



Évaluation de la dysfonction microvasculaire et de la cinétique de copeptine au cours du choc cardiogénique post-infarctus : étude prospective observationnelle

Timothée Jouitteau

► To cite this version:

Timothée Jouitteau. Évaluation de la dysfonction microvasculaire et de la cinétique de copeptine au cours du choc cardiogénique post-infarctus : étude prospective observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02862776

HAL Id: dumas-02862776

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02862776>

Submitted on 9 Jun 2020

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

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



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

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
Par

Timothée JOUITTEAU

Le 19 Avril 2019

Évaluation de la dysfonction microvasculaire et de la cinétique de copeptine au cours du choc cardiogénique post-infarctus : Étude prospective observationnelle

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe GAUDARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pascal COLSON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Kada KLOUCHE
Monsieur le Professeur François ROUBILLE
Monsieur le Docteur Philippe GAUDARD

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
Par

Timothée JOUITTEAU

Le 19 Avril 2019

**Évaluation de la dysfonction microvasculaire et de la cinétique de copeptine au cours du
choc cardiogénique post-infarctus : Étude prospective observationnelle**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe GAUDARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pascal COLSON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Kada KLOUCHE
Monsieur le Professeur François ROUBILLE
Monsieur le Docteur Philippe GAUDARD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
 ALRIC Robert
 ARNAUD Bernard
 ASTRUC Jacques
 AUSSILLOUX Charles
 AVEROUS Michel
 AYRAL Guy
 BAILLAT Xavier
 BALDET Pierre
 BALDY-MOULINIER Michel
 BALMES Jean-Louis
 BALMES Pierre
 BANSARD Nicole
 BAYLET René
 BILLIARD Michel
 BLARD Jean-Marie
 BLAYAC Jean Pierre
 BLOTMAN Francis
 BONNEL François
 BOUDET Charles
 BOURGEOIS Jean-Marie
 BRUEL Jean Michel
 BUREAU Jean-Paul
 BRUNEL Michel
 CALLIS Albert
 CANAUD Bernard
 CASTELNAU Didier
 CHAPTAL Paul-André
 CIURANA Albert-Jean
 CLOT Jacques
 D'ATHIS Françoise
 DEMAILLE Jacques
 DESCOMPS Bernard
 DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
 DUMAS Robert
 DUMAZER Romain
 ECHENNE Bernard
 FABRE Serge
 FREREBEAU Philippe
 GALIFER René Benoît
 GODLEWSKI Guilhem
 GRASSET Daniel
 GROLLEAU-RAOUX Robert
 GUILHOU Jean-Jacques
 HERTAULT Jean
 HUMEAU Claude
 JAFFIOL Claude
 JANBON Charles
 JANBON François
 JARRY Daniel
 JOYEUX Henri
 LAFFARGUE François
 LALLEMANT Jean Gabriel
 LAMARQUE Jean-Louis
 LAPEYRIE Henri
 LESBROS Daniel
 LOPEZ François Michel
 LORiot Jean
 LOUBATIERES Marie
 Madeleine
 MAGNAN DE BORNIER
 Bernard
 MARY Henri
 MATHIEU-DAUDE Pierre
 MEYNADIER Jean
 MICHEL François-Bernard
 MICHEL Henri

MION Charles
 MION Henri
 MIRO Luis
 NAVARRO Maurice
 NAVRATIL Henri
 OTHONIEL Jacques
 PAGES Michel
 PEGURET Claude
 PELISSIER Jacques
 POUGET Régis
 PUECH Paul
 PUJOL Henri
 PUJOL Rémy
 RABISCHONG Pierre
 RAMUZ Michel
 RIEU Daniel
 RIOUX Jean-Antoine
 ROCHEFORT Henri
 ROSSI Michel
 ROUANET DE VIGNE LAVIT
 Jean Pierre
 SAINT AUBERT Bernard
 SANCHO-GARNIER Hélène
 SANY Jacques
 SEGNARBIEUX François
 SENAC Jean-Paul
 SERRE Arlette
 SIMON Lucien
 SOLASSOL Claude
 THEVENET André
 VIDAL Jacques
 VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
 BLANC François
 BOULENGER Jean-Philippe
 BOURREL Gérard
 BRINGER Jacques
 CLAUSTRES Mireille
 DAURES Jean-Pierre
 DAUZAT Michel
 DEDET Jean-Pierre
 ELEDJAM Jean-Jacques
 GUERRIER Bernard
 JOURDAN Jacques

MAURY Michèle
 MILLAT Bertrand
 MAUDELONDE Thierry
 MONNIER Louis
 PREFAUT Christian
 PUJOL Rémy
 SULTAN Charles
 TOUCHON Jacques
 VOISIN Michel
 ZANCA Michel

MARES Pierre

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie

VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2^{ème} classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 CAPTIER Guillaume-Anatomie
 CAYLA Guillaume-Cardiologie
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie
 DORANDEU Anne-Médecine légale -
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
 FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
 GENEVIEVE David-Génétique
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
 GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
 HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
 HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
 LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 LONJON Nicolas - Neurologie
 LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 LUKAS Cédric-Rhumatologie
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
 MORANNE Olivier-Néphrologie
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
 NOCCA David-Chirurgie digestive
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
 PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 RIVIER François-Pédiatrie
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
 ROUBILLE François-Cardiologie
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
 STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
 SULTAN Ariane-Nutrition
 THOUVENOT Éric-Neurologie
 THURET Rodolphe-Urologie
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
 VILLAIN Max-Ophtalmologie
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 VINCENT Thierry-Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie

TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

Au Docteur Philippe GAUDARD,

Merci de ton accompagnement dans ce projet. Ta rigueur, ta patience, ton calme et ta méticulosité auront dompté mon impétuosité. Puisse l'étendue de ton savoir éclairer encore mon chemin pour plusieurs années. J'espère que ce travail est à la hauteur de tes attentes.

Au Professeur Pascal COLSON,

Merci d'avoir accepté de diriger ce jury. Votre écoute et vos conseils m'ont permis de m'épanouir dans le travail clinique et scientifique. Votre passion pour ce métier restera une source d'inspiration. C'est un honneur pour moi de pouvoir exercer au sein de votre équipe.

Au Professeur Kada KLOUCHE,

Pour nous rappeler au quotidien que les patients ne rentrent pas dans des cases, que la médecine est un métier compliqué qui s'aborde simplement, ainsi que pour vos conseils littéraires. C'est un honneur de vous compter parmi mon Jury.

Au Professeur François ROUBILLE,

Votre disponibilité pour les internes, qu'elle concerne les dossiers médicaux compliqués ou des questions universitaires, fait honneur au métier de Professeur. Le temps que vous m'accordez aujourd'hui reflète la collaboration entre anesthésistes-réanimateurs et cardiologues développée à Arnaud de Villeneuve. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A mes parents à qui je dois tant. Vous m'avez tant donné sans jamais attendre en retour. Merci Papa de m'avoir tant appris, de me raconter tes histoires de jeunesse et d'être disponible. Te voir rire est toujours un enchantement. Merci Maman pour cette tendresse, cette oreille et cette joie de vivre. Vous êtes pour moi un exemple. Je vous aime.

Hervé, le frère qui m'emmena dans ses projets fous. A Anne-Laure qui partage ton bonheur. A Kelya (ma filleule préférée) et Inaya, tes sources de joies qui me rendent très fiers.

Guillemette, se retrouver au coin d'un feu drômois, en haut d'une montagne africaine ou sur un mur d'escalade, c'est toujours un super moment à partager. Bonnes aventures rhodaniennes !

Yann, l'expat indépendant. Je suis touché que tu aies traversé le monde pour être ici, merci encore de nous accueillir dans tous les coins d'Asie !

Fanny, tes projets et réflexions sont pour moi une grande source d'enrichissement. J'espère pour avoir encore longtemps pour voisins ! Merci Armel de permettre à Fanny de vivre ce bonheur. Merci Agathe d'être une joie pour tes parents. Tu peux venir à chez nous boire de l'eau pétillante dès que tu veux !

A tous les autres JOUITTEAU et DOUSSAN que je retrouve toujours avec plaisir.

A Laurence et Eric, vous avez le cœur sur la main et votre accueil est chaleureux et bienveillant. Merci de m'accueillir régulièrement à votre table et dans votre famille. J'en suis très touché.

A Gérard et Denise Coquis, ainsi que toute leur descendance. Vous êtes une belle famille.

Aux frères de la Troupe du Peuple,

A Colin, déjà presque 20 ans que nous nous connaissons. Avec toi, l'amitié prend tout son sens. J'admire ta capacité à maintenir le lien entre nous tous (en plus du quadrilinguisme, ton humour et ta jovialité). Je te souhaite plein de bonheur avec la famille que tu construis, que Sandra et Eloïse te soient source de joie. Pense juste à rester éloigné des sulfites, tu es allergique.

Aga -jeune homme pubère et androgyne- ta passion pour le bois m'a toujours fasciné autant qu'étonné. Reste à l'écoute de toi et des tes passions. Continue surtout à nous enivrer de tes histoires ligneuses. Marca bacap d'âtra vana, Capa !!!

Alfonse, tu resteras le meilleur pour les blagues inattendues et le lancer de fût du 8e étage. Ce ne sera jamais une discipline olympique, désolé. Bonne route à toi et à Aude, la femme que tu as choisi avec goût pour cheminer dans la vie.

Croix-Renan, descendant d'Edmond d'anthès, tu sais bien que nonobstant que pas de vers moi, je stigmatise en public ceux-là qui, fêtant je ne sais quoi, ... Damned !

Samuel, dont le prénom n'a pas de diminutif et qui n'a jamais trop de cartes. Tu es et resteras le maître-araignée le plus puissant. Au fond, on restera toujours tes padawans. Ta tolérance et ton calme sont tes forces. Du bonheur avec ta famille (et tiens les plans à l'endroit, que diable !)

A Benoît et Erwan, du bonheur.

Aux nantais du cœur,

Klervi alias dent-cassé, à travers le monde et tous tes voyages, t'as pas perdu ta bonne humeur. Ta sérénité apparente ne saurait masquer ton souci des autres. Poursuis ta route de bienveillance et de joie, avec Nono dans les bras ! (Il est juste dommage que tu n'aies jamais gagné au munchkin).

Titi le Kaskaillou, celui qui se donne. Bravo pour suivre tes rêves de pierres taillées à travers nos régions. Ta persévérance face aux rochers ne me laisse pas de marbre ! Ta motivation perpétuelle m'impressionne. La prochaine fois que tu me fais déménager du granit, je viendrais quand même !

Aux lapins à plumes, Mathilde pour ton humour caustique, ta passion pour la musique que tu es toujours prête à partager. Tomtom, parce que c'est vraiment la classe d'avoir un copain aussi vieux. J'admire ton sens de la poésie, et t'écoute toujours avec autant de joie.

