la diminution de la DO₂ sur l'hypoxie tissulaire. [29] Comparé à celui constaté lors d'un état de choc hypovolémique, le flux sanguin musculo-squelettique apparaît plus élevé lors de sepsis et les phénomènes de compensation hémodynamique s'avèrent donc moins pertinents, car ils conduisent à une perfusion excessive de tissus peu consommateurs d'O₂ et à un shunt fonctionnel de la microcirculation de territoires vitaux avides d'O₂ comme la sphère intestinale. [29] Ces altérations microcirculatoires et leurs répercussions sur les mécanismes de compensation macrocirculatoires expliquent au moins en partie la morbi-mortalité accrue observée lors de sepsis.

** Diminution de la densité de capillaires fonctionnels*

On sait qu'à l'occasion d'une insuffisance circulatoire aiguë il existe une redistribution des circulations régionales qui, associée aux anomalies au niveau de la microcirculation, contribue largement à l'inadéquation observée entre les paramètres globaux et régionaux d'appréciation de l'oxygénation tissulaire. [94] Dans des modèles expérimentaux de sepsis, il a pu être montré que l'extraction d'oxygène au niveau des capillaires était altérée par des perturbations complexes du flux capillaire résultant à la fois d'un défaut de perfusion locale (dû au choc distributif) mais aussi à l'existence de lésions endothéliales, de microthrombi, d'une adhésion leucocytaire accrue et de la mise en place de shunts capillaires.

Ainsi, la perte de capillaires fonctionnels (i.e. perfusés) a été objectivée au sein des villosités intestinales, du diaphragme et du foie. Les modèles expérimentaux de sepsis, comme par exemple dans l'étude d'Ellis et al. [29], ont en effet permis de mettre en évidence la présence d'une hétérogénéité majeure du flux capillaire à un instant t, certains capillaires n'étant pas du tout perfusés (de 20 à 50%) tandis que d'autres présentent un flux normal ou augmenté. Cette perte d'une partie des capillaires fonctionnels est responsable d'une augmentation de l'extraction d'oxygène (saturation allant de 60 à 20%) au niveau des capillaires encore perfusés et d'une diminution significative de la saturation au sein de ceux qui ne sont plus fonctionnels. [55]

Une étude clinique utilisant une technique de vidéo-microscopie d'évaluation de la microcirculation au niveau sublingual a également montré que des altérations marquées du

flux capillaire étaient présentes chez des patients souffrant de sepsis sévère ou de choc septique. Cette étude a en outre montré que le flux capillaire était plus altéré et hétérogène chez les non survivants que chez les survivants. [107] L'hétérogénéité du flux capillaire serait ainsi un marqueur pronostique lors de sepsis.

Parmi les causes d'hétérogénéité du flux sanguin dans et entre les organes, la mise en place de shunts artério-veineux fonctionnels court-circuitant les réseaux capillaires de divers organes a été établie dans de nombreuses études notamment expérimentales. [44] Ainsi par exemple, un modèle porcin de sepsis a mis en évidence l'existence de shunts au niveau de la microcirculation intestinale, en objectivant une différence nette entre la tension en O₂ capillaire et veineuse. [50] De même, dans un modèle canin d'endotoxémie, l'émergence de shunts artério-veineux à l'origine d'une hypoperfusion des territoires splanchniques a été également rapportée (Fig.22). [55]

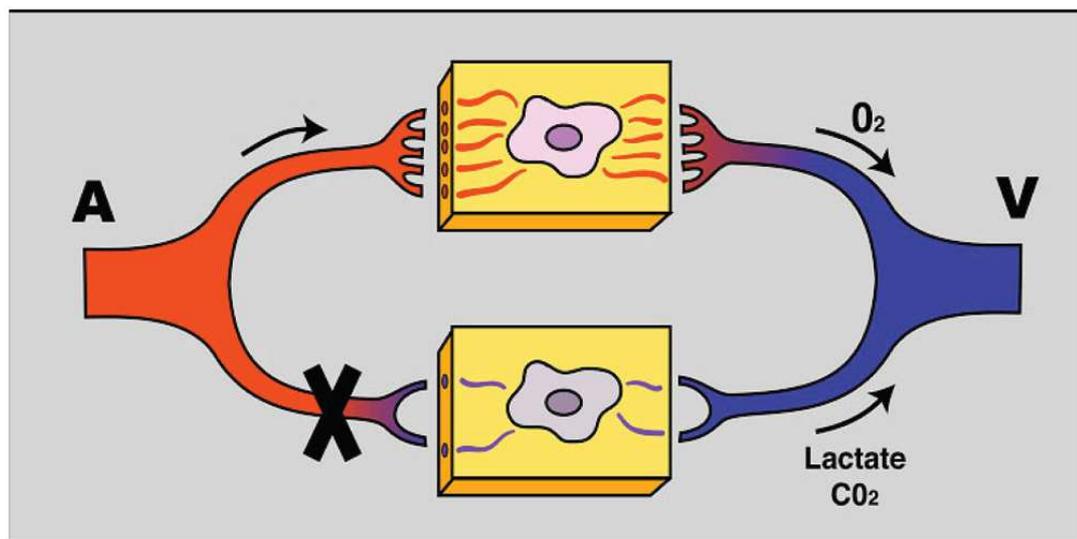


Fig.22 Modèle du shunt microcirculatoire lors de sepsis. Une déficience sévère du flux (représentée par le X) dans des unités microcirculatoires défaillantes entraîne un shunt du sang vers les unités ouvertes. L'élévation des lactates sériques (provenant des unités microcirculatoires dont le flux est altéré) peut être observée en même temps qu'une hyperoxie veineuse du sang issu des unités shuntées. (Adapté de P.E Spronk et al. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* (2004) [102]. D'après S Trzeciak et E.P Rivers. *Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. Crit Care* (2005)[107],

Au-delà de la perte de vasomotricité et l'émergence de shunts, la perte de capillaires fonctionnels serait par ailleurs associée non pas à une accumulation de leucocytes au sein des veinules mais à une occlusion directe des capillaires. Des leucocytes et/ou des hématies ayant perdu leur déformabilité, une tuméfaction des cellules endothéliales ou des thrombi de

plaquettes ou de fibrine sont les différents mécanismes proposés pour expliquer l'occlusion des capillaires observée dès la phase précoce du sepsis. [29]

La perte de densité capillaire fonctionnelle lors de sepsis semble ainsi faire intervenir divers mécanismes, plus ou moins associés entre eux mais en tous cas responsables d'une activation et/ou de lésions de l'endothélium microvasculaire. Ces dernières apparaissent ainsi comme le point de départ critique de la perte de fonctionnalité capillaire, même si cette dernière intervient au sein des organes plusieurs heures après la lésion initiale et l'activation leucocytaire. [29]

** Impact du sepsis sur la déformabilité des globules rouges*

La déformabilité des hématies apparaît fortement altérée en situation de sepsis. [29, 55, 66] L'hypothèse d'une corrélation entre la surproduction d'oxyde nitrique, la diminution de capillaires fonctionnels et la déformabilité des globules rouges survenant très tôt au cours du sepsis a été proposée pour tenter d'expliquer la place physiopathologique des globules rouges dans l'occlusion capillaire et le défaut de délivrance d'oxygène. [29]

Physiologiquement, pour passer dans les plus petits vaisseaux, les cellules sanguines circulantes subissent des changements de forme et de circonférence. En situation de sepsis, les variations de dimension des vaisseaux de la microcirculation, associées aux altérations structurelles et fonctionnelles de l'endothélium peuvent directement perturber ce transit. Cependant, des altérations de la viscosité et de la fluidité membranaire des hématies, liées à des changements physico-chimiques de leur membrane, ont par ailleurs été mises en cause. Diverses hypothèses, comme l'influence du NO, ont été proposées pour expliquer la perte de déformabilité des hématies et le défaut de délivrance d'oxygène associé. [29]

** Rôle des leucocytes et des médiateurs de l'inflammation*

La quantité de neutrophiles circulants activés, cellules dont la déformabilité est physiologiquement inférieure à celle des globules rouges, augmente dans le sang périphérique lors de sepsis. L'activation des leucocytes entraîne une augmentation de l'aggrégabilité et de l'expression de molécules d'adhésion inter-cellulaires qui concourent avec les hématies à la perturbation de la délivrance d'oxygène.

Des modèles de chocs septiques induits par injection d'endotoxines suggèrent ainsi, le rôle central des leucocytes activés dans l'émergence des lésions tissulaires et de l'obstruction capillaire observées. Le taux de survie dans des modèles septiques de rat apparaît en effet corrélé à l'ampleur de l'activation et de la séquestration leucocytaire au sein de la microcirculation. L'injection d'endotoxine, par l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) semble stimuler l'expression de molécules d'adhésion à la fois sur les leucocytes (comme les CD11b ou les CD18) et sur les cellules endothéliales (ICAM-1 par exemple). L'administration de pyrrolidone dithiocarbamate chez des rats, inhibiteur du NF κ B, bloque le recrutement leucocytaire, la stimulation de l'expression des molécules d'adhésion et les lésions tissulaires induites par les leucocytes. De même, l'utilisation d'anticorps anti-CD11b/CD18 a montré sa pertinence dans l'inhibition de l'agrégation leucocytaire et dans l'atténuation des lésions tissulaires induites.

D'autres médiateurs impliqués dans le recrutement et l'adhésion leucocytaire induits par les endotoxines ont également été mis en évidence dans divers modèles animaux, comme le facteur activateur des plaquettes (Platelet Activating Factor ou PAF) ou encore l'acide arachidonique, précurseur de nombreux médiateurs lipidiques tels que les leucotriènes ou le tromboxane. [1, 55]

Ainsi, lors de sepsis les leucocytes participent directement à l'obstruction du flux capillaire par leur adhésion à un endothélium capillaire préalablement activé. Les leucocytes constituent donc un cercle physiopathologique aggravant la précarisation de la distribution d'O₂ aux tissus. [55, 66]

** Augmentation de l'espace de diffusion et répercussions morbides*

Au cours du sepsis, l'altération de la distribution d'O₂ et de nutriments aux tissus est en outre expliquée par l'augmentation de la distance de diffusion qui résulte des perturbations et remaniements structuraux de la microcirculation. Les disjonctions épithéliales par perte des jonctions serrées endothéliales, l'accumulation de cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages, mastocytes...) et la libération de substances vasoactives expliquent les altérations de la perméabilité capillaire ainsi que la majoration de l'espace de diffusion entre les capillaires et les cellules. [66] Des études histologiques et ultra-structurelles réalisées notamment sur des biopsies de muscle et de peau de patients septiques montrent en effet une

accumulation hydrique extravasculaire et une infiltration des capillaires par des cellules inflammatoires. [55] Le rôle direct des endotoxines dans l'apparition de lésions muqueuses et la perte de leur fonction de barrière sans réduction de la densité capillaire au niveau de la sphère intestinale a été mis en évidence par des études menées chez le mouton et le rat. [55] Des études menées sur des modèles expérimentaux de sepsis ont en outre permis de montrer que ces altérations sont la conséquence directe d'une rupture de la barrière endothéliale, engendrant le passage d'eau et de macromolécules (notamment des protéines) vers le compartiment interstitiel, plus que la résultante de variations de pression hydrostatique et/ou oncotique. De plus, cette perte de fluide vers le secteur extravasculaire ne semble pas distribuée de manière homogène au sein de l'organisme mais serait cantonnée préférentiellement aux espaces pulmonaire, hépatique, rénaux et splanchnique. [55]

A l'origine d'œdèmes interstitiels sévères au sein des poumons, des reins et de divers autres organes, ce mécanisme physiopathologique contribue non seulement à la mise en place de dysfonctions organiques et à la majoration de l'espace de diffusion de l'oxygène (favorisant l'hypoxie tissulaire) mais aussi à terme à la diminution du débit cardiaque systémique observée chez les patients septiques.

Ces variations de perméabilité peuvent *in fine* conduire à une diminution du volume sanguin circulant et à des anomalies de perfusion liées à une réduction du débit cardiaque, qui viennent aggraver le défaut d'oxygénation tissulaire. [1, 55]

I-1-3- Sepsis et défaillance mitochondriale

Malgré des progrès considérables ces trente dernières années en matière de compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués lors de sepsis, les méthodes thérapeutiques visant à améliorer le pronostic des patients en augmentant la DO₂ restent un échec. [69]

Il est en effet admis qu'une dysfonction de la microcirculation voire de la macrocirculation est à l'origine d'une limitation critique de la délivrance d'oxygène aux tissus, en particulier lors de la phase précoce du sepsis précédant toute réanimation. Néanmoins, une réanimation hémodynamique efficace rétablissant la perfusion et la DO₂ systémique ne parvient pas à empêcher la survenue de défaillances organiques multiples. [85] L'hypothèse d'un défaut de l'utilisation de l'oxygène par la cellule, en dépit d'un approvisionnement adéquat a donc été émise par certains auteurs, incitant ces derniers à chercher la faille à l'échelle cellulaire. [69]

a) Rappels sur la physiologie mitochondriale

* La mitochondrie, au cœur de la vie... et de la mort cellulaire

La mitochondrie est la centrale bio-énergétique de la cellule. En fonction du type cellulaire considéré, les mitochondries peuvent en outre avoir de multiples fonctions de productions et de maintien d'homéostasie. (Fig.23) [69]

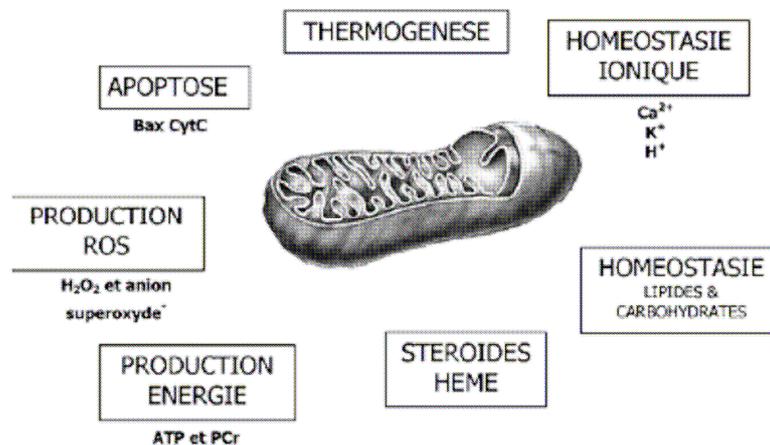


Fig.23 Rôles de la mitochondrie. Les mitochondries ont des fonctions multiples qui dépendent du type cellulaire considéré. Elles jouent un rôle dans la synthèse d'énergie (ATP et phosphocréatine PCr), la synthèse d'hormones stéroïdes et de l'hème, l'homéostasie calcique, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'apoptose. Enfin, la thermogénèse est une fonction mitochondriale essentielle du tissu graisseux brun. D'après R Nevière, *Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique*, Société de réanimation de langue française (2008) [69]

Cet organite, par la conversion d'une partie de l'énergie issue des oxydations de la chaîne respiratoire en une forme chimique utilisable, l'Adénosine Tri Phosphate (ATP), joue un rôle essentiel dans la synthèse aérobie d'énergie métabolique. (Fig.24)

Les altérations de la perfusion lors de sepsis, quel que soit l'étage concerné, sont aujourd'hui incontestables et ont orienté les efforts thérapeutiques vers une optimisation hémodynamique précoce visant à restaurer le plus rapidement possible la perfusion tissulaire et la délivrance d'oxygène systémique, appuyés par les résultats encourageant obtenus par l'Early Goal Directed Therapy de Rivers et al. [92] Néanmoins, cette optimisation hémodynamique bénéfique lors des « golden hours » se révèle ensuite inefficace pour améliorer la DO₂

systémique et prévenir les défaillances organiques lors de la phase plus tardive du sepsis, pouvant même s'avérer délétère. La question de l'altération du métabolisme énergétique et de sa place dans la physiopathologie du sepsis se pose alors. La cause de cette dysfonction énergétique cellulaire, au-delà de la simple altération de délivrance d'oxygène, pourrait être reliée à des perturbations au sein même des cellules, incapables d'utiliser un oxygène pourtant disponible. [31]

La possibilité qu'une dysfonction de la mitochondrie intervienne dans la physiopathologie du sepsis est apparue dans la littérature scientifique dès les années 70. [69, 85]

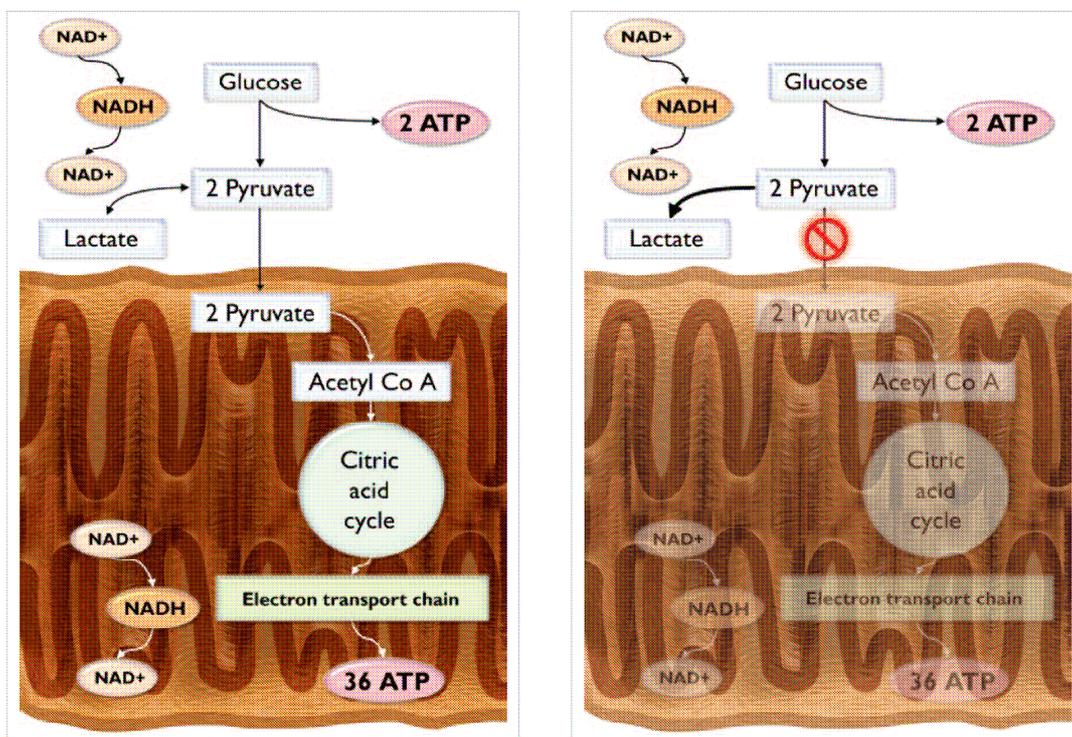


Fig.24 Production d'énergie par la glycolyse aérobie (à gauche) et anaérobie (à droite) au sein de la mitochondrie. (Zone colorée en brun = mitochondrie ; NAD⁺ = nicotinamide adénine dinucléotide oxydé ; NADH = nicotinamide adénine dinucléotide réduit). D'après Karagiannis et al., *Lactate measurement as an indicator of perfusion, Compendium (2006) [47]*

En fournissant la source d'énergie principale, la mitochondrie permet ainsi la vie cellulaire. Elle se trouve également au cœur du processus de mort cellulaire par apoptose, via la libération du cytochrome c vers le cytosol à partir de l'espace inter membranaire. Cette fuite de cytochrome c, qui constitue la partie effectrice de la cascade apoptotique, est initiée par l'ouverture d'un canal non spécifique appelé Pore de Transition de Perméabilité (PTP), qui s'ouvre en réponse à un stress oxydatif ou à une augmentation de la concentration en calcium

et/ou en phosphate inorganique au sein de la matrice. L'ouverture de ce canal est également impliquée dans les phénomènes de nécrose cellulaire. D'autres mécanismes, comme l'action de membres pro apoptotiques de la famille Bcl2, à l'origine d'une perméabilisation de la membrane externe, ont également été évoqués. [69] Le rôle bénéfique sur le fonctionnement mitochondrial de la cyclosporine A, qui induit une sur-expression de la protéine anti-apoptotique Bcl2 et donc une inhibition du pore de transition, a d'ailleurs été mis en évidence par Larche et al. [53] dans une étude sur des modèles de sepsis induits par du LPS. [31]

** Oxygen sensing et réponse à l'hypoxie*

Le mécanisme d'*oxygen sensing* de la mitochondrie est responsable de la réponse mitochondriale à l'hypoxie. Cette réponse fait principalement intervenir un facteur de transcription (*hypoxia-inducible factor* ou HIF) composé de deux sous-unités dont l'une (alpha), contrôlée par l'oxygène, est dégradée en situation de normoxie. A l'inverse, sous l'effet d'un stimulus hypoxique, cette sous-unité alpha n'est plus dégradée, migre vers le noyau cellulaire, se fixe sur l'ADN et intervient dans la régulation de plusieurs gènes impliqués dans la réponse à l'hypoxie. L'induction de ces gènes participe à favoriser notamment la synthèse d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par la chaîne de transfert d'électrons ou encore une néovascularisation par la prolifération de cellules endothéliales. L'expression de facteurs comme l'érythropoïétine, qui augmente la disponibilité de l'O₂ dans les tissus ou encore de NOSynthase inductible, productrice d'un puissant vasodilatateur, participe également à cette réponse hypoxique. L'amélioration de l'acceptabilité de l'oxygène en condition d'hypoxie grâce au remplacement de certaines sous-unités du cytochrome c par d'autres plus affines pour l'oxygène ainsi qu'une stimulation préférentielle de la glycolyse (synthèse de protéines de transport pour le glucose et d'enzymes de la glycolyse anaérobie), associées aux précédents mécanismes, permettent une réponse cellulaire intégrée et relativement rapide lors d'hypoxie.

b) Mitochondrie et physiopathologie du sepsis

** Le concept de « cytopathie hypoxique »*

Le concept de « cytopathie hypoxique » correspond à un défaut d'utilisation de l'oxygène par les mitochondries et a été proposé comme principal facteur responsable de la défaillance multiorganique à l'origine du décès de nombreux patients septiques. [30, 31, 69]

Pour maintenir la production aérobie d'ATP, les cellules compensent une diminution de la DO_2 , résultant d'une diminution de la PaO_2 , d'une anémie et/ou d'une hypoperfusion, en augmentant leur capacité d'extraction de l'oxygène. Dans ce cas, les valeurs de PO_2 tissulaire vont diminuer et tendre vers zéro. A l'inverse, l'extraction d'oxygène par unité de temps chute fortement lorsque des perturbations de la respiration cellulaire expliquent la diminution de production d'ATP, la distribution des valeurs de PO_2 tissulaire restant alors supérieure à la normale. [31]

Dans la continuité des travaux de Fink et al. [30], Simonson et al. [100], en utilisant la technique de NIRS sur des muscles squelettiques de babouins rendus septiques pour suivre l'état redox du cytochrome aa3 (élément terminal de la chaîne respiratoire mitochondriale), ont obtenu des résultats témoignant de l'existence d'une altération tardive de la respiration cellulaire. Ainsi, dès 6 heures post-induction du phénomène septique, la réduction du cytochrome aa3 induite par une ischémie provoquée par un garrot ne semble pas différente de sa valeur basale. Ces résultats sont compatibles avec la seule diminution de délivrance d'oxygène aux tissus dans cette phase précoce.

