

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evolution de l'indice Energy (Physiodoloris®) dans une  
cohorte de patients admis en réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le 16/04/2024  
à 18 H au pôle formation

**Par Mehdi LOUGHANI**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

**Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Mathieu JEANNE

Monsieur le Docteur Julien DE JONCKHEERE

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Maxence HUREAU

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Sigles

<b>SNA</b>	Système Nerveux Autonome
<b>FC</b>	Fréquence Cardiaque
<b>HRV</b>	<i>Heart rate variability</i>
<b>ANI</b>	<i>Analgesia Nociception Index</i>
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<b>RASS</b>	<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>
<b>IGS2</b>	Indice de Gravité Simplifié, deuxième version
<b>AUC</b>	<i>Area Under Curve</i>
<b>CTB</b>	Centre de Traitement des Brulés
<b>SDNN</b>	Déviation Standard des intervalles RR



# Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements .....	3
Sigles.....	6
Sommaire .....	8
Introduction.....	8
1 Design de l'étude.....	11
2 Indices calculés .....	12
3 Analyses statistiques.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Résultats.....	15
1 Description des patients à l'inclusion.....	15
2 Résultats selon centre de recrutement .....	16
3 Résultats selon le modèle de régression logistique .....	19
Discussion .....	22
1 Principaux résultats .....	22
2 Description des patients à l'inclusion .....	23
3 Discussion de la méthode .....	24
Conclusion .....	26
Liste des tables.....	27
Liste des figures .....	28
Références .....	29
Annexe 1 : Analyse de la variabilité du rythme cardiaque .....	34
Annexe 2 : Protocole de recueil des variables.....	36
Annexe 3 : Echelle d'évaluation de la sédation RASS.....	37
Annexe 4 : SOFA score .....	38

# Introduction

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Langley a défini le système nerveux autonome (SNA) comme étant un système à fonctionnement inconscient et involontaire assurant l'homéostasie du milieu intérieur, tout en permettant une défense contre le monde extérieur. Le SNA contrôle la plupart des fonctions physiologiques. On distingue deux composantes au SNA : le système nerveux sympathique activé en réponse à une situation stressante ou agression et le système nerveux parasympathique activé en situation de repos ou bien être.

La fréquence cardiaque (FC) est sous la dépendance du nœud sinusal qui est le siège de nombreux signaux afférents modulant la fréquence cardiaque. Il existe des signaux qui vont tendre vers une augmentation de la fréquence cardiaque et d'autre vers une freination de la fréquence cardiaque : c'est le cas des signaux issus du nerf vague, dépendant du système nerveux parasympathique. Une des fonctions physiologiques du nœud sinusal est de réaliser une sommation de l'ensemble des signaux afférents afin d'entraîner une réponse soit freinatrice, soit accélératrice de la FC.

Depuis les années 90, de nombreuses études ont étudié le lien entre variabilité de la fréquence cardiaque, ou Heart Rate Variability (HRV), et certaines fonctions physiologiques. Ces études ont permis de mettre en évidence que l'on pouvait au travers de l'analyse HRV étudier spécifiquement le fonctionnement de ces fonctions. (1) L'analyse HRV reste un domaine complexe nécessitant une rigueur importante dans l'acquisition des données et l'interprétation des résultats. Une recommandation européenne ancienne, mais toujours d'actualité, a permis de comparer les résultats issus des différentes équipes.(2)

En 2010, un dispositif médical a été développé **au CHU de Lille (France) par l'équipe du CIC-IT 1403 "Biocapteurs et eSanté : innovation et usages"**, avec pour objectif le monitoring de la balance nociception / anti nociception : le dispositif Physiodoris® (MDMS, Loos, France). Ce dispositif affiche en continu l'indice Energy (une mesure globale de la variabilité de la fréquence cardiaque) et l'indice Analgesia Nociception Index (ANI) utilisé pour le monitoring de la balance nociception / anti nociception (3). Bien que validé surtout lors de l'anesthésie générale, l'ANI semble être utile en réanimation notamment dans des protocoles d'adaptation d'analgeso-sédation lors de la réalisation de gestes de soins inconfortables. Le moniteur Physiodoris est en ce sens déjà disponible et utilisé en routine dans certains services de réanimation.

De nombreuses autres spécialités ont exploré le domaine de l'HRV : la cardiologie (étude physiologique et pathologique tels que l'infarctus du myocarde), l'anesthésie (évaluation de la nociception), la réanimation néonatale (indice prédictif d'apparition de sepsis) et pédiatrique (réhospitalisation après septicémie en soins intensifs) avec des résultats encourageants. (4–8)

Plus récemment, des travaux ont tenté d'étudier les performances d'indices HRV dans le devenir des patients admis en réanimation. (9,10) Toutefois, il existe une disparité importante dans ces études tant sur le plan méthodologiques que sur le plan des indices évalués. Par ailleurs, il est déjà montré que de nombreux facteurs influent sur l'importance de l'HRV. Par exemple, l'étude de Bradley et al., a montré que l'interruption de sédation chez des patients de soins critiques était associée à une

augmentation de certains paramètres HRV, et ceux d'autant plus dans une population de patients avec un niveau de défaillance d'organes faible.(11)

La parfaite connaissance technique du dispositif médical PhysioDoloris par l'équipe du CIC-IT 1403 "Biocapteurs et eSanté : innovation et usages" associée à des observations cliniques au lit des patients admis en réanimation ont permis de proposer l'hypothèse que l'évolution de l'indice Energy pourrait être associé à l'évolution de la gravité des patients admis en réanimation. D'autre part, à notre connaissance, l'indice Energy n'a été que très peu étudié dans le domaine de la réanimation.

L'objectif principal est de définir si une valeur basse de l'indice Energy (Physiodoloris®, MDMS, Loos, France) est associée à la présence de défaillance d'organes des patients admis en réanimation. L'objectif secondaire est de tester si l'évolution de l'indice Energy est associée à l'évolution clinique des patients de réanimation.

L'hypothèse principale de ce travail est qu'en présence d'une complication clinique ou d'un état clinique grave, il existe des phénomènes de dysregulation et/ou de dysfonctionnement du SNA. Ces épisodes de sidération du SNA seraient alors associés avec une modification de la composante spectrale du signal issue du traitement des enregistrements ECG avec notamment un effondrement de l'indice l'Energy. En cas d'amélioration secondaire, on observerait un enrichissement secondaire de la composante spectrale avec une restauration de l'indice Energy.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Les données collectées et utilisées dans ce travail de thèse sont issues d'une étude rétrospective multicentrique observationnelle réalisé au CHU de Lille, France ayant fait l'objet d'une déclaration à la promotion du CHU de Lille et auprès de la CNIL (attestation de déclaration d'un traitement informatique N/Réf : DEC22-208).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Tout patient admis dans le service de Réanimation Chirurgicale (Hôpital Huriez, CHU Lille, France) et en réanimation du Centre de Traitement des Brulés Chirurgicale (Hôpital Salengro, CHU Lille, France)
- Agé de 18 ans et plus
- Après avoir délivré une information loyale et exprimé la non-opposition

Les patients étaient exclus si un des critères suivants était présent :