Aux Martines,

Jouane la tolérante. Tes patients auront de la chance d'avoir affaire à toi. Tu sauras toujours les accepter et les aider, et ce malgré ton flegme légendaire. Tu n'as jamais jugé, jamais rejeté. Pour toutes ces années partagées, ces moments à lézarder ensemble, ces incendies domestiques et ces insultes, merci. Tu auras même vaincu tes peurs en déménageant, et j'en suis encore admiratif (un vrai 6 contraphobique, somme toute).

Bojbok l'altruiste². Être plus à l'écoute des autres que toi, ça deviendrait de l'espionnage. Tu me rends l'appareil au quotidien. Je n'oublierais pas ces années de la cradoloc', ton oreille toujours ouverte, ton plâtre, ta narcolepsie et ta passion des galettes. J'admire le chemin de vie que tu as su prendre, et je suis sûr que Max, Juju et te combleront de joie. Plein de bonheur à vous 4 !

Grime, l'optimiste. Quoi qu'on fasse avec toi, on sait que tout va bien se passer. Au pire, on aura bien rigolé. Merci de ta joie quotidienne. Ton dernier passage à Montpellier ou l'on s'est éternisé au bistrot dans le froid dans les rires et la bonne humeur ... C'est ça un moment à tes côtés ! Te voilà maintenant à l'autre bout du monde... tu me manques ! (Merci pour le déguisement de prêtre)

Yoanna alias Yalab⁴⁴, la fulgurante. Tu auras été actrice de cinéma et médecin en même temps, maîtrisant d'une main les tortuosités de musiques scandinaves interprétées de façon habile à la clarinette, apaisant de l'autre tes patients addicts que tu suis amoureuxment. Ton style passionné d'envisager les gens et la vie force le respect. (Merci pour le T-shirt)

Didi, mon co-tuteur de P2, mon roommate d'ECN. Tu es une valeur sûre, un ami fiable. Mais avec toi, c'est aussi des moments spontanés de grande valeur !

Mathilde Bourse, la juste. Tes engagements de vie, ton intégrité morale et ton soutien sans faille font de toi quelqu'un de vrai-e et de bon-ne, et j'admire ces qualités. Comme tu le dis souvent, seuls les poissons morts vont dans le sens du courant. A méditer.

Darmont-Dastard, l'original. Ton chemin est unique. Drôle et attachant, tu m'auras fait découvrir l'aspect relaxant de la sonorité du sèche-cheveux. Tu es la fraîcheur des Martine !

Audrey et la famille des Chats. Ta douceur et gentillesse font de toi une amie pérenne. Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Nono Elliot !

Lorane, alias co-7, La « dynamique mais réfléchie », au talent de pleurs improbable.

Aux +1 des Martine, Manu l'intellectuel contestataire, Kevin le scientifique patient, Max l'ingé fou, Thomas le négociant aux paroles enchantées, Bruno le réfléchi amoureux transi.

A Sylvain, l'ami des premières heures. Continuer à te voir est un bonheur.

Aux Néo-sudistes,

La Smague, le polyvalent à la volonté de Fer. Les défis ne te font pas peur, et tu accompliras ceux que tu t'es fixé. Merci d'avoir partagé les meilleurs cocktails de week-end d'inté, les meilleurs matchs de squash, la meilleur coloc' et le plus beau van habitable.

La Vigoure, la généreuse résiliente. Chaque moment en ta compagnie est une joie. Tu sais voir le bonheur malgré une/des vie(s) de Gouroux. Une madeleine dans un corps d'urgentiste, Un cœur d'or entouré de... muscles ! Que Julien et celle-dont-on-ne-prononce-pas-le-nom te fasse vibrer.

La Loube, le seigneur multispé. Le seul internistoradiologue qui connaît aussi bien le kirghizistan que Catane. Tu resteras la classe incarnée, et ce à toute heure. Un jour, tu nous expliqueras ton secret.

Fioux la microdocteur sudiste. Parce que tu es le Sud, sans déconner.

Srajek, le chat qui grimpait du 7c. Pour la peinture de la 106 et ton sourire qui finit gravé sur les murs.

Francky, le premier de tous les cointernes, qui sera presque retraité quand je ne serais pas encore chef de clinique. Parce qu'il ne faut pas être excellent neurologue pour bien comprendre le wolff-parkinson-white. Ta bonne humeur et ta motivation font de toi un collègue hors pair.

A tous les cointernes,

MaissMaiss, qui est d'accord pour revenir prendre la garde sans rechigner alors qu'il est à l'apéro... un 1er Avril.

Bazal, qui vérifie sa volémie à l'échographie avant de reprendre un verre.

Jerem, le papa. Ta capacité à être aussi bon médecin que copain m'impressionneront toujours. Et avec 3 enfants ! Plein de bonheur à vous 5 !

Kevin Chalard, le neuroréa intransigeant. Rigueur et bonheur au quotidien. Du bonheur à vous 3 !

WdM, le grand décidé. Je ne crois pas t'avoir déjà vu tergiverser. Tes patients auront un super réanimateur. Attention, tu ne pourras les later s'ils te demandent si tu fais au moins 2m !

Alice, la neurochir aux 6 vies. Bravo pour tout mener de front, dans la joie. Te voir ici, à Paris ou à Londres (merci Floriane !), c'est toujours génial. Je souhaite à toi et Oflo du bonheur sans fin.

A tous l'équipe de la SFARmille, une famille de réanimateurs aussi forts pour tenir un bloc que retourner un bar parisien.

Les Perniers, parce que vous êtes adorables. Présents quand il faut sortir boire des coups ou dévaler les descentes à VTT. Tout ça n'est qu'un début.

Les Ollick, les voisins de cœur. Tant de moments passés dans votre jardin, sur un paddle ou près d'un Brunch. J'admire votre complémentarité. Je sais qu'on peut compter sur vous au premier appel de détresse, et ça fait chaud au cœur. Merci.

La Pencole, l'artiste-médecin. Aussi drôle qu'inventive et originale que serviable. Je vous souhaite beaucoup de bonheur, même si tu bretonnises ton compagnon.

Au Dr PONS spécialiste de la médecine du Pacifique, Chris le JJB-Docteur (qui n'aura pas mon kimono), YassYass le chef-de-nous présent pour les copains, Chapron le gentil qui n'en rate pas une, Mère Coruble bras-cassé, Yo le traileur-bobo, Pico le pompier-papa, Ramina co-périduraliste hors pair, Caro l'apprenti cycliste, Nacim le GIF-iste (tu seras un grand réanimateur), Laysa la lève-tôt, Baldive le bientôt-papa, Jojo la malice, Gombert et Lollichon les super-urgentistes, Antoine le tendre, Mickaël le moins tendre, Engi la docteur, Maxime le mec solide.

A l'équipe d'anesthésie-réanimation de Perpignan pour m'avoir donné l'amour de ce métier, notamment Seb pour m'avoir appris à pister le PaFi.

A la réanimation chirurgicale de Nîmes, pour enseigner au quotidien que la bienveillance et la confraternité sont des valeurs qui méritent d'être clamées haut et fort.

A l'équipe d'anesthésie pédiatrique de Montpellier, qui nous montre au quotidien les bienfaits d'une équipe soudée qui travaille ensemble.

Aux équipes d'anesthésie Orthopédique, de la Maternité, du dar C, de la Réanimation médicale qui m'ont formé patiemment.

A l'équipe d'anesthésie-réanimation cardiothoracique du CHRU de Montpellier. Parce que vous avez un beau métier et que vous le faites bien. Meriem pour ton énergie et ton humeur, Norddine pour ces gardes à évoquer la psychologie d'un chirurgien, la littérature ou les exploits de montagne, Hélène sans qui tout ce travail n'existerait peut-être pas, Jacob pour ton expérience avisée, José (anesthésiste/joueur d'échec/footballeur de haut vol), Remy, Cédric, Geraldine, Michelle, Denis, Marine et les Pierre. Merci de m'accueillir parmi vous.

A l'équipe INSERM du Pr Sylvain RICHARD et spécialement au Dr Pierre SICARD. Merci pour m'avoir fait découvrir votre beau métier de chercheur, pour m'avoir encadré et soutenu durant cette année.

A tous ceux qui m'ont soutenu quand la vie était moins drôle. Merci du fond du cœur.

A Charlotte,

Toi la compagne de mes jours, ma complice de vie, mon pilier dans les moments difficiles, ma confidente dans mes craintes, mon amie au quotidien.

Tu es source de bonheur intarissable, soutien indéfectible, d'une humeur incroyablement constante. Ta bienveillance est pure et ton altruisme sans limites.

Tu n'as jamais failli, et je t'admire autant que je t'aime.

Pour tout, merci.

Évaluation de la dysfonction microvasculaire et de
la cinétique de copeptine au cours du choc
cardiogénique post-infarctus : Étude prospective
observationnelle

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
MATÉRIEL ET MÉTHODES	21
Design de l'étude	21
Population de l'étude	21
Protocole de l'étude	22
Microcirculation, StO2 et Test d'occlusion vasculaire.....	22
Dosage biologique de la copeptine.....	23
Analyse statistique.....	23
RÉSULTATS	24
Population de l'étude	25
Évolution.....	25
Données hémodynamiques.....	25
Données biologiques.....	25
Données microcirculatoires.....	25
Choix d'un seuil pronostique de RSO2.....	26
Précision de l'évaluation visuelle de la pente de resaturation.....	26
Copeptine.....	26
Taux initial et cinétique.....	26
Corrélation avec les autres paramètres	26
DISCUSSION	27
CONCLUSION	31
BIBLIOGRAPHIE	32
ANNEXES	35
SERMENT D'HIPPOCRATE	41
PERMIS D'IMPRIMER	42
RÉSUMÉ.....	43

LISTES DES ABREVIATIONS

ACR : Arrêt CardioRespiratoire
CCPI : Choc Cardiogénique Post-Infarctus
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
DAR ADV : Département Anesthésie-Réanimation de l'hôpital Arnaud de Villeneuve
D(a-v)CO₂ : Delta (gradient) artério-veineux en PCO₂
DC : Débit Cardiaque
DSO₂ : Descendant Slope / Pente de désaturation
ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
FC : Fréquence Cardiaque
FeVG : Fraction d'Ejection de Ventricule Gauche
FiO₂ : Fraction inspiré en Oxygène
IC : Index Cardiaque
ICG : Index Cardiaque Global
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LATA : Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives
LF : Low-Flow
PAM : Pression Artérielle Moyenne
NIRS : Near-Infrared Spectroscopy
NF : No-Flow
NT pro-BNP : N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
PaO₂ : Pression artérielle en Oxygène
PAP : Pression Artérielle Pulmonaire
pH : potentiel Hydrogène
POD : Pression de l'Oreille Droite
ROC : Receiver Operating Characteristic
RSO₂ : Recovery Slope
SAV : Système Arginine-Vasopressine
SRA : Système Rénine-Angiotensine
SpO₂ : Saturation Pulsée en Oxygène
StO₂ : Saturation Tissulaire en Oxygène
SvO₂ : Saturation Veineuse en Oxygène
TA : tension artérielle
TRACE : Time-Resolved Amplified Cryptate Emission
TP : Taux de Prothrombine
VOT : Vascular Occlusion Test
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive

I. Introduction

L'état de Choc Cardiogénique Post Infarctus du myocarde (CCPI) est une pathologie fréquente en réanimation cardiologique. Il se caractérise par une perfusion tissulaire périphérique insuffisante dans les suites immédiates de l'infarctus. Il complique 5,5 à 6% des infarctus, et son pronostic reste sombre. Historiquement associé à une mortalité intra-hospitalière de 80 à 90% avant les débuts de la reperfusion par angioplastie coronarienne (1), il reste de nos jours grevé d'une mortalité intra-hospitalière de l'ordre de 42 à 48% (2) et ce malgré une reperfusion de plus en plus précoce.