Par contre, dans une phase plus tardive du sepsis (soit dix-huit heures post-induction), l'ischémie induit un fort ralentissement de la réduction du cytochrome. Ce résultat interprété comme lié soit à un manque de disponibilité de co-enzymes réducteurs type NADH ou FADH₂ soit à une altération de la capacité de l'enzyme à accepter les électrons de l'O₂, traduit l'existence d'une incapacité à utiliser l'oxygène.

L'ensemble de ces données suggère que la cytopathie hypoxique est un phénomène tardif dans la physiopathologie du sepsis. Elles permettent également d'expliquer l'amélioration de la survie des patients de l'étude de Rivers et al. [92] grâce à l'EGDT qui, comme son nom l'indique, est initiée très précocement lors de sepsis et au contraire l'absence d'amélioration voire les effets délétères de cet algorithme lorsqu'il est initié sur des processus septiques

évoluant déjà depuis un certain temps (et donc déjà associés à des défaillances organiques). [31] Ainsi la même réanimation, mise en place à des moments différents par rapport au début du processus septique, se révèle avoir des impacts cliniques bien différents.

Dans la phase précoce du sepsis, la lutte contre l'hypoxie tissulaire par la normalisation de la délivrance peut améliorer la défaillance énergétique cellulaire et limiter la survenue ou la sévérité des dysfonctions organiques. A ce stade initial, la machinerie énergétique est encore fonctionnelle et la délivrance en O₂ représente le facteur morbide limitant. Avec la survenue des lésions mitochondriales, la cellule devient intrinsèquement incapable d'utiliser l'oxygène pour produire de l'ATP. Ce constat explique que, malgré le rétablissement d'une DO₂ adéquate par la même stratégie thérapeutique à visée hémodynamique, on n'observe pas d'augmentation de la consommation d'oxygène par les tissus et que le pronostic soit plus sombre chez les patients septiques pris en charge tardivement. [85]

** Altérations ultrastructurales et fonctionnelles des mitochondries lors de sepsis*

La physiopathologie de la dysfonction mitochondriale lors de sepsis s'avère particulièrement complexe.

Les études portant sur les altérations ultrastructurales des mitochondries imputables au sepsis s'accordent sur la survenue d'anomalies telles qu'un « *swelling* », gonflement mitochondrial associé à une modification du volume de la matrice ainsi qu'à une raréfaction des crêtes ou encore une augmentation anormale de la perméabilité, due à une perte d'intégrité des membranes internes et externes.

Watts et al. [117], en étudiant les altérations des mitochondries de cœurs de rats septiques, ont ainsi observé une diminution de près de 13% de la densité mitochondriale par rapport au groupe témoin. La mise en évidence de mitochondries incluses dans des vacuoles de digestion leur a de plus fait suspecter l'existence d'un phénomène d'autophagie mitochondriale.

Lors de sepsis, un autre mécanisme explicatif de la dysfonction mitochondriale repose sur l'inhibition de la pyruvate déshydrogénase kinase (PDH kinase), enzyme responsable de la conversion du pyruvate en acétyl-CoA lors de son entrée dans la matrice mitochondriale. [69]

De nombreuses études expérimentales visant à mettre à jour régulièrement les données sur les éléments de la dysfonction mitochondriale septique ont ainsi été menées, sans pour autant que les résultats en provenant ne parviennent à s'accorder. En effet, nombreux sont les facteurs expérimentaux susceptibles de faire varier les résultats obtenus, en particulier le type

de modèle septique, le tissu de provenance des mitochondries et surtout le délai entre l'étude mitochondriale et le moment d'induction de l'agression septique.

Malgré ces variations expérimentales purement protocolaires et des résultats variables voire même parfois contradictoires, la majorité des études s'accorde sur l'existence de perturbations du découplage entre le transfert électronique et la synthèse d'ATP à l'origine *in fine* d'une moindre efficacité de la respiration mitochondriale. L'hypothèse d'un découplage est appuyée par des observations d'oxygraphie mettant en évidence une diminution de la respiration en stade 3 (présence de substrats réduits et d'ADP), associée ou non à une augmentation du stade 4 (substrats réduits mais absence d'ADP). Ce dernier correspond à la consommation d'oxygène permettant le maintien de la différence de potentiel membranaire, cette fraction de la consommation d'O₂ n'étant pas associée à la production d'ATP. [69]

** Place du NO dans la défaillance fonctionnelle des mitochondries*

L'inhibition de la respiration mitochondriale peut en outre être liée directement à la surproduction d'oxyde nitrique (NO) et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

L'inhibition compétitive par le NO des cytochromes oxydases (complexe IV) induit une modification du K_m de ces enzymes pour l'O₂ et réduit de façon physiologique le transfert d'électrons et le potentiel de membrane mitochondrial. [31] Cette inhibition de la chaîne respiratoire par le NO conduit à la production de radicaux super oxydes qui, réagissant avec le NO, sont à l'origine de dérivés nitrogénés capables d'altérer de nombreuses protéines mitochondriales (notamment le complexe I) en perturbant leur structure et leur fonction.

L'hypoxie cellulaire précoce imputable au défaut de délivrance d'oxygène peut en outre favoriser voire amplifier l'apparition de la dysfonction mitochondriale, en accentuant l'inhibition compétitive du NO sur le cytochrome oxydase.

Comme nous l'avons évoqué plus haut, ce contexte favorise en outre la mort cellulaire par apoptose ou nécrose par l'ouverture de pores de transition, elle-même facilitée par les perturbations membranaires (dissipation du potentiel de membrane, troubles de la perméabilité...) et la libération de facteurs pro apoptotiques.

* *Autres mécanismes impliqués*

▣ *Rôle des hormones et autres facteurs endocrines*

Les glucocorticoïdes, l'insuline, la leptine et les hormones thyroïdiennes stimulent la production d'énergie, la synthèse protéique et la biogenèse mitochondriale. Ceci explique que les altérations endocriniennes observées au cours du sepsis pourraient également jouer un rôle dans l'atteinte mitochondriale. Le traitement des patients par des suppléments en hormones thyroïdiennes, en oestrogènes ou en leptine, initiées au moment opportun à savoir lorsque les cellules sont à nouveau capables de restaurer à la fois leur activité mitochondriale et leur métabolisme, pourrait ainsi permettre de sortir les cellules de leur logique de survie et d'assurer une récupération organique plus précoce. [31, 85]

De même, le maintien d'une normoglycémie à l'aide d'une thérapie insulinaire a montré sa pertinence pour préserver l'ultrastructure et la fonction des mitochondries hépatiques [112] et pour améliorer la survie de patients en soins intensifs. L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont en effet une menace potentielle pour l'intégrité mitochondriale fréquemment rencontrée chez les patients septiques. [85]

c) *Vers des applications thérapeutiques*

L'ensemble de ces observations à la fois expérimentales et cliniques établit la réalité d'une atteinte mitochondriale au cours du sepsis. Néanmoins, le rôle de cette dysfonction mitochondriale dans la survenue du MODS et sur le pronostic des états septiques n'a pas encore été clairement établi. Cependant, la connaissance précise des mécanismes à l'origine de la défaillance mitochondriale associée au sepsis reste la clef de voûte de la mise au point de thérapies innovantes du choc septique.

Dans la littérature, cinq mécanismes primaires responsables de la défaillance mitochondriale et pouvant constituer une cible thérapeutique ont ainsi été étudiés :

1. L'approvisionnement en électrons et en substrats
2. L'approvisionnement en co-facteurs
3. L'apport d'anti-oxydants mitochondriaux
4. Le piégeage des ROS (à l'aide de « *ROS scavengers* »)
5. La stabilisation des membranes

Si ces différentes stratégies thérapeutiques innovantes ont permis d'optimiser les fonctions organiques et la durée de survie dans de nombreux modèles expérimentaux de sepsis, ces données expérimentales doivent encore être validées cliniquement. [20, 97, 105]

I-1-4- Physiopathologie et évolution de l'ErO₂ lors de sepsis

Comme nous venons de le voir, la physiopathologie de l'utilisation de l'oxygène est l'objet d'un intérêt grandissant dans la réanimation des états septiques.

De nombreuses stratégies thérapeutiques à visée hémodynamique stricte ont ainsi été proposées dans le but de maintenir et si possible d'améliorer la DO₂ des patients, mais peu d'études se sont intéressées à l'extraction d'oxygène comme potentielle cible thérapeutique.

L'extraction d'oxygène ErO₂ [(SaO₂-SvO₂)/SaO₂] est intimement liée à la courbe de dissociation de l'hémoglobine et à la disponibilité tissulaire de l'oxygène.

La variation de l'ErO₂ lors de sepsis s'explique d'une part par la diminution de l'oxygène disponible en raison de l'augmentation de la consommation, mais aussi par l'influence du statut acido-basique du patient sur la courbe de dissociation de l'hémoglobine (Fig.4).

Il est en effet établi que l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est diminuée par l'augmentation des concentrations plasmatiques en proton H⁺, de CO₂ ou encore de 2,3 DPG (métabolite synthétisé par les hématies en hypoxie) ou par une hyperthermie. Ainsi, il est cohérent d'observer chez les patients septiques fréquemment acidémiques, hyperthermes et hypoxiques une majoration au moins transitoire de l'ErO₂ par simple shift vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

L'implication thérapeutique des relations entre l'ErO₂ et la balance acido-basique ont été étudiés par Hart et al. [38], sur un modèle de choc septique obtenu par infusion de *Pseudomonas aeruginosa* sur des porcs anesthésiés. Ces auteurs ont montré que l'acidose et/ou l'hypercapnie avaient un effet significatif sur l'augmentation de l'ErO₂ et que toute correction de l'acidémie ou de l'hypercapnie pouvait se révéler délétère pour les patients.

Ils ont en outre montré que l'augmentation de l'ErO₂ ne résultait pas seulement de changements allostériques de l'hémoglobine, mais aussi de la diminution de la quantité d'oxygène disponible dans les tissus. [38] En effet, l'un des facteurs conditionnant de façon

majeure la liaison de l'O₂ à l'hémoglobine est la concentration en O₂ autrement dit l'existence d'un gradient de diffusion.

Ainsi, comme nous l'avons évoqué plus haut, une utilisation mitochondriale de l'oxygène (consommation d'oxygène) maintient l'existence d'un gradient de diffusion de l'oxygène depuis les capillaires (l'hémoglobine) vers les cellules. De ce fait, tant que les cellules sont en capacité fonctionnelle d'utiliser l'oxygène (i.e. en l'absence de dysfonction mitochondriale) et que l'espace de diffusion entre les capillaires et les cellules n'est pas trop altéré, l'oxygène présent sur l'hémoglobine peut être extrait, réduisant d'autant la valeur de SvO₂.

a) Evolution de l'ErO₂ lors de la progression du sepsis

Dans l'étude de Hart et al. [38], c'est au niveau du foie et des intestins que les relations complexes liant la DO₂, l'ErO₂ et l'augmentation de la VO₂ lors de sepsis ont été les mieux mises en évidence. En effet, la redistribution des débits sanguins systémiques observée lors de sepsis est à l'origine d'une majoration considérable des débits sanguins régionaux associée à une augmentation de la DO₂, de la VO₂ et de l'ErO₂. Ces auteurs ont en outre observé que l'ErO₂ augmentait de plus en plus avec la progression du sepsis et vers le choc septique. Cette variation de l'ErO₂ apparaît de plus synchronisée de l'augmentation de la production de lactate par chaque organe, témoignant du développement d'une hypoxie locale. En effet, lors de la progression du processus vers le choc septique, les débits sanguins organiques ainsi que la DO₂ s'effondrent pour atteindre des valeurs basales, alors même que la consommation d'oxygène au sein de la sphère splanchnique reste élevée. Dans ce cas, la seule compensation possible reste l'accroissement de l'extraction d'oxygène. Cependant pour les tissus splanchniques, cette dernière semble atteindre ses limites maximales autour de 35-45%. [38] La consommation d'O₂ tissulaire devient alors uniquement dépendante des apports en O₂, malgré l'apparition conjointe d'une altération de l'utilisation de l'O₂ par les cellules pouvant concourir à terme à un effondrement de l'extraction (i.e. une majoration de la SvO₂).

Ainsi, d'un point de vue thérapeutique, un objectif visant à augmenter l'ErO₂ (i.e. diminuer la SvO₂) lors d'hypoperfusion et de DO₂ réduite apparaît pertinent et a été proposé par différents auteurs pour tenter de préserver la viabilité des organes lors de choc septique. [28, 38]

b) Altérations microcirculatoires VS défaillance mitochondriale

Comme nous l'avons évoqué plus haut, deux mécanismes physiopathologiques non exclusifs peuvent expliquer l'apparition d'un effondrement de l'ErO₂ au cours du sepsis : l'altération de la microcirculation régionale et la défaillance mitochondriale. Si de nombreux arguments expérimentaux prouvent l'existence de ces deux mécanismes lors de sepsis, la place physiopathologique de chacun fait néanmoins débat en situation clinique. S'ils peuvent effectivement tous deux compromettre l'extraction d'oxygène par les tissus (i.e. SvO₂ augmentée), la prédominance de l'un ou de l'autre est une interrogation clef pour établir une stratégie thérapeutique pertinente et adaptée.

Dans un modèle de sepsis par ligature cœcale et perforation sur des rats, Ellis et al. [28] ont utilisé les techniques de vidéo-microscopie et spectrophotométrie intra-vitales pour évaluer dans des muscles squelettiques la densité de capillaires fonctionnels, le transport local d'oxygène, les lésions mitochondriales et les perturbations de la distribution /extraction d'O₂. L'intérêt de la spectrophotométrie intra-vitale réside dans la possibilité de mesurer à la fois la saturation en O₂ et la dynamique des globules rouges dans chaque capillaire et ainsi de calculer la délivrance et l'extraction locale d'O₂. Ces informations, combinées aux données régionales de densité capillaire, ont permis d'évaluer la part de chaque mécanisme dans les variations d'ErO₂ et de PO₂ locaux.

Vingt-quatre heures après l'induction de la péritonite, les auteurs rapportent une diminution de la SvO₂ en fin de veinules dans des muscles normalement perfusés, associée à une augmentation, d'un facteur trois, de l'ErO₂. La diminution de SvO₂ en fin de veinules s'avère en outre fortement liée au nombre de capillaires non fonctionnels (i.e. non perfusés). A ce stade précoce, les tissus apparaissent toujours capables d'extraire l'oxygène et la fonction mitochondriale semble intacte.

Cette étude est donc en faveur de l'hypothèse selon laquelle, dans la phase précoce du sepsis, la capacité des tissus à augmenter leur extraction d'O₂ est mise en défaut en raison non pas d'une incapacité à utiliser l'O₂ mais d'une mauvaise répartition de la délivrance locale d'O₂. Les territoires soumis à une sous-délivrance en O₂ sont ceux dont les capillaires ne sont plus fonctionnels. La sur-perfusion des capillaires encore fonctionnels permet, au moins en partie, de compenser l'augmentation de la distance de diffusion et la perte de surface pour les échanges gazeux.

Cette dernière, ainsi que l'incapacité de la microcirculation à redistribuer correctement l'O₂ au sein des lits capillaires, jouent donc un rôle majeur (bien avant toute défaillance bio-énergétique) dans les modifications précoces de l'ErO₂ (i.e. SvO₂). Le rétablissement d'une DO₂ homogène au sein des tissus avant que la limite critique d'ErO₂ se soit atteinte apparaît alors comme un objectif thérapeutique dominant dans la gestion initiale des patients septiques.

I-2- SvO₂ et guidage thérapeutique lors de sepsis/choc septique

Comme décrit précédemment, l'observation pendant 3 à 5 minutes d'une diminution de la SvO₂ ou de la ScvO₂ de 5% à 10% par rapport à sa valeur normale (65 à 77% pour la SvO₂, 70% pour la ScvO₂) doit alerter le clinicien sur l'existence d'une inadéquation entre la délivrance d'oxygène systémique et la consommation des tissus. Ainsi, des moyens thérapeutiques visant à optimiser les composants de la DO₂ doivent alors être mis en œuvre, afin de restaurer une balance DO₂/VO₂ adéquate.

Les 3 orientations thérapeutiques sont de fait : (1) la capacité de transport d'oxygène et l'hémoglobine, (2) le débit cardiaque ou (3) la SaO₂. L'utilisation de transfusion sanguine, d'agents inotropes et/ou vasopresseurs et d'une supplémentation en O₂ voire d'une ventilation mécanique sera envisagée au cas par cas. [32, 77]

I-2-1- SvO₂/ScvO₂ : pertinence dans la prise en charge initiale des patients septiques

L'introduction de la SvO₂ dans la prise en charge initiale en urgence des patients en état de choc septique et de sepsis sévère a démontré sa pertinence en terme de réduction de mortalité par rapport aux seules surveillances cliniques classiques (fréquence cardiaque, pression artérielle, diurèse et gaz du sang). [91, 92, 93] En effet, comme nous l'avons montré, ces paramètres cliniques peuvent rester dans les valeurs usuelles alors que se développe et s'aggrave une hypoxie tissulaire. Ce constat s'explique par le fait que ces paramètres ne reflètent pas directement l'adéquation entre les apports globaux en oxygène et la demande tissulaire.

L'étude de Rivers et al. en 2001 [92] a ainsi démontré pour la première fois que la mise en place dès l'admission d'une réanimation à objectifs hémodynamiques basée notamment sur le

suivi continu de la ScvO₂ (témoin des variations de SvO₂) permet une réduction significative de la mortalité.

En effet, certains patients en choc septique présentent une diminution du flux sanguin systémique (réduction de la DO₂), en raison des altérations et anomalies cardio-circulatoires complexes liées à leur état. L'hypovolémie induite par le sepsis est ainsi à l'origine d'une réduction du débit cardiaque et donc du flux sanguin systémique, ce qui peut être induire chez ces patients une limitation du métabolisme oxydatif. L'utilisation précoce de la ScvO₂ dans la prise en charge en urgence, en tant que témoin de ce stress métabolique, permet ainsi d'optimiser la réanimation initiale des patients de façon plus efficace qu'une prise en charge classique.

La pertinence de ce monitoring de la ScvO₂ apparaît cependant accrue lorsqu'il est associé à un suivi continu du débit cardiaque. En effet, comme nous l'avons précédemment évoqué, plusieurs facteurs physiopathologiques sont susceptibles d'influencer la SvO₂ (Fig. 14 et 15). La mesure du débit cardiaque permet au clinicien d'évaluer l'adéquation macrocirculatoire de la délivrance en O₂ aux tissus et de faire ainsi la part des choses entre une altération de DO₂ et une anomalie de la VO₂/ErO₂.

I-2-2- Apport du monitoring conjoint du débit cardiaque

Comme nous venons de le rappeler, l'intérêt majeur de ce monitoring conjoint réside dans l'optimisation de l'interprétation des variations de SvO₂. En effet, selon l'équation modifiée de Fick, la relation liant la SvO₂ au débit cardiaque (DC) est de type curvilinéaire (Fig. 16). Pour une VO₂ constante et une valeur initiale du DC basse, les variations de DC influencent directement la SvO₂, dont les variations doivent alors être interprétées comme résultant d'une variation de délivrance. Dans cette configuration, la priorité thérapeutique devra alors viser à normaliser le débit cardiaque pour rétablir une délivrance en oxygène en adéquation avec la VO₂.

A l'inverse, lors de DC élevé, l'influence sur la SvO₂ apparaît faible. Une modification de la SvO₂ doit alors être interprétée comme résultant d'une modification de la VO₂ et/ou de l'ErO₂. Le profil hémodynamique fréquemment rencontré chez les patients en choc septique associe un débit cardiaque augmenté et des valeurs de SvO₂ normales à élevées. [77] L'observation conjointe d'une hyperlactatémie (révélant un métabolisme anaérobie) témoigne ainsi de l'incapacité des tissus à extraire l'O₂, malgré une délivrance systémique adéquate.

Cependant, comme nous l'avons évoqué, les états septiques sont certes associés à des perturbations macrocirculatoires mais aussi microcirculatoires, à l'origine notamment d'une hétérogénéité de la perfusion/délivrance inter et intratissulaire.

I-2-3- Problématique de l'évaluation de l'oxygénation régionale

a) La SvO₂, marqueur imparfait d'oxygénation

Après la correction de l'hypovolémie imputable au sepsis, les causes d'altération du métabolisme oxydatif deviennent plus complexes, impliquant notamment les altérations macro et surtout microcirculatoires du flux sanguin, responsables d'une hétérogénéité des flux inter et intratissulaire et d'un défaut d'extraction tissulaire de l'oxygène.