- Absence ou problème informatique dans l'acquisition ou le traitement HRV
- Absence ou problème informatique dans l'enregistrement de l'indice Energy
- port d'un pacemaker
- femme enceinte ou allaitante
- rythme cardiaque non sinusal sur la plupart de la période d'intérêt
- diabète sucré avec complications micro ou macro angiopathiques
- non assuré social
- personnes privées de liberté, en situation d'urgence ou personnes incapables de consentir et ne bénéficiant pas d'un régime de protection juridique (tutelle ou curatelle)

## 2 Indices calculés

### **1) Analyse HRV et indice Energy (Physiodoloris®) :**

Au décours de leur admission en réanimation, les patients étaient monitorés de manière systématique par le dispositif Physiodoloris® (MDMS, Loos, France) permettant la mesure et l'enregistrement prospectif des valeurs de l'indice Energy. La fréquence d'enregistrement d'une valeur enregistrée toutes les secondes. Chaque valeur d'Energy est associée à un horodatage (précis à la seconde). L'ensemble de la chaîne d'acquisition du signal, du traitement de la suite ECG et d'analyse HRV sont réalisés comme précédemment décrits, en accord avec la Task force de 1996. (2,3)

Chaque jour, le fichier contenant la suite des données horodatée de l'indice Energy sur une période de 24 heures, était exporté et enregistré manuellement du Physiodoloris par le praticien en charge du recrutement du patient et stocké sur un serveur sécurisé. Chaque enregistrement était identifié avec un identifiant unique spécifique au patient. Chaque enregistrement était donc unique et associée avec un identifiant de patient, une date et une heure précise.

## **Calculs spécifiques par périodes de 10 minutes :**

### **Méthode de calcul du paramètre Energy<sub>minimal\_10min</sub> :**

Plusieurs étapes étaient nécessaires au calcul des valeurs d'Energy<sub>minimal\_10min</sub>. Après lecture du fichier contenant la suite des valeurs d'Energy, la première étape était l'identification de la date et de l'heure de la première valeur d'Energy ( $T_0$ ). Après l'identification de ( $T_0$ ), différentes périodes successives de 10 minutes exclusives les unes des autres étaient définies comme étant la période comprise entre ( $T_0$  et  $T_{0+10min}$ ). Chaque donnée comprise dans la période définie de 10 minutes ( $T_0$  et  $T_{0+10min}$ ) était évaluée indépendamment des autres : seules les valeurs d'Energy comprise entre 0 et 2 étaient prises en compte dans le calcul suivant ; en cas d'absence ou d'erreur de données (problème dans la chaîne d'acquisition du signal) la donnée n'est pas prise en compte. L'ensemble des valeurs valides de la période de 10 minutes ( $T_0$  et  $T_{0+10min}$ ) considérée étaient alors traitées ensemble. Dans le cas où le nombre de valeurs valides de l'ensemble était supérieur à un nombre théorique correspondant à 50% de valeurs valides sur la période de 10 minutes (défini par : 60 valeurs \* 10 minutes \* 50 %), la valeur minimale de l'ensemble était déterminée et définissait la valeur Energy<sub>minimal\_10min</sub>.

### **Méthode de calcul du paramètre ANI<sub>moyen\_10min</sub> :**

La même méthodologie était appliquée sur l'indice ANI<sub>moyen</sub> du Physiodoloris. Lorsque le nombre de valeurs valides était supérieur à 50% de valeurs théoriques, l'ANI<sub>moyen\_10min</sub> était déterminé comme la moyenne de l'ensemble des valeurs valides.

## **Automatisation des calculs :**

Devant l'importance des calculs à réaliser sur la période de suivi théorique de 8 jours (1 152 périodes théoriques par patient), un logiciel « maison » a été développé pour automatiser les calculs (codé en Delphi 7.0).

## **Calculs et recueils spécifiques par périodes de 12 heures :**

### **Recueil de données clinico-biologique :**

Pour chaque patient inclus en réanimation, une feuille de recueil de données standardisée était générée sur le logiciel EXCEL (version 2021, Microsoft, USA). A partir de l'inclusion, une suite de périodes de 12 heures exclusives les unes des autres était créée. Chaque période était caractérisée par un horodatage spécifique, des données d'identification de patient, démographiques, cliniques, biologiques et issues du traitement HRV. Le recueil des variables démographiques, cliniques et biologiques était défini et le recueil standardisé selon un protocole strict (se référer à l'annexe 2). Les données étaient extraites rétrospectivement des dossiers personnels informatisés via les logiciels Intellispace Critical Care and Anesthesia (Phillips, Netherlands) et Sillage (SIB, France).

### **Calcul de la valeur Energy<sub>minimal\_12h</sub> :**

Chaque période de 12 heures était évaluée individuellement les unes des autres. L'ensemble des valeurs Energy<sub>minimal\_10min</sub> précédemment calculées correspondant à la période de 12 heures était considéré. Si le nombre de valeurs de l'ensemble était supérieur à un nombre théorique correspondant à 2/3 des valeurs totales (défini par : 6 périodes par heure \* 12 heures \* 66 %), alors on déterminait la valeur Energy<sub>minimal\_12h</sub> correspondant à la valeur minimale des valeurs Energy<sub>minimal\_10min</sub> de l'ensemble de la période des 12 heures considérée.

### **Calcul de la valeur ANI<sub>moyen\_12h</sub> :**

La même méthodologie était appliquée sur l'indice ANI<sub>moyen\_10min</sub>. Lorsque le nombre de valeurs valides était supérieur à 2/3 de valeurs théoriques, l'ANI<sub>moyen\_12h</sub> était déterminé comme la moyenne de l'ensemble des valeurs.

### **Automatisation des calculs :**

Sur la période de suivi théorique de l'étude (8 jours), 24 périodes de 12 heures théoriques existent par patient. L'ensemble des calculs concernant les périodes étaient réalisés sur le logiciel EXCEL (version 2021, Microsoft, USA).

### **Durée de suivi :**

La durée de suivi était définie comme allant de J0 (jour de l'admission) à la sortie de réanimation et à défaut censurée à J+8 de l'admission.

### **Définition de variables utilisées :**

- Un patient était défini comme « Sédaté » si le score de RASS était strictement inférieur à -1.
- Un patient était défini comme sédaté profond lorsque le score RASS était compris dans l'intervalle [-5 ; -4], sédaté modéré pour un RASS [-3 ; -1], et éveillé pour un RASS [0 ; +∞] .
- La variable Delta\_SOFA\_Entree correspond à la binarisation de l'évolution du score SOFA entre le score SOFA d'une période de 12 heures considérée et la première valeur du score SOFA disponible pour ce même patient. En cas de résultat compris dans l'intervalle [0 ; +∞], la période était considérée comme une « aggravation » de la sévérité du patient basée sur l'aggravation du score SOFA, et dans le cas contraire, la période était identifiée comme une « amélioration » clinique.

## **3 Analyses statistiques**

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Devant le faible effectif, l'hypothèse de normalité n'a pas été testée. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane, premier et troisième quartile (Q1, Q3).

