UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Étude prospective comparative de plusieurs méthodes d'évaluation du temps de recoloration cutanée et leur reproductibilité chez les patients admis en soins critiques pour la prise en charge d'une IRA de type 1

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2024
à 16H au pôle recherche

Par Usman MOHAMMAD

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Sébastien PRÉAU

Assesseurs :
Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN
Monsieur le Docteur Mehdi EDDERKAOUI

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Quentin DELFORGE

Avertissement

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

Sigles

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
Bpm	Battements par minute
CaO2	Contenu artériel en oxygène
CCVG	Chambre de chasse du ventricule gauche
CE	Coefficient d'erreur
CPP	Comité de protection des personnes
CV	Coefficient de variabilité
DTDVD	Diamètre télédiastolique du ventricule droit
DTDVG	Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
ESICM	European Society of intensive Care Medicine
ETT	Échographie transthoracique
FC	Fréquence cardiaque
FEVD	Fraction d'éjection du ventricule droit
FiO2	Fraction inspirée en oxygène
FR	Fraction de raccourcissement du ventricule droit
Hb	Hémoglobine
ICA	Insuffisance circulatoire aiguë
IGS 2	Index de gravité simplifié, deuxième version
IOT	Intubation orotrachéale
IP	Indice de pulsatilité de pléthysmographie
IQR	Interquartile
ITV	Intégrale temps-vitesse
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
KTA	Cathéter artériel
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LSC	Least significant change
MIN	Minute

MIR	Médecine intensive-réanimation
MmHg	Millimètre de mercure
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
OHD	Oxygénothérapie à haut débit
OLD	Oxygénothérapie de longue durée
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PaCO2	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO2	Pression artérielle en oxygène
PVC	Pression veineuse centrale
Qc	Débit cardiaque
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
SaO2	Saturation artérielle en oxygène
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
TaO2	Transport artériel en oxygène
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Taux de prothrombine
TRC	Temps de recoloration cutanée
VCI	Veine cave inférieure
VES	Volume d'éjection systolique
VNI	Ventilation non invasive

Sommaire

Avertissement 2
Sigles 3
Sommaire 5
Introduction 6
1 Rappels physiologiques 6
Matériels et méthodes 10
1 Design de l'étude 10
1.1 Critère de jugement principal 10
1.2 Critères de jugement secondaires 10
2 Patients et données 11
2.1 Population 11
2.2 Méthode de mesure du TRC 12
2.3 Données recueillies 14
3 Analyse statistique 15
4 Cadre réglementaire et consentement 17
Résultats 18
1 Flowchart 18
2 Description des patients à l'inclusion 19
3 Critère de jugement principal 22
4 Critères de jugement secondaires 24
4.1 Données intra individuelles 24
4.1.1 Précision 24
4.1.2 Least significant change (LSC) 25
4.2 Données inter individuelles 25
4.3 Analyse des tableaux de contingence 26
4.4 Corrélations du TRC avec les critères cliniques 27
4.5 Devenir 28
4.6 Détermination du seuil de détection d'un TRC anormal 31
Discussion 32
Conclusion 35
Liste des tableaux 36
Liste des figures 37
Références 38
Annexe 42

Introduction

1 Rappels physiologiques

La prise en charge hémodynamique et respiratoire des patients, notamment en situation critique, vise à optimiser le transport artériel en oxygène (TaO2) vers la périphérie, afin d'assurer une adéquation de ce dernier aux besoins métaboliques de notre organisme et ainsi maintenir l'aérobiose. Ces deux systèmes entretiennent une relation étroite d'interdépendance mise en évidence par l'équation du TaO2.

$$TaO2 = CaO2 \times Qc = (1{,}34 \times Hb \times SaO2 + 0{,}003 \times PaO2) \times FC \times VES.$$

(CaO2 : Concentration artérielle en oxygène ; Hb : Hémoglobine ; SaO2 : Saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène ; PaO2 : Pression artérielle en oxygène ; FC : Fréquence cardiaque ; VES : Volume d'éjection systolique).

L'optimisation de ce TaO2 passe donc dans un premier temps par la normalisation des paramètres macrocirculatoires facilement accessibles au lit du patient, tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle et particulièrement la pression artérielle moyenne, représentant la pression de perfusion des organes. Prérequis indispensable, elle n'est toutefois pas suffisante dans certaines situations car non synonyme d'une normalisation de la microcirculation. Cette dernière est en effet un organe à part entière. Elle est le lieu des échanges métaboliques entre le milieu vasculaire et les cellules. En situation physiologique, la microcirculation fonctionne en harmonie avec le système macrocirculatoire et est le siège d'une autorégulation, grâce à des phénomènes hormonaux et de recrutement de micro vaisseaux, dans le but de redistribuer au mieux l'oxygène. Mais lors des situations critiques et notamment des états de chocs, le stress oxydatif et différents mécanismes inflammatoires sont à l'origine d'une altération de la microcirculation, responsable d'hétérogénéités de perfusion entre les organes et à l'intérieur même de ces derniers. Ces anomalies peuvent survenir alors même que les paramètres macrocirculatoires sont corrigés. Ce phénomène, appelé perte de cohérence hémodynamique [1] est à l'origine de dysfonctions d'organes et d'un excès de mortalité dans les populations étudiées [2–4].

Comme nous l'avons vu avec l'équation du TaO2, l'état respiratoire du patient peut également engendrer des anomalies d'apports en oxygène et donc modifier les conditions circulatoires. L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) de type 1 (hypoxémie sans hypercapnie, définie par une PaO2 < 60 mmHg en air ambiant) est un motif fréquent d'admission en soins critiques, pouvant avoir des présentations variées allant jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital [5,6]. D'après une étude multicentrique parue en 2002 [7], parmi 1449 patients admis en soins intensifs, l'IRA représentait 32 % des entrées. Parmi ceux admis pour une étiologie non respiratoire, 35% développaient une IRA au cours de leur séjour [7][6].

L'exploration de la microcirculation dans la prise en charge des patients en soins critiques apparait donc comme un enjeu primordial.

2 Exploration de la microcirculation

Plusieurs méthodes d'exploration de la microcirculation ont été évaluées :

- la microcirculation sublinguale [2,3] ;
- l'index de perfusion issue du signal d'oxymétrie de pouls [8] ;
- l'hyperlactatémie [9–16] ;
- les marbrures [9,17–23].

Toutefois, il existe des limites d'utilisation et d'interprétation de ces différentes techniques, par exemple la lourdeur de la technique notamment pour l'évaluation de la circulation sublinguale, la rendant difficile d'utilisation en pratique clinique.
Les difficultés d'interprétation sont également liées à certaines conditions pathologiques (hypothermie par exemple) ou encore à la présence de facteurs confondants non dysoxiques pour la lactatémie [15].

3 Le temps de recoloration cutanée (TRC)

Le TRC est une mesure consistant à évaluer le temps de recoloration du revêtement cutané après vidange capillaire. Utilisé initialement en anesthésie, comme indicateur

hémodynamique, il a depuis été largement étudié chez les patients de soins critiques, notamment chez ceux souffrant d'un état de choc [18,24–27].

De multiples études ont évalué son intérêt clinique dans l'évaluation de la microcirculation et du pronostic chez les patients en état d'insuffisance circulatoire aiguë (ICA) [9,17–19,28,29]. Sa cinétique d'évolution rapide de quelques minutes [30], en ferait également un bon marqueur de suivi des thérapeutiques mises en place à l'inverse de la lactatémie, critère de suivi habituel, dont l'évolution est plus lente.

Récemment, l'étude ANDROMEDA-SHOCK [19] comparant une réanimation basée sur la normalisation de la lactatémie et une stratégie basée sur la normalisation du TRC, montrait une tendance à la réduction de la mortalité à J28 de la stratégie basée sur la normalisation du TRC. On observait également une augmentation des jours sans ventilation mécanique, une diminution du score SOFA et de la balance hydrique.

À la lumière de ces différents travaux, les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign de 2021 [31] encouragent à utiliser le TRC en tant que reflet de la microcirculation, afin de guider la ressuscitation à la phase initiale d'un état de choc [32].

Ainsi, il semble admis que la mesure et le suivi de l'évolution du TRC soient pertinents [18,19,26]. Toutefois, une étude souligne l'hétérogénéité d'utilisation de cette technique paraissant simple et peu coûteuse [26,27]. Ceci pourrait s'expliquer par un manque de standardisation de l'évaluation du TRC, pouvant être à l'origine de biais et d'une mauvaise interprétation des résultats [26,33–36].

En effet, le site de mesure, la durée de pression [17,18,21,22,24,30,33,37–39], le seuil [17,18,22,23,37,40–42] , la présence ou non d'un cathéter artériel [43] ne sont pas toujours recueillis ou similaires entre les différentes études [8,17–21,28,30]. Dans la littérature, quelques données sont accessibles concernant la variabilité intra et inter individuelle [18,21,27,29,30,44–46]. D'autres techniques d'évaluation restent du domaine de la recherche [20,47].

Étant donné la relation entre les fonctions circulatoires et respiratoires, les modifications microcirculatoires pourraient donc être un reflet de la sévérité de l'atteinte respiratoire. On ne retrouve pas de données dans la littérature récente concernant l'évaluation pronostique du TRC chez les patients présentant une IRA de type 1.

L’objectif principal de ce travail est donc dans un premier temps, de comparer plusieurs méthodes d’évaluation du TRC chez les patients admis en soins critiques pour la prise en charge d’une IRA de type 1 et dans un deuxième temps, d’étudier sa valeur pronostique dans cette population et de comparer les valeurs intra et inter individuelles de la mesure.

Matériels et méthodes

1 Design de l'étude

Cette étude pilote est une étude ancillaire de l'étude PRIVACY *« Pronostic value of fluid responsiveness evaluated by Inferior Vena Cava collapsibility index in patients admitted in ICU with acute respiratory failure »* (cohorte prospective observationnelle, monocentrique) réalisée dans le pôle de médecine-intensive réanimation de l'hôpital Roger Salengro, au centre hospitalo-universitaire de Lille, en France, d'avril 2022 à juillet 2024.