Ainsi, les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique présentent fréquemment un débit sanguin élevé associé à une vasodilatation périphérique généralisée. Les perturbations inter et intra organes de distribution du débit sanguin systémique perturbent directement l'interprétation de la SvO₂ (Fig.22). En effet, il est montré que la valeur de SvO₂ est plus influencée par les organes bénéficiant d'un haut débit sanguin et d'une faible extraction comme le rein, par rapport aux organes comme le myocarde qui ont un faible débit sanguin mais une forte extraction. La perturbation de la répartition des débits sanguins inter et intra organes induite par le sepsis complique donc l'interprétation de la SvO₂ chez les patients septiques. [77, 80]

Ainsi, une augmentation de SvO₂ peut être observée dans un contexte de sepsis malgré une augmentation de la demande en O₂ et une dysoxie majeure au niveau de la sphère splanchnique notamment. Ce fait s'explique en partie par la redistribution des débits régionaux et l'hétérogénéité marquée des régimes de perfusion capillaire. La SvO₂ peut donc rester inchangée alors même que la saturation dans la veine hépatique et le flux sanguin splanchnique varie de 20 à 30% après instauration d'une thérapeutique vasopressive. [77] Une dysoxie splanchnique par exemple peut ainsi échapper au clinicien en raison de l'absence de répercussion significative sur la SvO₂. Cette limite de la SvO₂ est à garder à l'esprit, car la défaillance splanchnique apparaît comme le moteur de l'installation d'un syndrome de défaillance multi-organique (MODS). [77]

Ainsi, dans les situations physiopathologiquement plus avancées de sepsis sévère ou de choc septique, la SvO₂ utilisée seule semble être un marqueur systémique insuffisamment fiable de

l'adéquation entre la DO₂ et la demande locale en O₂, qui ne reflète pas directement l'oxygénation tissulaire au niveau régional. [68, 77]

D'autre part, outre les perturbations au niveau de la délivrance d'oxygène, le sepsis peut induire des dysfonctionnements d'ordre bioénergétique cellulaire (altérations d'ErO₂ et de l'utilisation de l'oxygène par la chaîne mitochondriale). Cette hypoxie cytopathique peut elle aussi se manifester par des valeurs normales ou élevées de SvO₂ et une acidose lactique. [71]

b) Intérêt de la mesure conjointe de lactatémie

La prudence s'impose donc lors de l'interprétation de valeur absolue ou de variation de SvO₂, notamment en situation de sepsis qui s'accompagne d'une anomalie d'ErO₂. Ainsi, au-delà du point de SvO₂ critique (qui correspond au seuil de dysoxie), une diminution de DO₂ n'est plus traduite par une diminution fidèle de la SvO₂. De même, une SvO₂ normale ou subnormale n'est pas nécessairement incompatible avec une oxygénation anormale des tissus. L'interprétation de la SvO₂, notamment dans la phase hyperdynamique du sepsis, ne repose donc pas que sur une modification de la DO₂ mais également sur une variation de l'extraction. Cette limite d'interprétation de la SvO₂ lors de sepsis sévère ou de choc septique a longuement alimenté le débat sur la pertinence clinique de ce monitoring. [77, 80]

Il est actuellement établi que la SvO₂ présente une évidente pertinence clinique lorsqu'elle est associée non seulement à des mesures de débit cardiaque mais aussi de lactatémie.

Une valeur normale ou élevée de SvO₂ ou de ScvO₂ associée à une augmentation de la lactatémie (témoin d'une acidose métabolique à trou anionique élevé par mise en place d'une anaérobiose – chapitre I-2-5 partie A) indique que malgré une délivrance d'O₂ systémique globale adaptée (ou rétablie), les tissus sont dans l'impossibilité d'extraire l'oxygène, en raison de perturbations microcirculatoires (chapitre I-1-2 partie B) ainsi que d'une probable défaillance mitochondriale (chapitre I-1-3 partie B). Ce syndrome est connu sous le nom d'hypoxie tissulaire cytopathique ou cytopathie dysoxique (voir chapitre I-1-3 b) partie B) et se manifeste par un état d'oxygène-indépendance, associé à une augmentation de la morbi-mortalité. [93] En effet, l'hypoxie tissulaire globale associée à un défaut d'utilisation de l'O₂ a des répercussions pathogéniques locales auto aggravantes, notamment en terme d'activation endothéliale, de rupture de l'équilibre de la coagulation, de perméabilité et de tonus vasculaire. L'activation de médiateurs endothéliaux engendre ainsi une perte d'intégrité vasculaire, une libération accrue de cytokines, diminue la fibrinolyse et favorise les

dysfonctions mitochondriales, qui concourent à leur tour aux perturbations micro-circulatoires et leurs conséquences morbides. [92]

c) Perspectives : à la recherche de paramètres d'oxygénation locale...

Actuellement, l'une des principales problématiques reste la détection d'hypoperfusion ou de défaut d'oxygénation tissulaires locaux, alors même que les paramètres hémodynamiques et d'oxygénation globaux ou macrocirculatoires sont normalisés. En effet, l'optimisation hémodynamique globale reste certes un pré-requis pour le maintien d'une perfusion tissulaire adéquate, mais une réanimation précoce et efficace selon ces seuls critères n'assure pour autant pas l'absence de survenue de défaillances organiques. En effet, les lacunes du monitoring de la SvO₂ en terme de détection de variations régionales d'oxygénation ont été mises en évidence par des modèles animaux. Legrand et al. [54] ont par exemple mis en évidence chez des rats endotoxémiques que les altérations macrohémodynamiques systémiques et rénales semblaient peu dépendantes des perturbations de la perfusion capillaire et de l'oxygénation du cortex rénal observées. Lagoa et al. [52] rapportent quant à eux que chez des chiens endotoxémiques une perfusion de grands volumes de Ringer lactate permet la normalisation des paramètres hémodynamiques globaux mais ne parvient pas à corriger le gap de PCO₂ observé au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui traduit la persistance de perturbations significatives des réseaux mésentériques. Or, comme Lagoa et al. [52], la plupart des études expérimentales montrent qu'en dépit de l'augmentation des paramètres reflétant l'hémodynamique et la délivrance d'oxygène systémiques et mésentériques (dont la SvO₂), la fluidothérapie ne permet pas de corriger la dette en oxygène et de restaurer la perfusion mésentérique, laissant suspecter une atteinte sévère de la microcirculation régionale.

Le manque de fiabilité de la SvO₂/ScvO₂ pour détecter des désaturations veineuses régionales et notamment cérébrales est un autre argument en faveur de cette problématique. En effet, le problème de la « dilution » d'une valeur de SvO₂ ou de ScvO₂ locale au sein d'un sang veineux globalement normalement saturé rend d'autant plus pertinente l'évaluation des valeurs de SvO₂ régionales. Peu d'organes sont aujourd'hui accessibles à ce monitoring régional, principalement mis en place au niveau des veines jugulaires internes, qui reste un outil clinique particulièrement intéressant à développer. [68] De même, la pression partielle en oxygène au niveau de la mitochondrie, qui constitue le paramètre idéal pour s'assurer de

l'adéquation de la balance DO_2/VO_2 à l'échelle de la cellule, reste à ce jour encore inaccessible.

I-2-4- Evolution et suivi de la SvO₂ chez les patients septiques

a) Présentation « classique » du sepsis (SvO₂ <60%)

Chez des patients septiques présentant une SvO₂ initialement basse (<60%), l'évolution de la SvO₂ renseigne sur l'efficacité des thérapeutiques visant à améliorer l'oxygénation tissulaire, notamment en augmentant le débit cardiaque. Le suivi de la SvO₂ prend alors un intérêt particulier en permettant de rechercher le DC optimal assurant un flux sanguin systémique suffisant. Il a été en effet démontré qu'il peut être délétère chez certains patients en choc septique de chercher à maximiser systématiquement le DC. [77]

De même, il a été montré que des valeurs de SvO₂ restant inférieure à 70% malgré une thérapeutique à visée hémodynamique suggèrent le manque d'efficacité de cette dernière et doivent inciter le clinicien à mettre en œuvre d'autres thérapeutiques visant à réduire la demande en O₂ de l'organisme (sédation, analgésie, antipyrétiques...). [77]

En réanimation humaine, lors de prise en charge de patients en phase initiale de sepsis sévère ou de choc septique, une SvO₂ de 70% est actuellement considérée comme une valeur objectif. [77]

D'un point de vue thérapeutique, toutes les études ne s'accordent pas sur le bénéfice réel d'une élévation de la SvO₂ au-delà de 70% chez des patients critiques. Néanmoins, le monitoring de la SvO₂ peut représenter un système d'alarme sensible pour le suivi de l'état clinique des patients. Une chute brutale de SvO₂ peut ainsi s'interpréter comme une aggravation soudaine de l'état du patient avant même qu'elle ne se traduise par la survenue d'une hypotension ou d'une oligurie. [77]

b) Particularités associées à la situation d'oxygène-dépendance

Il est cependant à noter que la variation de SvO₂ en réponse à l'augmentation du DC dépend aussi de la possible dépendance de la VO₂ à la DO₂.

Ainsi, en condition d'oxygène-dépendance (fréquente lors de choc septique), une augmentation de la VO₂ accompagne l'augmentation du DC mais les mécanismes d'extraction d'O₂ tissulaire demeurent inefficaces ou dépassés. L'augmentation de SvO₂ en

réponse à l'optimisation du DC sera alors généralement discrète et de toute façon moins importante qu'en situation d'oxygène-indépendance, dans laquelle la consommation d'O₂ reste stable en cas d'augmentation du DC.

De ce constat découle le fait que, chez des patients en sepsis sévère ou en choc septique, une variation non significative de la SvO₂ suite à la mise en place d'une thérapeutique n'est pas nécessairement synonyme de la faillite de cette dernière. Il convient de maintenir le traitement voire d'augmenter les doses par titration jusqu'à atteindre le seuil de DO₂ « critique », correspondant à la réapparition de « l'oxygène-indépendance » de la VO₂.

Il est en outre important de souligner que la stabilité de la SvO₂ peut aussi traduire une augmentation conjointe de la VO₂ et de la DO₂, induite par l'effet thermogénique de certains médicaments comme les inotropes, largement utilisés lors de sepsis. Cet effet thermogénique est démontré pour les catécholamines ayant un effet bêta comme la dobutamine, à des doses supérieures à 5 µg/kg/min. Dans ce cas, l'interprétation reste néanmoins complexe et nécessite à le recours notamment à la mesure de lactatémie et/ou à la détermination du gradient artérioveineux en CO₂. [77]

c) Présentation moins courante d'hyper saturation veineuse lors de choc septique

Contrairement à ce que pourraient laisser penser les données physiopathologiques actuelles, il semble qu'une augmentation de la DO₂, dans un contexte de dysfonctionnement microcirculatoire et de défaut d'extraction tissulaire (SvO₂ > 70-75%), permette néanmoins d'améliorer la perfusion et l'oxygénation tissulaire des patients septiques. [106] Toutefois, un suivi conjoint de la lactatémie et/ou du différentiel artérioveineux de PCO₂ (P(v-a)CO₂) ou de son approximation sur sang veineux central (P(cv-a)CO₂) reste recommandé pour optimiser le DC, en se fixant comme objectif un différentiel P(cv-a)CO₂ < 6 mmHg. [106]

I-2-5- Place de la SvO₂ dans la stratégie d'Early Goal Directed Therapy (EGDT)

En 2001, Rivers et al. [92] démontraient qu'une réanimation très précoce et agressive, guidée par le monitoring continu de la ScvO₂, de la Pression Veineuse Centrale (PVC) et de la Pression Artérielle Moyenne (PAM), réduisait la mortalité à vingt-huit jours de patients souffrant de sepsis sévère ou de choc septique de 46,5 à 30,5 %. Cette approche, baptisée « réanimation précoce à objectif hémodynamique » ou *Early Goal Directed Therapy* (EGDT),

a pour finalité de maintenir la délivrance en oxygène aux tissus en optimisant la perfusion tissulaire et donc de restaurer la balance besoins/apports en oxygène lors de sepsis sévère ou de choc septique. Les critères utilisés pour confirmer le rétablissement d'une telle balance incluent la normalisation des valeurs de la SvO₂ mais aussi de la lactatémie artérielle, du déficit en base et du pH. Cependant, cette stratégie ne présente de réel bénéfice que si elle est mise en place dans les six premières heures suivant la déclaration de l'affection, en particulier chez les patients présentant une ScvO₂ <70%.

a) “*Golden hours*” et “*silver day*”

Le concept des « *golden hours* » et du « *silver day* » dans la réanimation précoce, traditionnellement appliqué en traumatologie, a donc trouvé avec l'étude de Rivers et al. [92] un écho pertinent pour la prise en charge des sepsis sévères et chocs septiques. En traumatologie, un diagnostic précoce et une thérapeutique rapide et efficace étaient en effet associés à une amélioration du pronostic. Ce constat a inspiré le concept de « *golden hours* ». Le « *silver day* », en traumatologie, fait quant à lui référence aux heures restantes du premier jour au cours desquelles une correction agressive du choc et des dysfonctions organiques a montré un intérêt pronostique. Ce protocole d'EDGT établi initialement en traumatologie a servi de base pour établir les recommandations actuelles de la « *Surviving Sepsis Campaign* » de 2008. Cette initiative internationale fait des recommandations pour la prise en charge des vingt-quatre premières heures d'un sepsis. [93]

Initialement très débattues, les premières recommandations n'avaient pas permis d'objectiver une amélioration pronostique du sepsis. Les délais trop importants dans la mise en place de la réanimation à objectif hémodynamique expliquaient en grande partie les résultats décevants des premières études et les échecs dans l'amélioration du pronostic des patients. [33] En effet, la transition du sepsis sévère au choc septique survient généralement dans les vingt-quatre premières heures d'hospitalisation. Elle s'accompagne non seulement d'une augmentation de la morbidité mais également de la mortalité, qui passe de 20% à 46%. En outre, la diminution de délivrance d'oxygène et l'insuffisance cardiovasculaire associée à cette transition ne pouvaient pas être détectées par les signes cliniques ou les critères de SIRS historiquement recommandés. [93] L'ensemble de ces constats a permis d'établir les recommandations actuelles en matière de prise en charge des états septiques.

b) *Algorithme de l'Early Goal Directed Therapy pour les sepsis*

La première partie de l'algorithme de l'EGDT (Fig.25) consiste à assurer la consommation en oxygène au niveau de la sphère respiratoire grâce à une oxygénothérapie, à l'aide, si besoin, d'une ventilation mécanique. L'étape suivante se focalise sur le remplissage vasculaire au moyen de solutés cristalloïdes et/ou colloïdes, jusqu'à atteindre une PVC de 8-12 mmHg. Vient ensuite l'administration d'agents vasopresseurs comme la noradrénaline, l'objectif étant une PAM comprise entre 65 et 90 mmHg. Le monitoring continu de la ScvO₂ doit avoir pour cible le maintien d'une valeur supérieure à 70%. Si la ScvO₂ demeure inférieure à ce seuil après optimisation de la précharge, de la postcharge et de la SaO₂, la capacité de transport d'oxygène du patient peut-être augmenté par une transfusion, jusqu'à atteindre un hématoците supérieur à 30%. Si la ScvO₂ est toujours inférieure à 70%, l'utilisation d'agents inotropes comme la dobutamine devient une option à envisager.

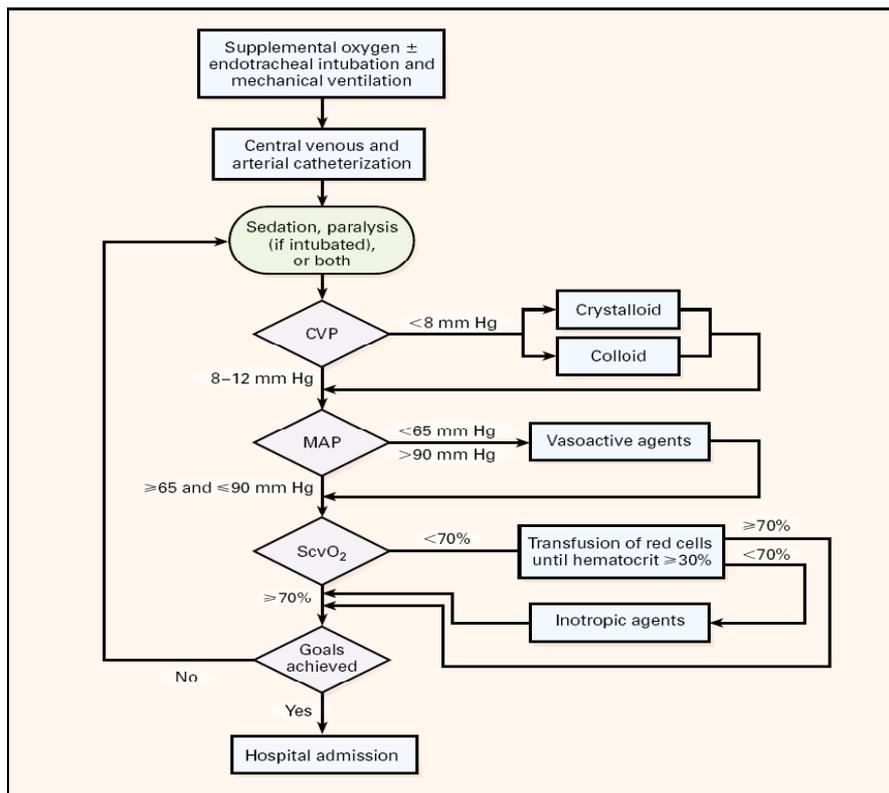


Fig.25 Algorithme de l'Early Goal Directed Therapy. Ce schéma présente l'algorithme de réanimation à objectif hémodynamique proposé par Rivers et al. pour la réanimation précoce de patients septiques. *D'après Rivers et al., Early Goal Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, N Engl J Med (2001) [92]*

Ce protocole est donc basé sur l'optimisation des composantes de la délivrance en oxygène, à savoir la saturation en oxygène, l'hémoglobininémie et le débit cardiaque. Le maintien de la

saturation en oxygène est assuré par l'oxygénothérapie tandis que l'adéquation du débit cardiaque est envisagée à la fois sur le plan de la précharge (objectif de PVC 8-12 mmHg), de la postcharge (objectif de PAM 65-90mmHg) mais aussi de la contractilité (utilisation d'agents inotropes). Dans ce protocole, c'est la ScvO₂ qui est utilisée pour évaluer l'efficacité de la délivrance d'oxygène. Une valeur de ScvO₂ inférieure à 70% indique une mauvaise délivrance d'oxygène car elle tend à s'approcher du point de DO₂ critique. [62]

Les bénéfices notamment pronostiques de l'EGDT s'avèrent multifactoriels. Dans l'étude de Rivers et al. [92], les décès par collapsus cardiovasculaires apparaissaient deux fois plus fréquents dans le groupe témoin (réanimation standard) que dans le groupe assigné à l'EGDT. Ces observations suggèrent que, par la SvO₂, l'identification précoce des patients souffrant de maladie insidieuse (hypoxie tissulaire généralisée accompagnée de paramètres vitaux stables) permet de mettre plus rapidement en place une thérapeutique à optimisation hémodynamique. En prévenant les risques de collapsus cardiovasculaires, il est en outre possible de diminuer le recours aux vasopresseurs, à la ventilation mécanique et à la cathétérisation artérielle pulmonaire et donc de réduire les risques et coûts associés à chacun. D'autre part, la SvO₂ permet d'identifier/suspecter la mise en place d'une défaillance microcirculatoire et d'une hypoxie tissulaire réfractaire, devant inciter le clinicien à moduler l'ensemble des thérapeutiques entreprises et notamment celles à visée hémodynamique.

La réanimation à objectif hémodynamique mise en place dans les tous premiers stades d'un sepsis sévère ou d'un choc septique présente donc des bénéfices en terme de survie à court- et long-terme qui découlent directement d'une identification précoce d'un déséquilibre de la balance besoins/apports en oxygène par la SvO₂. [92]

Cependant, il convient de garder à l'esprit que les GDT se fondent sur des objectifs prédéterminés de SvO₂, qui ne reflètent pas toujours une oxygénation tissulaire adéquate chez un patient considéré individuellement.

** Limites de l'approche du sepsis par l'EGDT*

Certains auteurs reprochent à cet algorithme de viser des valeurs cibles de débit cardiaque, ScvO₂ ou de DO₂ qui n'ont à ce jour fait aucune preuve de leur pertinence *per se* ni même de leur adaptation réelle à chaque patient. En effet, ces objectifs hémodynamiques ont été établis à partir de valeurs issues d'individus sains ou survivants. Ces valeurs objectifs ne

tiennent pas compte l'une de l'autre et ne sont pas modulées par les spécificités d'un patient telles que son historique médical, la nature de son affection ou le délai de mise en place du choc et des thérapeutiques. [103]

Au-delà de ce débat sur la pertinence des valeurs objectifs, la validité des constats de Rivers fait aussi discussion. En effet, des auteurs comme Van Beest et al. [111], dans une étude prospective multi-centrique hollandaise, soulignent que seulement 1% des patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude de Rivers présentaient en outre une ScvO₂ <50%. Ho et al. [42] dans une étude rétrospective et le groupe ARISE (*Australian Resuscitation of Sepsis Evaluation*) dans une étude multicentrique [3] témoignent d'une mortalité intra-hospitalière de 26-28% et non pas de 46,5% chez des patients ne bénéficiant pas d'EGDT mais présentant les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude de Rivers et al. [92]. Enfin, une étude rétrospective proposant un bilan de l'EGDT et de son adoption par les services d'urgence de différents pays neuf ans après l'étude de Rivers et al., révèle que tous les éléments de l'algorithme n'ont pas forcément été adoptés par de nombreuses structures. Ainsi, en raison de contraintes techniques, organisationnelles mais également pour des raisons conceptuelles, la PVC et la ScvO₂ ne semblent être suivies que par une minorité d'équipes médicales. [64]

Cependant, même si les détracteurs de l'EGDT sont encore nombreux, la reconnaissance rapide du sepsis, la mobilisation précoce des ressources et la collaboration multidisciplinaire restent indéniablement les principes clés d'une prise en charge efficace permettant de réduire la mortalité des patients septiques. [74] Le monitoring de la SvO₂ trouve actuellement son principal intérêt dans les thérapies à objectif hémodynamique (GDT), plébiscitées par de nombreux services d'urgences soins-intensifs pour la surveillance des patients septiques mais aussi pour le suivi péri opératoire de chirurgies lourdes notamment cardiaques.

II- Autres indications du monitoring de la SvO2

II-1- Suivi des patients en période péri opératoire

La pertinence et l'apport clinique de la SvO2 en situation péri opératoire fait actuellement l'objet d'un nombre croissant d'études. Globalement utile, il n'en reste pas moins que la pertinence du recours à la SvO2 dépend très largement des situations cliniques considérées.