Pour les analyses univariées, l'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative est testée à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney ou

Kruskall Wallis lorsque le nombre de groupes était supérieur ou égal à 3. L'indépendance entre deux variables qualitatives était testée avec un test exact de Fisher. Pour les analyses multivariées, une régression logistique a été réalisée en prenant en variable à expliquer l'amélioration du SOFA (donnée binarisée) et plusieurs variables explicatives : la sédation, l'ENERGY<sub>minimal</sub> et la sévérité du patient à l'entrée évaluée par le score IGSII. Le choix des variables était fait a priori et basé sur l'expérience clinique. Une sélection de variable par un algorithme de stepwise backward selection. Une estimation des performances du modèle a été réalisé.

L'ensemble des tests statistiques sont bilatéraux. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%. Aucune hypothèse ou imputation n'a été réalisée pour les données manquantes qui ont donc été considérées comme manquantes. L'ensemble des analyses étaient effectuées sur le logiciel R (version 4.3.1), (Windows 10).

# Résultats

## 1 Description des patients à l'inclusion

Les résultats présentés sont issus d'une analyse préliminaire d'une étude en cours d'inclusion : l'étude RéaEnergy. Ces résultats sont donc exploratoires et sont uniquement à destination d'un support de réflexion dans le cadre d'une thèse d'exercice. Toutes les conclusions ou hypothèses réalisées à la suite de ce travail se doivent de rester très prudentes.

Dans ce travail, 12 patients ont été inclus : 5 patients pris en charge au Centre de Traitement des Brulés, et 7 patients en réanimation chirurgicale. Les caractéristiques épidémiologiques des patients sont décrites **Tableau 1**. Aucune comparaison entre les groupes n'a été réalisée devant le faible effectif.

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients selon le centre de recrutement**

	CTB N=5	ReaChir N=7
Age, Median [25th;75th]	50.0 [42.0;51.0]	52.0 [48.0;65.5]
IMC, Median [25th;75th]	22.9 [21.8;24.5]	29.5 [24.7;47.8]
Sexe, N (%):		
Homme	5 (100%)	5 (71.4%)
Femme	0 (0.00%)	2 (28.6%)
HeartDisease, N (%)	0 (0.00%)	2 (28.6%)
BetaBlockers, N (%)	0 (0.00%)	2 (28.6%)
LungsDisease, N (%):	5 (100%)	7 (100%)
Inmunodepression, N (%):	5 (100%)	7 (100%)
Diabetes, N (%)	0 (0.00%)	1 (14.3%)
HepaticDisease, N (%)	0 (0.00%)	1 (14.3%)
RenalDisease, N (%):	5 (100%)	7 (100%)
Obesity, N (%)	0 (0.00%)	3 (42.9%)
NeurologicDisease, N (%):	5 (100%)	7 (100%)
IEC/ARA2, N (%)	0 (0.00%)	1 (14.3%)
IGS II score, Median [25th;75th]	29.0 [27.0;32.0]	41.0 [35.0;63.0]

*Légende : Les données quantitatives sont présentées sous forme de médiane et du [1<sup>er</sup> ; 3<sup>ème</sup>] quartiles, les données qualitatives sont représentées en nombre (N) ainsi qu'en pourcentage entre parenthèses. CTB = Centre de Traitement des Brûlés ; ReaChir = Réanimation Chirurgicale*

## 2 Résultats selon le centre de recrutement

L'évolution des valeurs d'Energy<sub>minimal\_12h</sub> spécifique de chaque patient est tracée au cours du temps, en fonction du site d'inclusion (**Figure 1**).

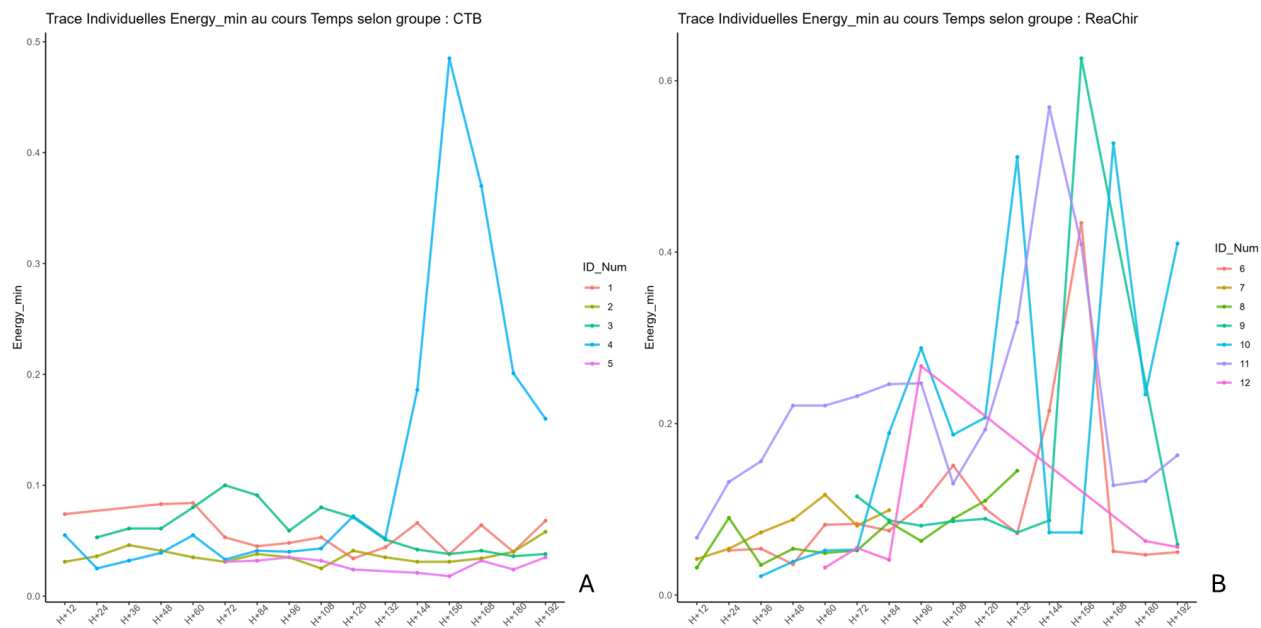


Figure 1 : Evolution individuelle des valeurs  $Energy_{\text{minimal}_{12h}}$  en fonction du temps selon le groupe d'origine du patient. Le groupe CTB est en A, le groupe ReaChir en B.

Concernant l'évolution des patients lors de leur suivi en réanimation, les dispersions des valeurs (ensemble des valeurs des périodes de 12 heures) pour chaque variable en fonction du groupe d'appartenance du patient sont décrites **Tableau 2**.