1.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la valeur du TRC lors d'une mesure standardisée instantanée, à 5 et 10 secondes, chez les patients admis en réanimation pour la prise en charge d'une IRA de type 1.

1.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont les suivants et concernent l'association du TRC avec :

- La mortalité à J28
- Le recours à l'intubation orotrachéale (IOT) à J28
- Critère composite associant recours à l'IOT et mortalité à J28
- Le délai avant recours à l'IOT
- La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (KDIGO [48] (annexe 1)) à J28
- Le SOFA [49] (annexe 2)
- Le recours aux vasopresseurs
- Le nombre de jours en vie sans ventilation mécanique à J28
- La durée de séjour hospitalier et en soins critiques
- Impact de la présence ou non d'un cathéter artériel radial sur la mesure du TRC

- Précision intra et inter individuelle du TRC lors d'une mesure standardisée de 5 secondes
- Mesure du least significant change (LSC) intra et inter individuel.

2 Patients et données

2.1 Population

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient majeur (âge > 18 ans)
- Ayant une couverture sociale
- Présentant les critères suivants depuis moins de 72 heures et après les 6 premières heures de réanimation :
    - Hospitalisation en soins critiques
    - IRA de type I définie par une hypoxémie (PaO2 < 60 mmHg en air ambiant) sans hypercapnie (PaCO2 < 45 mmHg)
    - Nécessitant une oxygénothérapie à un débit supérieur ou égal à 5 L/minute.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Majeur non capable ou non assuré
- Femme enceinte
- Mesure de limitations thérapeutiques sur le recours à la ventilation mécanique
- Patient moribond (score SOFA [49] > 20)
- Mesure du TRC non évaluable.

Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous (Figure 1).

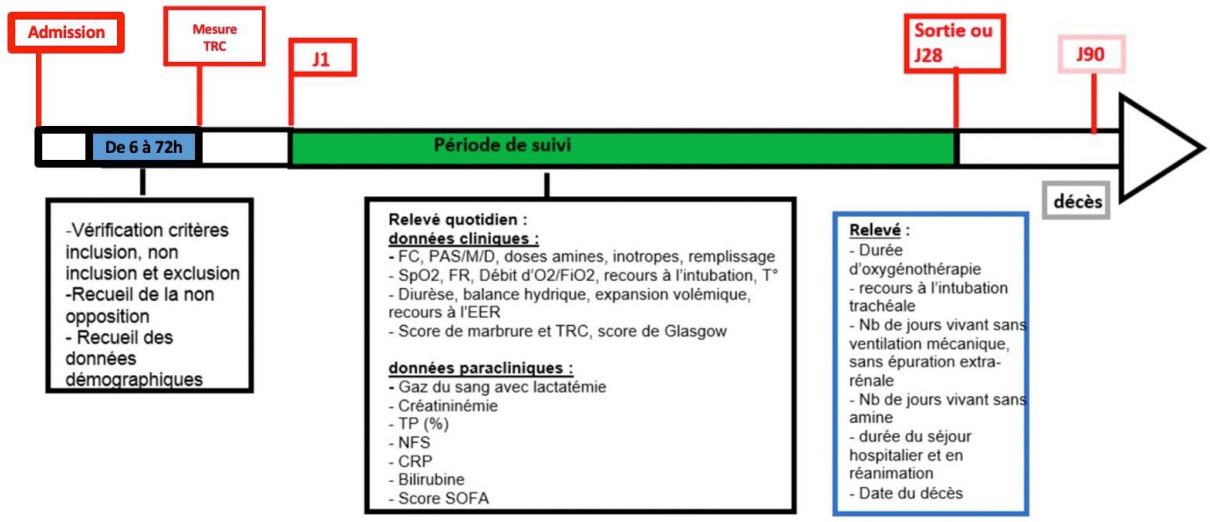


Figure 1: Schéma de l'étude

2.2 Méthode de mesure du TRC

La mesure du TRC est réalisée de la manière suivante, représentée sur la figure 2 :

- Mesure réalisée par du personnel médical formé (> 6 mois d'expérience) à la technique et à l'utilisation du matériel.
- Sur 3 mesures
- À l'aide d'un chronomètre actionné et interrompu par le biais d'une pédale.
- Application d'une vitropression au niveau de la pulpe de l'index avec une lame de microscope jusqu'à la vidange capillaire, puis relâchement de la vitropression à 10 secondes, jusqu'au retour à l'état basal de la coloration cutanée.
- Répétition de cette mesure en maintenant une pression jusqu'à 5 secondes, puis 0 seconde après vidange capillaire.
- Mesure bilatérale
- La présence d'un cathéter artériel ou non est relevée.

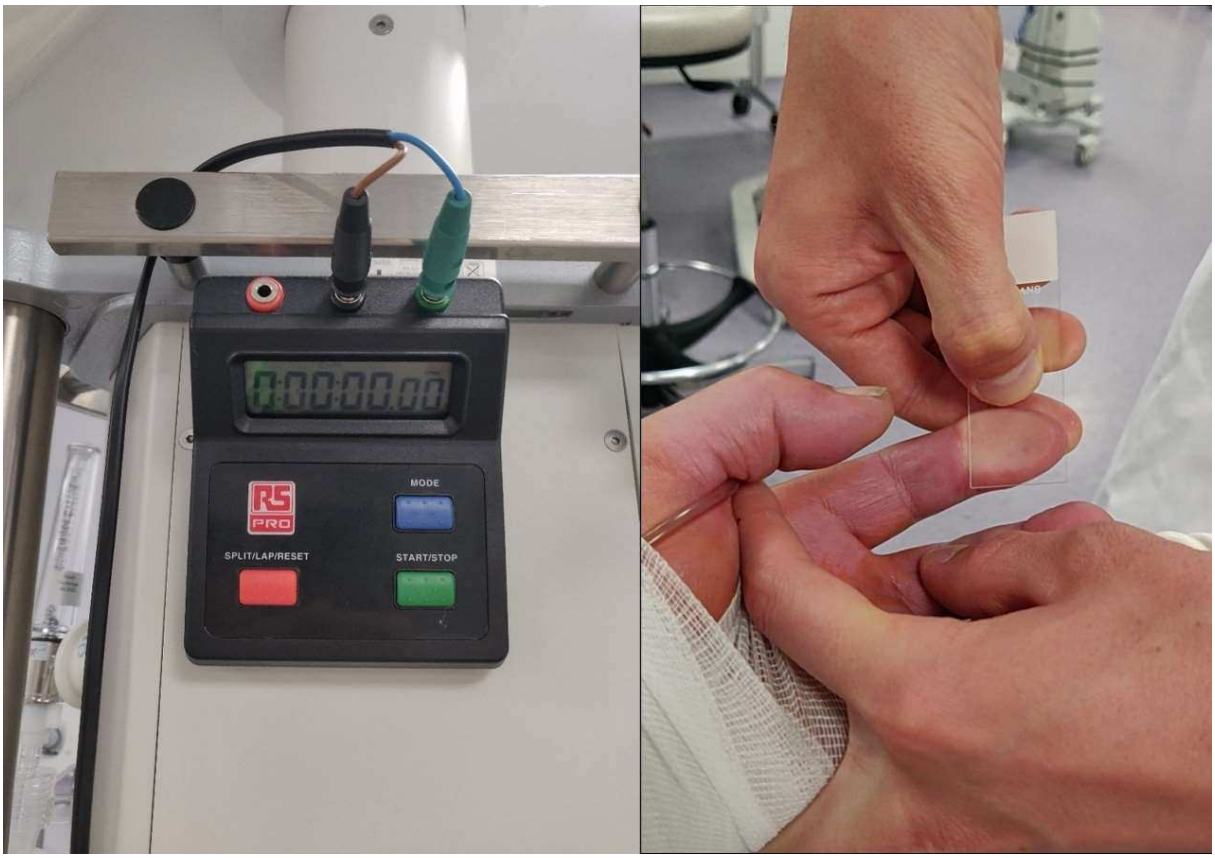


Figure 2: Méthode de mesure du TRC

TRC : Temps de recoloration cutanée

Sur un échantillon de 22 patients, la variabilité intra et inter individuelle a été évaluée de la manière suivante :

- En prenant 9 fois la mesure du TRC par opérateur
- En utilisant le même matériel que celui précédemment décrit
- Au niveau de la pulpe de l'index en maintenant une pression jusqu'à 5 secondes
- Du côté sans cathéter artériel
- Par 3 opérateurs distincts, ayant une expérience différente de la mesure du TRC (supérieure à 1 an / entre 6 mois et 1 an / inférieure à 6 mois).

2.3 Données recueillies

Concernant le critère de jugement principal, à savoir la valeur du TRC, celle-ci a été recueillie par du personnel formé à l'utilisation du matériel décrit ci-dessus, utilisé en pratique courante dans le pôle de MIR du CHU de Lille.

Concernant les critères de jugement secondaires, les informations ont été recueillies via la consultation du dossier médical informatisé sur le logiciel ICCA (Intellispace Critical Care and Anesthesia ®, Phillips Medical Systems) ou par appel téléphonique en ce qui concerne la mortalité.

L'ensemble des données a été colligé de manière anonymisée, sur un fichier protégé par un mot de passe.