II-1-1- Monitoring per opératoire

En per opératoire (i.e. per anesthésique), les valeurs de SvO2 sont généralement supérieures à la normale, aux alentours ou supérieures à 90%. Les hypothèses explicatives reposent sur l'augmentation de la FiO2 et le ralentissement du métabolisme induit par les agents anesthésiques. Cependant, ces valeurs peuvent aussi refléter l'incapacité des tissus à extraire l'oxygène. Il apparaît qu'à ce niveau de saturation veineuse, des variations de pression partielle en oxygène dans l'artère pulmonaire n'entraînent pas de répercussions significatives de la SvO2. Dans ce contexte de valeurs élevées, la SvO2 ne serait donc pas un indicateur sensible de la condition du patient anesthésié. [104]

A l'inverse, chez les patients présentant une instabilité cardiovasculaire majeure, les valeurs de SvO2 per anesthésiques sont généralement basses ou normales. Chez ce type de patient présentant des pressions partielles en oxygène dans le sang veineux mêlé proches de 40 torr et une SvO2 d'environ 75%, une variation même faible de la tension en oxygène sera facilement identifiée par sa répercussion sur la SvO2. Ainsi, la SvO2 et sa mesure continue s'avère pertinente pour la surveillance anesthésique de patients précaires en terme cardiovasculaire. Le monitoring de la SvO2 chez ces patients permet de détecter précocement toute modification cardiovasculaire et ainsi de sécuriser le suivi anesthésique lors de chirurgies mêmes délicates. [9]

De même, l'anesthésie générale perturbant l'adaptation du débit cardiaque aux variations d'hémoglobémie ou de volémie, la surveillance de la SvO2 se justifie pleinement, notamment comme indicateur précoce de saignement. En effet, contrairement aux moyens classiques de surveillance, la SvO2 intègre l'adéquation de l'augmentation du débit cardiaque

à une baisse de l'hémoglobinémié. Elle permet donc d'avoir une idée de la réserve d'adaptation nécessaire pour assurer une oxygénation tissulaire optimale. [9]

II-1-2- Surveillance des patients en post opératoire

La surveillance de la SvO₂ s'avère utile et pertinente durant la période de post opératoire immédiat de chirurgies majeures, notamment cardiaques car dans cette phase anesthésique la VO₂ peut augmenter de 50%.

Le stress métabolique observé lors du réveil résulte principalement des mécanismes de correction de l'hypothermie post-opératoire par des épisodes de frissons thermogéniques intenses. La douleur peut également contribuer à une augmentation des besoins en oxygène dans la phase de réveil. [79]

Dans ce contexte, l'augmentation des besoins en oxygène s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque et d'un élargissement de la différence artério-veineuse en oxygène si cette dernière n'est pas suffisante. De même, il est possible d'observer un accroissement de cette différence artério-veineuse en oxygène (i.e. une diminution de la SvO₂) lors de la transition vers une respiration spontanée lorsqu'elle conduit à une hypoxémie.

Ainsi, au cours des premières heures post anesthésiques, une réduction significative de ScvO₂ (corrélée à celle de la SvO₂) doit inciter le réanimateur à ajuster sa prise en charge car elle ne repose pas systématiquement sur des variations du débit cardiaque ou de la DO₂. [9] L'intérêt de la SvO₂ en post opératoire est souligné par diverses études qui montrent que des patients maintenus à une ScvO₂ >75% durant les huit premières heures postopératoires ne développent pas de complications sévères. [9]

La détection précoce et la correction rapide de l'insuffisance circulatoire, associées à l'adaptation VO₂/DO₂ sont ainsi la clé d'une bonne gestion de la période post opératoire. En effet, la survenue de MODS et l'augmentation de la morbi-mortalité sont étroitement liées aux problèmes d'adéquation du débit cardiaque et de la délivrance d'oxygène aux tissus afin de satisfaire les besoins tissulaires. [12]

a) Optimisation du débit cardiaque

La diminution du débit cardiaque est une observation fréquente en période post opératoire, cependant les moyens traditionnels de monitoring de la fonction circulatoire ne sont pas toujours suffisants pour détecter un débit cardiaque trop faible ou pour guider efficacement une thérapie. De fait, l'évaluation clinique de l'adéquation apports/besoins en oxygène comprend classiquement la surveillance continue de l'électrocardiogramme, de la pression artérielle, de la pression dans l'atrium gauche, de la pression veineuse centrale et de la saturation artérielle, éventuellement accompagnée d'examen cliniques et de tests de laboratoire ponctuels. Cependant, ce type de monitoring est peu pertinent pour détecter un problème de débit cardiaque trop faible. [109]

En effet, le débit cardiaque n'est qu'une composante de la fonction de délivrance d'oxygène et les besoins en oxygène peuvent subir d'importantes variations lors d'état critique en postopératoire immédiat de chirurgie complexes notamment cardiaques. [83] Ainsi, dans le contexte péri anesthésique comme dans le contexte septique évoqué plus haut, la surveillance conjointe du débit cardiaque et de la SvO₂ s'avère pertinente. Comme nous l'avons détaillé précédemment, la SvO₂ donne effectivement des informations sur le dernier sang en contact avec les tissus au niveau capillaire et renseigne donc sur l'adéquation globale des apports et des besoins en oxygène tissulaires.

b) Goal Directed Therapy (GDT) et monitoring post opératoire

La gestion du post opératoire immédiat, notamment de chirurgie cardiaque, peut aussi bénéficier d'une stratégie thérapeutique axée sur l'optimisation de la DO₂ avec un minimum d'augmentation des besoins myocardiques. La sédation et l'anesthésie sont associées à une réduction de 25-30% des besoins systémiques en oxygène et donc à une modération des besoins/du travail myocardique. Un débit cardiaque modéré n'est en outre pas nécessairement synonyme de mauvaise oxygénation tissulaire, car physiologiquement le niveau du métabolisme conditionne le débit cardiaque. Ainsi, cliniquement, le maintien d'une SvO₂ acceptable avec un débit cardiaque minimal permet de réaliser une « épargne » cardiaque et donc une réduction de la morbi-mortalité. [104]

Une GDT basée sur l'utilisation de marqueurs invasifs de l'adéquation apport/consommation d'oxygène au niveau de l'organisme, à savoir la SvO₂ et la ScvO₂, a fait ses preuves dans la

gestion des patients ayant subi des chirurgies majeures. En effet, diverses études montrent que la SvO₂/ScvO₂ permet dans ce contexte d'initier des thérapies à visée hémodynamique qui n'auraient pas été envisagées sur la seule base de l'évaluation clinique et d'indicateurs biochimiques classiques. [74, 92, 109] Ceci a notamment été démontré pour le recours à des traitements inotropes sur des patients normotendus présentant des valeurs basses de SvO₂ et pour l'utilisation de vasoconstricteurs chez des patients présentant des valeurs élevées de SvO₂. Ces thérapies entreprises précocement ont en effet montré leur pertinence par la réduction de l'incidence des MODS postopératoires. [109, 113]

Il a en outre été montré qu'une GDT péri opératoire permet d'améliorer le pronostic global au travers notamment de ses impacts bénéfiques sur la sphère intestinale : meilleure récupération fonctionnelle, réduction des nausées et vomissements et plus généralement diminution significative de la morbidité et du temps d'hospitalisation. [16]

II-2- SvO₂ et ventilation mécanique

Le monitoring de la SvO₂ peut aussi fournir une aide aux cliniciens désireux d'ajuster au mieux une ventilation mécanique. Il permet également de réaliser un sevrage progressif en contrôlant plus précisément les répercussions morbides de ce dernier sur la sphère cardiovasculaire et métabolique.

II-2-1- SvO₂ et réglage de la pression expiratoire positive (PEP)

La pertinence du suivi de la SvO₂ a été établie dans le cadre de la ventilation mécanique de patients instables qui requièrent une majoration de la quantité sanguine d'oxygène pour optimiser la délivrance totale d'oxygène (débit cardiaque x contenu artériel en oxygène CaO₂). [9] L'augmentation de la pression expiratoire positive (PEP) permet d'augmenter le CaO₂, mais des niveaux élevés de PEP peuvent entraîner une diminution du débit cardiaque notamment par diminution du retour veineux.

En mesurant la SvO₂ avant et après chaque réglage de PEP, il apparaît possible de déterminer le niveau optimal de PEP et donc d'ajuster au plus près la ventilation mécanique à chaque

patient. Ainsi, la PEP optimale est définie comme celle permettant une majoration de la SaO₂ sans faire diminuer la SvO₂, qui reflète l'adéquation de l'oxygénation périphérique. [61]

II-2-2- SvO₂ et sevrage d'une ventilation mécanique

Le sevrage d'un patient d'un ventilateur mécanique conduit à une augmentation de la précharge et de la postcharge ventriculaire gauche et induit souvent une diminution de la PaO₂. Il apparaît en outre que le retour à une respiration spontanée majore la VO₂ et diminue la DO₂, car il s'accompagne d'une décharge de catécholamines induite par le stress et l'hypercapnie. Ces conséquences peuvent être à l'origine d'un échec du sevrage notamment chez des patients dont la fonction cardiaque est altérée.

Le sevrage de patients souffrant d'insuffisance cardiaque s'avère donc particulièrement délicat car chez ces derniers l'augmentation des besoins en oxygène est essentiellement satisfaite par une augmentation de l'ErO₂. [9]

L'utilisation combinée du monitoring continu de la SvO₂ et de la mesure de la saturation artérielle en oxygène par oxymétrie pulsée (SpO₂) ou « *dual oximetry* » est fréquente lors de sevrage de ventilation mécanique en période post-opératoire de chirurgies cardiaques. [73] Elle permet de déterminer deux variables pertinentes dans ce contexte : l'index d'extraction d'oxygène (ErO₂) qui fournit des informations sur la balance besoins/apports en oxygène et l'index de ventilation/perfusion (VQI) qui permet une estimation des shunts intra pulmonaires. L'évaluation de ces paramètres permet ainsi de refléter au mieux la condition de chaque patient au cours du sevrage. Ainsi la SvO₂, la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne renseignent sur l'adéquation de la perfusion, la SpO₂ donne une idée de l'oxygénation tandis que la SpO₂ combinée à la fréquence respiratoire renseigne sur la ventilation et les échanges gazeux pulmonaires. [73]

Une étude a d'ailleurs montré que chez des patients sevrés avec succès, la DO₂ et le débit cardiaque augmentent. En revanche, l'échec lors du sevrage est corrélé à une diminution de la SvO₂ associée à une augmentation de l'ErO₂ et à une désaturation artérielle rapide. [9] Il est ainsi recommandé d'optimiser le débit cardiaque avant de débiter le sevrage et de maintenir la SvO₂ au-dessus de 60-70%. [9]

II-3- Intérêts de la SvO2/ScvO2 lors de la réanimation d'un arrêt cardio-respiratoire

Les directives en terme de gestion des patients en arrêt cardiaque incluent le suivi de paramètres physiques (perception d'un pouls) et électrocardiographiques. Néanmoins, des études récentes témoignent de l'intérêt clinique d'une utilisation de la SvO2/ScvO2 dans la prise en charge de patients en arrêt cardio-respiratoire et/ou présentant des altérations électrocardiographiques sévères. En raison de la particularité de la ScvO2 par rapport à la SvO2 (voir chapitre IV-2 partie A), dans le contexte de la réanimation cardiopulmonaire c'est la ScvO2 qui apparaît comme le marqueur le plus pertinent.

II-3-1- ScvO2 et arrêt cardio-respiratoire

Le suivi continu de la ScvO2 a montré qu'il pouvait être une aide diagnostique et thérapeutique précieuse pendant la réanimation cardio-respiratoire et le suivi à court terme des patients réanimés. [91, 119]

En effet, durant l'arrêt cardio-respiratoire, la ScvO2 chute de façon dramatique, atteignant des valeurs de l'ordre de 5 - 20%. Un massage cardiaque efficace permet généralement de remonter la ScvO2 aux alentours de 40%, sachant que dans ce cas la valeur de ScvO2 obtenue possède un intérêt pronostique. [91] Le rétablissement durable d'une circulation spontanée est observé chez les patients présentant une ScvO2 >72% en réponse aux manœuvres de réanimation. A contrario, même si une mesure de pression artérielle est parfois possible par intermittence, une valeur de ScvO2 ne dépassant pas les 40% est associée à 100% de mortalité. [91, 119]

La période post réanimatoire est généralement critique car les patients présentent souvent une hémodynamique particulièrement instable. L'incidence de nouveaux arrêts s'avère particulièrement élevée si la ScvO2 rechute sous le seuil des 40-50%. [91, 119] De même, une ScvO2 >80% de façon durable est de mauvais pronostic, de telles valeurs extrêmes traduisant l'existence d'une défaillance dans l'utilisation tissulaire de l'oxygène. [91]

II-3-2 Intérêts de la ScvO2 lors d'anomalies électrocardiographiques sévères

Le monitoring de la ScvO2 est également utile lors d'anomalies électrocardiographies sévères comme la Dissociation Electro-Mécanique (DEM) ou le rythme idioventriculaire sans pouls associé (pseudo-DEM). En effet, dans ce contexte, la ScvO2 permet de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un phénomène mécanique et d'une activité cardiaque durable. Ainsi, un retour à une circulation spontanée est attendu lorsque la ScvO2 atteint des valeurs supérieures à 60%. La probabilité d'un retour à une circulation spontanée augmente avec la valeur de la ScvO2 lorsque celle-ci est comprise entre 40 et 72%. [91] Habituellement, la reprise d'une activité cardiaque efficace s'observe conjointement à une valeur de ScvO2 de 72%. [91]

Le monitoring de la ScvO2 apparaît donc comme un outil clinique précieux lors de réanimation cardio-pulmonaire car il permet d'évaluer objectivement l'efficacité ou l'inefficacité des mesures entreprises pour rétablir une DO2 adéquate. [91]

Partie C- Perspectives et possibles applications de la SvO₂ en médecine vétérinaire à partir de l'exemple du sepsis

I- Etat des connaissances autour de la S(c)vO₂ en médecine vétérinaire : apport des modèles expérimentaux

I-1- L'évaluation de l'oxygénation tissulaire encore sous-utilisée

L'utilisation de la SvO₂ en tant que paramètre hémodynamique microvasculaire pour le monitoring des animaux en état critique est encore balbutiante en médecine vétérinaire. Ce constat est renforcé par le fait que le recours au monitoring des paramètres hémodynamiques macrocirculatoires, comme la pression artérielle, la pression veineuse centrale (PVC) ou la diurèse, beaucoup plus répandus car mieux documentés dans la littérature vétérinaire, n'est pas systématique en dehors des structures spécialisées.

Pour autant, comme nous l'avons détaillé plus haut, il est aujourd'hui prouvé que les défaillances de la microcirculation chez les patients critiques humains ou animaux, en particulier lors de sepsis, conditionnent la survenue de syndrome de défaillance multi-organique (MODS). De même, les études et essais cliniques issus de la médecine humaine démontrent clairement l'intérêt d'un monitoring incluant à la fois les paramètres macro et micorcirculatoires, qui permet une évaluation globale et intégrée du patient et donc un guidage thérapeutique ciblé et adapté. [58, 92]

Les paramètres microcirculatoires, qualifiés de « paramètres d'aval » car mesurés une fois que le sang a traversé les tissus (par opposition aux paramètres macrocirculatoires « d'amont », mesurés avant les lits capillaires) regroupent la mesure des lactates et leur clairance, la ScvO₂ et l'excès de base (*base excess* ou BE) ainsi que des techniques plus expérimentales comme la tonométrie spécifique des tissus, la spectrophotométrie intra-vitale, l'oxymétrie ou la capnographie tissulaires. En médecine vétérinaire, seule la mesure de

lactatémie et son évolution au cours de différentes affections notamment septiques a fait l'objet d'études spécifiquement vétérinaires en particulier chez le chien. [47, 78] L'ensemble de ces travaux cliniques confirme l'intérêt diagnostique et pronostique de ce paramètre évaluant l'intensité de l'anaérobiose tissulaire chez des animaux en état critique. [47] Du fait de ses intérêts cliniques que l'on peut qualifier de majeurs, le recours à la lactatémie est progressivement de plus en plus fréquent en pratique vétérinaire courante. [47, 78]

Néanmoins, l'évaluation de l'oxygénation tissulaire, outre la mesure des lactates, peut aussi être établie par d'autres variables parfois plus précoces et informatives telles que la SvO₂, la PvO₂ (pression partielle veineuse en O₂), l'ErO₂, la tonométrie gastrique ou encore le déficit en bases. La double oxymétrie, qui inclut le suivi parallèle de la SaO₂ et de la SvO₂ permet de calculer l'ErO₂. Très prometteuse en terme diagnostique, la double oxymétrie requiert l'utilisation et la pose d'un cathéter artériel pulmonaire permettant la mesure conjointe du débit cardiaque et autorisant le calcul de la DO₂. Cependant, le monitoring continu de la SvO₂ se révèle peu accessible en pratique vétérinaire, en raison du coût prohibitif du matériel nécessaire et du caractère invasif des cathéters artériels pulmonaires.

Le suivi de la PvO₂, qui ne nécessite pas de cathéter artériel, peut constituer une alternative au suivi de la saturation de l'hémoglobine dans le sang veineux, en renseignant sur la pression partielle en oxygène dissout dans le sang veineux. [47] A priori intéressant, ce paramètre reste cependant aussi sous utilisé en raison notamment de la pauvreté des données de validation en contexte clinique vétérinaire.

I-2- Relation ScvO₂ et évolution clinique en médecine vétérinaire

I-2-1- La ScvO₂ : un paramètre utilisé en médecine humaine ayant un avenir en médecine vétérinaire

La ScvO₂, reflet de la balance DO₂/VO₂, peut être obtenue en pratique par des mesures de gaz du sang veineux, de co-oxymétrie ou de spectrophotométrie. L'oxymétrie pulsée est quant à elle inutilisable car, nécessitant un flux pulsatile, elle ne permet pas d'accéder à la saturation veineuse.

La ScvO₂ est généralement obtenue à partir d'une voie centrale, dont l'extrémité est idéalement positionnée au niveau de la veine cave crâniale, même si la veine cave caudale peut également être utilisée. Son utilisation est aujourd'hui largement répandue en médecine humaine car plus aisément accessible que la SvO₂, qui requiert la mise en place lors de l'admission en urgence de patients critiques d'un cathéter artériel pulmonaire. Or comme nous l'avons détaillé (chapitre IV-2 partie A), la ScvO₂ et la SvO₂ évoluent en parallèle malgré de petites différences en terme de valeurs absolues. Les dernières directives de la *Surviving Sepsis Campaign* s'accordent en outre sur leur équivalence pour le monitoring clinique. [58]

La ScvO₂ a ainsi montré sa pertinence en médecine humaine dans le monitoring de la perfusion tissulaire et de l'utilisation de l'oxygène et s'est révélée notamment efficace pour prédire la mortalité tissulaire, en particulier chez les patients ne pouvant bénéficier de la mise en place d'un cathéter artériel pulmonaire (et donc du monitoring de la SvO₂). [17, 82]

Au-delà de sa pertinence clinique maintenant bien établie en médecine humaine, il convient de souligner que la mesure de ScvO₂ ne requiert techniquement que la mise en place d'un cathéter veineux central. Les recommandations actuelles de la réanimation vétérinaire visent à élargir les indications et à promouvoir la pose plus systématique d'un tel accès veineux chez le chien et le chat en état critique. Ainsi, la limite d'accessibilité mise en évidence pour la SvO₂, tant en médecine humaine que vétérinaire, n'est pas opposable à la ScvO₂. La mesure de ScvO₂ semble donc à terme pouvoir fournir en médecine vétérinaire des informations sur la balance DO₂/VO₂ tissulaire et systémique d'animaux en état critique.

I-2-2- Données sur la ScvO₂ publiées en médecine vétérinaire

L'une des seules études consacrées à l'intérêt pronostique de la ScvO₂ et publiée en médecine vétérinaire est celle de Hayes et al. [41]. Ces auteurs ont cherché à établir le lien existant entre la ScvO₂ et la survie de chiens admis en unités de soins-intensifs. Ils ont en outre tenté de déterminer une éventuelle valeur critique permettant de prédire une évolution fatale et de vérifier l'adéquation de leurs résultats avec ceux actuellement connus en physiopathologie humaine.

Cette étude initiale a également comparé l'intérêt pronostique de la ScvO₂ par rapport aux paramètres cliniques et paracliniques classiques (FC, FR, lactates, hématoците, SpO₂ et pH) et a recherché les associations existant entre la ScvO₂, la température corporelle, l'hématoците, la PAM et la SpO₂. [41]

a) ScvO2 et devenir des chiens en état critique

Hayes et al. [41] ont montré un lien significatif entre l'observation d'une ScvO₂ < 68% au cours des vingt-quatre premières heures post-admission et une majoration de la mortalité (de 30,9% dans cette étude). Ainsi, en deçà de la valeur critique de 68%, une réduction de 10% de la ScvO₂ majore l'odds-ratio (OR) de non-survie de 2,66 (p=0,0002, avec un intervalle de confiance à 95% pour un OR compris entre 1,45 et 4,85).

Il est à remarquer que cette valeur critique de 68% établie chez le chien est en adéquation avec celles rapportées dans les études de médecine humaine [92], qui établissent des valeurs objectifs pour le guidage thérapeutique de l'ordre de 65 à 70%. La pertinence de cette étude est par ailleurs légitimée par le constat physiopathologique que les plus faibles valeurs d'hématocrite, de SpO₂ et de PAM étaient observées chez les animaux ayant une valeur faible de ScvO₂.

L'intérêt clinique de la ScvO₂ en médecine vétérinaire est en outre souligné par le fait que, de tous les paramètres cliniques évalués, la ScvO₂ apparaît, dans cette étude, comme celui ayant la meilleure prédictibilité d'une issue finale. La capacité pronostique de non-survie de la ScvO₂ apparaît équivalente à celle de la lactatémie.

Néanmoins contrairement aux données de la médecine humaine [92, 93], cette étude réalisée sur un relativement faible effectif de chiens critiques n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation des chances de survie avec un accroissement de la ScvO₂ au-dessus de 68%.

b) Choix expérimentaux et limites de l'étude de Hayes et al.[41]

Bien que très intéressante et pertinente pour envisager les perspectives cliniques de la ScvO₂ en médecine vétérinaire, l'étude de Hayes souffre néanmoins d'un certain nombre de limites qu'il convient de mettre en exergue afin de préciser les possibles utilisations vétérinaires de ce paramètre.