Les états de choc sont définis par une défaillance aiguë du système cardiocirculatoire aboutissant *in fine* à la défaillance multiviscérale. Dans ce contexte, le *primum movens* de la défaillance d'organe est l'inadéquation entre les besoins de l'organe et l'apport en oxygène par le système circulatoire à travers la microcirculation. Le premier objectif du médecin réanimateur est donc de restaurer le transport de l'oxygène aux différents organes.

Les défaillances d'organes sont bien définies et font l'objet de suppléance spécifique (dialyse, ventilation mécanique, etc...). En revanche, la défaillance microcirculatoire est peu monitorée en pratique courante. Elle n'est à ce jour l'objet d'aucune thérapeutique spécifique. L'altération de la microcirculation des patients en état de choc est pourtant associée à une surmortalité chez des patients comparables sur le plan macrocirculatoire (3,4).

Depuis les années 2000 et les importants travaux de recherche de l'équipe de réanimation de l'université libre de Belgique menée par le Pr J.L Vincent, cette défaillance est maintenant bien étudiée au cours des états de choc -principalement septique- mais aussi cardiogénique (5). Leurs travaux montrent qu'au cours des états de choc, on observe une diminution de la densité capillaire fonctionnelle, se traduisant par une raréfaction et une hypoperfusion capillaire, hétérogène au sein de chaque territoire vasculaire. Au cours du choc septique, les microcapillaires sont le siège d'une activation de la cascade de coagulation et de la formation de microthrombi (3). La faible densité capillaire est peu réversible après application d'un topique cholinergique. Au cours du choc cardiogénique, le mécanisme impliqué est le shunt par vasoconstriction artériolaire, un mécanisme complètement réversible que confirme l'apposition d'un topique cholinergique (6). On en déduit que la microcirculation du patient en choc cardiogénique est distincte de celle du patient en choc septique et est susceptible d'être la cible de thérapeutiques spécifiques (6).

De nombreux outils sont à notre disposition pour étudier la microcirculation. Du fait de leur complexité, la plupart sont difficilement utilisables en pratique courante ou ne permettent qu'une analyse informatique délocalisée à posteriori. A l'inverse, la mesure de la saturation tissulaire (StO₂) de l'éminence thénar par spectroscopie en proche infrarouge (NIRS : Near-Infrared Spectroscopy) permet une évaluation instantanée de la perfusion capillaire et peut être enrichie par la réalisation d'un test

d'occlusion vasculaire (VOT) (Figure 1). L'ischémie entraîne une désaturation progressive suivie d'une phase de resaturation à la levée de l'ischémie. La pente de resaturation (RSO_2 : Recovery Slope O_2) de la StO_2 reflète la capacité du tissu à recruter des microvaisseaux en réponse à l'hypoxie en levant sa vasoconstriction artériolaire (7). Cette capacité est nommée réactivité microcirculatoire. Cette méthode d'étude de la RSO_2 par la NIRS est déjà éprouvée en réanimation sur des patients en choc septique et une faible valeur de RSO_2 est corrélée au mauvais pronostic des patients (8).

Une étude réalisée dans notre unité de réanimation portant sur 38 patients à la phase initiale d'un choc cardiogénique de toutes étiologies confondues a identifié qu'une dysfonction microcirculatoire persistante à la 12^e heure de la prise en charge était fortement corrélée à la mortalité malgré la restauration des paramètres macrocirculatoires (9). Un travail sur des patients en sepsis sévère montrait qu'une évaluation de la microcirculation dès la 6^e heure de la prise en charge était plus performante pour prédire la survie qu'une évaluation retardée de 48 heures (3).

Les mécanismes impliqués dans la vasoconstriction artériolaire sont encore mal connus. L'organisme possède 3 principaux systèmes de régulation du tonus vasomoteur : le système adrénergique, le système rénine-angiotensine et le système arginine-vasopressine (SAV). La vasopressine, principal effecteur du SAV qui est relarguée par la neurohypophyse, se fixe sur ses récepteurs V1a, V1b et V2. Son effet principal est antidiurétique par activation du récepteur V2 du tube contourné distal du rein entraînant l'expression cellulaire d'une aquaporine. Son 2^e effet, à plus forte concentration est vasoconstricteur par effet direct sur les muscles lisses artériolaires, via le récepteur V1a. Le V1b, situé sur l'antéhypophyse est l'effecteur du rétrocontrôle négatif.

Le dosage de la vasopressine étant complexe et couteux, il est substitué par le dosage de la copeptine. Ce dernier est un neuropeptide issu de la pré-pro-vasopressine qui est relargué avec la vasopressine de façon simultanée et en quantité équimolaire, il existe donc théoriquement un rapport stoechiométrique entre leur taux plasmatique. De plus, sa demi-vie est de 86 minutes versus une demi-vie inférieure à 40 minutes pour la vasopressine (10). Son taux varie entre 2 et 5 pmol/L avec une faible variation nycthémérale (10,11). La vasopressine est par ailleurs un élément clé de l'infarctus : elle est relarguée de façon importante dès les 1^{ères} heures de l'ischémie. En cas de suspicion d'infarctus, le dosage de la copeptine a donc 2 intérêts prouvés : un taux normal élimine la présence d'un infarctus (11) et un taux élevé à la phase initiale est un marqueur de mauvais pronostic (12).

Au cours des états de choc septique et hémorragique, on note une libération importante de vasopressine dès les 1^{ères} heures avec une normalisation progressive et souvent une déficience relative secondaire dès la 36^e heure (13,14). La définition de la déficience relative n'est pas unanime. Elle correspond à des patients ayant une hypotension persistante avec un taux de vasopressine anormalement normal ou peu élevé.

Des travaux expérimentaux portant sur la vasopressine ont été menés chez le rat au sein de l'unité INSERM U1046 (données non publiées). Ces recherches montrent que la défaillance cardiaque

post-infarctus est associée à une hypoxie tissulaire persistante du mésentère de façon concomitante à une hyperactivation du SAV. On y constate que l'antagonisation de la vasopressine avant et après l'infarctus réduit l'hypoxie digestive et le taux de mortalité.

Toutes ces données évoquent une interrelation importante entre l'infarctus de myocarde, l'état de choc, l'activation du SAV, la microcirculation et la survie des patients. A notre connaissance, aucun travail n'a été réalisé pour évaluer la cinétique de la vasopressine au cours des états de choc cardiogénique et sa corrélation avec la fonction microcirculatoire. Les étiologies de choc cardiogénique étant diverses et pourvoyeuses d'anomalies microcirculatoires distinctes, nous avons souhaité homogénéiser la population.

Notre premier objectif est d'étudier des patients présentant un choc cardiogénique dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde, de décrire leur état microcirculatoire et leur devenir. Le 2^e objectif est d'objectiver un lien avec une activation concomitante du système arginine-vasopressine, par le biais du dosage de la copeptine.

II. **Matériel et méthodes**

- **Design de l'étude**

Cette étude prospective monocentrique observationnelle a été réalisée dans le service de réanimation cardiothoracique du CHRU de Montpellier (DAR ADV), après accord du comité de protection des personnes *Sud Méditerranée IV*, du 12/05/2015 (Réf CPP : Q-2015-05-04). Après information sur les objectifs de la recherche, les données recueillies et l'utilisation d'échantillons sanguins à partir de prélèvements existants, la non-opposition était obtenue auprès d'un proche puis secondairement auprès du patient s'il était en état de la délivrer. L'analyse de cette cohorte de patients a obtenu un avis favorable du comité local d'éthique du CHU de Montpellier (N°IRB à venir).

- **Population Étudiée**

La période de recrutement des patients s'est déroulée sur 24 mois du 1^{er} Décembre 2015 au 30 Novembre 2017, avec une dernière inclusion effective en Septembre 2017. Les patients intubés et ventilés de 18 à 75 ans admis dans le service de réanimation du DAR ADV du CHRU de Montpellier pour un état de choc cardiogénique dans les 72 premières heures d'un infarctus du myocarde étaient éligibles. Étaient exclus les patients dont le choc cardiogénique évoluait depuis plus de 72 heures, ceux qui présentaient un arrêt cardiaque au cours de la prise en charge initiale en dehors d'un arrêt sur fibrillation ventriculaire avec No-Flow=0 et Low-Flow<15min et ceux qui faisaient l'objet d'une limitation de soins ou refusaient de participer.

- **Protocole de l'étude**

Les patients éligibles étaient inclus dès leur arrivée en réanimation, à partir du moment où le recueil des mesures n'entravaient pas les soins. Toutes les mesures ont été répétées selon le protocole : à H0, ce qui correspond au moment de l'inclusion, H12, H24 et H48. Étaient recueillies toutes les constantes cliniques disponibles, l'utilisation des vasopresseurs et inotropes avec leur posologie, la présence d'une assistance circulatoire, les données échocardiographiques, une analyse biologique plasmatique (créatinine, Bilirubine totale, Lactate, NT-proBNP, Hémoglobine, Plaquettes, TP), les données Inspectra® de la microcirculation (StO₂, pente de désaturation, pente de resaturation estimée et calculée, rebond hyperhémique) ainsi qu'un dosage de la copeptine sérique. Le résultat de la copeptine n'était rendu que rétrospectivement et n'était donc pas utilisé pour orienter la prise en charge.

L'index cardiaque global (ICG) correspond à la somme de l'index cardiaque natif (mesuré par échocardiographie) et de l'index cardiaque artificiel (ECMO et/ou Impella). Le recours à l'épuration extrarénale au cours des 48 premières heures était rapportée. Certains dosages biologiques (NT-proBNP et Bilirubinémie) n'étaient pas réalisés à H12 en raison d'une redondance et d'une faible pertinence clinique.

Le devenir des patients était recueilli au décours, avec notamment le service de destination, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) à 3 mois et la mortalité à 3 mois.

Les données anonymisées comportant l'initiale du nom et du prénom et l'année de naissance ainsi qu'un numéro d'inclusion sont conservées sur un ordinateur sécurisé du CHU dans un bureau médical fermé.