Les données recueillies sont les suivantes :

- Démographiques :
    - Antécédents médicaux et chirurgicaux
    - Âge (années)
    - Sexe
    - Taille (m)
    - Poids (kg)
    - IMC (kg/m²)
    - Date d'entrée en réanimation
- Données cliniques :
    - Pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne (mmHg)
    - Fréquence et rythme cardiaque (battements / min)
    - Saturation pulsée en oxygène (SpO2 en %)
    - Indice de pulsatilité de pléthysmographie (Ip)
    - Fréquence respiratoire (cycles / min)
    - Mode d'administration et quantité d'oxygène (L/min et FiO2)
    - La FiO2 sera déduite du litrage / minute en fonction de la table décrite dans la littérature et fournie en annexe [50] (annexe 3)
    - Score de marbrures [51] (annexe 4)
    - TRC selon la méthode décrite ci-dessus
    - Température (°C)
    - Score de Glasgow [52] (annexe 5)

    - Délai entre admission et inclusion (heures)
    - Expansion volémique dans les 6 heures avant l'admission (mL)
    - Expansion volémique de l'admission jusqu'à l'inclusion (mL)
    - Diurèse (mL)
    - Balance hydrique (mL)
    - Dose de supports vasopresseur (mcg/kg/min) / inotropes (mcg/kg/min)
    - Insuffisance rénale aiguë selon le score KDIGO [53] (annexe 1)
    - Recours à l'épuration extrarénale
    - Recours à la ventilation non invasive (VNI)
    - Présence ou non d'un cathéter artériel au niveau radial
    - Température des chambres du pôle de MIR (21°C)
- Données paracliniques :
    - Gaz du sang artériel avec lactatémie (mmol/L)
    - Rapport PaO2/ FiO2
    - Numération Formule Sanguine
    - Créatininémie (mg/L)
    - Taux de Prothrombine (%)
    - Bilirubine (mg/L)
    - Calcul du score SOFA [49] (annexe 2)
    - Calcul du score de Charlson [54] (annexe 6)
    - Score IGS2 [55].

3 Analyse statistique

Pour les analyses descriptives, les variables quantitatives sont exprimées selon la médiane (Q1 ; Q3). Les données qualitatives sont exprimées sous forme d'effectifs et de pourcentages. La normalité de la distribution des différentes variables a été testée avec le test de Shapiro Wilk.

La variabilité entre les différentes méthodes de mesures du TRC a été étudiée avec la méthode d'analyse de variance (ANOVA), selon le test de Friedman. Ces mesures ont ensuite été comparées entre elles via le test de comparaison multiple de Dunn's.

La corrélation entre les différentes mesures et certains paramètres a été testée de manière non paramétrique selon le test de corrélation utilisant l'indice de Spearman.

La comparaison des différents groupes a utilisé le test non paramétrique de Mann Whitney étant donné la distribution non normale.

Les valeurs de p inférieures à 0.05 sont considérées significatives. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%.

Concernant la variabilité intra et inter individuelle de la mesure du TRC : la précision statistique et le *least significant change* (LSC) sont utilisés et exprimés en pourcentages. Leurs calculs suivent la méthode suivante :

- Le coefficient de variabilité (CV), calculé à partir de l'écart type (σ) et la moyenne (m), selon la formule suivante :

$$CV = \sigma / m.$$

- Le coefficient d'erreur (CE) correspond à l'équation suivante :

$$CE = CV / \sqrt{n}$$ (n = nombre de mesures).

La précision statistique correspond au double du coefficient d'erreur. Le seuil de fiabilité est habituellement considéré comme inférieur à 10%.

Le LSC [56] correspond à la plus petite différence entre les valeurs successives, considérée comme des changements réels et non liés au hasard. Ce dernier est calculé via la formule suivante :

$$LSC = CE \times 1{,}96 \times \sqrt{2}$$

L'analyse statistique a été réalisée de manière indépendante en fin d'étude sous la direction du Professeur PRÉAU. Le logiciel utilisé est PRISM Graphpad ® version 9.0 (San Diego, CA, USA).

4 Cadre réglementaire et consentement

Sur le plan éthique, le projet a été déposé à la fédération de recherche clinique en avril 2022. Conformément à la loi Jardé en vigueur, cette étude de catégorie 3 a été soumise à l'accord du comité de protection des personnes (CPP) île de France III, délivré le 24 février 2023. (N° national : 2022-A02813-40). Une prolongation de la durée d'inclusion et un élargissement des critères d'inclusion à une durée de 72h suivant l'admission en soins critiques a été acceptée le 24/02/2024 par le CPP île de France III.

Chaque jour, l'éligibilité des patients admis pour IRA de type 1 dans le pôle de MIR du CHU de Lille était vérifiée. Lorsque le patient était éligible, une information claire, loyale et appropriée lui était dispensée (ou à un proche le cas échéant) sur les modalités et l'objectif de la recherche. Après remise d'une note d'information et recueil de la non-opposition, le patient était inclus dans l'étude.

Résultats

1 Flowchart

Entre mars 2023 et juillet 2024, 255 patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique et regroupant les critères d'éligibilité ont été admis en soins critiques dans le pôle de MIR du CHU de Lille. Dans cette population, 47 patients ont été inclus dans l'étude. Les principales causes de non-inclusion sont représentées par la mise en place de limitations des thérapeutiques de support (n = 182) et le dépassement du délai d'inclusion (n = 20). Trois patients ont refusé de participer et 3 autres se sont révélés non échogènes. Le diagramme de flux est représenté ci-dessous (Figure 3).

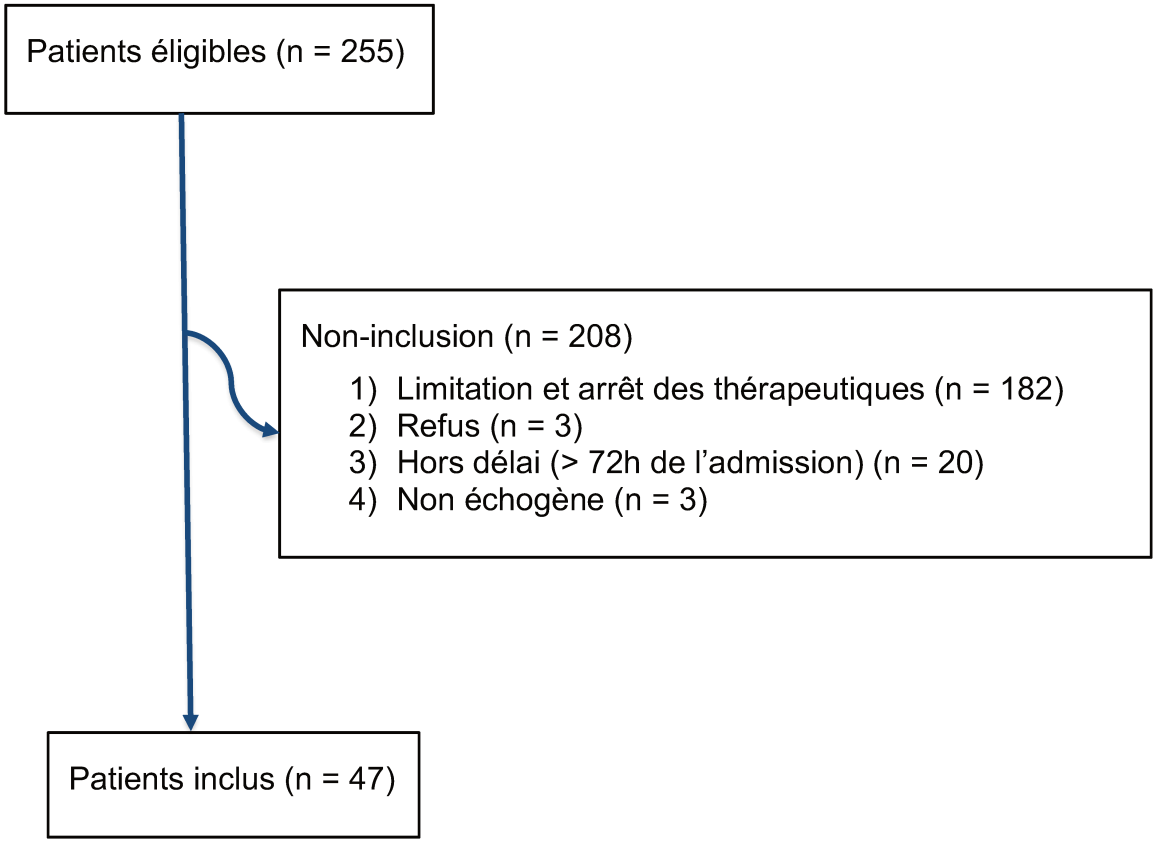


Figure 3: Diagramme de flux

2 Description des patients à l'inclusion

Les caractéristiques principales de la population sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques démographiques		**Échantillon total n = 47**
Âge, années		61 (46 ; 69)
Sexe, H/F		0,63
Poids, kg		70 (95 ; 86)
IMC, kg/m²		25 (22 ; 29)
Comorbidités		
Cardiopathie, n (%)		22 (47)
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)		12 (25)
Tabagisme actif, n (%)		11 (23)
Éthylisme chronique, n (%)		14 (30)
Scores	IGS II	35 (28 ; 45)
	SOFA	4 (3 ; 6)
	Charlson	4 (2 ; 6)
Caractéristiques cliniques		
Fréquence cardiaque, bpm		92 (84 ; 105)
PAS, mmHg PAD, mmHg PAM, mmHg		129 (107 ; 145) 63 (55 ; 72) 80 (72 ; 97)
PVC*, mmHg		6 (5 ; 10)
Fréquence respiratoire, cycles/min		23 (20 ; 28)
SpO2, %		96 (94 ; 98)
Score de marbrures		0 (0 ; 0)

Apports liquidiens entre admission et inclusion, ml	1688 (917 ; 2600)
Délai entre admission et inclusion, heures	19 (13 ; 24)
Présence d'un cathéter artériel, n (%)	43 (91)
Traitement	
Noradrénaline, n (%) Dose, mcg/kg/min	8 (17) 0,22 (0,16 ; 0,68)
Inotropes, n (%)	1 (2)
OHD, n (%)	43 (91)
FiO2, %	50 (42 ; 60)
Débit oxygénothérapie, L/min	50 (40 ; 50)
Caractéristiques biologiques	
pH	7,45 (7,43 ; 7,48)
PaO2, mmHg	77 (68 ; 87)
PaCO2, mmHg	33 (31 ; 37)
PaO_2 / FiO_2	138 (118 ; 163)
Bicarbonate, mmol/L	23,8 (21,7 ; 26,2)
Lactate, mmol/L	1,05 (0,9 ; 1,3)
Étiologies de l'IRA	
Infectieuse, n (%)	41 (87)
Cardiogénique, n (%)	5 (11)
Autre, n (%)	1 (2)

Tableau 1: Caractéristiques des patients à l'inclusion

IMC : Indice de masse corporelle ; IGS II : Indice de gravité simplifié II ; SOFA : Sequential Organ failure Assessment ; PAS/D/M Pression artérielle systolique/diastolique/moyenne ; PVC* : Pression veineuse centrale (* données manquantes n = 35) ; SpO2 : Saturation pulsée en Oxygène ; OHD : Oxygénothérapie haut débit ; FiO2 : Fraction inspirée en Oxygène ; PaO2 : Pression artérielle en oxygène ; IRA : Insuffisance respiratoire aiguë. Les données quantitatives sont représentées sous la forme de médiane (Q1 ; Q3). Les données qualitatives sous forme d'effectifs et de pourcentages.