La première limite repose sur la période d'étude qui se borne aux vingt-quatre premières heures post admission. En effet, cette période introduit un biais de sélection majeur car ce délai favorise des animaux qui développent très précocement un MODS et ne permet donc pas

d'obtenir une information plus large sur la mortalité intra hospitalière et/ou à moyen terme. De plus, cette courte période d'observation limite l'obtention d'information consacrée au lien entre la ScvO₂ et la stabilisation/détérioration clinique des animaux au cours de la réanimation initiale, car dans ce contexte la survenue d'un MODS et/ou d'un décès peut survenir au-delà des vingt-quatre premières heures. Ce biais de sélection est accentué par le fait que dans cette étude, l'euthanasie est la principale cause de mortalité chez ces chiens en état critique. Cette décision expérimentale peut donc introduire un biais dans la détermination de la valeur de ScvO₂ critique. Néanmoins, il importe de souligner que les auteurs n'ont pas utilisé la ScvO₂ pour décider l'euthanasie et qu'en médecine vétérinaire l'euthanasie est une cause de non-survie à part entière.

La deuxième limite réside dans la période d'échantillonnage et les techniques de mesures utilisées. En effet, dans son étude, Hayes [41] mesure la ScvO₂ par co-oxymétrie à l'aide d'un panel de laboratoire standardisé incluant les mesures de concentrations en électrolytes, lactates et gaz du sang. Or le matériel utilisé fait appel aux coefficients d'absorption de l'hémoglobine humaine qui, à ce jour, n'ont pas été validés chez le chien. En outre, les mesures de la ScvO₂ de chaque animal ont été effectuées toutes les six à douze heures par prélèvements itératifs. Ainsi, les auteurs mettent en garde quant au potentiel biais introduit par ces mesures espacées, qui pourraient ne pas permettre de détecter une valeur faible de ScvO₂ entre deux prélèvements ou qui limitent la visualisation de l'impact des thérapeutiques entreprises, par ailleurs différentes d'un individu à l'autre, sur le lien entre la ScvO₂ et l'issue clinique.

Enfin, la troisième limite de cette étude initiale est constituée par le choix méthodologique des auteurs à considérer la valeur d'un paramètre clinique ou paraclinique la plus éloignée des valeurs usuelles et observée dans les vingt-quatre premières heures comme illustratif de l'état d'un animal. En effet, notamment en raison de l'échantillonnage des mesures, cette approche ne garantit nullement que l'image obtenue soit suffisamment sensible ou fidèle au devenir de l'animal et/ou à la réponse thérapeutique de la réanimation entreprise. Néanmoins, cette approche a été préalablement validée par les résultats de divers travaux menés en médecine humaine dont ceux de Pearse et al [79] et de Noguiera et al. [72], qui ont établi l'existence d'un lien entre la valeur minimale de ScvO₂ et le devenir des patients. De plus, cette approche expérimentale se superpose aux possibilités de récolte de données en pratique vétérinaire courante. Ainsi, même si le manque de sensibilité de cette approche est indiscutable, les

résultats qui en découlent trouvent malgré tout un écho pratique en médecine vétérinaire actuelle.

Pour toutes ces raisons et même s'il est probable que les limites méthodologiques mentionnées ne suffisent pas à infirmer l'association ScvO₂/issue clinique, les auteurs recommandent de ne pas transférer la valeur seuil de 68% à des méthodes de mesures différentes, notamment continues, de la ScvO₂ et de ne pas se baser uniquement sur l'observation de valeurs basses de ScvO₂ pour argumenter une décision d'euthanasie. [41] D'autres études à suivre sont ainsi attendues pour confirmer ces résultats et par exemple comparer les valeurs de SvO₂ et de ScvO₂ obtenues à partir d'un prélèvement jugulaire afin de rendre ainsi plus largement indiqué le monitoring de ce paramètre en médecine vétérinaire courante.

I-3- ScvO₂: significations cliniques et applications thérapeutiques en médecine vétérinaire

I-3-1- Techniques de mesure disponibles

La mesure de la ScvO₂ en médecine vétérinaire peut facilement s'effectuer à l'aide d'un cathéter veineux central, beaucoup plus accessible et moins invasif qu'un cathéter artériel pulmonaire.

Les indications cliniques fréquentes de la pose d'un cathéter veineux central (CVC) en médecine vétérinaire incluent la nécessité de prélèvements sanguins répétés associés ou non au monitoring de la PVC, les patients recevant des solutés hyperosmolaires ou des catécholamines vasopressives et enfin les animaux chez qui la pose sécurisée d'une voie périphérique se révèle difficile voire impossible.

Les contre-indications absolues ou relatives de la pose d'un CVC regroupent celles de l'anesthésie générale ou de la sédation, les coagulopathies sévères et la présence de lésions dans la gouttière jugulaire (processus néoplasique ou plaies).

Comme nous l'avons évoqué plus haut, (chapitre IV-2-4 partie A) afin de s'assurer de la reproductibilité et de la pertinence clinique de valeurs successives de ScvO₂, il importe que le

positionnement du cathéter soit vérifié par radiographie et que sa position soit sécurisée. La position idéale pour la mesure de ScvO₂ est attestée par l'extrémité du cathéter dans la portion intra-thoracique de la veine cave crâniale.

Dans l'étude de Hayes et al. [41], la ScvO₂ est mesurée par co-oxymétrie à l'aide d'un panel de laboratoire standardisé incluant les mesures de concentrations en électrolytes, lactates et gaz du sang, les prélèvements étant réalisés de façon itérative sur les chiens. Cette technique de prélèvements répétés est facile à mettre en œuvre et ne nécessite pas de matériel spécifique contrairement au monitoring continu. Néanmoins, cette technique discontinue doit nécessairement être confrontée et validée par rapport aux recommandations actuelles de la médecine humaine. [71, 77, 92, 93] En effet, ces dernières préconisent l'initiation d'une action thérapeutique lorsqu'une chute de la valeur de la SvO₂ ou de la ScvO₂ d'au moins 5% par rapport à sa valeur initiale et persistant au minimum trois à cinq minutes est observée.

La technique de co-oxymétrie n'est cependant pas la seule disponible pour mesurer la ScvO₂ en médecine vétérinaire. Ainsi, le calcul de la ScvO₂ par extrapolation du contenu en oxygène dissout à partir de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine apparaît comme une alternative possible car disponible en pratique vétérinaire courante. Cependant, il convient de s'assurer que cette valeur calculée n'est pas biaisée par une oxygénothérapie, fréquemment utilisée lors de la prise en charge d'animaux critiques. [41]

I-3-2- Désaturation VS hypersaturation veineuse centrale

Une valeur basse de ScvO₂ peut avoir des significations pathogéniques vastes, la consommation d'O₂ étant étroitement liée à l'activité et au métabolisme d'un tissu donné ou de l'ensemble de l'organisme. Elle peut ainsi traduire un manque de transporteur d'O₂ (anémie), un problème de distribution (hypovolémie absolue ou relative, dysfonction cardiaque, syncope, fièvre) ou encore un défaut d'hématose (affection pulmonaire). Diverses études en médecine humaine ont ainsi montré le lien existant entre une ScvO₂ <65% et la sévérité de l'état clinique lors de trauma [96], de sepsis [87], d'infarctus du myocarde [43], d'insuffisance cardiaque [2], de lésions cérébrales [25] et de post-opératoire chirurgical notamment. [72, 79]

Cependant, une valeur élevée de ScvO₂ n'est pas dénuée de signification clinique. Elle peut s'observer dans des contextes d'inactivité tissulaire relative, d'hypothermie mais peut également être la traduction d'une dysfonction mitochondriale, l'oxygène n'étant alors plus extrait ni utilisé par les cellules.

Ainsi, Pope et al. [82], dans une étude multicentrique sur une cohorte de patients septiques, ont mis en évidence l'association entre une ScvO₂ >90% et une augmentation par deux du risque de mortalité. Pour expliquer cette observation, ces auteurs ont émis l'hypothèse de l'existence conjointe de shunts capillaires expliquant des détournements de l'approvisionnement en O₂ et une dysfonction mitochondriale (défaillances de la respiration cellulaire et de la consommation d'O₂).

Les défaillances mitochondriales sont généralement observées chez des patients dont l'affection évolue depuis un certain temps et a progressé en choc septique ; ce fait peut expliquer que Hayes [41] n'ait pas pu mettre en évidence de relation entre des valeurs élevées de ScvO₂ et une augmentation de mortalité, car dans cette cohorte la proportion de chiens en choc septique reste faible et la période d'observation courte.

I-3-3- ScvO₂ et décisions thérapeutiques

En situation de normoxie, la ScvO₂ physiologique varie entre 65 et 75%. En réponse à une dysoxie tissulaire, l'extraction d'oxygène par les cellules augmente, permettant un maintien de l'oxygénation tissulaire même lors de diminution du débit sanguin et expliquant la chute observée des valeurs de ScvO₂. Cette dernière, même si elle résulte d'un processus d'adaptation visant à maintenir l'oxygénation cellulaire, doit alerter le clinicien sur l'existence d'une dysoxie tissulaire et d'une dette en oxygène, qu'il convient de traiter avant que les mécanismes adaptatifs ne s'épuisent.

L'observation d'une valeur basse de ScvO₂ persistant malgré la normalisation des paramètres hémodynamiques macrovasculaires (FC, PAM, PVC) suggère ainsi l'existence d'une dette tissulaire en O₂, qui peut être objectivée notamment par la lactatémie. La recherche des causes possibles doit alors faire appel à la mesure des gaz sanguins artériels, avec une supplémentation en O₂ si la PaO₂ est inférieure à 60 mmHg et à une évaluation de l'hématocrite avec, si besoin (Ht<30% dans un contexte de ScvO₂ basse) l'initiation d'une transfusion. Il est à noter toutefois que le recours à la transfusion reste controversé en raison des complications inhérentes (immunomodulation, développement de lésions pulmonaires de

type ALI...) et devra systématiquement faire l'objet chez le chien d'un typage, d'un cross-match et du recours à un donneur compatible. Le recours à la transfusion doit ainsi se décider après évaluation de la balance bénéfico-risque, sachant que la persistance de valeurs basses de ScvO₂ chez un patient associée à une chute brutale de la PVC est une indication pour augmenter la capacité de transport d'O₂ du sang par une transfusion.

Une non-réponse de la ScvO₂ malgré l'augmentation de l'hématocrite est un argument en faveur de l'instauration d'une thérapeutique à visée inotrope, avec une perfusion de dobutamine comprise entre 2 et 20 mg/kg/min. Cette dernière, en augmentant le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque, a pour objectif de rétablir la perfusion tissulaire.

La réactivité de la ScvO₂ pour témoigner d'une inadéquation de la balance DO₂/VO₂ et donc d'une offense tissulaire en cours peut expliquer les associations observées entre une valeur basse de ScvO₂, les défaillances organiques et les évolutions cliniques sombres des patients.

Les observations de Hayes et al. [41] basées sur un groupe hétérogène de chiens en état critique sont en adéquation avec les fluctuations de la ScvO₂ rapportées en médecine humaine, suggérant l'utilisation de la ScvO₂ chez le chien en tant que marqueur de l'adéquation relative entre les apports en oxygène systémique et la consommation au niveau des tissus.

Dans cette étude cependant, il apparaît difficile de faire la part entre les effets cliniques de l'acidémie et ceux d'une ScvO₂ diminuée en raison de l'interdépendance de la saturation de l'hémoglobine et du pH sanguin (shift de la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite lors d'acidémie, Fig.4). Cependant, contrairement au pH, la ScvO₂ apparaît dans ce modèle multivarié comme un facteur pronostique indépendant, ce qui suggère sa corrélation plus forte avec l'issue clinique. Néanmoins, d'autres études s'avèrent nécessaires pour confirmer l'influence du pH sur la relation ScvO₂/issue clinique.

Enfin, une attention particulière doit toutefois être portée aux valeurs hautes de ScvO₂, moins fréquentes mais également associées à des perturbations de l'oxygénation tissulaire. En effet, une ScvO₂ supérieure à 80% peut-être la traduction d'une altération de l'extraction et de l'utilisation de l'O₂, mise en évidence lors de la progression du sepsis en raison des dysfonctions microcirculatoires et mitochondriales. [17] Cependant, en l'état de la littérature vétérinaire, l'interprétation tant diagnostique que pronostique de valeurs élevées de ScvO₂ reste très limitée chez le chien et le chat. En effet, les données disponibles à ce jour sont celles

issues de modèles expérimentaux animaux ou de la littérature humaine. A terme, des études cliniques vétérinaires réalisées sur de larges cohortes homogènes devraient pouvoir confirmer l'intérêt au moins sémiologique d'une ScvO₂ élevée.

II- Recommandations actuelles en terme de prise en charge du sepsis en médecine vétérinaire

Le sepsis, défini comme la présence d'une infection associée à une réponse systémique pro-inflammatoire (SIRS), est un état évolutif qui progresse insidieusement vers l'état de sepsis sévère (sepsis accompagné d'une ou plusieurs défaillance(s) organique(s) aiguë(s) et/ou d'une hypotension et/ou d'une hypoperfusion modérée à sévère) puis de choc septique (sepsis sévère associé à une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire).

Ce processus septique est un problème majeur de santé publique, dont l'incidence (pour le sepsis sévère) a progressé de 8,6% entre 1979 et 2001. Il est la dixième cause de mortalité en médecine humaine, avec des taux de mortalité intra-hospitalière atteignant les 30% [82, 75]. Les états septiques représentent environ 3% des admissions en urgence en France, avec un taux de mortalité d'environ 29% pour les sepsis sévères et de 45% pour les chocs septiques. Ces pourcentages diffèrent cependant quelque peu en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique des patients. [64]

En médecine vétérinaire, l'incidence des sepsis/chocs septiques reste mal documentée mais il semble néanmoins qu'ils constituent la première cause de mortalité en réanimation. En effet, le sepsis reste la complication potentielle de toute situation clinique critique chez le chien et le chat. Les taux de mortalité documentés en médecine vétérinaire varient entre 21 et 90% [48, 76] en fonction des co-morbidités (âge avancé ou sujet pédiatrique, affection intercurrente pré existante...), du type de micro-organisme impliqué, de la localisation du site d'infection, de la réponse systémique et de la survenue de défaillances organiques. [48]

II-1- Médecine vétérinaire, modèles expérimentaux et avancées thérapeutiques

Depuis une dizaine d'années, la thérapeutique du sepsis en médecine humaine a réalisé des progrès considérables en terme de qualité, de pertinence, d'*evidence-based medicine* (médecine par les preuves) et de mortalité. [17] En 2001, l'étude de Rivers et al. [92] marque un tournant dans la prise en charge précoce des patients septiques. En démontrant l'efficacité de son algorithme d'Early Goal Directed Therapy, réanimation à objectif hémodynamique visant un rétablissement de la perfusion tissulaire et ainsi de l'adéquation de la balance DO_2/VO_2 , Rivers [92] permettait une réduction de la mortalité totale de 16%. Cet algorithme, intégré sept ans plus tard aux directives de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2008, se base sur des valeurs objectifs notamment de paramètres hémodynamiques dont les trois principaux sont la $ScvO_2$ (témoin d'hypoxie tissulaire), la PAM (marqueur de perfusion) et la PVC (indicateur de précharge) à atteindre dans les six premières heures suivant l'admission (les « golden hours »). [76]

Les vétérinaires ont joué un rôle clé dans les progrès thérapeutiques réalisés grâce aux études expérimentales et essais sur des modèles animaux de sepsis induits, mais n'ont pour autant pas bénéficié de l'extrapolation des données et des thérapeutiques nouvelles.

En effet, il n'existe par exemple aucun consensus vétérinaire international permettant de s'accorder sur la caractérisation clinique et paraclinique du sepsis et/ou du MODS dans nos espèces d'intérêt. De même, les études cliniques comparant différentes stratégies thérapeutiques et leur efficacité sont rares. Les principales données supportant actuellement les pratiques vétérinaires en matière de prise en charge diagnostique et thérapeutique des états septiques chez les carnivores domestiques restent largement extrapolées des pratiques de réanimation humaine. Forts de cette constatation, Kenney et al. [48] en 2010, ont cherché à déterminer l'incidence du MODS chez des chiens atteints de péritonite septique et l'existence d'une association entre le nombre d'organes défaillants et le taux de mortalité. De précédentes études ont en effet montré qu'en médecine humaine le taux de mortalité de patients septiques augmente avec le nombre de défaillances organiques observées.

Les résultats de cette étude montrent un taux de mortalité global de 47,4%, qui atteint 70% lors de MODS mais n'est que de 25% lorsqu'une seule dysfonction organique est présente.

Conformément aux données acquises en humaine, l'apparition de MODS chez des chiens en sepsis est ainsi associée à une élévation significative du taux de mortalité. Ce constat témoigne de la pertinence clinique que pourrait avoir une mesure au moins itérative de la ScvO₂ dans l'établissement d'un diagnostic précoce d'un déséquilibre VO₂/DO₂, à l'origine de défaillances organiques.

II-2- Vers un premier consensus en médecine vétérinaire?

Le premier effort en terme de consensus sur le sepsis en médecine vétérinaire date de 2006, lors du *American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC) Postgraduate course* à San Fransisco, en collaboration avec la *Society of Critical Care Medicine*. [76]

L'établissement de telles séances de consensus au sein du monde vétérinaire peut certes paraître quelque peu ambitieux, mais les consensus ont fait la preuve de leur pertinence en médecine humaine car ils peuvent avoir un impact en terme de méthodes thérapeutiques et de survie des patients.

Comme en attestent les modèles animaux, les bases de la physiopathologie du sepsis chez les carnivores domestiques apparaissent très proches de celles mises en évidence chez l'homme. Ainsi, l'établissement d'un consensus et/ou de directives de prise en charge des animaux septiques permettrait d'avancer dans la maîtrise des états septiques dans les espèces d'intérêt vétérinaire.

Le premier résultat de cette séance de 2006 [76] est la reprise et l'adaptation de l'acronyme « PIRO », proposé lors d'une séance de consensus de 2003 sur les définitions du sepsis chez l'homme. [56] Cette approche permet de guider la démarche diagnostique face à un sepsis.

La première étape est la recherche d'une Prédisposition. En effet, pour une même lésion primaire, la sévérité de la manifestation clinique et l'issue finale de la maladie peuvent être très différentes d'un individu à l'autre ou d'une espèce à une autre. L'étude des prédispositions raciales et des possibles spécificités génétiques se révèle intéressante mais encore mal documentée en médecine vétérinaire.

La deuxième étape est la recherche de l'Infection. En effet il est important de tenir compte du type et de la localisation de l'infection, en raison de leur impact sur le décours de la maladie et l'issue finale. Chez l'homme, les sepsis dus à des bactéries gram-positives sont aujourd'hui plus fréquents que ceux dus aux gram-négatives. Ces informations sont malheureusement très peu renseignées en médecine vétérinaire, de même que l'incidence des infections par des germes multi-résistants. Dans la littérature vétérinaire, les études épidémiologiques visant à identifier les principaux agents pathogènes restent parcellaires et généralement limitées à quelques affections bien décrites.

Le « R » de l'acronyme vise à identifier la Réponse de l'organisme. Les critères cliniques permettant d'attester de l'existence d'un SIRS sont au cœur de la physiopathologie du sepsis. Cependant, il est aujourd'hui admis que les critères retenus [13, 23, 40], bien qu'abordables en pratique courante, restent peu sensibles et peu spécifiques.

Enfin, la dernière composante est l'identification de défaillance(s) Organique(s) qui, comme nous l'avons évoqué, participe(nt) à la mortalité des animaux en état septique. Néanmoins, il n'existe pas à ce jour de point d'accord sur les examens complémentaires à mettre en œuvre pour détecter ces défaillances. La ScvO₂ pourrait constituer une information globale pertinente à cette étape.

Ces efforts de standardisation doivent être poursuivis car il n'est pas possible de transposer à toutes les espèces d'intérêt vétérinaire les données notamment thérapeutiques acquises en médecine humaine. La mise en œuvre d'études rigoureuses, transposées de la médecine humaine, pourrait à terme permettre de faire progresser la prise en charge des animaux en état critique. [76] D'autre part, le développement de systèmes de scores et d'algorithmes de prise en charge comme celui de l'EGDT en humaine apparaît nécessaire pour la mise en place d'essais cliniques d'évaluation des différentes stratégies thérapeutiques, mais aussi pour codifier et optimiser le traitement du sepsis en médecine vétérinaire, qui reste encore aujourd'hui très axé sur des soins de support simples à mettre en œuvre. [76]

II-3- Prise en charge actuelle du sepsis en médecine vétérinaire

Actuellement, le traitement du sepsis en médecine vétérinaire est quasi uniquement basé sur des thérapeutiques de support. Le soutien des quatre paramètres vitaux principaux définis par

l'American Animal Hospital Association, à savoir le pouls, la respiration, la température et la douleur, repose sur l'identification précoce de l'infection, l'apport d'oxygène, le soutien de la fonction cardio-vasculaire et l'établissement d'un plan d'analgésie et d'une antibiothérapie probabiliste efficaces. [8]

II-3-1- Réanimation du patient septique en médecine vétérinaire : principes de base inspirés des études en médecine humaine

Pour maintenir l'homéostasie, il est essentiel d'assurer une oxygénation tissulaire et organique adaptée. En effet, mort cellulaire, dysfonctions puis défaillances organiques s'enchaînent et conduisent rapidement au décès du patient si l'hypoxie tissulaire n'est pas précocement combattue. Cette dernière peut survenir dans divers contextes notamment une défaillance macrocirculatoire (diminution de la DO₂), microcirculatoire (distribution inadéquate de l'O₂) ou mitochondriale (impossibilité d'utilisation de l'O₂ par la cellule). [17] La mitochondrie reste une cible thérapeutique convoitée mais n'est malheureusement pas encore accessible aujourd'hui, même si elle demeure un sujet actif de recherche. Le monitoring des patients septiques vise donc essentiellement à surveiller deux grandes sphères, la macro et la microcirculation.