- **Microcirculation, StO₂ et Test d'occlusion vasculaire (Figure 1)**

Dès l'inclusion, un capteur de StO₂ était positionné sur l'éminence thénar (latéralité selon accessibilité) et connectée au moniteur Inspectra®650 (Hutchinson Technologies). Après stabilisation de la valeur de StO₂ mesurée avec une qualité suffisante du signal, la StO₂ basale était recueillie. Le VOT était réalisé en gonflant rapidement le sphygmomanomètre sur ce même bras 50mmHg au-dessus de la PAS. Le brassard était dégonflé dès l'obtention d'une StO₂ en deçà de 40% ou à défaut au bout de 3 minutes. Une estimation de la RSO₂ était visuellement recueillie par un médecin de l'équipe préalablement formé. La méthode était la suivante : au dégonflage du brassard, le praticien surveille la resaturation progressive. Le moniteur ayant un rafraichissement de 2 secondes, le praticien va noter les 2 valeurs consécutives au cours du tiers médian de la phase de resaturation (approximativement entre 50 et 60% pour une StO₂ habituelle) et diviser par 2 la différence afin d'obtenir un chiffre de resaturation en %/sec. Cette méthode est retrouvée dans des protocoles similaires (15,16). Les données

étaient mesurées à postériori grâce à un logiciel dédié (InSpectra Analysis Program version 3.03; Hutchinson Technology Inc.), en recueillant la DSO₂ (Descendant Slope), la RSO₂ et le rebond hyperhémique. La DSO₂ -assez lente-, est mesurée en %/min alors que la RSO₂ -plus rapide- est mesurée en %/sec.

- Dosage biologique de la copeptine

Le dosage de la copeptine a été réalisé sur le plasma conservé (fonds de tube) à partir des prélèvements sanguins réalisés. Le principe du dosage repose sur la technologie TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) qui mesure le signal émis par un complexe immunologique avec un décalage dans le temps. Ce dosage est réalisé sur un automate Kryptor Compact plus (ThermoFisher®, Clichy, France). Sur une population de sujets sains, le 97ème percentile a été établi à 13,6pmol/L par le fabricant du test(17). Les tubes prélevés ont été aliquotés et anonymisés pour être conservés à -80°C au laboratoire de Biochimie du CHU de Montpellier. Les dosages ont été effectués à la fin de la période d'inclusion par un biochimiste en aveugle de la clinique. Les réactifs ont été fournis par le laboratoire ThermoFisher Scientific®.

La collection biologique issue de cette recherche sera intégrée dans la collection existante et déclarée au Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur sous le numéro DC-015-2584 et centralisée dans le laboratoire de biochimie et hormonologie du CHU de Montpellier.

- Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été faite avec le logiciel GraphPad Prism version 5 (GraphPad software, La Jolla, CA, USA) et XLSTAT2016.

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec le 1^{er} et le 3^e quartile. Les patients ont été séparés en 2 groupes en fonction de leur survie à 3 mois. Les variables quantitatives ont été comparées en utilisant le Test de Mann-Whitney, les faibles effectifs ne permettant pas de considérer que les variables respectent une distribution normale. Les données quantitatives appariées ont été comparées par rapport à la valeur initiale à H0 avec le test de Wilcoxon. Les variables qualitatives ont été comparées par le test exact de Fisher. La prédictibilité du pronostic par la RSO₂ obtenue à H12 a été évaluée par la construction d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) afin d'identifier un seuil avec les meilleures spécificités (Sp) et sensibilités (Se), associées à leur intervalle de confiance à 95%. Les valeurs des RSO₂ estimées au lit du patient et calculées par ordinateur ont été comparées avec les tests de corrélations de Pearson et une analyse de Bland et Altman. Pour les tests de corrélations entre la copeptine et les autres paramètres, les données ont été poolées et analysées indépendamment

de leur groupe. Ces données ont été comparées avec le test de Pearson après vérification de la normalité de distribution des données par un test de Kolmogorov-Smirnov.

Une valeur seuil de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

III. Résultats

- Population de l'étude (Tableau 1)

Un total de 14 patients (Âge médian 63 [59-67] ans ; 13 Hommes et 1 Femme) a été inclus. Sur cette même période, la cohorte de patients admis en réanimation cardiologique et bénéficiant d'assistance circulatoire retrouve 50 patients présentant un choc cardiogénique après syndrome coronarien aigu. Les critères d'inclusion n'étaient pas réunis pour 10 patients (7 patients avec délai >72h entre l'état de choc et l'infarctus, 3 patients non intubés et ventilés) et 25 présentaient des critères d'exclusion (20 patients ayant présenté un ACR avec NF>0 ou LF>15, 1 patient ayant une chirurgie cardiaque en urgence, 2 pour lesquelles une LATA précoce a été décidée, 2 pour absence de consentement). Un autre patient a été exclu à la suite de la perte de l'enregistrement des données de NIRS.

Les patients étaient tous sédatisés, sous ventilation mécanique avec un support vasopresseur par noradrénaline. La mortalité à 3 mois était de 50%, ce qui permet de séparer les patients en 2 groupes selon leur devenir : les survivants (S : 7 patients) et les non-survivants (NS : 7 patients). Le délai d'inclusion médian était de 5 [3-22] heures pour le groupe S et 11 [5-25] heures pour le groupe NS, $p=0,33$.

A l'inclusion, le score de gravité IGS2 (index de gravité simplifié) était comparable (59 [48-68] groupe S versus 66 [60-88] groupe NS ; $p=0,71$), ainsi que la dose de noradrénaline (0,52 [0,27-0,55] $\mu\text{g/kg/min}$ groupe S versus 0,38 [0,37-1,31] $\mu\text{g/kg/min}$ groupe NS ; $p=0,32$), la lactatémie (3,2 [2,4-4,3] mmol/L groupe S versus 2,1 [1,5-9,4] mmol/L groupe NS ; $p=0,69$) et l'index cardiaque global (2,2 [2,0-2,5] L/min/m² groupe S versus 2,6 [1,7-2,7] L/min/m² groupe NS ; $p=0,9$). Les patients du groupe survivant présentaient une pression artérielle moyenne (PAM) plus élevée (85 [77-89] mmHg groupe S versus 70 [68-73] mmHg groupe NS ; $p=0,04$). La quasi-totalité des patients a bénéficié d'une assistance circulatoire mécanique soit d'emblée, soit après l'inclusion (groupe S : 1 ECMO, 1 Impella, 2 associations ECMO et Impella, 2 BCPIA ; groupe NS : 5 ECMO, 2 Impella). La bilirubinémie à H0 était plus élevée dans le groupe NS (5,5 [4,5-8,8] groupe S versus 16 [10-33] groupe NS ; $p=0,045$). Les autres variables biologiques étaient comparables entre les groupes.

Les données de la fonction microcirculatoires ne différaient pas de façon significative à H0 : la StO₂ basale était de 84 [80-88,5] % versus 83 [78,5-88,9] % ($p=0,8$), la DSO₂ était de -10,64 [-12,6; -7,97]

%/min versus -9,35 [-10,61; -6,45] %/min ($p=0,16$), et la RSO_2 était de 3,1 [2,19- 4,7] %/s versus 2,9 [1,33- 3,51] %/s ($p=0,22$), respectivement pour les groupes S et NS.

- Évolution

○ Données hémodynamiques (Figure 2)

La dose de noradrénaline semblait différer dès la 12^e heure avec un sevrage progressif pour les patients survivants confirmé à H48 (0,38 [0,37-1,4] μ /kg/min groupe S à H0 versus 0 [0-0,18] μ /kg/min groupe S à H48 ; $p=0,03$) qui n'était pas observé chez les patients décédés (0,52 [0,24-0,75] μ /kg/min groupe NS à H0 versus 0,49 [0,09-2] μ /kg/min groupe NS à H48 ; $p=0,2$). Cependant, la différence entre les groupes n'était significative qu'à la 48^e heure au vu de la dispersion importante des données pour H0, H12 et H24 (noradrénaline à H48 : 0 [0-0,15] μ /kg/min groupe S versus 0,49 [0,09-2] μ /kg/min groupe NS ; $p=0,02$). La PAM s'équilibrait entre les 2 groupes dès la 12^e heure et restait comparable au cours du temps. Les autres données (FC, ICG, SvO_2 , SaO_2) ne présentaient pas de différences cliniquement et statistiquement pertinentes.

Concernant l'évolution des fonctions d'organe, les patients du groupe NS avaient plus de défaillances d'organes à H48 se traduisant par un score SOFA plus élevé que ceux du groupe S (6 [4-9] groupe S versus 13 [12-16] groupe NS, $p=0,03$). Aucun des patients du groupe S n'a nécessité d'épuration extra-rénale alors que 5 patients du groupe NS ont été dialysés ($p=0,02$). La FeVG à 90 jours des patients survivants était de 45 [35-65] %.

○ Données biologiques (Figures 2)

La bilirubinémie totale semblait rester distincte au cours du temps avec une différence non significative à H24 mais significative à H48 (3 [2,42-8,15] groupe S versus 19 [1,27-55,07] groupe NS ; $p=0,01$). La lactatémie restait comparable au cours du temps. Nous avons observé par ailleurs un TP plus bas dans le groupe NS par rapport au groupe S (94 [75-96] % groupe S versus 65 [37-73] % groupe NS ; $p=0,02$) à H24.

La créatininémie, le taux de plaquettes, l'hémoglobininémie, la natrémie et le taux de NT-proBNP ne différaient pas entre les groupes au cours des 48 premières heures.

○ Données microcirculatoires (Figure 3)

Dès la 12^e heure, la RSO_2 était distincte entre les 2 groupes (4,84 [3,31-5,53] %/s groupe S versus 1,93 [1,21-3,09] %/s groupe NS; $p=0,005$). Cette différence est liée à une tendance à l'amélioration de la

RSO₂ entre H0 et H12 pour le groupe S (3,12 [2,60-3,48] %/s à H0 versus 4,84 [3,31-5,53] %/s à H12, p=0,08), qui n'est pas observée pour les patients du groupe NS (2,9 [1,4-3,39] %/s à H0 versus 1,93 [1,35-3,05] %/s à H12 ; p=0,69). Cette différence semble persister au cours des 48 premières heures, malgré une différence non significative à H24 (3,78 [3,37-4,68] %/s groupe S versus 1,53 [1,02-4,25] %/s groupe NS ; p=0,14) mais significative à H48 (3,92 [3,36-5,95] %/s groupe S versus 1,55 [0,99-3,09] %/s groupe NS ; p<0,01).

Les autres éléments (StO₂ basale, pente de désaturation, rebond hyperhémique) n'ont pas montré de différence statistiquement significative aux différents temps d'analyse ni au cours du temps par rapport à H0, confirmé par les tests statistiques de Mann-Whitney entre les groupes et de Wilcoxon pour les données appariées.

- **Choix d'un seuil pronostique de RSO₂ (Figure 4)**

La courbe ROC de la pente de resaturation à H12 a mis en avant un seuil de 3%/sec, avec une sensibilité de 0,83 [0,42-0,98], et une spécificité de 1 [0,59-1] pour prédire la mortalité à 3 mois (aire sous la courbe : 0,95 [0,95-0,95]). La VPP d'un seuil à 3% (donc la probabilité de décès en cas de RSO₂<3%) est de 83%, et la VPN (donc la probabilité de survie en cas de RSO₂>3%) est de 86%.