La population de l'étude est majoritairement représentée par des hommes (63%). L'âge médian est de 61 ans. La moitié de la population présente un surpoids et une obésité est retrouvée chez 25% d'entre eux. Vingt-deux patients (47%) sont porteurs d'une cardiopathie chronique et 12 (25%) d'une pathologie respiratoire chronique.

Les habitus des patients sont marqués par un tabagisme actif chez 23% d'entre eux et un éthylisme chronique chez 30% de la population.

Les différents scores utilisés à l'entrée retrouvent une gravité modérée (IGS II à 35 (28 ; 45) SOFA à 4 (3 ; 6)). Les patients sont en revanche assez comorbides avec un score de Charlson médian de 4 (2 ; 6). Le motif principal de défaillance respiratoire est l'origine infectieuse (87%), suivie par les étiologies cardiogéniques (11%).

Le temps médian séparant l'admission et l'inclusion des patients est de dix-neuf heures (13 ; 24). Concernant l'état clinique des patients à l'inclusion, huit patients (17%) présentaient un collapsus cardiovasculaire, nécessitant la perfusion de noradrénaline à une dose médiane de 0.22 mcg/kg/min (0,16 ; 0,68). La FC est à 92 bpm (84 ; 105) et la PAM à 80 mmHg (72 ; 97). À l'inclusion, le score de marbrures médian est de 0 (0 ; 0). Les apports liquidiens entre admission et inclusion sont de 1688 ml (917 ; 2600), soit une balance hydrique à 864 ml (-34 ; 1783).

Sur le plan respiratoire, la fréquence respiratoire médiane est de vingt-trois cycles par minute (20 ; 28) et la SpO2 à 96% (94 ; 98). Le support ventilatoire principal utilisé est l'oxygénothérapie à haut débit chez 43 patients (91%) avec une fraction inspirée en oxygène de 50 % (42 ; 60), le débit d'oxygénothérapie est de 50L/min (40 ; 50).

En s'intéressant aux variables biologiques, on remarque que la majorité des patients présentaient les critères d'oxygénation du SDRA avec un rapport PaO2/FiO2 à 138 (118 ; 163), marquant leur gravité sur le plan respiratoire.

3 Critère de jugement principal

L'objectif principal de cette étude est donc d'étudier la valeur du TRC selon une méthode standardisée, chronométrique, à 3 durées de pression différentes (0,5 et 10 secondes). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

n = 47	Durée de pression			p
	0 seconde	5 secondes	10 secondes	
TRC, secondes	1,16 (0,8 ; 2)	1,21 (0,93 ; 2,03)	1,35 (0,84 ; 2,13)	**0,0008**

Tableau 2: Valeurs du TRC selon la durée de pression

TRC : Temps de recoloration cutanée

Il existe une différence significative entre les différentes mesures du TRC (p = 0.0008). Ces différences sont présentées dans le tableau 3 et la figure 4. Les 3 mesures du TRC sont fortement corrélées : 0-5 secondes r = 0,93 p < 0,0001 ; 0-10 secondes r = 0,93 p < 0,0001 ; 5-10 secondes r = 0,95 p < 0,0001.

TRC	Différence, secondes	Différence, %	p
0 vs 5s	0,1 (0 ; 0,28)	7 (0 ; 20)	**0,0029**
0 vs 10s	0,07 (-0,02 ; 0,38)	7 (-1 ; 17)	**0,0188**
5 vs 10s	0 (-0,11 ; 0,11)	0 (-13 ; 7)	**> 0,99**

Tableau 3: Comparaison des différentes mesures du TRC

TRC : Temps de recoloration cutanée ; les variables quantitatives sont exprimées selon la médiane (Q1 ; Q3). Les données qualitatives sont exprimées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

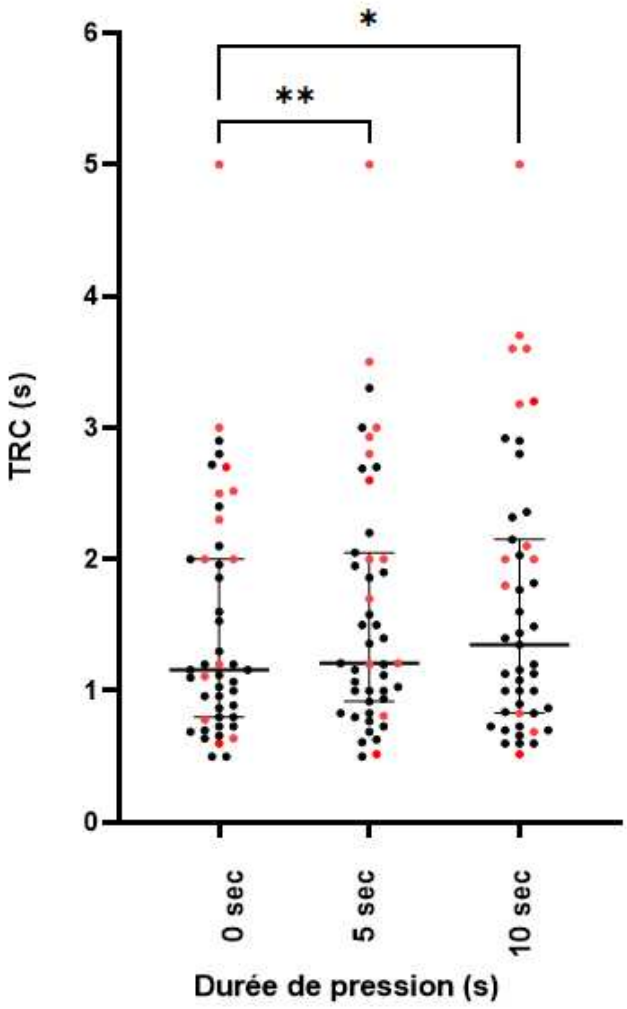


Figure 4 : Comparaison des différentes mesures du TRC

TRC : Temps de recoloration cutanée ; Points rouges : Patients décédés ou le recours à la ventilation mécanique ; *p = 0.0188 ; **p = 0.0029

Il existe une différence significative entre le TRC mesuré après une pression de 0 seconde et le TRC mesuré à 5 secondes (0.1s (0 ; 0.28) p = 0.029) et également entre le TRC mesuré à 0 seconde et celui mesuré à 10 secondes (0.07s (-0.02 ; 0.38) p=0.0188). Le TRC mesuré à 10 secondes est plus allongé que le TRC instantané d'environ 7%, tout comme celui mesuré à 5 secondes. En revanche, on ne retrouve aucune différence entre le TRC mesuré à 5 secondes et celui mesuré à 10 secondes (p > 0.99).

4 Critères de jugement secondaires

4.1 Données intra individuelles

4.1.1 Précision

Les données correspondant à la précision intra individuelle en fonction de l'expérience de l'opérateur et du nombre de mesures réalisées sont reportées dans le tableau 4.

Précision intra observateur TRC, % n=22	1 mesure TRC	2 mesures TRC	3 mesures TRC	4 mesures TRC	5 mesures TRC
Expérience > 1 an	21 (19 ; 27)	15 (13 ; 19)	12 (11 ; 15)	11 (9 ; 13)	9 (8 ; 11)
Expérience 6 mois-1an	31 (24 ;40)	22 (17 ; 28)	18 (14 ; 23)	15 (12 ; 20)	14 (11 ; 18)
Expérience < 6 mois	33 (22 ;56)	23 (15 ; 39)	19 (13 ; 32)	16 (11 ; 28)	15 (10 ; 25)

Tableau 4: Précision intra-observateur de la mesure du TRC

TRC : Temps de recoloration cutanée ; les variables quantitatives sont exprimées selon la médiane (Q1 ; Q3).

Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'expérience de l'opérateur dans la mesure du TRC et sa fiabilité. En effet, on remarque que les opérateurs les plus entraînés ont une précision acceptable à partir de 5 mesures d'affilée, avec une dispersion relativement faible des mesures. En revanche, plus l'expérience de l'opérateur décroit, plus la précision statistique augmente et donc la fiabilité de la mesure diminue. En effet, il faudrait théoriquement plus de 5 mesures de TRC d'affilée pour s'approcher d'une valeur de précision acceptable de l'ordre de 10% quand l'expérience du praticien est inférieure à 1 an. De manière attendue, on observe une amélioration de la fiabilité de mesure avec le nombre de répétitions.

4.1.2 *Least significant change (LSC)*

LSC intra observateur TRC, % n=22	1 mesure TRC	2 mesures TRC	3 mesures TRC	4 mesures TRC	5 mesures TRC
Expérience > 1 an	30 (26 ; 37)	21 (19 ; 26)	17 (15 ; 22)	15 (13 ; 19)	13 (12 ; 17)
Expérience 6 mois-1an	42 (33 ; 55)	30 (24 ; 39)	24 (19 ; 32)	21 (17 ; 27)	19 (15 ; 25)
Expérience < 6 mois	46 (30 ; 77)	32 (21 ; 55)	26 (17 ; 45)	23 (15 ; 39)	20 (14 ; 35)

Tableau 5: LSC intra-observateur du TRC selon expérience

LSC : *Least significant change* ; TRC : Temps de recoloration cutanée ; les variables quantitatives sont exprimées selon la médiane (Q1 ; Q3).