L'existence du sepsis en médecine vétérinaire est aujourd'hui admise par tous, mais la physiopathologie de cette affection n'est pas encore bien caractérisée dans les espèces animales d'intérêt. Cependant, malgré quelques variabilités inter-espèces, la réponse cardio-pulmonaire observée chez les chiens lors de sepsis présente de grandes similitudes avec celle de l'homme. De même, les modifications hématologiques et hémodynamiques en lien avec l'inflammation et la coagulation sont en accord avec celles mises en évidence par les études de médecine humaine. [15]

Il apparaît donc pertinent d'appliquer aux animaux en sepsis les avancées de la médecine humaine en terme de réanimation précoce et de monitoring des patients septiques.

II-3-2- Réanimation initiale du sepsis actuellement pratiquée en médecine vétérinaire

La prise en charge en urgence d'un patient septique en médecine vétérinaire reste celle d'un animal en état de choc, qui commence par une évaluation clinique des grandes fonctions guidée par le modèle de l'ABCDE et une synthèse des détresses observées. Le tractus

respiratoire, l'appareil cardiovasculaire, le système digestif et le système nerveux central sont les quatre sphères les plus importantes à préserver. L'objectif phare lors de réanimation de sepsis reste la restauration d'un état de consommation d'oxygène au niveau des tissus qui ne soit pas limité par la délivrance (la situation « d'oxygène-indépendance » est recherchée).

a) « OFA » *thérapie (Oxygène Fluides Analgésie)*

Il est indispensable de ne pas oublier que le monitoring cardio-vasculaire ne renseigne pas sur la perfusion organique ou l'oxygénation tissulaire mais sur l'état macrocirculatoire. La normalisation des paramètres macrocirculatoires, même si elle y participe, ne garantit en aucun cas la résolution d'une hypoxie. Ce constat est d'autant plus exact que d'autres facteurs et en particulier la douleur peuvent être responsables d'une augmentation des besoins en O₂ de l'organisme. La fluidothérapie constitue certes le pilier principal de la réanimation initiale du patient septique, mais elle ne peut et ne doit être en aucun cas dissociée de l'oxygénothérapie et de l'analgésie. [8, 15]

Ainsi, la première étape essentielle de la réanimation est l'administration d'oxygène, premier médicament de la réanimation, afin d'optimiser l'hématose au niveau pulmonaire.

Le choc septique, qui peut survenir suite à un sepsis évoluant depuis quelques heures, appartient à la catégorie des chocs distributifs et doit donc être suspecté en présence d'une vasodilatation périphérique (muqueuses congestionnées) associée à des signes cliniques, hémodynamiques ou biochimiques d'hypoperfusion. La recherche active du foyer primaire d'infection doit être instaurée le plus rapidement possible, parallèlement à la mise en place de la réanimation initiale.

L'hypovolémie est généralement l'une des composantes de l'hypoperfusion mise en évidence, aussi ces patients septiques doivent faire l'objet d'une réanimation liquidienne agressive à base de solutés cristalloïdaux et/ou colloïdaux. Ces derniers seront administrés par bolus itératifs selon un principe de titration, le suivi de la fréquence cardiaque servant d'indicateur de leur efficacité.

Dès le stade de sepsis simple, la fluidothérapie est indiquée et doit être rapidement instaurée pour prévenir, rétablir et/ou maintenir la délivrance d'oxygène aux tissus en optimisant le volume circulant.

b) Surveillance des effets indésirables de la fluidothérapie chez le patient septique

Chez les patients septiques, une composante physiopathologique expliquant le défaut de fluides intravasculaires réside dans l'augmentation de la perméabilité microvasculaire et la vasodilatation périphérique. Il est cependant impossible d'estimer de façon quantitative les altérations de la perméabilité microvasculaire. Ce fait rend alors particulièrement délicate l'évaluation de la quantité de fluide nécessaire à un remplissage intra-vasculaire adéquat et à un rétablissement de la perfusion, sans pour autant risquer l'apparition d'une pléthore hydrique ou d'œdème généralisé. Le monitoring respiratoire, le suivi de l'albuminémie et la surveillance clinique de l'apparition éventuelle d'œdèmes doivent donc être particulièrement vigilants. La mise en place d'un cathéter veineux central et d'un dispositif de mesure de la pression veineuse centrale (PVC) se justifie pleinement, pour permettre une estimation du volume intra-vasculaire.

c) Hypotension réfractaire et utilisation de vasopresseurs

La contractilité cardiaque peut également être affectée lors de sepsis. Un défaut d'inotropie peut ainsi se surajouter à l'état vasoplégique et contribuer à une hypoperfusion systémique mal corrigée par les seuls fluides. En médecine humaine, la distinction entre ces deux composantes est aisément établie par le monitoring recommandé et conduit à l'utilisation de molécules α -adrénergiques (noradrénaline, phényléphrine) associées ou non à des agents β -adrénergiques comme la dobutamine. En réanimation vétérinaire, les informations nécessaires à la distinction de ces deux composantes ne sont généralement pas disponibles. Les arbitrages thérapeutiques reposent généralement sur une décision empirique, recourant étonnamment à des β -agonistes avant les α -agonistes. [98]

L'objectif à atteindre lors de l'utilisation de vasopresseurs n'est pas la vasoconstriction mais une normalisation du tonus vasculaire. Ainsi, le remplissage vasculaire reste la priorité, les vasopresseurs ne devant être utilisés que si le volume vasculaire a été normalisé (ce qui est attesté par une PVC dans les normes).

La mise en évidence d'une hypotension réfractaire à la fluidothérapie initiale est par définition la traduction de l'existence d'un choc septique. Lorsqu'un monitoring adapté

permet de le mettre en évidence, on observe généralement chez ces patients une diminution de la résistance vasculaire systémique associée à un débit cardiaque normal à augmenté. [98] En effet, lors de choc distributif, le baroréflexe apparaît d'efficacité fortement limitée, la tachycardie compensatoire et l'augmentation de la contractilité cardiaque lorsqu'elles sont encore possibles permettent d'augmenter le débit cardiaque mais aucune réponse vasoconstrictive n'est observée. La vasoplégie, en grande partie imputable à la surproduction de NO, conduit alors à une redistribution du sang au sein de la sphère microcirculatoire et à une hypotension systémique.

d) Prise en charge de la douleur

Le troisième objectif essentiel est la réduction des besoins en oxygène de l'organisme, qui fait appel en grande partie à une analgésie intégrée voire multimodale. La prise en charge de la douleur, qu'elle soit pré existante et/ou induite par les soins est fondamentale pour prévenir l'aggravation ou la précipitation de l'évolution de l'état septique. En effet, la douleur, par ses manifestations physiologiques notamment cardiaques (tachycardie, arythmies...), peut contribuer à la dépression myocardique et majorer les besoins en oxygène de l'organisme préalablement accrus par le stress de l'hospitalisation.

L'agent analgésique idéal doit être à la fois puissant et antagonisable, n'affectant pas les sphères circulatoires et respiratoires et aisément titrable. Les médicaments correspondant le mieux à ce cahier des charges sont les opioïdes μ -agonistes comme la morphine, le fentanyl ou la méthadone. Les deux premiers peuvent en outre être administrés en CRI pour une analgésie stable et titrable. Les agonistes partiels comme le butorphanol ou la buprénorphine sont recommandés pour les douleurs légères à modérées. Le butorphanol présente de surcroît un effet sédatif appréciable pour mener à bien la réanimation d'animaux rétifs. Les AINS et les alpha2-agonistes sont quant à eux contre-indiqués en raison de l'état hémodynamique précaire de ces patients. [65, 98]

e) Particularités de la prise en charge liées au sepsis

Une fois le foyer d'infection primaire localisé et prélevé afin d'établir un antibiogramme, la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste (voie veineuse, doses élevées et intervalles

réduits) dont le spectre est choisi en fonction des germes les plus fréquemment décrits dans la littérature, doit être instaurée rapidement. [37]

Outre le traitement médical et/ou chirurgical précoce de l'infection causale, le succès de la réanimation des patients septiques dépend également de la prise en charge ou de la prévention de toute dysfonction organique objectivée ou susceptible d'apparaître. En effet, de nombreuses études en médecine humaine, ainsi que l'étude de Kenney et al. [48] en médecine vétérinaire, ont montré l'association entre l'existence d'un MODS et la mortalité qui augmente graduellement avec le nombre de défaillances organiques.

f) Remarque : Utilisation des corticoïdes chez l'animal septique

Les corticostéroïdes étaient préconisés il y a quelques années dans la prise en charge des états de choc pour leur effet stabilisateur de membrane (anti-radicalaire). Cependant, cet effet, propre à la méthylprednisolone, n'est observé que lors d'administration préventive trente cinq à quarante minutes avant la survenue de l'état de choc et à dose élevée. Aujourd'hui, leur utilisation apparaît plutôt contre indiquée [75] car ils sont responsables d'une morbi-mortalité accrue chez les animaux en état de choc, à l'exception de deux cas particuliers. Premièrement, lors de choc septique, par définition réfractaire à une fluidothérapie pourtant adéquate et nécessitant l'utilisation de vasopresseurs. L'administration de corticoïdes à dose physiologique peut en effet permettre une resensibilisation vasculaire et myocardique aux effets adrénergiques des catécholamines administrées en CRI.

Deuxième exception, le cas de l'insuffisance surrénalienne relative (*Critical Illness Relative Corticosteroid Insufficiency* ou CIRCI), démontrée chez l'homme et fortement suspectée en médecine vétérinaire. Aucune dose ni durée de traitement optimale n'ont pour autant fait l'objet de consensus même si la prise en charge des CIRCI se base généralement sur des doses physiologiques à supra-physiologiques de corticostéroïdes diminuées ensuite à doses dégressives, le dysfonctionnement de l'axe cortico-surrénalien étant transitoire et lié à l'état critique du patient. [6, 58, 63]

II-3-3- Monitoring des patients et paramètres couramment utilisés

L'objectif de la réanimation d'un patient en choc est de restaurer et de maintenir un débit sanguin adapté à une délivrance optimale d'oxygène aux tissus.

Cependant, chez un patient septique la quantité exacte de fluide intravasculaire déjà perdue et les pertes additionnelles à venir en raison de la perméabilité microvasculaire accrue n'est pas évaluable. Il est donc nécessaire de répéter fréquemment les évaluations cliniques et paracliniques tant lors de la stabilisation initiale du patient que dans sa réanimation ultérieure.

a) Une surveillance encore majoritairement basée sur l'examen clinique

Les paramètres macro-hémodynamiques cliniques classiques (fréquence cardiaque, qualité du pouls, couleur des muqueuses, temps de recoloration capillaire, diurèse) permettent d'attester de la stabilité de l'hémodynamique globale, mais ne renseigne en aucun cas sur l'adéquation de la délivrance d'O₂ aux tissus.

En effet, un examen clinique minutieux et approfondi est assurément la méthode la plus utilisée pour évaluer la perfusion systémique des patients en médecine d'urgence vétérinaire. Un clinicien expérimenté peut ainsi détecter l'existence d'une hypoperfusion légère à sévère dès l'examen clinique d'admission, sans que cela ne nécessite d'équipements pointus et onéreux. Cependant, la mise en place d'un monitoring instrumental constitue quand même une aide précieuse dans l'optimisation de la réanimation des patients et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Le monitoring classique des animaux critiques inclut quasi-systématiquement la pression artérielle (PA), voire la pression veineuse centrale (PVC). Néanmoins, tout recours à un monitoring instrumental nécessite de garder à l'esprit les aspects techniques, l'exactitude et la précision des mesures fournies par l'appareil utilisé afin d'en faire bénéficier au mieux le patient pris en charge. [11]

*b) Limites de la pression artérielle et des paramètres macro-hémodynamiques
« classiques »*

La pression artérielle (PA) systémique est le paramètre utilisé en routine pour juger de l'efficacité de la réanimation et pour définir les critères de sévérité du choc.

Cependant, il est aujourd'hui communément admis que la mesure de la PA n'est en aucun cas un moyen de détection précoce, le développement d'une hypotension pouvant être différé de plusieurs heures par rapport à la diminution des débits sanguins tissulaires. Cette constatation est la traduction de l'existence de mécanismes de réponse physiologiques à l'atteinte initiale,

qui permettent d'assurer transitoirement le maintien de la PA malgré une diminution des débits sanguins locaux.

De même, plusieurs études ont montré que la normalisation des paramètres couramment utilisés comme objectifs de réanimation, tels que la fréquence cardiaque, la PA ou la diurèse, ne permettent pas de détecter une insuffisance d'oxygénation systémique. Ce retard diagnostique conduit inévitablement à une majoration de la dette en O₂ et de la morbi-mortalité des animaux. [84]

Il est à noter par ailleurs que la normalisation de la température corporelle est essentielle, en particulier chez les chats. En effet, dans cette espèce, les paramètres macrocirculatoires restent mal interprétables chez les animaux fortement hypothermes. Néanmoins, une fluidothérapie adaptée devra être initiée avant d'entamer le réchauffement actif de ces animaux afin d'éviter que la vasodilatation induite par le réchauffement n'aggrave l'hypotension/l'hypoperfusion imputable à l'état septique.

c) Mesure de la PVC

La mesure de la pression veineuse centrale (PVC) nécessite quant à elle la mise en place d'un cathéter veineux central ou à défaut, chez les chiens et chats de petit gabarit, d'un cathéter intraveineux suffisamment long pour atteindre la veine cave caudale à partir des veines saphène ou fémorale médiale. Les mesures peuvent être réalisées de façon discontinue ou continue grâce à un transducteur électronique connecté à un moniteur. La circulation veineuse étant un système bas-débit bénéficiant d'une faible autorégulation, la PVC est en médecine vétérinaire le moins mauvais indicateur de la quantité de fluide intra-vasculaire. [11]

Ce paramètre est donc particulièrement intéressant à renseigner pour avoir une idée de l'efficacité du remplissage vasculaire et pour éviter les iatrogénies liées à une pléthore hydrique. Néanmoins, pas plus que la PA, la PVC ne permet en aucun cas d'évaluer la perfusion et l'oxygénation à l'échelle tissulaire.

d) Intérêt et utilisation des lactates en médecine vétérinaire

Pour tenter d'évaluer l'efficacité de la réanimation entreprise sur le rétablissement de l'oxygénation tissulaire, le paramètre actuellement le plus utilisé en médecine vétérinaire est la lactatémie.

La pertinence clinique de la mesure des concentrations sériques en lactate comme témoin d'hypoperfusion tissulaire est reconnue depuis plus de quarante ans. [11] En effet, la mise en place d'un métabolisme anaérobie basé sur la production de lactate à partir du pyruvate permet aux cellules de continuer à produire de l'énergie (en quantité bien moindre cependant) lors d'hypoxie tissulaire. Les lactates s'équilibrant rapidement de part et d'autre des membranes cellulaires, la concentration sérique en lactate est le reflet direct des concentrations intracellulaires. L'hyperlactatémie s'observe ainsi lorsque le taux de production de lactate dépasse les capacités de métabolisation/utilisation par le foie, le cœur et les neurones principalement. Des hyperlactatémies sévères mais transitoires peuvent en outre s'observer lors d'exercice intense ou de crise convulsive, en raison de l'hypoxie cellulaire résultante. Dans ce cas, les lactates sont ensuite rapidement métabolisés, expliquant la dimension transitoire de ces hyperlactatémies.

** Appréciation de l'hypoperfusion et seuils de lactatémie*

Lors d'hypoperfusions systémiques, les débits sanguins régionaux conditionnent la contribution des différents tissus à la production et à la métabolisation des lactates. En effet, de nombreuses études expérimentales ont pu mettre en évidence que la dette en O₂ et l'atteinte du seuil de DO₂ critique sont corrélées avec l'augmentation de la lactatémie. En pratique vétérinaire, on considère généralement que l'hypoperfusion systémique est légère pour des lactatémies entre 3 et 5 mmol/l, modérée pour des concentrations entre 5 et 7 mmol/l et sévère au-dessus de 7 mmol/l.

Le rétablissement d'une délivrance normale d'O₂ aux tissus peut ainsi s'objectiver par la diminution de la lactatémie et la normalisation de la balance acido-basique (l'acidose métabolique fréquemment observée chez les patients septiques résulte principalement de l'accumulation d'acide lactique). La normalisation du pH est également essentielle pour restaurer une clairance normale des lactates. En effet, Chrush et al. [18] ont montré dans un modèle canin de choc septique que la diminution de clairance des lactates observée dans le groupe septique était en partie imputable à l'acidémie, qui modifiait les capacités de métabolisation des organes.

e) *Utilisation du déficit en base (BD)*

La survenue à l'échelle cellulaire d'un métabolisme anaérobie au cours de la progression du sepsis peut également s'évaluer par l'intermédiaire du déficit en base (*Base Deficit* BD), défini comme la quantité de base en mmol nécessaire pour titrer un litre de sang total artériel à un pH de 7,4, avec un échantillon sanguin saturé en O₂, à 37°C et pour une PCO₂ de 40 mmHg. La PCO₂ étant maintenue constante, toute variation du BD s'explique par des perturbations métaboliques de l'homéostasie acido-basique. La mesure du BD veineux est également considérée comme fiable lorsqu'un prélèvement artériel n'est pas disponible. [84]

Conformément aux recommandations de médecine humaine, en médecine vétérinaire l'utilisation de bicarbonates pour lutter contre l'acidémie n'est par ailleurs pas recommandée si le pH reste supérieur à 7,15. [41]

II-3-4- Problématiques des hypoperfusions locales et nouvelles approches diagnostiques

Comme en médecine humaine, la détection des hypoperfusions locales est, en médecine vétérinaire, une problématique clinique importante car elles peuvent se manifester précocement au niveau de certains organes, notamment le tractus intestinal et la peau, avant même la survenue d'une hypoperfusion systémique. Cette détection est aussi utile après la normalisation des paramètres macro-hémodynamiques, car il a été démontré qu'un débit sanguin splanchnique réduit pouvait persister et contribuer à l'émergence d'un MODS. D'autre part, la détection d'hypoperfusions locales peut en outre servir de système d'alarme précoce pour prévenir d'une hypoperfusion globale menaçante. [95]

a) *Tonométrie gastrique*

L'une des techniques permettant l'évaluation de la sphère gastro-intestinale est la tonométrie gastrique. Elle met en jeu le positionnement intra-gastrique d'un cathéter muni d'un ballonnet rempli de NaCl perméable aux gaz mais pas aux fluides (Fig.26). Après équilibration, la PCO₂ est mesurée et le pH gastrique calculé à partir de la bicarbonatémie artérielle et de l'équation d'Hendersen- Hasselbalch.

Des études expérimentales sur modèles animaux ainsi que des essais cliniques en humaine ont montré la supériorité de la tonométrie gastrique par rapport aux indicateurs d'hypoperfusion

systemique, comme indicateur sensible des complications et de la mortalité. Cependant, son usage reste inadapté à la réanimation vétérinaire en raison de la nécessité de mettre en place une sonde nasogastrique et du délai nécessaire d'équilibration compris entre une heure et une heure et demie. [11, 90]



Fig.26 Cathéter à ballonnet pour tonométrie gastrique. *Source* : GE Healthcare, <http://www.gehealthcare.com> [34]

b) Capnométrie sub-linguale

Une technique plus récente et dont les résultats semblent bien corrélés aux lactates sériques et à la PCO₂ au sein de la muqueuse gastrique est la mesure de la PCO₂ sub-linguale (Fig.27). Cette technique de capnométrie n'a pas été évaluée en médecine vétérinaire mais pourrait être une alternative non invasive et peu onéreuse intéressante pour la détection d'hypoperfusion tissulaire précoce des patients critiques vétérinaires.