**Tableau 2. Distribution des valeurs de chaque variable sur l'ensemble du suivi de chaque patient**

	<b>CTB</b>	<b>ReaChir</b>	<b>p.overall</b>
	<b>N=85</b>	<b>N=102</b>	
<b>Energy<sub>minimal_12h</sub>, Median [25th;75th]</b>	<b>0.04 [0.03;0.06]</b>	<b>0.09 [0.06;0.19]</b>	<b>&lt;0.001</b>
ANI <sub>moyen_12h</sub> , Median [25th;75th]	69.5 [61.8;82.2]	76.5 [65.0;85.0]	0.219
FC (bpm), Median [25th;75th]	99.0 [87.0;118]	90.0 [78.5;107]	0.001
PAS(mmHg), Median [25th;75th]	96.0 [91.0;104]	103 [94.0;114]	0.002
PAM (mmHg), Median [25th;75th]	66.0 [63.0;70.0]	69.0 [64.0;75.0]	0.026
Sedation, N (%)	80 (95.2%)	49 (49.5%)	<0.001
<b>RASS, Median [25th;75th]</b>	<b>-3.00 [-4.00;-3.00]</b>	<b>-1.00 [-3.00;0.00]</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>SOFA score, Median [25th;75th]</b>	<b>9.00 [7.00;10.0]</b>	<b>10.0 [7.00;12.0]</b>	<b>0.020</b>
pH artériel, Median [25th;75th]	7.39 [7.36;7.42]	7.43 [7.36;7.46]	0.001
FiO2(%), Median [25th;75th]	40.0 [32.0;45.0]	40.0 [25.0;50.0]	0.142
PaO2(mmHg), Median [25th;75th]	87.0 [75.8;106]	80.0 [68.0;97.0]	0.017
PaCO2(mmHg), Median [25th;75th]	43.0 [38.6;45.6]	39.0 [36.0;44.0]	0.010
Bicarbonatémie (mmHg), Median [25th;75th]	25.2 [23.0;26.7]	25.4 [22.4;27.3]	0.582
Lactatémie (mmol/L), Median [25th;75th]	2.15 [1.48;2.90]	1.80 [1.28;2.80]	0.652
Créatininémie (mg/l), Median [25th;75th]	6.50 [5.00;9.00]	18.0 [11.0;27.0]	<0.001
Bilirubinémie Totale(mg/l), Median [25th;75th]	8.00 [6.00;11.0]	22.0 [8.00;46.2]	<0.001
ALAT(UI/l), Median [25th;75th]	33.5 [27.0;45.0]	69.0 [36.5;280]	<0.001
CRP(mg/l), Median [25th;75th]	276 [191;304]	154 [84.0;213]	0.002
GB(G/L), Median [25th;75th]	8.95 [4.37;13.2]	15.0 [7.70;23.1]	<0.001

*Légende : Les données quantitatives sont présentées sous forme de médiane et du [1<sup>er</sup> ; 3<sup>ème</sup>] quartile, la sédation est présentée en nombre (N) ainsi qu'en pourcentage. CTB = Centre de Traitement des Brûlés ; ReaChir = Réanimation Chirurgicale Le nombre N correspond à l'ensemble des périodes de 12 heures valides pour chaque groupe. L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative est testée à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. L'indépendance entre deux variables qualitatives était testée avec un test exact de Fisher.*

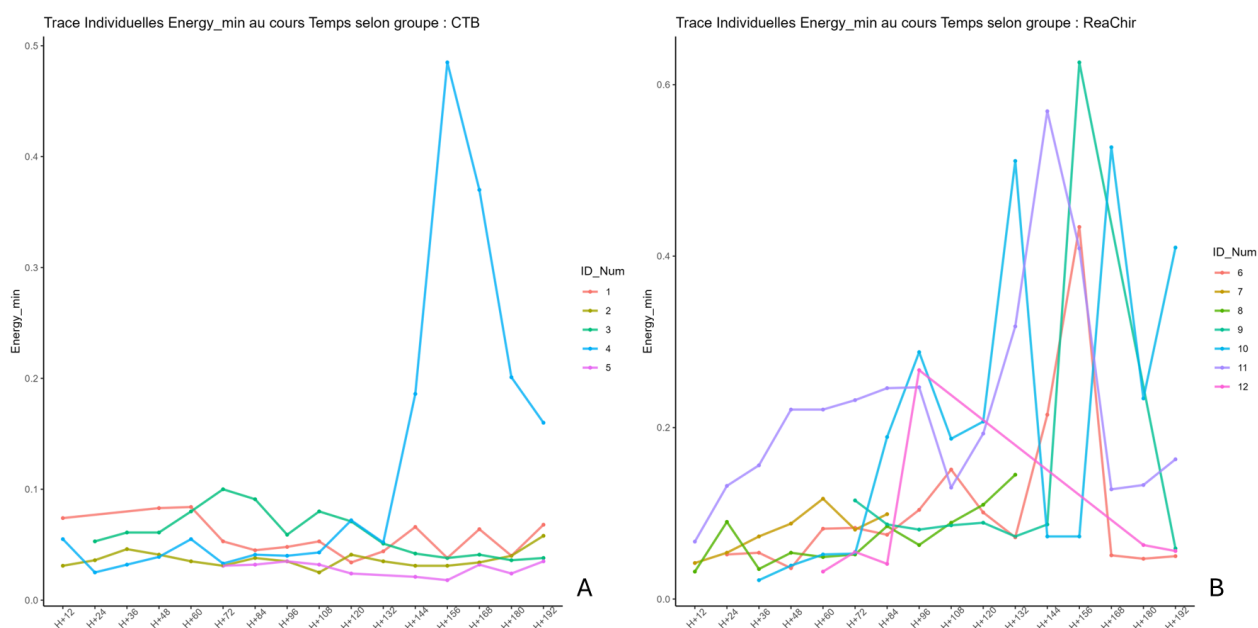


Figure 1 : Evolution individuelle des valeurs Energy\_min en fonction du temps selon le groupe d'origine du patient. Le groupe CTB est en A, le groupe ReaChir en B.

### 3 Résultats selon le modèle de régression logistique

Les résultats de la régression logistique réalisée avec comme variables explicatives de l'aggravation du patient la sédation (score RASS), la valeur Energy<sub>minimal\_12h</sub> et la sévérité du patient à l'entrée (score IGS II) sont présentés **Tableau 3**. Après sélection automatique des variables par backward stepwise selection, seules les variables Energy<sub>minimal</sub> et le score RASS ont été conservés. Dans ce deuxième modèle, les deux paramètres sont indépendamment et significativement associées à la variable aggravation du patient. **Tableau 4**.

Suivant le calcul de l'incrément de risque, on trouve que pour la valeur de Energy<sub>minimal\_12h</sub>, chaque diminution de 0.05 est un facteur de risque d'aggravation du score de SOFA avec un OR = 3.016022 ; IC<sub>95</sub> [1.73673 ; 6.382842]. Chaque augmentation de 1 point du score de RASS est un facteur protecteur significatif de l'aggravation du score SOFA avec un OR = 0.6194764 ; IC<sub>95</sub> [0.4513189 ; 0.8330017].

Les performances de ce modèle dans la prédiction de l'aggravation du score SOFA ont été évalués à l'aide d'une courbe ROC. **Figure 2**. L'aire sous la courbe est de AUC = 0.85. Avec un seuil optimisé (seuil à 0.53), on a une Sensibilité à 81% et d'une spécificité de 82%. Avec un seuil fixé manuellement à 0.45 pour optimiser la sensibilité, on a une Sensibilité à 84% et d'une spécificité de 73%.