On constate là encore que le LSC dépend du nombre de mesures et de l'expérience de l'opérateur. Ainsi pour un opérateur expérimenté, le LSC avoisine les 15% que l'on fasse 3, 4 ou 5 mesures de TRC (tableau 5). Ce dernier avoisine les 20% pour 5 mesures lorsque l'expérience devient inférieure à 1 an, avec une dispersion de mesure plus importante.

4.2 Données inter individuelles

Les données inter individuelles sont présentées dans les tableaux 6 et 7. On remarque ici que la précision n'atteint pas le seuil recommandé, même pour 5 mesures. Le LSC pour 5 mesures atteint 27% (16 ;46).

Précision inter observateur, n=22	1 mesure	2 mesures	3 mesures	4 mesures	5 mesures
Précision TRC, %	43 (26 ; 74)	30 (18 ; 52)	25 (15 ; 43)	21 (13 ; 37)	19 (12 ; 33)

Tableau 6: Précision inter-observateur

TRC : Temps de recoloration cutanée ; les variables quantitatives sont exprimées selon la médiane (Q1 ; Q3).

LSC inter observateur, n=22	1 mesure	2 mesures	3 mesures	4 mesures	5 mesures
LSC TRC, %	59 (36 ; 102)	42 (25 ; 72)	34 (21 ; 59)	30 (18 ; 51)	27 (16 ; 46)

Tableau 7: Least significant change inter-observateur

LSC : *Least significant change* ; TRC : Temps de recoloration cutanée ; les variables quantitatives sont exprimées selon la médiane (Q1 ; Q3).

4.3 Analyse des tableaux de contingence

Lorsque l'on s'intéresse au classement des patients en TRC long (> 3 secondes) versus TRC court (≤ 3 secondes) en fonction de la durée de pression lors de la mesure, on constate qu'il n'existe pas de différences significatives et donc pas d'erreurs de classement des différents patients. Ces résultats sont représentés dans les tableaux 8, 9 et 10.

Contingence entre TRC à 0 et 5 secondes	0sec	5 sec
TRC court ≤ 3 sec, n	45	42
TRC long > 3 sec, n	2	5

Tableau 8: Contingence entre les TRC à 0 et 5 secondes

TRC : Temps de recoloration cutanée ; p = 0,4349

Contingence entre TRC à 0 et 10 secondes	0sec	10sec
TRC court ≤ 3 sec, n	45	40
TRC long > 3 sec, n	2	7

Tableau 9: Contingence entre les TRC à 0 et 10 secondes

TRC : Temps de recoloration cutanée ; p = 0,1582

Contingence entre TRC à 5 et 10 secondes	5sec	10 sec
TRC court < 3 sec, n	42	40
TRC long > 3 sec, n	5	7

Tableau 10: Contingence entre les TRC à 5 et 10 secondes

TRC : Temps de recoloration cutanée ; p = 0,7586

4.4 Corrélations du TRC avec les critères cliniques

Les différentes corrélations des mesures du TRC avec les critères cliniques et démographiques sont résumées ci-dessous.

Pour une durée totale de pression de 0 seconde, on constate une corrélation modérée mais significative avec le score de marbrures (r = 0,32 (0,03 ; 0,56), p = 0,03). En revanche, on ne retrouve pas de corrélation significative avec le score de SOFA, la lactatémie ou l'IGS II.

Lorsque l'on réalise une pression de 5 secondes, on retrouve une corrélation modérée mais significative entre la valeur du TRC et les marbrures (r = 0,29 (-0,01 ; 0,54) p = 0,048) sans corrélation avec la lactatémie ni avec l'IGSII ou le SOFA.

Enfin lorsque la pression est de 10 secondes, on retrouve une corrélation significative mais modérée entre la valeur du TRC et les marbrures (r = 0,33 (0,04 ; 0,57) p = 0,025) et aussi avec le score SOFA à l'entrée (r = 0,34 (0,05 ; 0,58) p = 0,02). Ces corrélations sont représentées sur les figures 5 et 6.

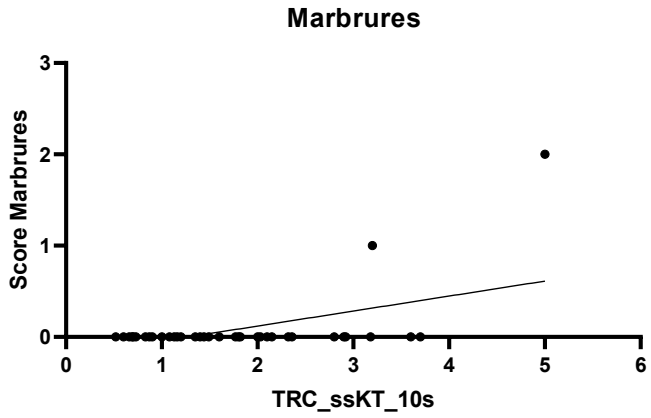


Figure 5: Corrélation entre marbrures et TRC à 10 secondes

TRC : Temps de recoloration cutanée ; r = 0,33 (0,04 ; 0,57) p = 0,025

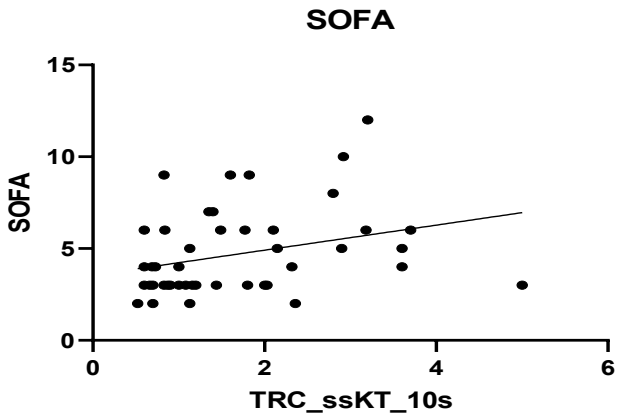


Figure 6: Corrélation entre SOFA et TRC à 10 secondes

TRC : Temps de recoloration cutanée ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; r = 0,34 (0,05 ; 0,58) p = 0,02

4.5 Devenir

Les résultats associant le TRC avec la mortalité en fonction de la durée de pression sont présentés sur la figure 7 et le tableau 11.

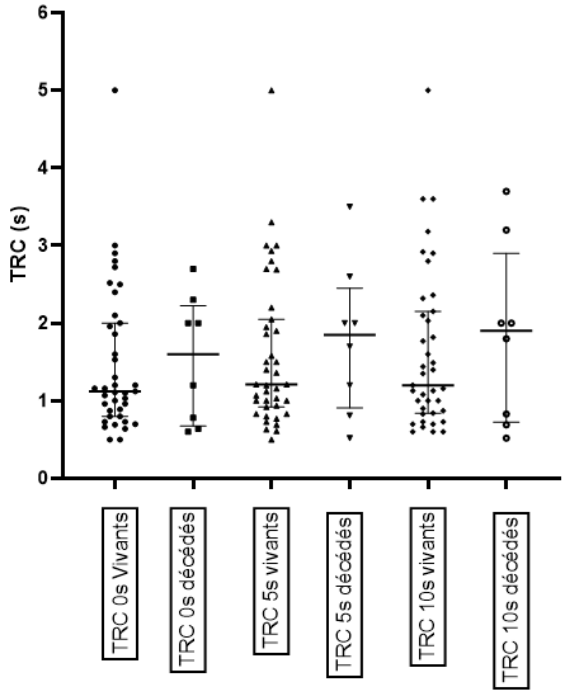


Figure 7: Comparaison des différentes mesures du TRC selon le statut vital

TRC : Temps de recoloration cutanée ; 0s p = 0,9281 ; 5s p = 0,5175 ; 10s p = 0,7759

TRC	Vivant à J28 (n = 39)	Décès à J28 (n = 8)	p
TRC 0s, s	1,1 (0,8 ;2)	1,6 (0,8 ;2,1)	0,9281
TRC 5s, s	1,2 (0,9 ;2,0)	1,9 (1,1 ;2,2)	0,5175
TRC 10s, s	1,2 (0,9 :2,1)	1,9 (0,8 ; 2,3)	0,7759

Tableau 11: Valeurs du TRC en fonction du statut vital

TRC : Temps de recoloration cutanée. Les données quantitatives sont représentées sous la forme de médiane (Q1 ; Q3).

Lorsque l'on s'intéresse à la mortalité, on constate que le TRC est plus long chez les patients décédés par la suite, sans atteindre le seuil de significativité.

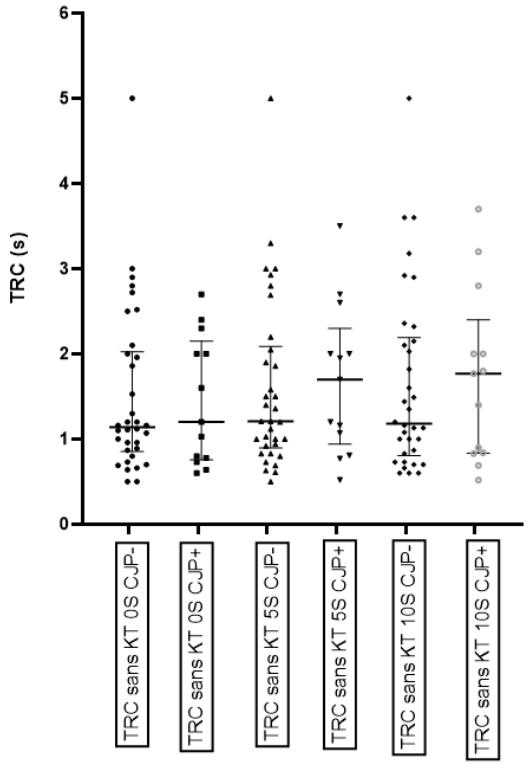


Figure 8: Comparaison des différentes mesures du TRC selon la présence d'un critère de jugement associant le décès à J28 ou le recours à la ventilation mécanique

TRC : temps de recoloration cutanée ; 0s p = 0,91 ; 5s p = 0,62 ; 10s p = 0,79

De la même manière on constate que le TRC mesuré après une pression de 5 et 10 secondes est plus long chez les patients présentant un critère de jugement composite comprenant le recours à la ventilation mécanique ou décès à J28, et ce de manière non significative (respectivement p = 0,91, p = 0,62 et p = 0,79) (Figure 8).