- **Précision de l'évaluation visuelle de la pente de resaturation (Figure 4)**

L'évaluation visuelle et la mesure en post-traitement sont fortement corrélées, avec un coefficient de corrélation r=0,929, avec r²=0,86 et p<0,001. On constate un biais de surestimation visuelle de + 0,5 %/s [0,3-0,7].

- **Copeptine (Figure 5)**

○ **Taux initial et cinétique**

Le taux de copeptine était très élevé à la prise en charge mais sans différence significative entre les groupes, avec un taux de 86,0 [21,5-418,0] pmol/L groupe S versus 125,0 [22,7-448,0] pmol/L groupe NS, p=0,80 et un taux médian à H48 de 24,4 [19,9-48,0] pmol/L groupe S versus 22,8 [10,9-74,2] pmol/L groupe NS ; p=1. On observe une décroissance rapide et significative du taux de copeptine pour l'ensemble de la population dès H12 (153,8 [28,8-447,7] pmol/L H0 versus 62,9 [19,4-108,9] pmol/L H12 ; p=0,02).

- **Corrélation avec les autres paramètres**

En poolant les données de la 12^e à la 48^e heure (sans inclure les données de H0 où la copeptine est très élevée), on observe une corrélation statistiquement significative entre le taux de copeptine et la posologie de noradrénaline ($r=0,64$ [0,38-0,81], $p<0.01$). On ne retrouve pas de corrélation entre la copeptine et les autres marqueurs que sont la RSO₂, la lactatémie et la PAM. On note de plus une faible corrélation négative entre la dose de noradrénaline et la pente de resaturation ($r=-0,37$ [-0,62 ; -0,05] ; $p=0,03$).

Le pic initial de copeptine n'est pas corrélé à ces mêmes marqueurs (PAM, RSO₂, Noradrénaline, Lactatémie) aux différents temps (H0, H12, H24 et H48).

IV. Discussion

- **Considérations générales**

La population étudiée est homogène avec un délai de prise en charge relativement court après le début de l'état de choc. Seuls 3 patients ont un délai post-choc de plus de 24h. L'IGS2 initial, le taux d'assistance circulatoire et de suppléance rénale et la mortalité élevés en font une population grave de réanimation qui correspond à la population cible.

- **RSO₂ comme facteur pronostique**

La RSO₂ est retrouvée dans ce travail comme un facteur prédictif de survie précoce, avec une sensibilité et spécificité fortes malgré le faible effectif. Dès l'inclusion, l'ensemble des patients présente une fonction microcirculatoire à la limite de la normale. Dès H12, l'écart se creuse avec une amélioration des paramètres à la limite de la significativité chez les patients survivants et une absence totale d'amélioration chez les patients non survivants. Le seuil pronostique de RSO₂ classiquement identifié dans les états de choc est de 2,5 à 3%/sec, notamment dans les travaux de D. Payen (18), J. Creteur (19) et J. Mesquida (20,21). Les variations de seuil observés sont notamment liés aux différents matériels utilisés (22). La précocité de ce marqueur pronostique (3), reflet de la non-amélioration de l'atteinte microcirculatoire des patients les plus graves, permet une optimisation rapide de la prise en charge du patient, par exemple en guidant l'indication d'assistance cardiaque. La non-réversibilité de la dysfonction microcirculatoire initiale malgré une prise en charge maximale (assistance circulatoire) pourrait indiquer soit un échec des objectifs de support circulatoire soit une intervention trop tardive avec des lésions irréversibles d'hypoperfusion.

- **RSO₂ et assistance circulatoire**

Alors que la majorité de nos patients bénéficient d'une assistance cardiaque mécanique, le recours à de telles thérapeutiques n'est pas précisé dans les études sus-citées. Or les assistances mécaniques pourraient avoir un effet bénéfique ou négatif sur la microcirculation. En transformant un débit cardiaque natif pulsatile en un débit artificiel continu, elles sont suspectées d'altérer la microcirculation et l'endothélium (23) (24). En restaurant un débit suffisant, elles pourraient à contrario restaurer la fonction microcirculatoire. Deux travaux récents s'intéressent à la microcirculation sublinguale des patients en choc cardiogénique réfractaire nécessitant une assistance cardiaque (25,26). Ces recherches retrouvent une dysfonction microcirculatoire associée à une surmortalité. L'étude de Y. Yeh portant sur 24 patients ne montre aucune modification de l'état microcirculatoire au décours de l'implantation. Nous n'avons donc pas d'argument pour un effet délétère microcirculatoire direct de l'assistance. Par ailleurs, la dysfonction microcirculatoire n'étant pas corrigée par l'augmentation de l'index cardiaque global, elle ne se réduit pas à une insuffisance de débit systémique. La mise en jeu d'une réponse inflammatoire systémique mimant une infection active dans le CCPI est également bien décrite (27), participant à l'atteinte microcirculatoire (28).

- **Évaluation visuelle de la RSO₂ par le moniteur Inspectra® 650**

Notre étude met en évidence la fiabilité de l'estimation visuelle. L'excellente corrélation permet d'envisager une évaluation régulière au lit du malade voire une « goal-directed therapy » avec une adaptation immédiate des thérapeutiques guidée par les données de réactivité microcirculatoire.

- **Considérations sur les autres données microcirculatoires**

Les autres données microcirculatoires semblent moins pertinentes. Leur principal défaut réside dans leur variabilité, liée à l'ensemble de leurs déterminants. La StO₂ dépend du taux d'oxygénation sanguine, du taux d'hémoglobine, de la vascularisation locale et de la pression de perfusion ; le DSO₂ est influencé par la consommation locale musculaire en oxygène. Le RSO₂, reflet d'un pool microvasculaire recruté, présente l'intérêt d'évaluer une « fonction » et non un « état » microcirculatoire. Ces notions sont maintenant bien admises (18–20).

- **PAM et dysfonction d'organe**

Deux autres éléments importants distinguent précocement les 2 groupes : leur PAM initiale et leur taux de bilirubine. Alors que l'hypotension est un marqueur pronostic bien connu, les deux groupes

présentent ici une PAM supérieure à 65mmHg (85mmHg groupe S versus 70mmHg groupe NS). Pour rappel, l'étude SEPSISPAM comparant 2 niveaux de PAM du même ordre chez 776 patients en choc septique n'avait pas réussi à montrer une différence en termes de survie (29). Vu la taille de notre effectif et la régression de l'écart dès la 12^e heure, il semble peu probable que cette différence initiale soit véritablement responsable d'une surmortalité à 90 jours.

La différence observée concernant la bilirubinémie semble intéressante. L'atteinte hépatique associant une hépatite hypoxique avec une cholestase congestive est en effet une des dysfonctions d'organes les plus complexes à gérer dans les états de choc. Cependant, un travail plus conséquent sur le caractère pronostic des marqueurs biologiques hépatiques de 178 patients en état de choc cardiogénique ne retrouve pas de différence sur la bilirubinémie au cours des premiers jours (30).

A partir de la 48^e heure, la dose de noradrénaline, la proportion de patients dialysés, le score SOFA (reflet des principales défaillances d'organe) diffèrent logiquement, signant l'évolutivité clinique défavorable.

- **Copeptine : pic initial**

Le taux initial n'est pas ici un facteur pronostic de l'état de choc, alors qu'il est reconnu comme pronostic à la fois dans l'infarctus (12) et dans les états de choc septique et hémorragique (17). On observe d'ailleurs aucune corrélation entre ce taux initial et les différents marqueurs cliniques, biologiques ou microcirculatoires au cours du temps. Plusieurs explications sont plausibles. Tout d'abord, il existe une importance variabilité interindividuelle, qui s'explique par la cinétique rapide d'élimination de la copeptine et par les délais variables de prise en charge (délai médian post-infarctus 11 [7,75-17,5] heures groupe S et 24 [12-40] heures groupe NS). On observe notamment une tendance à un délai plus long dans le groupe NS, qui pourrait expliquer qu'on n'ait observé qu'une faible différence malgré un probable caractère pronostic du relargage initial. De plus, l'effectif de patients est faible.

Les travaux réalisés chez la souris cités initialement montrent pourtant que l'antagonisation de la vasopressine diminue la désaturation tissulaire mésentérique au 1^{er} jour du choc cardiogénique. Ceci évoque un effet potentiellement délétère de la vasopressine lors de son relargage initial.

- **Copeptine : cinétique**

Au cours du suivi, on observe une corrélation entre le taux de copeptine et la posologie concomitante de noradrénaline. Il semble que ce taux sérique élevé soit le témoin d'une vasoplégie persistante, donc logiquement d'une activation par l'organisme du SAV. Ce recrutement semble insuffisant d'où la nécessité d'une plus forte dose d'amines exogènes. Un article récent rapporte qu'à la 24^e heure de la prise en charge d'un choc hémorragique, le taux de copeptine et celui de vasopressine

ne sont plus corrélés (14). La clairance de la vasopressine serait augmentée dans ce contexte et elle expliquerait cette insuffisance relative en vasopressine observée à la phase secondaire des états de choc. Les taux de copeptine resteraient plus élevés, mésestimant la déficience. La perte de corrélation entre copeptine et vasopressine montre bien que ce mécanisme n'est pas systématique. L'insuffisance fonctionnelle en vasopressine à la phase secondaire pourrait être liée d'une part à cette élévation de clairance, et d'autre part à une internalisation des récepteurs périphériques à la copeptine. Il semble logique que cette insuffisance puisse être plus fréquemment observée chez les patients présentant un pic initial élevé.

On en déduit l'engouement des réanimateurs pour la vasopressine et ses analogues comme vasopresseurs à la phase secondaire des états de choc, notamment en post-infarctus du myocarde (31). Cependant, il serait utile de bien monitorer la répercussion de tels traitements sur l'état microcirculatoire et plus largement de tout traitement vasopresseur comme semble l'indiquer la corrélation négative entre dose de noradrénaline et pente de resaturation retrouvée dans notre série. Étant le reflet de plusieurs mécanismes associés, il est compréhensible que la copeptine ne soit pas aussi facilement associée au pronostic global des malades. Une étude de C-E. Luyt de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière a évalué le taux de copeptine et sa cinétique chez 41 patients en choc cardiogénique réfractaire sous assistance mécanique (32). Ils n'ont trouvé aucun caractère pronostique de la copeptine aux différents temps, ce que tend à confirmer nos données.

Ce travail présente plusieurs limites. Le nombre de patients est limité malgré une période d'inclusion prolongée. L'incidence élevée d'ACR au cours de la prise en charge en est la principale raison. Ces patients étaient écartés car ils présentent de nombreuses altérations hémodynamiques, microcirculatoires et neurohormonales, constituant le tableau bien spécifique d'état de choc post-arrêt cardiaque (33,34).