**Tableau 3. Analyse multivariée de l'aggravation du patient (Delta\_SOFA\_Entree) avec comme variables explicatives la sédation (score RASS), la valeur Energy<sub>minimal\_12h</sub> et la sévérité du patient à l'entrée (score IGS II)**

Characteristic	OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>	p-value
Q0_EnergyMin_Intervalle	0.00	0.00, 0.00	0.001
RASS	0.66	0.47, 0.89	0.009
IGS II score	0.98	0.96, 1.01	0.2

<sup>†</sup> OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Régression logistique intégrant l' Energy<sub>minimal\_12h</sub>, le score RASS et le score IGSII, exprimée en Odds Ratio, avec leurs intervalles de confiance à 95%, p-value < 0.05 significatif. Q0\_EnergyMin\_Intervalle = Energy<sub>minimal\_12h</sub>; RASS = Score de RASS

**Tableau 4. Analyse multivariée de l'aggravation du patient (Delta\_SOFA\_Entree) après backward stepwise selection des variables explicatives.**

Characteristic	OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>	p-value
Q0_EnergyMin_Intervalle	0.00	0.00, 0.00	<0.001
RASS	0.62	0.45, 0.83	0.002

<sup>†</sup> OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Régression logistique de l'aggravation du patient, intégrant l' Energy<sub>minimal\_12h</sub>, et le score RASS, exprimée en Odds Ratio, avec leurs intervalles de confiance à 95%, p-value < 0.05 significatif. Q0\_EnergyMin\_Intervalle = Energy<sub>minimal\_12h</sub> RASS = Score de RASS

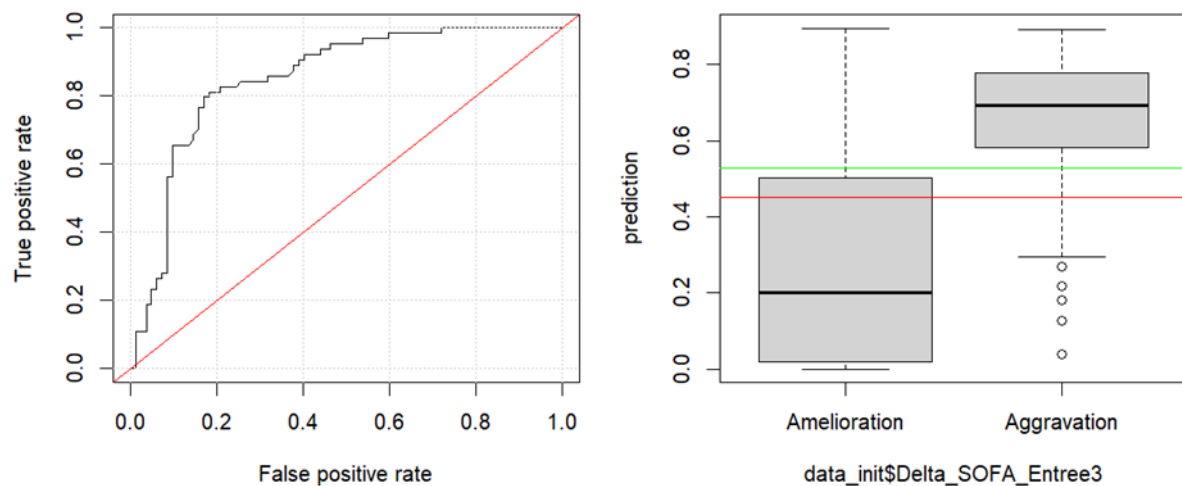


Figure 2 : Modèle de régression logistique de l'aggravation du patient, intégrant l' $Energy_{minimal\_12h}$ , et le score RASS. A gauche, courbe ROC avec AUC à 0.85. A droite, boxplot de la distribution des prédictions du modèle en fonction de l'évolution réelle des patients avec le seuil optimisé à 0.53 (vert) et le seuil manuel fixé à 0.45 (rouge).

# Discussion

## 1 Principaux résultats

L'objectif principal était d'étudier la relation entre variation de l'indice  $Energy_{minimal\_12h}$  et la gravité clinique des patients admis en réanimation, définie par le score SOFA, afin de tester l'hypothèse d'un suivi de la gravité du patient par un monitoring au lit du patient comme le moniteur Physiodoris® (MDMS, Loos, France).

Nous avons ainsi réalisé cette étude avec 2 groupes de population définis selon leur origine : la réanimation chirurgicale et le Centre de Traitement des Brûlés (CTB).

Durant les 8 premiers jours du séjour en réanimation, on peut observer que l'évolution de l' $ENERGY_{minimal}$  semble différente entre les deux groupes : 1) pour le groupe CTB, on a une évolution comparable avec une stagnation à une valeur faible de l' $ENERGY_{minimal}$  ; 2) pour le groupe ReaChir, on a une évolution initialement comparable au patient du CTB puis après deux jours, on observe une augmentation de l' $Energy_{minimal\_12h}$ . Devant l'observation que les groupes n'étaient pas comparables concernant l'évolution de  $Energy_{minimal\_12h}$  les groupes ont été décrits séparément. Une des hypothèses avancée est qu'à la fois la gravité initiale SOFA\_score median 9.00 [7.00;10.0] pour le groupe CTB vs 10.0 [7.00;12.0] pour le groupe ReaChir ;  $p=0.02$  (Tableau 2), mais aussi l'évolution de la gravité des patients n'est pas comparable entre les deux groupes (Figure 3).

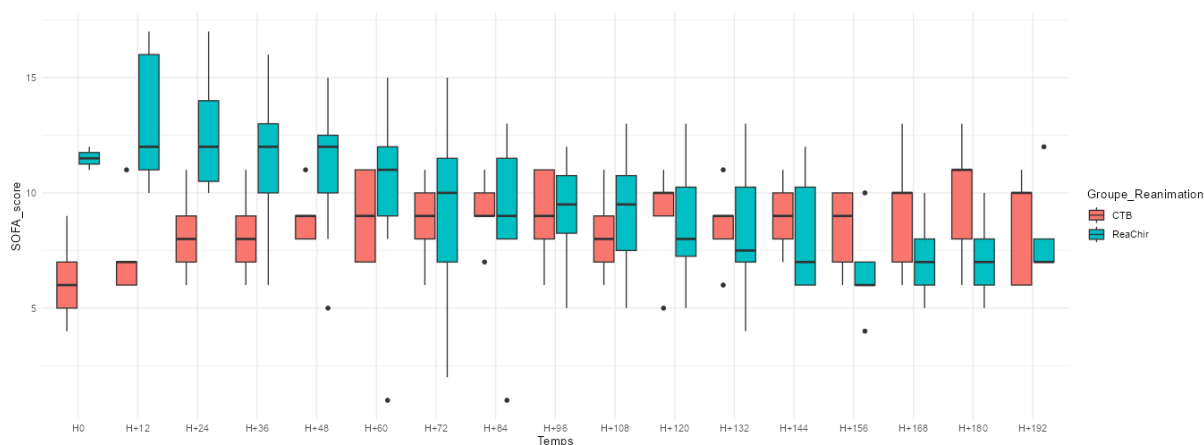


Figure 3 : Boxplot représentant l'évolution de la dispersion des scores SOFA en fonction du temps selon le groupe d'origine du patient. Le groupe CTB est en rouge, le groupe ReaChir en bleu.