Les statistiques descriptives de l'association d'un TRC allongé ou non avec les différents critères d'outcome sont présentées dans le tableau 12. Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes, sur l'ensemble des paramètres étudiés. On remarque toutefois des chiffres plus importants de mortalité, de recours à la ventilation invasive, de nécessité d'un support vasopresseur, de survenue d'une insuffisance rénale et du recours à l'épuration extrarénale chez les patients présentant le TRC le plus allongé.

Critères secondaires	TRC 10s ≤ 3s, n = 40	TRC 10s >3s, n = 7
Ventilation invasive, n (%)	6 (15)	2 (28)
Délai avant intubation, jours	2 (0 ; 4)	3,5 (3 ; 4)
Jours sans ventilation mécanique, jours	28 (22 ; 28)	28 (15 ; 28)
Vasopresseurs, n (%)	13 (32)	5 (71)
Durée vasopresseurs, jours	3,5 (2 ; 4)	2 (1 ; 6)
IRA, n (%)	13 (32)	3 (43)
EER, n (%)	2 (5)	2 (28)
DDS en soins critiques, jours	6,5 (5 ; 10)	6 (5,5 ; 7)
DDS en hospitalisation, jours	13,5 (9 ; 21)	15 (13 ; 21)
SOFA,	3 (3 ; 6)	6 (4 ; 6)
Mortalité à J28, n (%)	6 (15)	2 (28)

Tableau 12: Outcomes en fonction de la présence d'un TRC allongé ou non à 10 secondes

TRC : Temps de recoloration cutanée ; IRA : Insuffisance rénale aigue ; EER : Épuration extrarénale ; DDS : Durée de séjour ; SOFA : *Sequential organ failure assessment*. Les données quantitatives sont représentées sous la forme de médiane (Q1 ; Q3). Les données qualitatives sous forme d'effectifs et de pourcentages.

De manière intéressante, la présence d'un cathéter artériel n'a pas d'impact significatif et ce quel que soit le temps de pression (respectivement 0,5,10s ; p = 0.77, p = 0.94, p = 0.27).

4.6 Détermination du seuil de détection d'un TRC anormal

Nous avons décidé de proposer un seuil de détection d'un TRC anormal prenant en compte l'expérience de l'opérateur et la LSC pour 1 mesure unique du TRC, dans l'hypothèse qu'une mesure unique permettrait la détection de patients présentant des anomalies microcirculatoires et rendrait la mesure moins contraignante en pratique clinique quotidienne. Ces résultats sont résumés dans le tableau 13. Le seuil pathologique du TRC est considéré comme supérieur à 3 secondes.

Pour 1 mesure	Seuil TRC normal, s (+/- LSC)	Seuil TRC allongé, s (+/- LSC)
Expérience > 1 an	2,3 (1,6 ; 3)	4,3 (3,1 ; 5,6)
Expérience 6 mois - 1 an	2,1 (1,2 ; 3)	5,2 (3,1 ; 7,4)
Expérience < 6 mois	2 (1,1 ; 3)	5,5 (3,1 ; 8)

Tableau 13 : Seuils du TRC en fonction de l'expérience de l'opérateur, pour une mesure unique

TRC : Temps de recoloration cutanée ; LSC : Least significant change

Ainsi, pour un opérateur expérimenté, une mesure de TRC utilisant un seuil à 4,3 secondes permettrait d'affirmer un TRC allongé. À l'inverse, un TRC inférieur ou égal à 2,3 secondes éliminerait une mesure anormale. Dans le cas où la mesure resterait entre les 2 valeurs seuils, il conviendrait de répéter plusieurs mesures afin d'affiner la précision. Le seuil de 5,2 secondes est retenu pour la détection d'un TRC anormal par un opérateur moyennement expérimenté et celui de 5,5 secondes pour un opérateur non expérimenté.

Discussion

Notre étude est la première à notre connaissance à comparer 3 méthodes standardisées de mesure du TRC, chez une population spécifique de patients en insuffisance respiratoire aiguë de type 1 admis en structure de soins critiques. Cette population est intéressante du fait de l'interconnexion entre les deux systèmes cardiovasculaire et respiratoire.

Les points forts de ce travail sont le caractère prospectif de l'étude, limitant les pertes de données, et le protocole de mesure du TRC, simple et détaillé, permettant une mesure rapide, réalisable sans tiers dans l'ensemble des services de soins critiques. Il n'y a pas eu d'écart au protocole. La principale faiblesse de cette étude est le faible effectif limitant la puissance statistique de notre étude, et son caractère monocentrique.

L'analyse de nos résultats objective donc une différence significative de mesure entre une pression de 0 seconde et une pression de 5 et 10 secondes, sans différence significative entre ces deux dernières. Cette différence, bien que significative, n'entraîne pas d'erreurs dans le classement des patients. Ces données seront à confirmer sur un effectif plus important du fait d'un possible manque de puissance dans notre travail. Ces données suggèrent donc que l'on puisse appliquer une pression instantanée sans crainte de mauvaise évaluation de la situation du patient dans cette population spécifique. Si cela était confirmé, on pourrait donc imaginer simplifier la mesure, la rendant moins contraignante et augmentant ainsi l'adhésion des soignants. Notre population est essentiellement basée sur des patients ne présentant pas d'état de choc, population habituellement concernée par l'évaluation du TRC, ce qui limite la généralisation de nos résultats. Cela nécessiterait un nouveau travail. Lorsque l'on s'intéresse à la corrélation des différentes mesures du TRC avec les paramètres cliniques, on remarque une corrélation avec le score de marbrures [51] pour l'ensemble des durées de pression, ce qui conforte l'utilisation du TRC comme outil d'évaluation de la microcirculation. On constate également une corrélation significative avec le score SOFA [49] en ce qui concerne un temps de pression à 10 secondes, non retrouvée pour les autres durées de pression. Ces corrélations sont modérées dans

notre travail par rapport aux autres données de la littérature [18,39], et doivent être mises en perspective avec les différences entre les populations étudiées [18,26,39].

Nous pouvons imaginer qu'une mesure à 0 ou 5 secondes serait suffisante pour faire une évaluation de la microcirculation à un instant t, mais qu'une mesure à 10 secondes serait un meilleur reflet de l'état de défaillance du patient. Comme précédemment décrit, la présence d'un cathéter artériel n'influe pas sur la durée du TRC et ce, quel que soit le temps de pression utilisé. Ces données devront toutefois être reconsidérées chez les patients en état de choc sous fortes doses de catécholamines compromettant la perfusion distale, qui pourrait être altérée de manière supplémentaire par la présence du cathéter [43]. Nous suggérons donc de réaliser la mesure du côté sans cathéter artériel chez ces patients.

La valeur du TRC n'est, dans notre travail, associée à aucun des critères d'outcome, que ce soit la mortalité, le recours à la ventilation mécanique, la survenue d'une insuffisance rénale, le recours aux vasopresseurs (même s'il existe une tendance à l'augmentation de ces paramètres chez les patients ayant les TRC les plus longs), la durée de séjour en soins intensifs ou hospitalier. Ces associations étaient pourtant retrouvées dans de nombreux travaux présents dans la littérature [18,26,27,39].

Deux paramètres peuvent expliquer ces résultats, le premier est le faible effectif de notre travail, ne comportant que peu de patients avec des valeurs anormales de TRC et ainsi limitant la puissance des résultats, mais aussi la faible proportion de patients en état de choc, qui constituent la population cible de la grande majorité des articles présents dans la littérature [9,17–23]. Ces données seront à reconfirmer sur des travaux de plus grande ampleur.

Notre travail s'est également intéressé aux paramètres intra et inter individuels de la mesure du TRC. Il s'agit à notre connaissance de la première étude à s'intéresser à la fiabilité de la mesure chez des opérateurs présentant une expérience différente dans la mesure. De manière intéressante, cette expérience apparait comme un critère majeur de fiabilité de la mesure [27]. La précision n'atteignait le seuil recommandé qu'après 5 mesures chez un opérateur expérimenté, même si elle restait acceptable (respectivement 12 et 11% pour 3 et 4 mesures). En revanche, lorsque l'expérience de l'opérateur était moindre, on constatait une précision de mesure insuffisante, même pour 5 répétitions. Cela souligne la nécessité de standardisation de la mesure mais

aussi de formation des effecteurs à l'utilisation du matériel et de la technique, bien que celle-ci apparaisse simple à première vue [27].

Le LSC était pour 5 mesures de TRC, respectivement de 13%, 19% et 20% pour une expérience > 1 an, 6 mois–1 an et < 6 mois. Ce résultat est inférieur à celui décrit par Fages et al [57] dans leur travail sur la variation du TRC, mais la comparaison doit être prudente, du fait de la différence des populations étudiées et du protocole différent. Le LSC de la mesure du TRC réalisée par 2 opérateurs différents est quant à lui plus élevé, de l'ordre de 27% pour 5 mesures du TRC. Ce résultat est à pondérer par le fait que les opérateurs étaient plus ou moins expérimentés, mais montre aussi l'importance de la formation des équipes soignantes à cette technique, notamment en termes de suivi clinique et de l'efficacité des différentes thérapeutiques mises en place.

Au vu des données de notre étude, il semble raisonnable de proposer un testing de TRC se basant sur un temps de pression à 5 secondes. Dans les cas caricaturaux de TRC très allongé ou à l'inverse très court, il est probable qu'une seule mesure suffise au diagnostic d'une anomalie et entraine donc une prise en charge diagnostique et thérapeutique. Dans les cas plus incertains, ou pour effectuer le suivi d'une thérapeutique mise en place, où une mesure précise s'avère nécessaire, une répétition d'environ 3 mesures au moins pour un examinateur expérimenté semble raisonnable afin d'améliorer la précision. Réduire le temps de pression à 5 secondes permettrait sans doute d'améliorer la compliance des équipes à la mesure de ce paramètre d'intérêt croissant. Quoiqu'il en soit, il parait important de standardiser la mesure et de suivre un protocole prédéfini au sein des services, afin de pouvoir comparer les différentes mesures réalisées.