On note aussi une surreprésentation de la population masculine dans le protocole. Par ailleurs, même si la différence de PAM initiale n'explique probablement pas la différence de pronostic, elle a vraisemblablement une influence sur l'état microcirculatoire.

De plus, le dosage initial de copeptine étant retardé par rapport au relargage initial avec une variabilité de plusieurs heures entre les patients, il est difficile d'interpréter et de comparer les pics obtenus.

Le principal écueil reste cependant les questions que soulèvent ces études sur la microcirculation. Alors qu'on décèle une différence pronostique dès la 12^e heure, son implication thérapeutique reste inconnue. Les travaux sus-cités de Kara nous montre que la correction du débit cardiaque ne normalise pas forcément cette atteinte. La thérapeutique qui pourra améliorer la microcirculation et améliorer le pronostic de ces patients n'est pas encore identifiée. La vasopressine est-elle responsable de cette vasoconstriction artériolaire délétère ou à l'inverse a-t-elle un rôle à jouer dans l'arsenal thérapeutique de ces malades ?

V. Conclusion

A notre connaissance, c'est ici la première étude qui met en perspective la fonction microcirculatoire avec l'activation du système arginine vasopressine dans le CCPI. On y retrouve l'importance d'une dysfonction microcirculatoire précoce persistante, avec une valeur pronostique dès la 12^e heure de la prise en charge. L'évaluation au lit du malade paraît fiable et permet de cibler rapidement les patients au pronostic défavorable. Son mécanisme, ainsi que la participation du système arginine vasopressine est encore mal élucidé. Le pic de copeptine est précoce et intense dans le CCPI mais non soutenue dans le temps et sans valeur pronostique, cependant un lien possible avec la vasoplégie secondaire est évoqué.

De plus amples travaux sont nécessaires pour consolider nos connaissances sur la dysfonction microcirculatoire et sa physiopathologie au cours des premières heures de l'état de choc cardiogénique post-infarctus. Cette compréhension ouvrirait la perspective de thérapies innovantes pouvant bénéficier à ces malades au pronostic actuellement très sombre.

VI. Bibliographie

1. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, de Groot J, Bade J, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med*. 1991 Oct 17;325(16):1117–22.
2. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009 Mar 10;119(9):1211–9.
3. 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 Mar;41(3):791–9.
4. Vallée F, Nougé H, Mari A, Vodovar N, Dubreuil G, Damoisel C, et al. Variations of Cutaneous Capnometry and Perfusion Index During A Heating Challenge is Early Impaired in Septic Shock and Related to Prognostic in Non-Septic Shock. *Shock Augusta Ga*. 2018 Jul 25;
5. Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC, Saha DC, Lin R. Microvascular response in patients with cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2000 May;28(5):1290–4.
6. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Vincent J-L. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):91–9.
7. Orbegoza D, Su F, Xie K, Rahmania L, Taccone FS, De Backer D, et al. Peripheral Muscle Near-Infrared Spectroscopy Variables are Altered Early in Septic Shock. *Shock Augusta Ga*. 2018 Jul;50(1):87–95.
8. Donati A, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, Carsetti A, Tondi S, et al. Near-infrared spectroscopy for assessing tissue oxygenation and microvascular reactivity in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2016 01;20(1):311.
9. Gaudard P, Eliet J, Attard O, Colson P. Prognosis value of dynamic variation of tissue oxygen saturation during severe cardiogenic shock. *Crit Care*. 2011;15(Suppl 1):P37.
10. Beglinger S, Drewe J, Christ-Crain M. The Circadian Rhythm of Copeptin, the C-Terminal Portion of Arginine Vasopressin. *J Biomark [Internet]*. 2017;2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471567/>
11. Vargas KG, Kassem M, Mueller C, Wojta J, Huber K. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:797–804.
12. Lattuca B, Sy V, Nguyen LS, Bernard M, Zeitouni M, Overtchouk P, et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 1;274:337–41.
13. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med*. 2003 Jun;31(6):1752–8.
14. Sims CA, Guan Y, Bergey M, Jaffe R, Holmes-Maguire L, Martin N, et al. Arginine vasopressin, copeptin, and the development of relative AVP deficiency in hemorrhagic shock. *Am J Surg*. 2017 Oct;214(4):589–95.

15. Nam K, Oh H-M, Koo C-H, Kim TK, Cho YJ, Hong DM, et al. Microvascular reactivity measured by vascular occlusion test is an independent predictor for postoperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Monit Comput*. 2018 Apr 1;32(2):295–301.
16. Butler E, Mahendran S, Nguyen J, Aneman A. Microvascular reactivity, assessed by near-infrared spectroscopy and a vascular occlusion test, is associated with patient outcomes following cardiac surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Oct;1.
17. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Mar;19(2):43–9.
18. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care Lond Engl*. 2009;13 Suppl 5:S6.
19. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent J-L. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007 Sep;33(9):1549–56.
20. Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C. Skeletal muscle oxygen saturation (StO₂) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients. *BioMed Res Int*. 2013;2013:502194.
21. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2012 Apr 1;38(4):592–7.
22. Mayeur C, Campard S, Richard C, Teboul J-L. Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):695–701.
23. Wollborn J, Siemering S, Steiger C, Buerkle H, Goebel U, Schick MA. Phosphodiesterase-4 inhibition reduces ECLS-induced vascular permeability and improves microcirculation in a rodent model of extracorporeal resuscitation. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2019 Jan 25;316(3):H751–61.
24. Chati R, Doguet F, Lesaux E. Impact de la stratégie de remplissage vasculaire sur la microcirculation mésentérique dans un modèle expérimental de CEC. *Réanimation*. 2013;23:S252-S255.
25. on behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR), Yeh Y-C, Lee C-T, Wang C-H, Tu Y-K, Lai C-H, et al. Investigation of microcirculation in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation life support. *Crit Care [Internet]*. 2018 Dec [cited 2018 Sep 3];22(1). Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2081-2>
26. Kara A, Akin S, dos Reis Miranda D, Struijs A, Caliskan K, van Thiel RJ, et al. Microcirculatory assessment of patients under VA-ECMO. *Crit Care [Internet]*. 2016 Dec [cited 2018 Sep 3];20(1). Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1519-7>
27. Parenica J, Jarkovsky J, Malaska J, Mebazaa A, Gottwaldova J, Helanova K, et al. Infectious Complications and Immune/Inflammatory Response in Cardiogenic Shock Patients: A Prospective Observational Study. *Shock Augusta Ga*. 2017 Feb;47(2):165–74.
28. Lim HS. Cardiogenic Shock: Failure of Oxygen Delivery and Oxygen Utilization. *Clin Cardiol*. 2016;39(8):477–83.
29. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1583–93.

30. Jäntti T, Tarvasmäki T, Harjola V-P, Parissis J, Pulkki K, Sionis A, et al. Frequency and Prognostic Significance of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol*. 2017 Oct 1;120(7):1090–7.
31. Jolly S, Newton G, Horlick E, Seidelin PH, Ross HJ, Husain M, et al. Effect of Vasopressin on Hemodynamics in Patients With Refractory Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 15;96(12):1617–20.
32. Luyt C-E, Landivier A, Leprince P, Bernard M, Pavie A, Chastre J, et al. Usefulness of cardiac biomarkers to predict cardiac recovery in patients on extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiogenic shock. *J Crit Care*. 2012 Oct 1;27(5):524.e7-524.e14.
33. Post-Cardiac Arrest Syndrome | *Circulation* [Internet]. [cited 2019 Apr 2]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.108.190652>
34. Peberdy MA, Andersen LW, Abbate A, Thacker LR, Gaieski D, Abella BS, et al. Inflammatory markers following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest-A prospective multicenter observational study. *Resuscitation*. 2016;103:117–24.

VII. Annexes

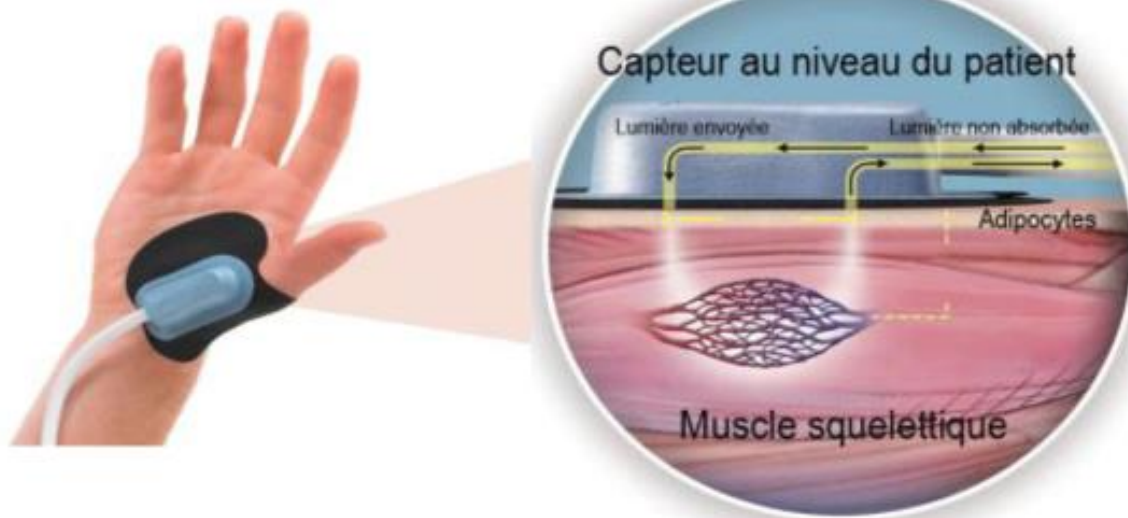
Caractéristiques	Survivants (N=7)	Non-Survivants (N=7)	P
Age (ans)	61 [59-67]	63 [61-69]	0,71
IGS-II	59 [48-68]	66 [60-88]	0,2
SOFA H0	9 [7-10]	12 [11-14]	0,08
Délai Choc-H0 (h)	5 [3-22]	11 [5-25]	0,33
Délai infarctus - H0	11 [7,75-17,5]	24 [12-40]	0,28
Noradrénaline H0 (μ /kg/min)	0,52 [0,27-0,55]	0,38 [0,37-1,31]	0,32
PAM (mmHg)	85 [72-90]	70 [68-73]	0,04
Index Cardiaque Global (l/min/m ²)	2.2 [2-2,5]	2.6 [1,7-2,7]	0,9
FeVG (%)	25 [15-28]	20 [11-33]	0,94
Lactates (mmol/l)	3,2 [2,4-4,3]	2,1 [1,5-9,4]	0,69
Bilirubinémie	5,5 [4,5-8,75]	16 [10-33]	0,04
NT pro-BNP	5582 [699-11140]	2716 [1210-12930]	0,79
TP	91 [71-100]	88 [48-96]	0,87
Créatininémie	127 [105-181]	231 [103-295]	0,21
StO2	84 [80-88,5]	83 [78,5-88,9]	0,8
Pente de désaturation (%/min)	-10,64 [-12,6; -7,97]	-9,35 [-10,61; -6,45]	0,16
Pente de resaturation (%/sec)	3,1 [2,8-3,4]	2,9 [1,3-3,1]	0,22
Rebond hyperhémique	12,05 [8,5-15,75]	31,61 [13,44-35]	
TCS	4	6	NS
Copeptine (pmol/L)	86,02	125,3	0,84