L'hypothèse initiale de ce travail est qu'en présence d'une complication, il existe des phénomènes de dysregulation du SNA associés avec une modification de la composante spectrale du signal issus du traitement des enregistrements ECG avec notamment un effondrement de l'indice l'Energy. En cas d'amélioration clinique, on observerait un enrichissement secondaire de la composante spectrale avec une restauration de l'indice Energy. Cette hypothèse est supportée par un exemple

particulier. Pour le patient 4 (ID = 4, courbe bleue de la Figure 1 A), on note une augmentation de l'indice  $Energy_{minimal\_12h}$  à H+120. Cliniquement, on retrouve de manière concomitante dans le dossier patient une amélioration du patient. Secondairement, on observe une diminution rapide de l'indice  $Energy_{minimal\_12h}$  concomitante d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Facteur influençant l'indice  $Energy_{minimal\_12h}$  :

Plusieurs facteurs sont connus pour affecter l'importance de certains paramètres HRV. Dans notre études, nous retrouvons une influence de certains d'entre eux comme la sédations, la ventilation mécanique ou encore le recours au vasopresseurs.(11,12) Dans notre étude, la valeur de l' $Energy_{minimal\_12h}$  était inversement proportionnelle à l'importance de la sédation ou du recours aux amines. Ces résultats sont comparables aux résultats déjà disponibles dans la littérature. Si l'on s'intéresse à ces différents paramètres, on peut facilement considérer qu'il existe des biais qui influent à la fois sur l'évolution clinique « favorable / défavorable » et sur ces paramètres et sur l' $Energy_{minimal\_12h}$ . L'un de ces biais semble être la gravité même du patient. En effet, un patient considéré comme « grave » aura plus tendance à être plus sédaté, avoir plus recours à la ventilation mécanique, mais aussi aura plus recours aux amines vasopressives. (11)

En utilisant ces facteurs dans un modèle multivarié, on observe que les paramètres  $Energy_{minimal\_12h}$  et Sédation (score RASS) restent associés de manières significatives à l'évolution clinique « favorable / défavorable » contrairement au paramètre gravité initiale (IGS II). Ces résultats sont concordants avec des données déjà disponibles dans la littérature. Le fait que l'indice  $Energy_{minimal\_12h}$  soit faible lorsque la gravité des patients est élevée conforte l'hypothèse de phénomènes de dysregulation du SNA en présence de complication. Lors de sédation des patients, l'indice  $Energy_{minimal\_12h}$  paraît d'autant plus faible que l'importance de la sédation est importante avec une relation dose-effet. Cet effet est déjà décrit dans la littérature et pourrait s'expliquer par une abolition des afférences corticales sur le nœud sinusal.(1,2)

Une des hypothèses n'a pu être testée : celle de l'impact de l'immuno-inflammation sur l'importance de l'HRV. Plusieurs hypothèses proposant que l'inflammation importante, comme lors d'un état septique ou choc septique, pourrait abolir la variabilité de la FC et donc entraîner un effondrement de la valeur des indices HRV. Cette hypothèse n'a pas été testée, le nombre de dosage de biomarqueurs inflammatoires était faible dans notre cohorte. De même aucun dosage d'IL6 n'a été réalisé.

## 2 Discussion des résultats

Les résultats de notre étude sur le critère de jugement principal sont concordants avec la littérature actuelle. En effet, une revue systématique de la littérature, contenant 9 études avec un total cumulé de 536 patients, a montré une tendance globale à la

réduction de plusieurs paramètres HRV (SDNN) en présence de complications cliniques, notamment chez la population de patients septicémiques. (13)

Dans une étude de cohorte prospective, menée en 2005 par Schmidt et al., il a été montré que plusieurs paramètres HRV mesurés sur 24 heures et notamment issue de l'analyse temporelle comme l'indice *Energy<sub>minimal\_12h</sub>*, étaient significativement réduits chez les patients atteints de syndrome de défaillance multiviscérale. Ces résultats étaient observés de manière indépendante au niveau de sédation et à l'utilisation d'amines vasopressives ou non, après analyses en sous-groupes. (12)

Par ailleurs, le travail de l'équipe de Brown et al. s'était intéressé à l'indépendance aux vasopresseurs à 24 heures de réanimation efficace ainsi qu'à la relation entre variabilité du rythme cardiaque et score SOFA et APACHE II. (9) La population correspondait à des patients de soins intensifs traumatologiques et respiratoires l'indépendance aux vasopresseurs. Il était retrouvé dans cette étude une corrélation notamment entre la variabilité du rythme cardiaque, exprimée en coefficient fractale, et le score SOFA.

Des études plus récentes, réalisées lors de la pandémie COVID-19 notamment, ont montré qu'une variabilité importante du rythme cardiaque chez ces patients étaient plutôt un facteur protecteur, tandis qu'une « faible » variabilité du rythme cardiaque prédisait une admission en soins intensifs. (14)

D'autres études avaient déjà analysé des indices HRV dans des scores composites intégrant notamment des paramètres démographiques et cliniques telles que l'âge, la fréquence respiratoire, la pression artérielle systolique (15) ou le rapport SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. (10)

Notre étude n'est pas la première à montrer une diminution de l'indice ENERGY inversement corrélé au niveau de sédation. L'équipe de Bradley et al. avait montré chez des patients de soins critiques que l'interruption des sédations se suivait d'une augmentation des paramètres de la variabilité du rythme cardiaque, et ceux d'autant plus chez des patients présentant des insuffisances d'organes faibles. (11)

### 3 Discussion de la méthode

Un des points forts de l'étude est l'utilisation de l'indice *Energy<sub>minimal\_12h</sub>* issu de l'indice ENERGY permettant de donner un reflet de la variabilité du rythme cardiaque en continu au lit du patient. Cet indice est issu d'un monitoring validé, marqué CE, respectant les règles de bonnes pratiques et déjà disponible en réanimation : le moniteur Physiologor® (MDMS, Loos). Le choix et la méthode de calcul de l'indice *Energy<sub>minimal\_12h</sub>* a permis de s'affranchir le plus possible des artéfacts de calcul de l'indice ENERGY. Ces artéfacts peuvent soit être secondaire à un trouble du rythme cardiaque (exemple : Fibrillation Atriale), ou secondaire à des difficultés dans la chaîne d'acquisition de la suite RR. Dans tous les cas, la présence d'artéfacts a pour conséquence d'enrichir artificiellement la variabilité du rythme cardiaque et aboutir à des valeurs d'indices HRV supérieur à la réalité. Utiliser *Energy<sub>minimal\_12h</sub>* permet de s'affranchir de ces enrichissements artificiels en les filtrant à la façon d'un filtre « passe bas ». Au contraire des valeurs élevées, les valeurs basses sont plus difficilement artéfactées par des valeurs erronées. A notre connaissance, aucune étude n'a étudié les performances d'un indice tel que celui étudié dans ce travail.

Dans beaucoup de publications étudiant les performances des paramètres HRV en réanimation, les calculs de ces indices étaient réalisés sur périodes d'enregistrement de la suite RR de courte durée (inférieure à 2 heures). (10,14) Plus récemment, d'autres travaux moins nombreux utilisaient également le recueil sur une longue durée.(12)

Il est à noter que l'étude de la variabilité du rythme cardiaque dépasse le champ de la réanimation puisqu'il pourrait devenir un outil d'orientation diagnostique dans les services d'urgence. Une étude observationnelle prospective hollandaise menée par l'équipe de Van Wijk et al., publiée en 2023, semblerait montrer que la mesure continue de l'HRV chez les patients se présentant au service des urgences avec une infection ou une septicémie au cours de leurs premières 48 heures d'hospitalisation peut être automatiquement analysés et utilisés pour extraire des caractéristiques de celle-ci associées à la détérioration clinique (16).