Conclusion

En conclusion, chez la population spécifique des patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, les différentes techniques standardisées de mesures du TRC ont montré une différence significative entre une pression de 0 et 5 secondes et 0 et 10 secondes, sans différence entre 5 et 10 secondes. Ces différences ne sont pas à l'origine de différence significative de classement des patients. Le TRC quelle que soit la technique utilisée, reste un reflet de la microcirculation comme le montre la corrélation avec les marbrures. La précision de la mesure varie avec l'expérience de l'opérateur et le nombre de mesures réalisées, soulignant l'importance de la formation des effecteurs et d'une protocolisation de la mesure au sein d'un même service. Un minimum de 3 mesures chez un opérateur entraîné semble adapté pour le suivi des patients. À l'inverse des patients en état de choc, population cible de la majorité des études, le TRC ne semble pas être un marqueur pronostique chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire de type 1. Ces résultats seront à confirmer par d'autres travaux, notamment chez les patients en insuffisance circulatoire.

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des patients à l'inclusion 20
Tableau 2: Valeurs du TRC selon la durée de pression 22
Tableau 3: Comparaison des différentes mesures du TRC 22
Tableau 4: Précision intra-observateur de la mesure du TRC 24
Tableau 5: LSC intra-observateur du TRC selon expérience 25
Tableau 6: Précision inter-observateur 25
Tableau 7: Least significant change inter-observateur 26
Tableau 8: Contingence entre les TRC à 0 et 5 secondes 26
Tableau 9: Contingence entre les TRC à 0 et 10 secondes 26
Tableau 10: Contingence entre les TRC à 5 et 10 secondes 26
Tableau 11: Valeurs du TRC en fonction du statut vital 29
Tableau 12: Outcomes en fonction de la présence d'un TRC allongé ou non à 10 secondes 30

Liste des figures

Figure 1: Schéma de l'étude 12
Figure 2: Méthode de mesure du TRC.....13
Figure 3: Diagramme de flux.....18
Figure 4 : Comparaison des différentes mesures du TRC.....23
Figure 5: Corrélation entre marbrures et TRC à 10 secondes 27
Figure 6: Corrélation entre SOFA et TRC à 10 secondes.....28
Figure 7: Comparaison des différentes mesures du TRC selon le statut vital 28
Figure 8: Comparaison des différentes mesures du TRC selon la présence d'un critère de jugement associant le décès à J28 ou le recours à la ventilation mécanique.....29

Références

[1] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. Crit Care Lond Engl 2015;19 Suppl 3:S8. https://doi.org/10.1186/cc14726.

[2] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome*. Crit Care Med 2013;41:791. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182742e8b.

[3] De Backer D. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis n.d. https://doi.org/10.1164/rccm.200109-016OC.

[4] Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. Crit Care Med 2015;43:48–56. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000553.

[5] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA 2016;315:788–800. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291.

[6] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med 2023;49:727–59. https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7.

[7] Vincent J-L, Akça S, Mendonça A de, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, et al. The Epidemiology of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Patients. CHEST 2002;121:1602–9. https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1602.

[8] Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. Crit Care Med 2002;30:1210–3. https://doi.org/10.1097/00003246-200206000-00006.

[9] van Genderen ME, Engels N, van der Valk RJP, Lima A, Klijn E, Bakker J, et al. Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:477–80. https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1575LE.

[10] Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. Crit Care Lond Engl 2010;14:R25. https://doi.org/10.1186/cc8888.

[11] van Beest PA, Brander L, Jansen SP, Rommes JH, Kuiper MA, Spronk PE. Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. Ann Intensive Care 2013;3:6. https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-6.

[12] Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 1996;171:221–6. https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89552-9.

[13] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:1637–42. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000132904.35713.a7.

[14] Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients n.d. https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC.

[15] Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. Crit Care 2014;18:503. https://doi.org/10.1186/s13054-014-0503-3.

[16] Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. Intensive Care Med 2007;33:970–7. https://doi.org/10.1007/s00134-007-0563-9.

[17] Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. Crit Care Med 2009;37:934–8. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819869db.

[18] Lara B, Enberg L, Ortega M, Leon P, Kripper C, Aguilera P, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. PLoS ONE 2017;12:e0188548. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188548.

[19] Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock. JAMA 2019;321:654–64. https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071.

[20] Jacquet-Lagrèze M, Bouhamri N, Portran P, Schweizer R, Baudin F, Lilot M, et al. Capillary refill time variation induced by passive leg raising predicts capillary refill time response to volume expansion. Crit Care 2019;23:281. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2560-0.

[21] Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. Intensive Care Med 2014;40:958–64. https://doi.org/10.1007/s00134-014-3326-4.

[22] Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovegno M, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. J Crit Care 2012;27:283–8. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.024.

[23] Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. Ann Intensive Care 2014;4:30. https://doi.org/10.1186/s13613-014-0030-z.

[24] Kattan E, Hernández G. The role of peripheral perfusion markers and lactate in septic shock resuscitation. J Intensive Med 2022;2:17–21. https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.11.002.

[25] Bakker J. Clinical use of peripheral perfusion parameters in septic shock. Curr Opin Crit Care 2021;27:269. https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000826.

[26] McGuire D, Gotlib A, King J. Capillary Refill Time. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

[27] Jacquet-Lagrèze M, Pernollet A, Kattan E, Ait-Oufella H, Chesnel D, Ruste M, et al. Prognostic value of capillary refill time in adult patients: a systematic review with meta-analysis. Crit Care Lond Engl 2023;27:473. https://doi.org/10.1186/s13054-023-04751-9.

[28] McGuire D, Gotlib A, King J. Capillary Refill Time. StatPearls Publishing; 2022.

[29] Jacquet-Lagrèze M, Bouhamri N, Portran P, Schweizer R, Baudin F, Lilot M, et al. Capillary refill time variation induced by passive leg raising predicts capillary refill time response to volume expansion. Crit Care 2019;23:281. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2560-0.

[30] Raia L, Gabarre P, Bonny V, Urbina T, Missri L, Boelle P-Y, et al. Kinetics of capillary

refill time after fluid challenge. Ann Intensive Care 2022;12:74. https://doi.org/10.1186/s13613-022-01049-x.

[31] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181–247. https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.

[32] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181–247. https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.

[33] Anderson B, Kelly A-M, Kerr D, Clooney M, Jolley D. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. Am J Emerg Med 2008;26:62–5. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.06.026.

[34] Brown LH, Prasad NH, Whitley TW. Adverse lighting condition effects on the assessment of capillary refill. Am J Emerg Med 1994;12:46–7. https://doi.org/10.1016/0735-6757(94)90196-1.

[35] Shinozaki K, Jacobson LS, Saeki K, Kobayashi N, Weisner S, Falotico JM, et al. Does training level affect the accuracy of visual assessment of capillary refill time? Crit Care 2019;23:157. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2444-3.

[36] Kawaguchi R, Nakada T-A, Oshima T, Shinozaki M, Nakaguchi T, Haneishi H, et al. Optimal pressing strength and time for capillary refilling time. Crit Care Lond Engl 2019;23:4. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2295-3.

[37] Lima A, van Bommel J, Sikorska K, van Genderen M, Klijn E, Lesaffre E, et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients*. Crit Care Med 2011;39:1649. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182186675.

[38] Lima A, van Genderen ME, Klijn E, Bakker J, van Bommel J. Peripheral vasoconstriction influences thenar oxygen saturation as measured by near-infrared spectroscopy. Intensive Care Med 2012;38:606–11. https://doi.org/10.1007/s00134-012-2486-3.

[39] Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321:654–64. https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071.

[40] Kattan E, Bakker J, Estenssoro E, Ospina-Tascón GA, Cavalcanti AB, Backer DD, et al. Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial study protocol. Rev Bras Ter Intensiva 2022;34:96–106. https://doi.org/10.5935/0103-507X.20220004-en.

[41] Franzosi OS, Nunes DSL, Klanovicz TM, Loss SH, Batassini É, Turra EE, et al. Hemodynamic and skin perfusion is associated with successful enteral nutrition therapy in septic shock patients. Clin Nutr 2020;39:3721–9. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.033.

[42] Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network n.d. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2724361 (accessed July 9, 2023).

[43] Vezin G. Evaluation rétrospective de la performance du TRC chronométrique versus TRC non chronométrique sur le dépistage de l'hypoperfusion tissulaire en réanimation. Université de Lille (2022-...), 2024.

[44] Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Bakker J, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. J Crit Care 2016;35:105–9. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.007.

[45] Anderson B, Kelly A-M, Kerr D, Clooney M, Jolley D. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. Am J Emerg Med 2008;26:62–5. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.06.026.

[46] Alsma J, van Saase JLCM, Nanayakkara PWB, Schouten WEMI, Baten A, Bauer MP, et al. The Power of Flash Mob Research: Conducting a Nationwide Observational Clinical Study on Capillary Refill Time in a Single Day. Chest 2017;151:1106–13. https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.035.

[47] Liu C, Correia R, Ballaji H, Korposh S, Hayes-Gill B, Morgan S. Optical Fibre Sensor for Simultaneous Measurement of Capillary Refill Time and Contact Pressure. Sensors 2020;20:1388. https://doi.org/10.3390/s20051388.

[48] Notice. Kidney Int Suppl 2012;2:1. https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1.

[49] 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 1996;22:707–10. https://doi.org/10.1007/BF01709751.

[50] Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA 2009;302:2323. https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754.

[51] Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. Intensive Care Med 2011;37:801–7. https://doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y.

[52] Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. The Lancet 1974;304:81–4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0.

[53] Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO n.d. https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/ (accessed September 10, 2024).

[54] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373–83. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8.

[55] Le Gall J. Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. n.d.