Fig.27 Sonde de capnographie sub-linguale. Le système *CapnoProbe* (Nellcor, Pleasanton, Calif) utilise la technologie des fibres optiques pour mesurer la pression partielle en dioxyde de carbone dans les tissus sub-linguaux. Le dioxyde de carbone diffuse à travers la membrane semi-perméable du capteur jusqu'à une solution de colorant fluorescent. Le colorant émet alors de la lumière proportionnellement à la teneur en dioxyde de carbone présente. La quantité de lumière émise est ensuite convertie en une valeur numérique. *D'après Bridges et Duke, Cardiovascular aspect of septic shock : pathophysiology, monitoring and treatment. Critical Care Nurse (2005) [14]*

c) *Imagerie spectrale par polarisation orthogonale*

Enfin, une dernière technique permettant d'évaluer et de suivre directement l'impact du sepsis et des thérapeutiques initiées sur la microvascularisation est la technique d'imagerie spectrale par polarisation orthogonale ou OPS (Orthogonal Polarisation Spectral imaging) (Fig.28). Cette technique d'imagerie permet en effet d'évaluer la perfusion tissulaire et la réponse aux thérapeutiques entreprises à l'aide d'un vidéomicroscope à imagerie latérale sur champ sombre (Fig.29). Elle est adaptée de la vidéomicroscopie intra-vitale mais apparaît plus accessible en pratique. Cette méthode se révèle intéressante car elle permet d'évaluer les perturbations directement au niveau de la microcirculation, contrairement aux lactates, capnographie intestinale ou sub-linguale et autres ScvO₂ qui renseignent eux sur l'oxygénation en aval des processus pathologiques touchant le réseau microcirculatoire (Fig.30). [99]

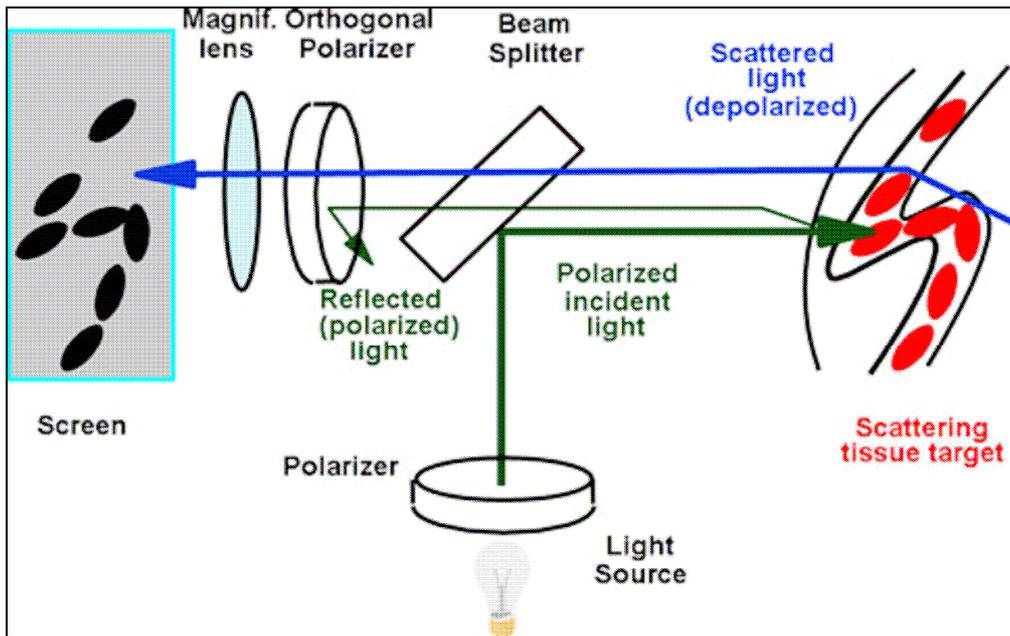


Fig.28 Technique d'imagerie spectrale par polarisation orthogonale. La lumière polarisée est dirigée vers les tissus. La lumière réfléchie par les couches superficielles est ensuite de nouveau polarisée et diffractée par le filtre orthogonal. La lumière réfléchie par les couches tissulaires profondes rencontre au préalable plusieurs interfaces et perd alors ses caractéristiques de polarisation, ce qui explique qu'elle ne soit pas diffractée par le filtre orthogonal. Cette lumière est absorbée par l'hémoglobine contenue dans les hématies qui apparaissent alors de couleur grise ou noire à l'écran. D'après De Baker et al. *Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. Intensive Care Med* (2010)[22]

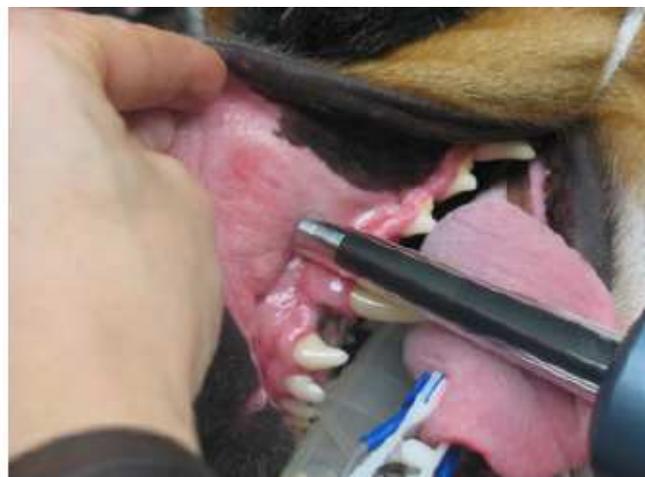


Fig.29 Technique d'OPS en médecine vétérinaire. Cette photo montre le positionnement correct du vidéomicroscope chez un chien sain anesthésié. D'après Silverstein et al., *Measurements of microvascular perfusion in healthy anesthetized dogs using orthogonal polarization spectral imaging. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care Society* (2009) [99]

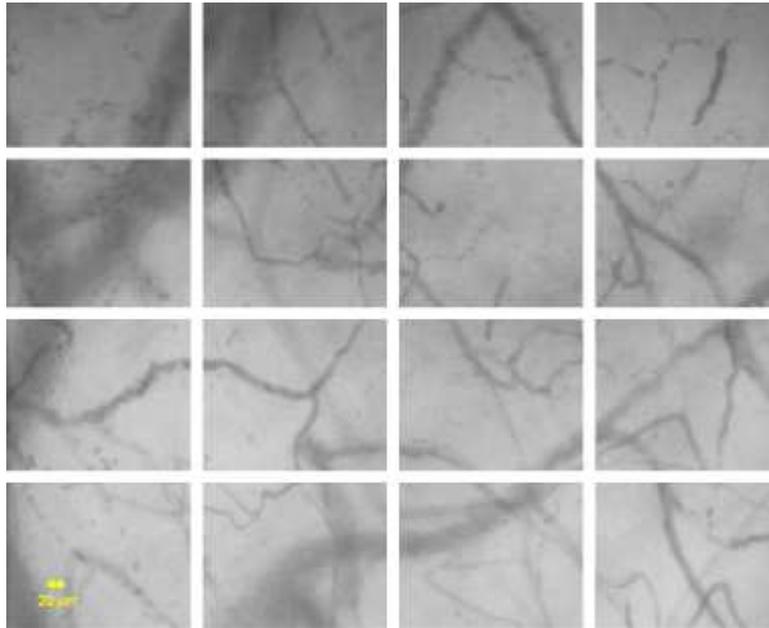


Fig.30 Détermination de la densité capillaire telle qu'elle fut originellement décrite par De Baker et al. [21] La densité vasculaire est calculée à partir du nombre de vaisseaux croisant les lignes divisé par la longueur totale des lignes. La perfusion est ensuite classée visuellement comme présente (flux continu pendant au moins 20 sec), absente (absence de flux pendant au moins 20 sec) ou intermittente (absence de flux pendant au moins 50% du temps de mesure). La proportion de vaisseaux perfusés (PPV [%]) et la densité de vaisseaux perfusés sont ensuite calculées. Un seuil de 20 μ m est utilisé pour distinguer les petits vaisseaux (essentiellement les capillaires) des vaisseaux plus larges (essentiellement les veinules). (Adapté de De Baker et al., How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. Crit Care 2007 [21]). D'après Silverstein et al., *Measurements of microvascular perfusion in healthy anesthetized dogs using orthogonal polarization spectral imaging. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care Society (2009) [99]*

III- Synthèse des perspectives vétérinaires autorisées par une utilisation de la S(c)vO₂

III-1- Apports de la S(c)vO₂ pour contourner les limites d'une réanimation encore trop limitée à la seule évaluation de la macro-circulation

La prise en charge actuelle du sepsis en médecine vétérinaire, malgré un recours de plus en plus répandu à la mesure des lactates, révèle donc encore des lacunes en terme de détection des hypoperfusions locales et de l'hypoxie tissulaire qui en résulte. Cette dernière n'est en effet pas immédiate, en raison de l'aptitude des tissus à augmenter leur extraction d'oxygène

depuis le sang lorsque la délivrance diminue, permettant ainsi de maintenir provisoirement une consommation d'O₂ adaptée aux besoins.

Comme nous l'avons développé, cette augmentation graduelle de l'ErO₂ induit une diminution de la SvO₂, saturation veineuse en oxygène du sang mêlé. La désaturation veineuse est ainsi l'un des principaux mécanismes de compensation pour maintenir la VO₂ périphérique en condition de bas débit sanguin. Sa mesure reflète donc la balance DO₂/VO₂ systémique ainsi que la dette cumulative en O₂ à l'échelle tissulaire.

La SvO₂ constitue donc un marqueur d'hypoperfusion tissulaire plus précoce que la seule augmentation des lactates sériques. [11] D'autre part, la réactivité de la SvO₂ face à la réapparition d'une hypoxie tissulaire explique sans doute les associations mises en évidence entre une valeur basse de SvO₂, des défaillances organiques et un pronostic sombre. Ce constat concrétise les perspectives à envisager avec le développement de la mesure de SvO₂/ScvO₂ en réanimation vétérinaire.

III-1-1- Limites techniques inhérentes à la SvO₂

La mesure de la SvO₂ implique la pose d'un cathéter artériel pulmonaire, qui n'est absolument pas un geste réalisé en routine, en raison de son caractère invasif, des complications potentielles et du coût non négligeable de ce type de monitoring. Au contraire, les cathéters veineux centraux, techniquement plus accessibles, sont plus fréquemment utilisés en médecine vétérinaire comme en humaine d'ailleurs, notamment dans un contexte de médecine d'urgence. Ces cathéters autorisent la mesure de la saturation veineuse centrale en O₂, considérée comme équivalente à la SvO₂ pour la surveillance des patients en choc. Cette surveillance apparaît par ailleurs d'autant plus efficace et précise si un système de spectrophotométrie est intégré au cathéter, car il permet alors un monitoring continu de la ScvO₂. [11]

Le suivi de la ScvO₂ a fait ses preuves pour les réanimations à objectif hémodynamique en médecine humaine et est depuis communément adopté dans les services d'urgences soins-intensifs, mais reste encore largement sous-utilisé en médecine vétérinaire.

III-1-2- Vers une adaptation de l'EGDT à la prise en charge d'animaux critiques

a) Une valeur seuil restant à valider plus largement

A l'instar de l'algorithme d'EGDT de Rivers et al. [92] (Fig.25), il semble pertinent d'envisager l'établissement de recommandations vétérinaires proposant le recours au suivi de la ScvO₂ pour ajuster la réanimation de patients critiques notamment en sepsis. Cependant, une telle démarche requiert la validation d'une valeur objectif de SvO₂/ScvO₂.

Hayes et al. [41], dans la seule étude clinique en médecine vétérinaire portant sur l'intérêt de l'association entre la ScvO₂ et l'issue clinique, ont proposé une valeur seuil de 68% au cours des vingt-quatre premières heures, en deçà de laquelle la mortalité augmente. Une valeur basse de ScvO₂ persistant ou apparaissant après les deux-trois premières heures de réanimation et malgré une normovolémie pourrait en outre être un marqueur encore plus spécifique de mortalité qu'une valeur isolée au cours des vingt-quatre heures. Cette valeur, conforme à ce qui est établi en médecine humaine, devrait néanmoins faire l'objet d'une validation chez un nombre d'animaux critiques plus large et/ou dans des circonstances plus étendues que le seul sepsis.

b) La normalisation de la ScvO₂, une cible thérapeutique

Si cette valeur de 68-70% n'est pas atteinte en dépit d'une normalisation de la PA et de la PVC, la mesure de l'hématocrite témoignant d'une valeur inférieure à 30% peut justifier la réalisation d'une transfusion. Si malgré la transfusion la ScvO₂ reste basse, le recours à des agents inotropes type dobutamine pourrait alors être envisagé pour progressivement obtenir la remontée de ScvO₂ jusqu'à la valeur objectif. Les doses d'inotropes devront cependant être modulées en cas d'apparition de tachycardie ou d'une diminution de la pression artérielle moyenne en dessous de 65 mmHg. [17]

Néanmoins, des études vétérinaires apparaissent nécessaires pour évaluer la pertinence d'un tel protocole ayant pour objectif la normalisation de la ScvO₂ dans la réduction de la morbi-mortalité de chiens admis en unités de soins-intensifs.

III-2- ScvO₂ : Des perspectives cliniques ne se limitant pas à la seule prise en charge de patients septiques

La SvO₂ présente un potentiel diagnostique et pronostique de premier plan dont les perspectives en médecine vétérinaire apparaissent plus larges que la seule gestion des états septiques. En effet, la SvO₂ et la ScvO₂, en tant que marqueurs précoces d'hypoxie tissulaire, avant même que les mécanismes de compensation ne défaillent, ont tout à fait leur place tout comme en médecine humaine dans le suivi per et post opératoire des carnivores domestiques.

III-2- 1 Surveillance péri opératoire des animaux

Comme nous l'avons largement développé, le monitoring de la ScvO₂/SvO₂ permet de détecter précocement toute modification cardiovasculaire et de documenter la réserve physiologique disponible pour maintenir l'oxygénation tissulaire. Ainsi, la mesure de ScvO₂ devrait à terme permettre de mieux sécuriser le suivi péri anesthésique des animaux. La ScvO₂/SvO₂ est également un indicateur précoce de saignement et renseigne sur l'adéquation de l'augmentation du débit cardiaque lors de diminution de l'hémoglobininémie. Par ailleurs, dans la période post-opératoire, la S(c)vO₂ permet d'évaluer l'ampleur de l'augmentation de la VO₂ lors du réveil et même une fois l'animal réveillé, de mettre en évidence la persistance de besoins en O₂ élevés en raison d'une analgésie insuffisante. La gestion de l'analgésie est en effet une problématique quotidienne de la réanimation vétérinaire.

Très prometteur, le recours systématique à la ScvO₂ dans le suivi post opératoire des animaux doit néanmoins faire l'objet d'une validation en réanimation vétérinaire. Il serait en effet intéressant d'évaluer, comme en médecine humaine, la relation entre le maintien d'une ScvO₂ >75% (ou à un autre seuil à adapter aux patients vétérinaires) et l'incidence des complications en post-opératoire de chirurgies lourdes, ces dernières étant de nos jours de plus en plus pratiquées en raison des progrès de la chirurgie vétérinaire.

III-2-2 Intérêt lors d'arrêt cardio-respiratoire

Le suivi de la ScvO₂ est également utilisé en médecine humaine pour évaluer l'efficacité de la réanimation d'un patient en arrêt cardio-respiratoire, le rétablissement d'une circulation

spontanée étant généralement observé lorsque l'on parvient à augmenter la ScvO₂ au-dessus de 72%. Le monitoring de la ScvO₂ est également une aide précieuse pour la surveillance des patients dans la période critique suivant un arrêt, le pronostic étant sombre si la ScvO₂ repasse en dessous de 40-50% ou au contraire reste supérieure à 80%. [91, 119]

En médecine vétérinaire, cette application apparaît par contre limitée. En effet, elle requiert un monitoring continu ou très rapproché de la ScvO₂ qui reste irréaliste en l'état des pratiques vétérinaires courantes. De fait, il semble difficile d'évaluer l'efficacité d'une réanimation cardio-pulmonaire en réalisant des prélèvements répétés alors même que le massage cardiaque est en cours. Le suivi de l'EtCO₂ reste donc l'indicateur d'efficacité de la réanimation du patient en arrêt cardio-respiratoire le plus pertinent.

L'utilisation de la ScvO₂ même par prélèvements itératifs peut par contre se justifier pour suivre les patients dans la période post-réanimation en alertant sur la survenue possible de nouveaux arrêts.

CONCLUSION

L'incapacité de l'organisme à répondre à la demande en oxygène des tissus pour assurer un métabolisme aérobie normal est le principal moteur des perturbations physiologiques observées chez un grand nombre de patients critiques, qu'ils soient humains ou animaux. La restauration rapide d'une DO₂ adéquate doit donc théoriquement permettre d'optimiser les chances de restauration d'une VO₂ compatible avec la survie, avant que la dette cumulée en oxygène n'atteigne un seuil critique. Cette hypothèse justifie l'intérêt porté aux paramètres d'oxygénation tissulaire que sont la SvO₂ et la ScvO₂, qui renseignent sur l'adéquation de la balance entre la délivrance et la consommation d'oxygène. Ils ont ainsi logiquement une place de choix au sein du monitoring de ces mêmes patients, notamment lors de processus pathologiques complexes comme le sepsis.

En médecine humaine, les résultats des études utilisant la ScvO₂ pour guider une réanimation précoce et intégrée associés à des connaissances de plus en plus approfondies sur le continuum morbide du sepsis et ses conséquences ont permis une amélioration nette de la survie des patients septiques. Les premiers efforts en médecine vétérinaire pour tenter de transposer ces principes à la prise en charge des carnivores domestiques en état critique sont récents et nécessitent d'être poursuivis pour progressivement sensibiliser la communauté vétérinaire aux applications cliniques potentielles de la S(c)vO₂ et à l'importance de considérer comme anormale une désaturation mais également une hypersaturation veineuse.

Même si l'intérêt du monitoring de la SvO₂ et de la ScvO₂ en médecine humaine ne semble à priori plus à prouver, Mathonnet et al. [64], dans une étude récente faisant un bilan de l'EGDT et de son utilisation dans différents pays ont montré malgré tout que certains éléments de l'algorithme, notamment la PVC et la ScvO₂, ne sont suivis que par une minorité d'équipes d'urgence soins-intensifs. Ainsi, en dépit des recommandations par les *evidence-based medicine* et les organisations médicales professionnelles, de nombreux challenges persistent encore et limitent l'adoption de ces paramètres d'oxygénation en pratique courante.

Le fait que certaines équipes soient encore dubitatives quant au réel bénéfice du monitoring de la ScvO₂ et réticentes à son utilisation pour des raisons organisationnelles et techniques relance ainsi la nécessité de conduire de nouveaux essais cliniques randomisés. La médecine

vétérinaire étant aujourd'hui confrontée globalement aux mêmes problématiques, elle pourrait parfaitement conduire ses propres essais en parallèle, en profitant des possibilités d'amélioration des pratiques proposées par les études réalisées chez l'homme.

Les résultats fort encourageants de l'étude de Hayes et al. [41] et les essais de proposition d'algorithmes d'EGDT et d'objectifs de réanimation [84, 17] marquent peut-être la fin des balbutiements de la réanimation vétérinaire et un premier pas vers une prise en charge intégrée, considérant en parallèle macro et microcirculation et plaçant la balance DO_2/VO_2 et l'oxygénation tissulaire au cœur des objectifs thérapeutiques.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

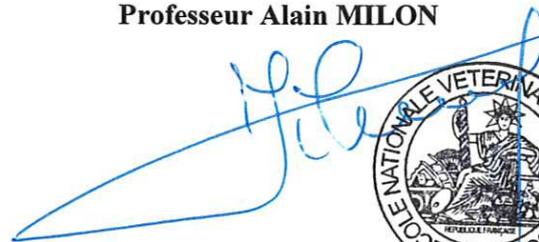
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Patrick VERWAERDE**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **CLUZEL Marianne** intitulée « *Intérêts de la SvO2 en réanimation et soins intensifs vétérinaires* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 25 Mai 2012
Docteur **Patrick VERWAERDE**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur **Alain MILON**




Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Christian VIRENQUE**



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur **Bertrand MONTHUBERT**




Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAHAM E, SINGER M (2007). Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*, **35**(10), 1-9.
2. ANDER D. S, JAGGI M, RIVERS E, RADY M. Y, LEVINE T. B, LEVINE A. B, MASURA J, GRYZBOWSKI M (1998). Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *American Journal Of Cardiology*, **82**, 888-891.
3. ARISE, ANZICS APD MANAGEMENT COMMITTEE (2007). The outcome of patients with sepsis and septic shock presenting to emergency departments in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc*, **9**(1), 8-18.
4. AYTEKIN F.O, TEKE Z, AYDIN C, KABAY B, YENISEY C, SACAR S, DEMIR E.M, TEKIN K (2007). Effects of a membrane-permeable radical scavenger, Tempol, on healing of colonic anastomoses in the cecal ligation and puncture model of polymicrobial sepsis in rats. *The American Journal of Surgery*, **193**, 723-729.
5. AWAN Z.A, HAGGBLAD E, WESTER T, KVERNEBO M.S, HALVORSEN P.S, KVERNEBO K (2011). Diffuse Reflectance Spectroscopy : Systemic and microvascular oxygen saturation is linearly correlated and hypoxia leads to increased spatial heterogeneity of microvascular saturation. *Microvascular Research*, **81**(3), 245-51.
6. BEALE R, JANES J.M, BRUNKHORST F.M, DOBB G, LEVY M.M, MARTIN G.S, RAMSAY G, SILVA E, SPRUNG C.L, VALLET B, VINCENT J-L, COSTIGAN T.M (2010). Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry. *Critical Care* [en ligne], **14**:R102 <http://ccforum.com/content/14/3/R102> (consulté le 26/12/2011).
7. BEILMAN G.J, BLONDET J.J (2009) Near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygen saturation in battlefield injuries: a case series report. *World Journal of Emergency Surgery* [en ligne], **4**(25). <http://www.wjes.org/content/4/1/25> (consulté le 21/05/2012).
8. BILLE C, BOMASSI E, LIBERMANN S (2008). Choc septique et fluidothérapie. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, **43**, 117-123.
9. BLASCO V, LEONE M, TEXTORIS J, VISINTINI P, ALBANESE J, MARTIN C (2008). Oxymétrie veineuse : physiologie et implications thérapeutiques *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, **27**, 74-82.
10. BLOOS F, REINHART K (2005). Venous oximetry. *Intensive Care Med*, **31**, 911-913.
11. BOAG A.K, HUGHES D (2005). Assessment and Treatment of Perfusion Abnormalities in the Emergency Patient. *Vet Clin Small Anim*, **35**, 319-342.
12. BOYD O (2003). Optimisation of oxygenation and tissue perfusion in surgical patients. *Intensive and Critical Care Nursing*, **19**, 171-181.
13. BRADY C.A, OTTO C.M (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **31**(6), 1147-62.
14. BRIDGES E.J, DUKES S (2005). Cardiovascular aspect of septic shock : pathophysiolgy, monitoring and treatment. *Critical Care Nurse*, **25**, 14-40.

15. BULMER B.J (2011). Cardiovascular Dysfunction in Sepsis and Critical Illness. *Vet Clin Small Anim*, **41**, 717-726.
16. BUNDGAARD-NIELSEN M, RUHNAU B, SECHER N.H, KEHLET H (2007). Flow-related techniques for preoperative goal-directed fluid optimisation. *British Journal of Anaesthesia*, **98** (1), 38-44.
17. BUTLER A.L (2011). Goal-Directed Therapy in Small Animal Critical Illness. *Vet Clin Small Anim*, **41**, 817-838.
18. CHRUSCH C, BAUTISTA E, JACOBS H.K, LIGHT R.B, BOSE D, DUKE K, MINK S.N (2002). Blood pH Level Modulates Organ Metabolism of Lactate in Septic Shock in Dogs. *Journal of Critical Care*, **17**(3), 188-202.
19. COLONNA-ROMANO P, HORROW J.C (1994). Dissociation of mixed venous oxygen saturation and cardiac index during opioid induction. *Anesth*, **6**, 95-98.
20. DARE A.J, PHILLIPS A.R.J, HICKEY A.J.R, MITTAL A, LOVEDAY B, THOMPSON N, WINDSOR J.A (2009). A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Free Radical Biology & Medicine*, **47**, 1517-1525.
21. DE BAKER D, HOLLENBERG S, BOERMA C, GOEDHART P, BÜCHELE G, OSPINA-TASCON G, DOBBE I, INCE C (2007). How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Critical Care* [en ligne], **11**:R101. <http://ccforum.com/content/11/5/R101> (consulté le 05/05/2012).
22. DE BAKER D, OSPINA-TASCON G, SALGADO D, FAVORY R, CRETEUR J, VINCENT J-L (2010). Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*, **36**(11), 1813-25.
23. DE CLUE A.E, DELGADO C, CHANG C-H, SHARP C.R (2011). Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **238**(7), 890-897.
24. DICKENS J.J (2004). Central venous oxygenation saturation monitoring: a role for critical care? *Current Anaesthesia & Critical Care*, **15**, 378-382.
25. DI FILIPPO A, GONNELLI C, PERETTA L, ZAGLI G, SPINA R, CHIOSTRI M, GENSINI G. F, PERIS A (2009). Low central venous oxygen saturation predicts poor outcome in patients with brain injury after major trauma: a prospective observational study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **17**, 23-41.
26. DUECK M.H, KLIMEK M, APPENRODT S, WEIGAND C, BOERNER U (2005). Trends but Not Individual Values of Central Venous Oxygen Saturation Agree with Mixed Venous Oxygen Saturation during Varying Hemodynamic Conditions. *Anesthesiology*, **103**, 249-57.
27. EDWARDS LIFESCIENCES. Minimally invasive hemodynamic monitoring [en ligne]. Disponible sur <http://www.edwards.com> (consulté le 21/05/2012).
28. ELLIS C.G, BATEMAN R.M, SHARPE M.D, SIBBALD W.J, GILL R (2002). Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **282**, H156-H164.
29. ELLIS C.G, JAGGER J, SHARPE M (2005). The microcirculation as a functional system. *Critical Care* [en ligne], **9**(suppl 4):S3-S8. <http://ccforum.com/supplements/9/S4/S3> (consulté le 03/05/2012).
30. FINK M.P (1997). Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*, **41**(suppl 100), 87-95.
31. FINK M.P (2002). Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Critical Care* [en ligne], **6**:491-499. <http://ccforum.com/content/6/6/491> (consulté le 05/05/2012).