Le principal point faible de l'étude et le manque de puissance avec uniquement 12 patients inclus (Tableau 1). Ce faible effectif peut s'expliquer par le caractère princeps de cette étude. De nombreux patients n'ont pas pu être inclus dans l'analyse secondairement à des difficultés d'horodatages de la suite RR, des difficultés d'identification des enregistrements (doute sur l'identité des enregistrements), ou des difficultés technique ne permettant pas l'export des suites RR enregistrées. Ces difficultés ont été progressivement maîtrisée par des procédures de contrôle et de sécurisation des enregistrements.

# Conclusion

En conclusion et sous réserve que les résultats présentés sont issus d'une analyse préliminaire d'une étude en cours d'inclusion, nous avons montré qu'une valeur basse de l'indice *Energy<sub>minimal\_12h</sub>* est associée à une sévérité clinique importante, objectivée par le score SOFA des patients admis en réanimation. Nous avons également montré que l'évolution de l'indice *Energy<sub>minimal\_12h</sub>* est associée à l'évolution clinique des patients admis en réanimation.

Toutefois, ces mêmes analyses devront être renouvelées sur un effectif plus important de patients pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats.

# Liste des tables

*[Cette liste se met à jour automatiquement. Elle utilise le style Table des Illustrations. Supprimez ce message.]*

Table 1.	Caractéristiques démographiques des patients selon le recrutement ...	16
Table 2.	Distribution des valeurs de chaque variable sur l'ensemble du suivi de chaque patient .....	18
Table 3.	Analyse multivariée de l'aggravation du patient avec comme variables explicatives la sédation, la valeur Energy <sub>minimale_12h</sub> et la sévérité du patient à l'entrée .....	20
Table 4.	Analyse multivariée de l'aggravation du patient après backward stepwise selection des variables explicatives .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

# Liste des figures

Figure 1. Evolution individuelle des valeurs Energy_min en fonction du temps selon l'origine du patient.....	19
Figure 2. Modèle de régression logistique de l'aggravation du patient .....	21
Figure 3. Boxplot représentant l'évolution de la dispersion des scores SOFA en fonction du temps selon le groupe d'origine du patient .....	22

# Références

1. Berntson GG, Thomas Bigger Jr. J, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34(6):623-48.
2. Electrophysiology TFOTESOCTNA. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. mars 1996;93(5):1043-65.
3. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for Analgesia / Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. In: 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology [Internet]. Buenos Aires: IEEE; 2010 [cité 28 déc 2023]. p. 1194-7. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5625971/>
4. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation*. juin 1992;85(6):2073-9.
5. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2006;2006:4303-6.
6. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of Cardiac Dysfunction in Sepsis: An Ongoing Challenge. *Shock*. janv 2014;41(1):12.
7. Badke CM, Swigart L, Carroll MS, Weese-Mayer DE, Sanchez-Pinto LN. Autonomic Nervous System Dysfunction Is Associated With Re-hospitalization in Pediatric Septic Shock Survivors. *Front Pediatr*. 2021;9:745844.
8. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2009;2009:1840-3.
9. Brown SM, Tate Q, Jones JP, Knox DB, Kuttler KG, Lanspa M, et al. Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 1 déc 2013;28(6):959-63.
10. Bodenes L, N'Guyen QT, Le Mao R, Ferrière N, Pateau V, Lellouche F, et al. Early heart rate variability evaluation enables to predict ICU patients' outcome. *Sci Rep*. 15 févr 2022;12:2498.
11. Bradley BD, Green G, Ramsay T, Seely AJE. Impact of sedation and organ failure on continuous heart and respiratory rate variability monitoring in critically ill patients: A pilot study\*. *Crit Care Med*. févr 2013;41(2):433-44.

12. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups\*: Crit Care Med. sept 2005;33(9):1994-2002.
13. Castilho FM de, Ribeiro ALP, Nobre V, Barros G, Sousa MR de. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. PLOS ONE. 11 sept 2018;13(9):e0203487.
14. Mol MBA, Strous MTA, Osch FHM van, Vogelaar FJ, Barten DG, Farchi M, et al. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. PLOS ONE. 28 oct 2021;16(10):e0258841.
15. Samsudin MI, Liu N, Prabhakar SM, Chong SL, Kit Lye W, Koh ZX, et al. A novel heart rate variability based risk prediction model for septic patients presenting to the emergency department. Medicine (Baltimore). juin 2018;97(23):e10866.
16. van Wijk RJ, Quinten VM, van Rossum MC, Bouma HR, Ter Maaten JC. Predicting deterioration of patients with early sepsis at the emergency department using continuous heart rate variability analysis: a model-based approach. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 1 avr 2023;31(1):15.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. juill 1996;22(7):707-10.







# Annexe 1 Analyse de la variabilité du rythme cardiaque (HRV)

Afin d'étudier la variabilité du rythme cardiaque (HRV), on différencie plusieurs méthodes mathématiques distinctes :

- **L'analyse temporelle**, qui étudie l'évolution des intervalles entre 2 ondes R, issue de l'acquisition du signal ECG et forme ainsi une suite, permettant de représenter l'évolution des intervalles RR dans le temps. Parmi les marqueurs de cette analyse, on retrouve l'indice ENERGY qui représente la modulation de la fréquence cardiaque autour d'une fréquence basale et sur une unité de temps. Le calcul mathématique de cette valeur est le suivant :

$$Energy = \sqrt{\frac{1}{512} \sum_{i=1}^{512} (RR'_i)^2}$$

où l'ENERGY correspond ainsi à la moyenne de la valeur absolue des écarts à la moyenne.

512 correspondant au nombre de valeurs obtenu après rééchantillonnage (8 Hertz multiplié par 64 secondes)

La valeur de l'ENERGY est comprise entre [0 ; 3].

Et  $RR'_i$  est défini par l'écart de chaque période  $RR_i$  par rapport à la valeur moyenne (M) de la série RR, soit :  $RR'_i = (RR_i - M)$

La valeur moyenne est définie comme l'intervalle RR moyen calculé sur la série des 512 valeurs tels que :

$$M = \frac{1}{512} \sum_{i=1}^{512} RR_i$$

- **L'analyse spectrale**, qui consiste à décomposer la série construite en une somme de fonctions sinusoïdales et permettant ainsi d'étudier les oscillations du signal. En utilisant un algorithme permettant de passer d'une composante temporelle à une composante de fréquence, appelée transformée de Fourier Rapide, il est ainsi possible d'analyser la distribution des fréquences dans les intervalles RR.
- **L'analyse graphique** d'une série RR, rééchantillonnée sur 1 minute et centrée sur la moyenne, puis normalisée et filtrée afin de ne conserver que la composante HF définie auparavant au calcul de l'aire sous la courbe entre les valeurs minimales et maximales. Avec le Moniteur Physiodoloris® (MDMDS, Loos), une mesure en temps réel des aires minimales et maximales sur 4 périodes équivalentes de 16 secondes est réalisée et à l'aide d'une formule mathématiques, l'ANI est ainsi calculée.