[56] Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, Della Rocca G, Grounds RM. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output. Crit Care Lond Engl 2009;13:201. https://doi.org/10.1186/cc7129.

[57] Fage N, Moretto F, Rosalba D, Shi R, Lai C, Teboul J-L, et al. Effect on capillary refill time of volume expansion and increase of the norepinephrine dose in patients with septic shock. Crit Care 2023;27:429. https://doi.org/10.1186/s13054-023-04714-0.

Annexe

Score KDIGO Acute Kidney Injury (2012) [48]		
Stage	**Serum creatinine (SCr) criteria**	**Urine output criteria**
1	Increase ≥ 26 µmol/l within 48 hours or increase ≥ to 1,9 x baseline SCr	< 0,5 ml/kg/hour for 6-12 hours
2	Increase 2- 2,9 x baseline SCr	< 0,5 ml/kg/hour for ≥ 12 hours
3	Increase ≥ 3 baseline SCr or increase 354 µmol/l or commenced on renal replacement therapy, irrespective of stage	< 0,3 ml/kg/hour for ≥ 24hours or anuria for ≥ 12 hours

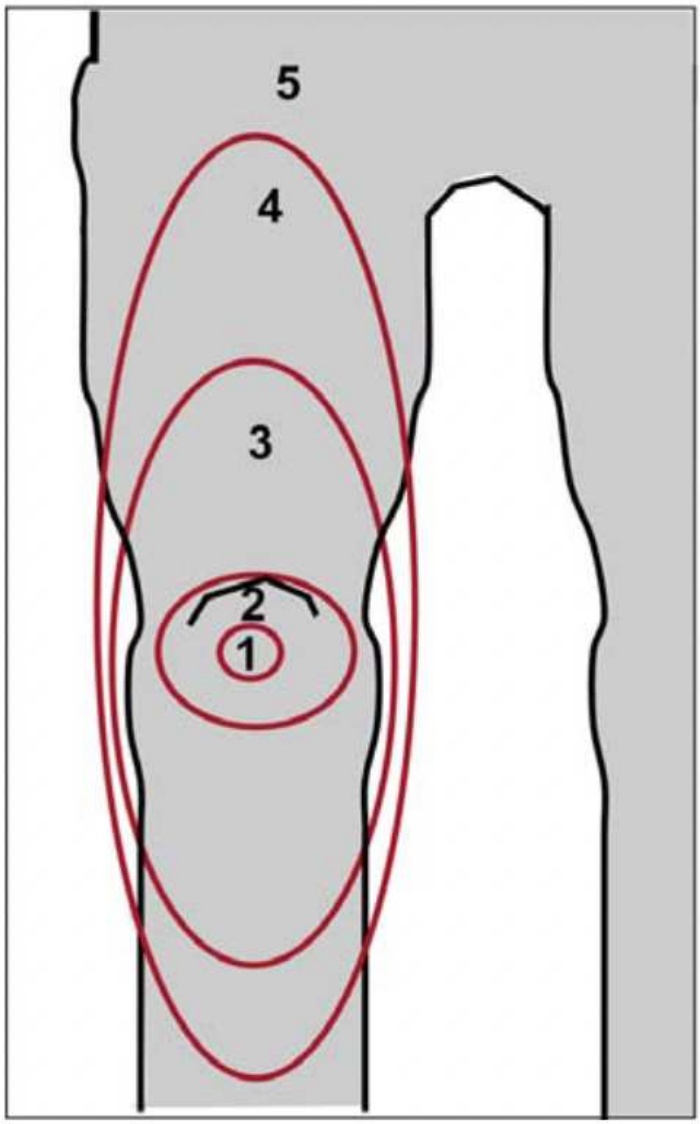
Annexe 1: Classification de l'insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO

Biomarker	SOFA score [49]				
	0	1	2	3	4
Respiratory system PaO2/FiO2 (mmHg)	> 400	< 400	< 300	< 200 with respiratory support	< 100 with respiratory support
Nervous system – Glasgow Coma Scale	15	13-15	10-12	6-9	< 6
Cardiovascular system – Mean arterial pressure (MAP)	MAP > 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5µg/kg/min or dobutamine (any dose)	Dopamine ≥ 5µg/kg/min or epinephrine ≤ 0,1 µg/kg/min, or norepinephrine ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamine ≥ 15µg/kg/min or epinephrine ≥ 0,1 µg/kg/min, or norepinephrine ≥ 0,1 µg/kg/min
Liver – Bilirubin (mg/dl) (µmol/L)	< 1,2 (< 20)	1,2 – 1,9 (20-32)	2 – 5,9 (33 – 101)	6 – 11,9 (102 – 204)	> 12 (> 204)
Coagulation – Platelets x 10 ^3/ml	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Kidneys – Creatinine (mg/dl) (µmol/L); urine output	< 1,2 (< 110)	1,2 – 1,9 (110 – 170)	2 – 3,4 (171 – 299)	3,5 – 4,9 (300 – 440) (or urine output < 500 ml/day)	> 5 (> 440); urine output < 200 ml/day
Score ranges from 0 (best) to 24 (worst) points; PaO2: Partial pressure of oxygen; FiO2: Fraction of inspired oxygen; MAP: Mean arterial pressure;					

Annexe 2: Sequential organ failure assessment score (SOFA score)

Method	O_2 flow (l/min)	Estimated FiO2 (%)
Nasel cannula	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
Nasopharyngeal catheter	4	40
	5	50
	6	60
Face mask	5	40
	6-7	50
	7-8	60
Face mask with reservoir	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	95

Annexe 3: Tableau de conversion L/min en fraction inspirée en oxygène



À gauche : score de marbrures [51]. Stade 0 : pas de marbrures ; stade 1 : marbrures de la taille d'une pièce de monnaie ; stade 2 : marbrures ne dépassant pas la rotule ; stade 3 : marbrures ne dépassant pas la mi-cuisse ; stade 4 : marbrures ne dépassant pas le pli de l'aine ; stade 5 : marbrures étendues au-delà du pli de l'aine À droite : exemple de score de marbrures

Annexe 4: Score de marbrures

Score	Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1	Nulle	Nulle	Nulle
2	À la douleur	Incompréhensible	Extension stéréotypée
3	À la demande	Inappropriée	Flexion stéréotypée
4	Spontanée	Confuse	Évitement
5		Normale	Orientée
6			Aux ordres

Annexe 5: Score de Glasgow (évalué sur 15 points)

Score de Charlson [54]	
Condition	**Weight (points)**
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes without complications	1
Hemiplegia	2
Moderate to severe renal disease	2
Diabetes with end organ damage	2
Any tumor	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate to severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immunodeficiency Syndrome	6

Annexe 6: Score de Charlson

AUTEUR : Nom : MOHAMMAD **Prénom :** Usman
Date de Soutenance : 14/10/2024
Titre de la Thèse : **Étude prospective comparative de plusieurs méthodes d'évaluation du temps de recoloration cutanée et leur reproductibilité chez les patients admis en soins critiques pour la prise en charge d'une IRA de type 1**
Thèse - Médecine - Lille 2024
Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-opératoire
DES : Anesthésie-Réanimation et Médecine péri-opératoire
Mots-clés : Temps de recoloration cutanée ; insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, soins critiques.

Résumé :

Contexte : Le temps de recoloration cutanée (TRC) est un outil évaluant la microcirculation, pour lequel il n'existe pas de standardisation dans la littérature. L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) correspond à un motif fréquent d'admission en soins critiques. L'objectif principal de cette étude est de comparer plusieurs méthodes d'évaluation du TRC chez les patients admis en soins critiques pour une IRA de type 1, puis comparer sa variabilité intra et inter individuelle et son association avec les critères d'outcome.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude ancillaire d'une cohorte prospective monocentrique au CHU de Lille d'avril 2022 à juillet 2024 portant sur des patients présentant une IRA de type I. Le TRC est mesuré via la vitropression et un chronomètre à 0, 5 et 10 secondes (s). La variabilité intra et inter individuelle est évaluée chez 22 patients en mesurant 9 mesures du TRC à 5s par 3 opérateurs avec différents niveaux d'expérience.

Résultats : Parmi les 255 patients éligibles, 47 patients ont été inclus dans l'étude. Concernant le critère de jugement principal, il existe une différence significative entre les différentes mesures du TRC (p = 0.0008) : TRC mesuré à 0s et à 5s (0.1 (0 ;0.28) p = 0.029) et le TRC mesuré à 0s et à 10s (0.07 (-0.02 ;0.38) p = 0.0188). Concernant les critères de jugement secondaires, les données intra individuelles pour 3,4 et 5 mesures retrouvent respectivement : chez les expérimentés (> 1 an) une précision à 12, 11 et 9% et un LSC à 17, 15 et 13 % ; chez les expérimentés (entre 6 mois et 1 an) une précision à 18, 15, 14% et un LSC à 24, 21, 19% ; chez les expérimentés (< 6mois) une précision à 19, 16, 15% et un LSC à 26, 23 et 20%. Les données inter individuelles pour 5 mesures retrouvent une précision de 19 % (12 ;33) et un LSC de 27% (16 ;46). On retrouve une corrélation significative entre le TRC à 5s et la lactatémie (r = 0,29 (-0,01 ;0,54) p = 0,048) ; entre le TRC à 10s et les marbrures (r = 0,33 (0,04 ; 0,57) p = 0,025) ; TRC à 10s et le score SOFA (r = 0,34 (0,05 ;0,58) p = 0,02).

Conclusion : Il existe une différence significative du TRC entre une pression de 0 et 5s et 0 et 10s, sans différence entre 5 et 10s. Il existe une corrélation du TRC avec les marbrures.
La précision de la mesure varie avec l'expérience de l'opérateur et le nombre de mesures réalisées. À l'inverse des patients en état de choc, le TRC ne semble pas être un marqueur pronostique chez les patients atteints d'IRA de type 1.

Composition du Jury :

Président :	Monsieur le Professeur Sébastien PRÉAU
Assesseurs :	Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN
	Monsieur le Docteur Mehdi EDDERKAOUI
Directeur :	Monsieur le Docteur Quentin DELFORGE