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients selon leur groupe

Données quantitatives présentées avec la médiane [25^e et 75^e interquartile], qualitatives avec le nombre de patients concernés

IGS-II : Index de Gravité Simplifié; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment; PAM : Pression Artérielle Moyenne, FeVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche, ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation, StO2 : Saturation tissulaire en oxygène. TCS : Temporary Circulatory Support (ECMO et/ou Impella), TP : Taux de Prothrombine

A



B



C

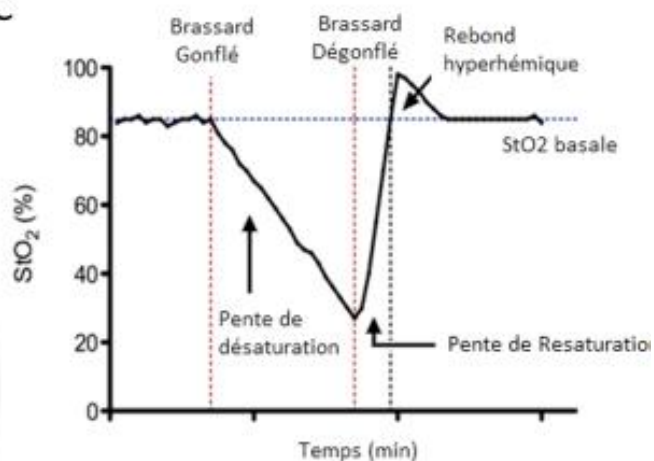


Figure 1: Modalités d'étude de la microcirculation

A : Capteur de StO_2 par spectrophotométrie Inspectra® sur l'éminence thénar. B : Moniteur Inspectra® 650. C : Allure d'une courbe de StO_2 lors d'un TOV avec les différents paramètres calculables.

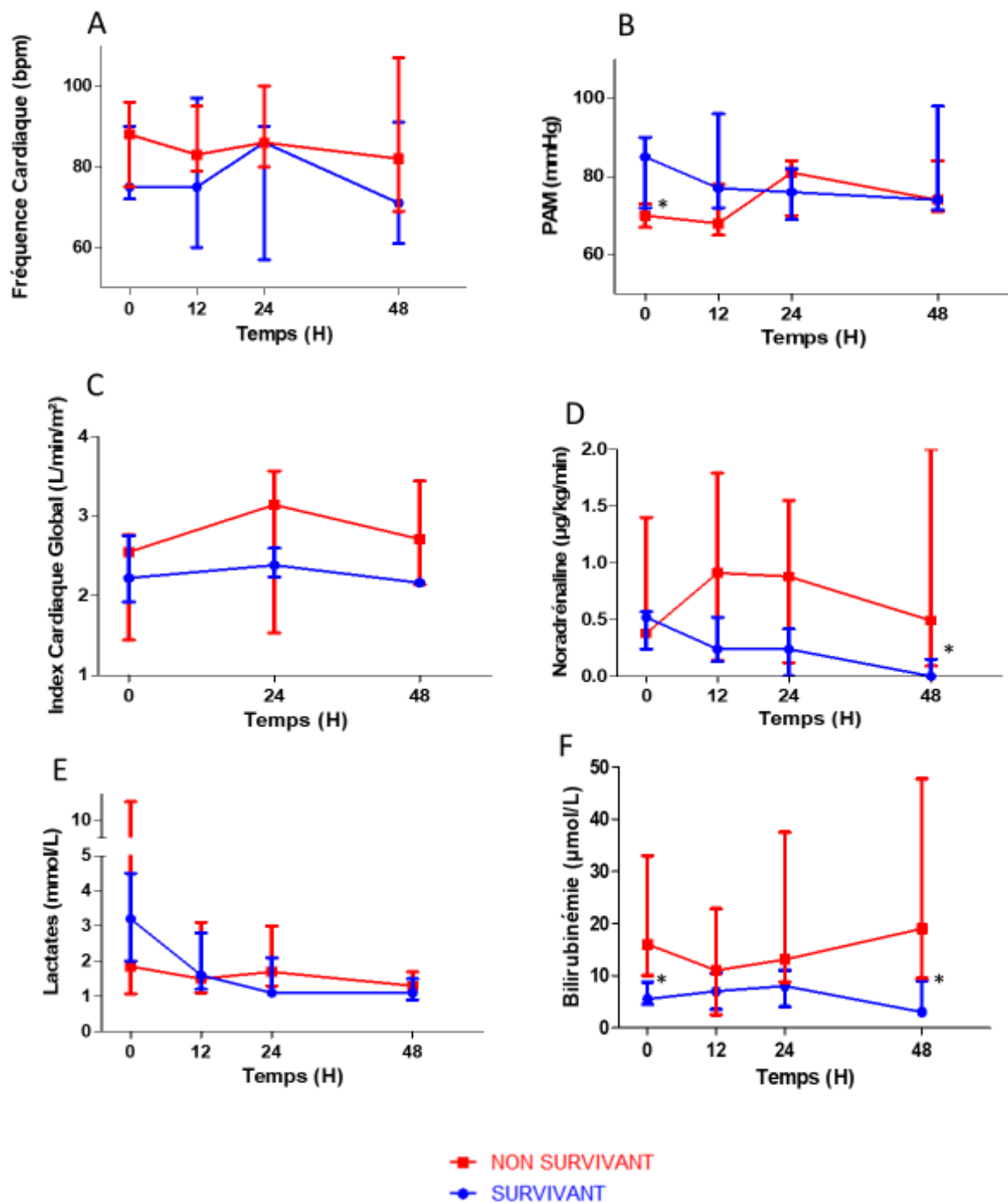


Figure 2 : Paramètres macrocirculatoires et biologiques comparés entre les patients survivants (bleu) et non survivants (rouge), représentés par leur médiane et les 25^e et 75^e percentile à l'inclusion, puis aux 12^e, 24^e, et 48^e heure de prise en charge. A : Fréquence cardiaque en battements par minute; B : Pression artérielle moyenne en mmHg; C : Index cardiaque global en L/min/m²; D : Posologie de Noradrénaline en µg/kg/min²; E : Lactatémie en mmol/L; F : Bilirubinémie en µmol/L. Significativité statistique exprimée par une astérisque si p < 0,05 au test de Mann Whitney pour une comparaison entre les groupes.

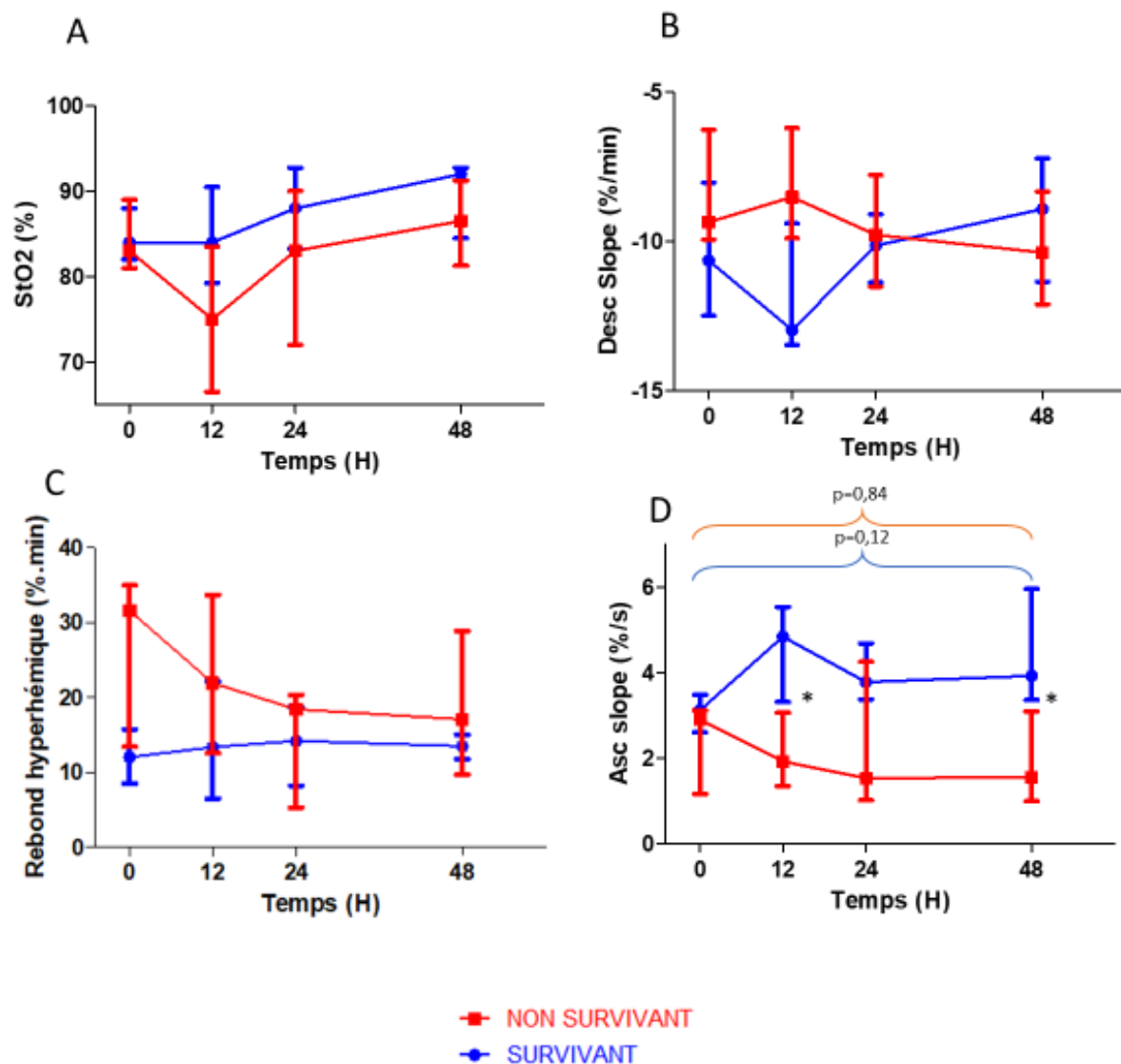


Figure 3: Paramètres microcirculatoires comparés entre les patients survivants (bleu) et non survivants (rouge), représentés par leur médiane et les 25^e et 75^e percentile à l'inclusion, puis aux 12^e, 24^e, et 48^e heure de prise en charge. A : Saturation tissulaire de base (StO₂); B : Pente de désaturation en %/min; C : Pente de resaturation en %/sec; D : Rebound hyperhémique en %.min. Significativité statistique exprimée par une astérisque si $p < 0,05$ au test de Mann Whitney pour une comparaison entre les groupes au même temps, et par une parenthèse au test de Wilcoxon pour les données appariées.