### Classification des marqueurs HRV

<b>Analyse temporelle</b>	SDNN (msec) : Déviation Standard des intervalles RR RMSSD (msec) : Racine carrée de la moyenne des carrés des différences entre intervalles RR successifs Energy (Physiodoloris®, MDMS, Lille)
<b>Analyse spectrale</b>	LF (ms <sup>2</sup> ) : Contenu spectral normalisé basses fréquences (sans unité) calculé par transformée en Ondelettes HF (ms <sup>2</sup> ) : Contenu spectral normalisé hautes fréquences (sans unité) calculé par transformée en Ondelettes LFnu : Contenu spectral normalisé basses fréquences (sans unité) calculé par transformée en Ondelettes HFnu : Contenu spectral normalisé hautes fréquences (sans unité) calculé par transformée en Ondelettes Rapport LF/HF Rapport LFnu/Hnu
<b>Analyse graphique</b>	ANI : Analgesia Nociception Index
<b>Analyse non linéaire</b>	ApEn : Entropie approchée SampEn : Entropie échantillonnée

## Annexe 2 Protocole de recueil des variables sur périodes de 12 heures.

**Les variables ci-dessous ont été récoltées au décours des 8 premiers jours suivant l'admission en réanimation, sur des périodes de 12 heures :**

- La valeur la plus haute de fréquence cardiaque, de température, de lactatémie, durée, de créatininémie, de bilirubinémie, d'enzymes hépatiques ASAT et ALAT, de PAL et de Gamma GT, de leucocytes ainsi que le CRP.
- La valeur la plus haute de dose de noradrénaline, définie en 3 catégories :
  - o supérieure ou égale à 0,1 gamma/kg/min
  - o supérieure ou égale à 0,15 gamma/kg/min
  - o supérieur ou égale à 0,5 gamma/kg/min
- La valeur la plus basse de la pression artérielle systolique (PAS), de la pression artérielle moyenne (PAM), de la diurèse, du pH artériel, de PaO<sub>2</sub>, de PaCO<sub>2</sub> et de bicarbonatémie, ainsi que de plaquettes
- Le recours ou non au décubitus ventral ainsi que l'utilisation du NO
- Le recours à l'épuration extrarénale sur plus de 50% de la période considérée, et le type d'épuration extra-rénale utilisé
- La valeur la plus fréquente du recours aux curares, du score RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) et du score BPS (Behavioral Pain Scale)
- L'utilisation ou non du propofol, de morphiniques en continu et de benzodiazépines
- Le score SOFA : calculé automatiquement après avoir rempli les lignes de variables précédentes
  - o Score Respiratoire SOFA
  - o Score Coagulation SOFA
  - o Score Hépatique SOFA
  - o Score cardiovasculaire SOFA
  - o Score neurologique SOFA
  - o Score rénal SOFA
- Le score CV-SOFA : calculé automatiquement également
- Le score IGS II : calculé sur les variables des 24 premières heures en réanimation
- La présence d'une complication, définie par :
  - o La nécessité d'une FiO<sub>2</sub> > 80% sous ventilation mécanique
  - o Une fièvre supérieure à 39°C
  - o La nécessité d'un support vasopresseur par noradrénaline supérieure à 0,5 gamma/kg/min
  - o une augmentation de 2 points ou plus du score SOFA lors de la présence d'une dysfonction d'organe à l'admission
- Le décès ou non du patient à l'issue du séjour

# Annexe 3 : Echelle d'évaluation de la sédation RASS

## Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Score	Term	Description	
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff	
+3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s), aggressive	
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement, fights ventilator	
+1	Restless	Anxious but movements not aggressively vigorous	
0	Alert and calm		
-1	Drowsy	Not fully alert but has sustained awakening (eye opening/eye contact) to <i>voice</i> ( $\geq 10$ seconds)	} Verbal Stimulation
-2	Light sedation	Briefly awakens to <i>voice</i> with eye contact (<10 seconds)	
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to <i>voice</i> (but no eye contact)	
-4	Deep sedation	No response to voice but movement or eye opening to <i>physical</i> stimulation	} Physical Stimulation
-5	Unarousable	No response to <i>voice</i> or <i>physical</i> stimulation	

## Annexe 4 : SOFA score (17)

**Table 3** The SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	<400	<300	<200 —— with respiratory support ——	<100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (>204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13–14	10–12	6–9	<6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) or <500 ml/day	>5.0 (>440) or <200 ml/day

<sup>a</sup> Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

**AUTEUR : LOUGHANI Mehdi**

**Date de Soutenance : 16/04/2024**

**Titre de la Thèse :** Etude de la variation de l'indice ENERGY en réanimation

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Anesthésie-Réanimation

**DES :** Anesthésie-Réanimation

**Mots-clés :** ENERGY, SOFA, RASS, *Heart rate variability*, Physiodoris®

### **Résumé :**

**Contexte :** La variabilité du rythme cardiaque a été le sujet de nombreuses études concernant plusieurs disciplines, notamment l'anesthésie-réanimation. Ces recherches ont permis de montrer particulièrement qu'il existe une diminution de la variabilité globale du rythme cardiaque (HRV) chez les patients les plus graves.

L'objectif principal est de définir si une valeur basse de l'Energy est associée à la présence de défaillance d'organes des patients admis en réanimation.

L'objectif secondaire est d'étudier la variation de cet indice durant le séjour et l'évolution clinique du patient, ainsi que la relation entre l'indice ENERGY et d'autres paramètres tels que la sédation ou la présence d'amines vasopressives.

**Matériel et Méthodes :** Etude rétrospective observationnelle multicentrique incluant les patients admis en réanimation chirurgicale et au centre de Traitement des Brulés.

Enregistrement prospectif de l'indice ENERGY (Physiodoris®, MDMS, France). Notre protocole HRV intégrait la réalisation de périodes indépendantes de 10 minutes pour obtenir une ENERGY<sub>min\_10min</sub>. Secondairement, l'ensemble de ces valeurs calculées, sur une période de 12 heures définissait une ENERGY<sub>minimale\_12h</sub>. Au total, 12 patients venant des 2 centres ont été inclus. Les données ont été analysées de J0 à J8 de l'admission en réanimation. Pour les analyses multivariées, une régression logistique a été réalisée.

**Résultats :** L'évolution de l'ENERGY<sub>minimal</sub> semble différente entre les deux groupes dans notre étude, probablement expliquée par la différence de gravité initiale et d'évolution clinique. Après étude des 2 groupes distincts, on observe : une stagnation à une valeur faible de l'ENERGY<sub>minimal</sub> pour le groupe CTB, une évolution initialement comparable au patient du CTB suivi d'une augmentation de l'Energy<sub>minimal\_12h</sub> après 2 jours.

Secondairement, à l'aide d'un modèle de régression logistique intégrant Energy<sub>minimal</sub> et le score RASS il semblerait que la diminution de 0.05 de la valeur de Energy<sub>minimal\_12h</sub> est un

facteur de risque d'aggravation du score de SOFA avec un OR = 3.016022 ; IC<sub>95</sub> [1.73673 ; 6.382842].

**Conclusion :** Il semble exister dans notre étude une relation, de manière indépendante, entre aggravation et diminution de l'ENERGY. Il reste encore à confirmer ces résultats sur une étude de forte puissance et d'établir dans les années à venir l'impact des sédations et de la noradrénaline.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

**Asseseurs :** Monsieur le Docteur Mathieu JEANNE  
Monsieur le Docteur Julien DE JONCKHEERE

**Directeur :** Monsieur le Docteur Maxence HUREAU