32. FRAZIER J (2009). Theory and Clinical Application of Continuous Fiberoptic Central Venous Oximetry (ScvO₂) Monitoring. *Critical Care Marketing and Education, Edwards Lifesciences* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.edwards.com> (consulté le 21/04/2012).
33. GATTINONI L, BRAZZI L, PELOSI P, LATINI R, TOGNONI G, PESENTI A, FUMAGALLI R (1995). A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critical ill patients. *The New England Journal of Medicine*, **333** (16), 1025-1032.
34. GE HEALTHCARE, Cathéters Tonometrics et autres accessoires tonometry [en ligne]. Disponible sur <http://www.gehealthcare.com> (consulté le 21/05/2012).
35. GEORGE M.E, BEILMAN G.J, MULIER K.E, MYERS D.E, WASILUK K.R (2010). Noninvasive Tissue Oxygen Saturation Measurements Identify Supply Dependency. *Journal of Surgical Research*, **160**, 40-46.
36. GORE J.M, SLOAN K (1984). Use of continuous monitoring of mixed venous saturation in the coronary care unit. *Chest* [en ligne], **86**, 757-761. <http://chestjournal.chestpubs.org/content/86/5/757> (consulté le 18/01/2011).
37. GREINER M, WOLF G, HARTMANN K (2007). Bacteraemia in 66 cats and antimicrobial susceptibility of the isolates (1995-2004). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **9**, 404-410.
38. HART D.W, CHINKES D.L, GORE D.C (2003). Increased Tissue Oxygen Extraction and Acidosis with Progressive Severity of Sepsis. *Journal of Surgical Research*, **112**, 49-58.
39. HASSAN E, ROFFMAN D.S, APPLEFELD M.M (1987). The value of mixed venous oxygen saturation as a therapeutic indicator in the treatment of advanced congestive heart failure. *Am Heart J*, **113**, 743-749.
40. HAUPTMAN J. G, WALSHAW R, OLIVIER N. B (1997). Evaluation of the Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Sepsis in Dogs. *Veterinary Surgery*, **26**(5), 393-397.
41. HAYES G.M, MATHEWS K, BOSTON S, DEWEY C (2011). Low central venous oxygen saturation is associated with increased mortality in critically ill dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **52**, 433-440.
42. HO B.CH, BELLOMO R, MCGAIN F, JONES D, NAKA T, WAN L, BRAITBERG G (2006). The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Critical Care* [en ligne], **10**:R80. <http://ccforum.com/content/10/3/R80> (consulté le 02/05/2012).
43. HUTTER A. M, MOSS A. J (1970). Central venous oxygen saturations. Value of serial determinations in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association*, **212**, 299-303.
44. INCE C, SINAASAPPEL M (1999). Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical Care Medicine*, **27**(7), 1369-1377.
45. JARREAD P.H, FOUGERE S, BOURGAIN J-L (2000). Définitions et fiabilité des paramètres monitorés : surveillance des gaz du sang. *Réanim Urgences*, **9**, 421-31.
46. JHANJI S, STIRLINGS, PATEL N, HINDS C.J, PEARSE R.M (2009). The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med*, **37**(6), 1961-6.
47. KARAGIANNIS M.H, RENIKER A.N, KERL M.E, MANN F.A (2006). Lactate Measurement as an Indicator of Perfusion. *Compendium*, **3**, 287-300.
48. KENNEY E.M, ROZANSKI E.A, RUSH J.E, DE LA FORCADE-BURESS A, BERG J.R, SILVERSTEIN D.C, MONTEALEGRE C.D, JUTKOWITZ A, ADAMANTOS S, OVBEY D.H,

- BOYSEN S.R, SHAW S.P (2011). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis : 114 cases (2003–2007). *J Am Vet Med Assoc*, **236**, 83-87.
49. KOTAKE Y, YAMADA T, NAGATA H, SUZUKI T, TAKEDA J (2009). Can mixed venous hemoglobin oxygen saturation be estimated using a NICO monitor? *Anesth Analg*, **23**, 109-119.
 50. KREJCI V, HILTEBRAND L.B, SIDGURDSSON G.H (2006). Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Critical Care Medicine*, **34**(5), 1456-1463.
 51. LADAKIS C, MYRIANTHEFS P, KARABINIS A, KARATZAS G, DOSIOS T, FILDISSIS G, GOGAS J, BALTOPOULOS G (2001). Central Venous and Mixed Venous Oxygen Saturation in Critically Ill Patients. *Respiration*, **68**, 279-285.
 52. LAGOA C.E, POLI DE FIGUEIREDO L.F, CRUZ Jr R.J, SILVA E, ROCHA E SILVA M (2004). Effects of volume resuscitation on splanchnic perfusion in canine model of severe sepsis induced by live *Escherichia coli* infusion. *Critical Care* [en ligne], **8**, R221-R228. <http://ccforum.com/content/8/4/R221> (consulté le 23/07/2011).
 53. LARCHE J, LANCEL S, HASSOUN S.M, FAVORY R, DECOSTER B, MARCHETTI P, CHOPIN C, NEVIERE R (2006). Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Prevents Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction and Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, **48**(2), 377-85.
 54. LEGRAND M, BEZEMER R, KANDIL A, DEMIRCI C, PAYEN D, INCE C (2011). The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med*, **37**, 1534-1542.
 55. LEHR H-A, BITTINGER F, KIRKPATRICK J (2000). Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *Journal of Pathology*, **190**, 373-386.
 56. LEVY M.M, FINK M.P, MARSHALL J.C, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D, COHEN J, OPAL S.M, VINCENT J.L, RAMSAY G (2001). SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med*, **29**(4), 530-538.
 57. LEVY M, ANDREWS P.J.D, CHASTRE J, HUDSON L.D, MANTHOUS C, MEDURI G.U, MORENO R.P, PUTENSEN C, STEWART T, TORRES A (2007). Hemodynamic monitoring in shock and implications for management International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. *Intensive Care Med*, **33**, 575-590.
 58. LEVY M.M, DELLINGER R.P, TOWNSEND S.R, LINDE-ZWIRBLE W.T, MARSHALL J.C, BION J, SCHORR C, ARTIGAS A, RAMSAY G, BEALE R, PARKER M.M, GERLACH H, REINHART K, SILVA E, HARVEY M, REGAN S, ANGUS D.C (2010). The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*, **36**, 222-231.
 59. LOPEZ A, LORENTE J.A, STEINGRUB J, BAKKER J, McLUCKIE A, WILLATTS S, BROCKWAY M, ANZUETO A, HOLZAPFEL L, BREEN D, SILVERMAN M.S, TAKALA J, DONALDSON J, ARNESON C, GROVE G, GROSSMAN S, GROVER R (2004). Multiple center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*, **32**, 21-30.
 60. LORENTZEN A-G, LINDSKOV C, SLOTH E, JAKOBSEN C-J (2008). Central Venous Oxygen Saturation Cannot Replace Mixed Venous Saturation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **22** (6), 853-857.
 61. LUGO G, ARZIPE D, DOMINGUEZ G, RAMIREZ M, TAMARIZ O (1993). Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anaesthesia in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*, **21**, 64-69.

62. MANSJOER A, YOHANES W.H.G (2008). Pathophysiology of Critical Ill Patients: Focus on Critical Oxygen Delivery. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, **40**(3), 161-170.
63. MARTIN L.G (2011). Critical Illness–Related Corticosteroid Insufficiency in Small Animals. *Vet Clin Small Anim*, **41**(4), 767-782.
64. MATHONNET A, RUNGE I, BOULAIN T (2010). Bilan de l'early goal-directed therapy, neuf ans après. *Réanimation*, **19**, 154-162.
65. MEUNIER A.S, BILLE C (2010). État de choc et syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) chez le chien. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, **45**, 135-141.
66. MOHAMMED I, NONAS S.A (2010). Mechanisms, Detection, and Potential Management of Microcirculatory Disturbances in Sepsis. *Crit Care Clin*, **26**, 393-408.
67. MOZINA H, PODBREGAR M (2010). Near-infrared spectroscopy during stagnant ischemia estimates central venous oxygen saturation and mixed venous oxygen saturation discrepancy in patients with severe left heart failure and additional sepsis/septic shock. *Critical Care* [en ligne], **14**:R42. <http://ccforum.com/content/14/2/R42> (consulté le 18/01/2011).
68. NEBOUT S, PIRRACCHIO R (2012) Should We Monitor ScVO2 in Critically Ill Patients? *Cardiology Research and Practice*, **2012** (Article ID 370697), 1-7.
69. NEVIERE R (2008). Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique. *Réanimation*, **17**, 185-191.
70. NEVIERE R, MATHIEU D, CHAGNON J-L, LEBLEU N, WATTEL F (1996).The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med*, **154** (6 Pt 1), 1684-8.
71. NGUYEN H.B, RIVERS E.P, ABRAHAMIAN F.M, MORAN G.J, ABRAHAM E, TRZECIAK S, HUANG D.T, OSBORN T, STEVENS D, TALAN D.A (2006). Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Ann Emerg Med*, **48**, 28-54.
72. NOGUEIRA P.M, MENDONCA-FILHO H.T, ANTONIO CAMPOS L, GOMES R.V, FELIPE A.R, FERNANDES M.A, VILLELA-NOGUEIRA C.A, ROCCO J.R (2009). Central Venous Saturation: A Prognostic Tool in Cardiac Surgery patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, **000**(00), 1-6.
73. NOLL M.L, BYERS J.F (1995). Usefulness of measures of Svo 2, Spo2, vital signs, and derived dual oximetry parameters as indicators of arterial blood gas variables during weaning of cardiac surgery patients from mechanical ventilation. *Heart and Lung*, **24**, 220-7.
74. OTERO R.M, NGUYEN H.B, HUANG D.T, GAIESKI D.F, GOYAL M, GUNNERSON K.J, TRZECIAK S, SHERWIN R, HOLTHAUS C.V, OSBORN T, RIVERS E.P (2006). Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited : Concepts, Controversies, and Contemporary Findings. *Chest* [en ligne], **130**, 1579-1595. <http://chestjournal.chestpubs.org/content/130/5/1579.full.html> (consulté le 22/12/2011).
75. OTTO C.M (2007a). Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for investigations of sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **17**(4), 359-367.
76. OTTO C.M (2007b). Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **17**(4), 329-332.
77. OUSMANE M.L, LEBUFFE G, VALLET B (2003). Utilisation de la SvO2. *Réanimation*, **12**, 109-116.
78. PANG D.S, BOYSEN S (2007). Lactate in Veterinary Critical Care : Pathophysiology and Management. *J Am Anim Hosp Assoc*, **43**, 270-279.

79. PEARSE R, DAWSON D, FAWCETT J, RHODES A, GROUNDS R.M, BENNETT D (2005). Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Critical Care* [en ligne], **9**:R694-R699. <http://ccforum.com/content/9/6/R694> (consulté le 14/03/2011).
80. PINSKY M.R, VINCENT J-L (2005). Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med*, **33**, 1119-1122.
81. PODBREGAR M, MOZINA H (2007). Skeletal muscle oxygen saturation does not estimate mixed venous oxygen saturation in patients with severe left heart failure and additional severe sepsis or septic shock. *Critical Care* [en ligne], **11**:R6. <http://ccforum.com/content/11/1/R6> (consulté le 31/03/2011).
82. POPE J.V, JONES A.E, GAIESKI D.F, ARNOLD R.C, TRZECIAK S, SHAPIRO N.I (2010). Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO2) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Ann Emerg Med*, **55**, 40-46.
83. POTTECHER J, BELLI A, HUNTZINGER J, CHAUSSERET L, SOLTNER C, BEYDON L (2008). Différence artérioveineuse du contenu en O2, saturation veineuse mêlée en O2 ou index cardiaque en postopératoire de chirurgie cardiaque : sont-ils équivalents ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, **27**, 957-961.
84. PRITTIE J (2006). Optimal endpoints of resuscitation and early goal-directed therapy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **16**(4), 329-339.
85. PROTTI A, SINGER M (2006). Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Critical Care* [en ligne], **10**:228. <http://ccforum.com/content/10/5/228> (consulté le 05/05/2012).
86. PUYANA J.C, PINSKY M.R (2007). Searching for non-invasive markers of tissue hypoxia. *Critical Care* [en ligne], **11**(1), 116. <http://ccforum.com/content/11/1/116> (consulté le 31/03/2011).
87. RADY M. Y, RIVERS E. P, MARTIN G. B (1992). Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock. *American Journal of Emergency Medicine*, **10**, 538-541.
88. REINHART K, RUDOLPH T, BREDLE D.L, HANNEMANN L, CAIN S.M (1989) Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* [en ligne], **95**,1216-1221. <http://chestjournal.chestpubs.org/content/95/6/1216> (consulté le 01/05/2012).
89. REINHART K, KUHN H-J, HARTOG C, BREDLE D.L (2004). Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*, **30**, 1572-1578.
90. RICHARD C (1994). A quoi servent les paramètres d'oxygénation en réanimation. *Réan. Urg.*, **3**(5), 595-603.
91. RIVERS E.P, ANDER D.S, POWELL D (2001a). Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Current Opinion in Critical Care*, **7**, 204-211.
92. RIVERS E.P, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B, PETERSON E, TOMLANOVICH M (2001b) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 1368-77.
93. RIVERS E.P, McINTYRE L, MORRO D.C, RIVERS K.K (2005). Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *Canadian Medical Association Journal*, **173**(9), 1054-65.
94. RUSSEL J.A (2006). Management of Sepsis. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 1699-713.
95. SAKR Y (2010). Techniques to assess tissue oxygenation in the clinical setting. *Transfusion and Apheresis Science*, **43**, 79-94.

96. SCALEA T. M, HOLMAN M, FUORTES M, BARON B. J, PHILLIPS T. F, GOLDSTEIN A. S, SCLAFANI S. J, SHAFTAN G. W (1988). Central venous oxygen saturation : an early, accurate measurement of volume during haemorrhage. *Journal of Trauma*, **28**, 725-732.
97. SHEU S-S, NAUDURI D, ANDERS M.W (2006). Targeting antioxidants to mitochondria: A new therapeutic direction. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1762**, 256-265.
98. SIGRIST N (2011). Stabilisation of the emergency patient part II: Circulation. *The European Journal of Companion Animal Practice*, **21**(2), 133-141.
99. SILVERSTEIN D.C, PRUETT-SARATAN A, DROBATZ K.J (2009). Measurements of microvascular perfusion in healthy anesthetized dogs using orthogonal polarization spectral imaging. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **19**(6), 579-587.
100. SIMONSON S.G, WELTY-WOLF K, HUANG Y-CT, GRIEBEL J.A, CAPLAN M.S, FRACICA P.J, PIANTADOSI C.A (1994). Altered mitochondrial redox responses in Gram negative septic shock in primates. *Circ Shock*, **43**, 34-43.
101. SOFMEDICA. *Products Swan Ganz* [en ligne]. Disponible sur <http://techs2life.com> (consulté le 21/05/2012).
102. SPRONK P.E, ZANDSTRA D.F, INCE C (2004). Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*, **8**, 462-468.
103. SQUARA P (2004). Matching total body oxygen consumption and delivery: a crucial objective? *Intensive Care Med*, **30**, 2170-2179.
104. SVEDJEHOLM R, HAEKANSON E, SZABOA Z (1999). Routine SvO₂ measurement after CABG surgery with a surgically introduced pulmonary artery catheter. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, **16**, 450-457.
105. THUMMASORN S, KUMFU S, CHATTIPAKORN S, CHATTIPAKORN N (2011). Granulocyte-colony stimulating factor attenuates mitochondrial dysfunction induced by oxidative stress in cardiac mitochondria. *Mitochondrion*, **11**, 457-466.
106. TREMEY B, VIGUE B (2004). Les variations thermiques modifient les paramètres des gaz du sang : quelles conséquences en pratique clinique ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, **23**, 474-481.
107. TRZECIAK S, RIVERS E.P (2005). Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care* [en ligne], **9** (suppl 4), S20-S26. <http://ccforum.com/supplements/9/S4/S20> (consulté le 05/05/2012).
108. TRZECIAK S, DELLINGER R.P, PARRILLO J.E, GUGLIELMI M, BAJAJ J, ABATE N, ARNOLD R.C, COLILLA S, ZANOTTI S, HOLLENBERG S.M (2007). Early Microcirculatory Perfusion Derangements in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: Relationship to Hemodynamics, Oxygen Transport, and Survival. *Ann Emerg Med*, **49**, 88-98.
109. TWEDDELL J.S, GHANAYEM N.S, HOFFMAN G.M (2010). Pro: NIRS is "Standard of Care" for Postoperative Management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*, **13**, 44-50.
110. VALLET B (2003). Bench-to-bedside review: Endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Critical Care* [en ligne], **7**, 130-138. <http://ccforum.com/content/7/2/130> (consulté le 23/07/2011).
111. VAN BEEST P.A, HOFSTRA J.J, SCHULTZ M.J, BOERMA E.C, SPRONK P.E, KUIPER M.A (2008). The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Critical Care* [en ligne], **12**:R33. <http://ccforum.com/content/12/2/R33> (consulté le 18/01/2011).

- 112.VANHOREBEEK I, DE VOS R, MESOTTEN D, WOUTERS P.J, DE WOLF-PEETERS C, VAN DEN BERGHE G (2005). Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*, **365**, 53-59.
- 113.VARPULA M, TALLGREN M, SAUKKONEN, VOIPIO-PULKKI L-M, PETTIL V (2005). Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*, **31**, 1066-1071.
- 114.VINCENT J-L, DE BAKER D (2005). Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care* [en ligne], **9**(suppl 4):S9-S12. <http://ccforum.com/supplements/9/S4/S9> (consulté le 03/05/2012).
- 115.WANG X-R, ZHENG Y-J, TIAN J, WANG Z-H, PAN Z-Y (2006). A preliminary study on the monitoring of mixed venous oxygen saturation through the left main bronchus. *Critical Care* [en ligne], **10**:R7. <http://ccforum.com/content/10/1/R7> (consulté le 31/03/2011).
- 116.WARD J (2006). Oxygen delivery and demand. *Surgery*, **24**(10), 354-360.
- 117.WATTS J.A, KLINE J.A, THORNTON L.R, GRATTAN R.M, BRAR S.S (2004). Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *J Mol Cell Cardiol*, **36**, 141-50.
- 118.WEI W, ZHU Z, LIU L, ZUO Y, GONG M, XUE F, LIU J (2005). A Pilot Study of Continuous Transtracheal Mixed Venous Oxygen Saturation Monitoring. *Anesth Analg*, **3**, 101-440.
- 119.ZAJA J (2007). Venous oximetry. *Signa Vitae*, **2**(1), 6-10.

Toulouse, 2012

NOM : CLUZEL

Prénom : Marianne

TITRE : INTERETS DE LA SvO2 EN REANIMATION ET SOINS INTENSIFS VETERINAIRES

RESUME :

La saturation veineuse en oxygène (SvO2) est un paramètre permettant d'évaluer l'adéquation entre l'apport systémique et la consommation d'oxygène au niveau des tissus. Elle a montré sa pertinence et est depuis utilisée dans de nombreux domaines en médecine humaine. Son substitut la saturation veineuse centrale en oxygène, plus accessible, est également adopté pour monitorer les patients critiques, notamment lors de la réanimation initiale de sepsis et choc septique. La connaissance de la physiopathologie de l'utilisation de l'oxygène au sein de l'organisme et de son altération lors de sepsis est par ailleurs essentielle pour comprendre les applications cliniques et les limites de l'utilisation de la SvO2 en réanimation. L'utilisation de ce paramètre, pourtant répandue en médecine humaine, est rare et très peu documentée en médecine vétérinaire. Le manque d'études cliniques randomisées et la difficulté d'extrapolation des données de la médecine humaine en sont les principales raisons.

MOTS-CLES : SvO2, sepsis, oxygène, carnivores domestiques

ENGLISH TITLE : BENEFITS OF SvO2 IN VETERINARY CRITICAL CARE MEDICINE

ABSTRACT :

The mixed venous oxygen saturation allows an evaluation of the adequacy of the systemic oxygen delivery and the tissues oxygen consumption. This parameter has shown its relevance and has been used in several human medicine fields. Its surrogate central venous oxygen saturation, more reachable, is also approved in critically ill patient monitoring, in particular for sepsis and septic shock resuscitation. Knowledge on the physiopathology of oxygen use and its impairment in sepsis is furthermore a key point to understand SvO2 clinical use and limitations in critical care. Although SvO2 use is widespread in human medicine, there are very few studies and this parameter remains poorly documented in veterinary medicine. Indeed, a lack of clinical randomized trials and the difficulty to extrapolate human data remains the main explanations.

KEYWORDS : SvO2, sepsis, oxygen, domestic carnivores