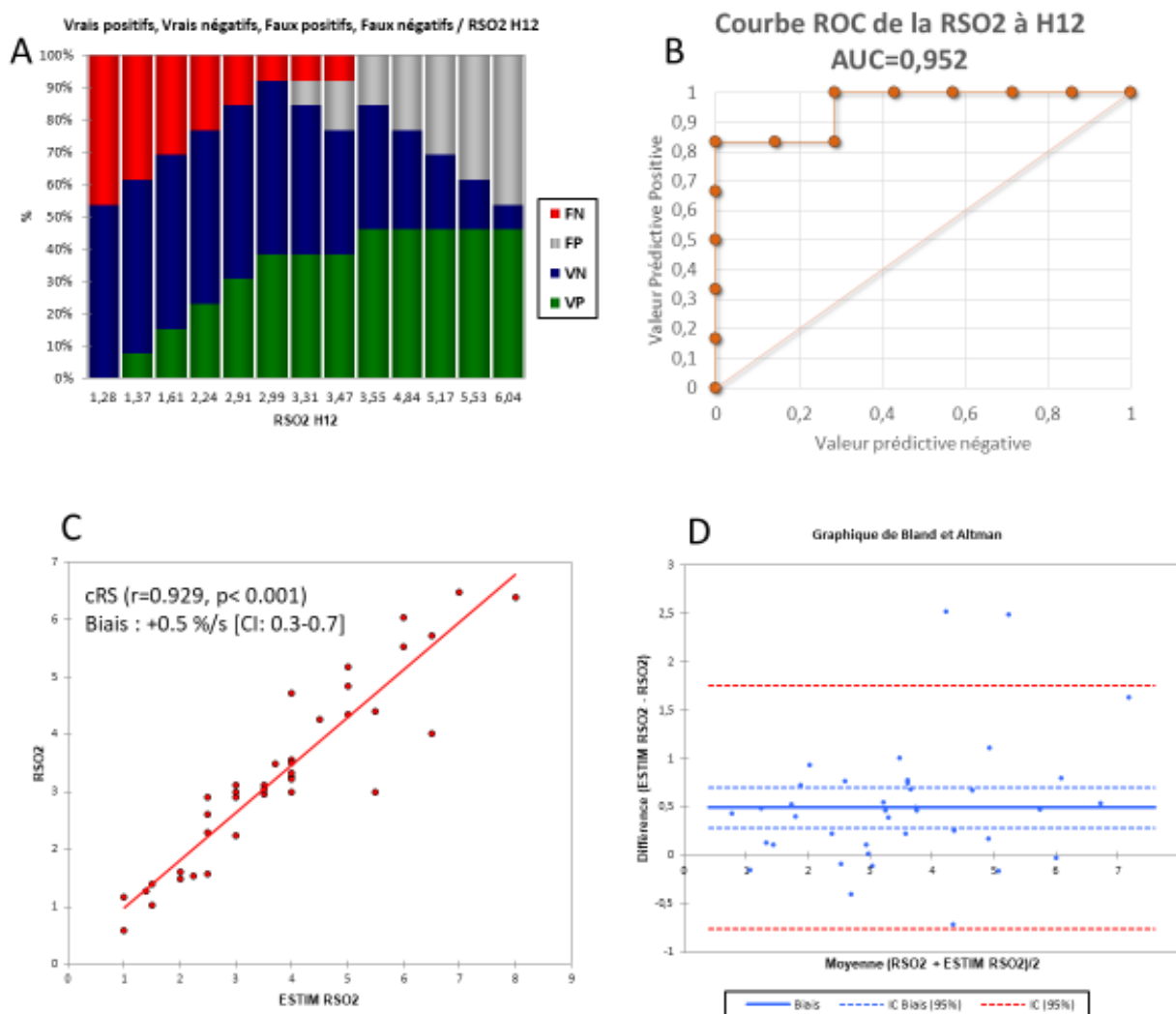


Figure 4: Analyse de la pente de resaturation : prédictibilité de la pente de resaturation à la 12^e heure et précision de son estimation visuelle

A : Représentation graphique des valeurs prédictive positive et négative selon le choix d'un seuil de RSO2 pour prédire la survie d'un patient; B : Courbe ROC de prédiction de la survie pour un seuil de RSO2 à 3%/sec. C : Nuage de points de la RSO₂ à la 12^e heure estimée visuellement (abscisse) et mesurée à posteriori (ordonnée). D : diagramme de Bland et Altman représentant la RSO₂ et son estimation visuelle.

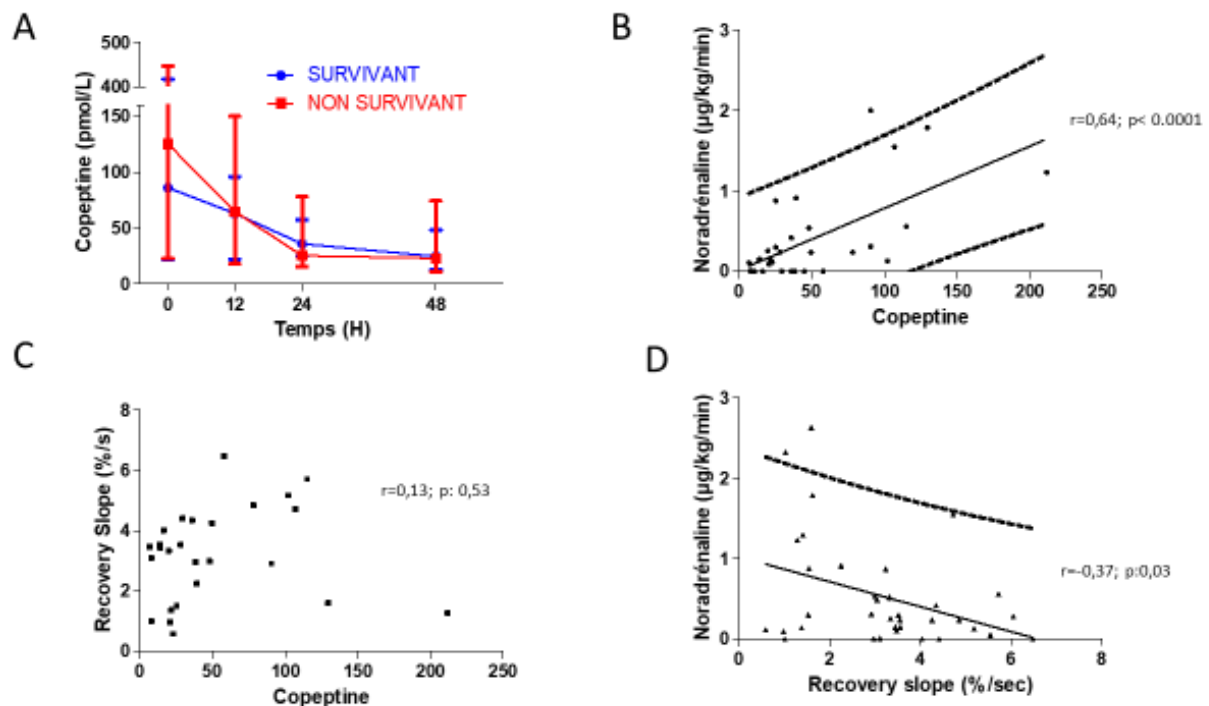


Figure 5: Copeptine, cinétique et corrélations

A : Taux de copeptine des patients survivants (bleu) et non survivants (rouge), représentés par leur médiane et les 25^e et 75^e interquartile à l'inclusion, puis aux 12^e, 24^e, et 48^e heure de prise en charge. B : Nuage de points représentant tous les binômes copeptine-noradrénaline (à l'exception de ceux de H0).

C : Nuage de points représentant les binômes copeptine-RSO₂ (à l'exception de ceux de H0). D : Nuage de points représentant tous les binômes RSO₂-noradrénaline (à l'exception de ceux de H0).

Corrélation et significativité statistique sont exprimées par le r obtenu par test de corrélation de Pearson et le p . La droite de régression linéaire est insérée si le seuil $p<0,05$ est atteint.

VIII. Serment d'hippocrate

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

Introduction

L'Etat de Choc Cardiogénique Post-Infarctus (CCPI) est associé à une mortalité d'environ 50%. L'altération de la microcirculation, facteur pronostique des états de choc, est mal étudié dans cette population. Il en est de même de l'activation du système arginine vasopressine (SAV), connu pour être un facteur pronostique de l'infarctus.

Objectif du travail

Décrire l'état hémodynamique et microcirculatoire de patients à la phase aiguë d'un CCPI et leur pronostic. Evaluer la précision d'une évaluation visuelle de la pente de resaturation (RSO_2) de la saturation tissulaire en O₂ (StO_2) mesurée par spectroscopie proche infrarouge (NIRS) après un test d'occlusion vasculaire (VOT). Apprécier l'activation du SAV par le biais du dosage de la copeptine sérique.

Matériels et Méthodes

Etude observationnelle prospective monocentrique réalisée en réanimation au CHRU de Montpellier sur les patients admis consécutivement sur 2 ans pour un CCPI évoluant depuis moins de 72h. Etude des marqueurs cliniques, biologiques (dont la copeptine) et microcirculatoires (moniteur NIRS Inspectra®) à H0, H12, H24 et H48 de la prise en charge. La RSO_2 était évaluée visuellement puis calculée a posteriori par un logiciel dédié. Les patients survivants (groupe S) ont été comparés aux non-survivants (NS) par des tests non paramétriques.

Résultats

14 patients ont été inclus avec une mortalité de 50%. Les groupes étaient initialement comparables concernant leurs critères de gravité (IGS2, SOFA, lactatémie, dose de noradrénaline) et leur état microcirculatoire, avec une assistance circulatoire pour 11 cas sur 15. La RSO_2 différait dès H12 (4,84 [3,38- 5,60] groupe S versus 1,92 [1,21- 3,09] groupe NS ; $p=0,005$). La mortalité pour les patients ayant un $RS>3\%$ était de 14% versus 83% en cas de $RSO_2<3\%$ ($p=0,01$). L'évaluation visuelle était corrélée à la mesure ($r=0,929$; $p<0,001$) avec un biais de surestimation de + 0,5 %/s. Le taux de copeptine ne différait pas entre les groupes au cours du temps, mais était corrélée à la dose de noradrénaline de la 12e à la 48e heure.

Conclusion

La RSO_2 semble être un facteur pronostique puissant et précoce, dont l'estimation visuelle au lit du malade est possible. L'activation du SAV est précoce et intense dans le CCPI mais non soutenue dans le temps et sans valeur pronostique, mais un lien possible avec la vasoplégie secondaire est évoqué.

MOTS CLES : CHOC CARDIOGENIQUE – INFARCTUS DU MYOCARDE – REANIMATION – ASSISTANCE CIRCULATOIRE - MICROCIRCULATION – NIRSS – VASOPRESSINE – COPEPTINE