



HAL
open science

Mesure de l'activité du système nerveux autonome pour l'évaluation de la compensation hémodynamique lors de choc hémorragique : étude expérimentale sur le modèle porcin

Amandine Chapelle

► To cite this version:

Amandine Chapelle. Mesure de l'activité du système nerveux autonome pour l'évaluation de la compensation hémodynamique lors de choc hémorragique : étude expérimentale sur le modèle porcin. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04410428

HAL Id: dumas-04410428

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04410428>

Submitted on 22 Jan 2024

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 - NoDerivatives 4.0 International License

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 132

MESURE DE L'ACTIVITÉ DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME POUR L'ÉVALUATION DE LA COMPENSATION HÉMODYNAMIQUE LORS DE CHOC HÉMORRAGIQUE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR LE MODÈLE PORCIN

THÈSE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

CHAPELLE Amandine

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 132

MESURE DE L'ACTIVITÉ DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME POUR L'ÉVALUATION DE LA COMPENSATION HÉMODYNAMIQUE LORS DE CHOC HÉMORRAGIQUE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR LE MODÈLE PORCIN

THÈSE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

CHAPELLE Amandine

Liste des enseignants (au 20/03/2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORE	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Guillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Madame la Professeure Claire HAEGELEN,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Pour son intérêt porté à notre travail,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Mathieu MAGNIN,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir proposé cette étude et m'avoir accompagnée et guidée tout au long de ce travail des plus intéressants,

Pour sa disponibilité, sa réactivité, ses conseils sans oublier sa bienveillance,

Merci infiniment pour tout.

A Madame la Professeure Céline POUZOT-NEVORET,

De VetAgroSup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse en tant que second assesseur,

Pour son accompagnement dans ce projet, sa pédagogie et sa gentillesse,

Mes plus sincères remerciements.



Table des matières

Liste des figures.....	11
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
Première partie : bibliographie	19
I. Le choc hémorragique, un choc circulatoire	19
A. Définition et classification des chocs circulatoires	19
1. Définition du choc.....	19
2. Signes cliniques du choc	19
3. Les différents types de chocs.....	21
a. Classification et définitions des différents types de choc.....	21
i. Le choc hypovolémique	21
ii. Le choc distributif	21
iii. Le choc cardiogénique	22
iv. Le choc obstructif	22
b. Quelques données épidémiologiques.....	22
B. Le choc hémorragique.....	23
1. Étiologie et épidémiologie du choc hémorragique	23
2. Manifestations cliniques du choc hémorragique	24
3. Classification du choc hémorragique.....	24
C. Physiopathologie du choc hémorragique	26
1. Les mécanismes de compensation	26
a. Le baroréflexe.....	26
b. Les volorécepteurs	27
c. La régulation de la pression artérielle moyenne par le système nerveux autonome	27
d. Les autres régulations neuro-hormonales	30
e. La réabsorption de liquide interstitiel.....	32
2. Les complications du choc hémorragique	32
II. Mesure de l'activité du système nerveux autonome.....	33
A. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque.....	34

1.	L'Analgesia Nociception Index (ANI).....	34
a.	La technologie de l'ANI.....	34
b.	Les utilisations de l'ANI	34
2.	Le Parasympathetic Tone Activity index (PTA)	36
a.	La technologie du PTA.....	36
b.	Les utilisations du PTA.....	37
B.	La pupillométrie	39
1.	La régulation du diamètre pupillaire	39
2.	La technologie de la pupillométrie	42
3.	Les utilisations de la pupillométrie	43
	Conclusion partielle	45
	Deuxième partie : expérimentations	47
I.	Le projet de recherche	47
II.	Matériel et méthodes.....	47
A.	Animaux	47
B.	Anesthésie.....	47
C.	Mesure de l'activité du système nerveux autonome	48
D.	Protocole expérimental	49
1.	Période d'installation et de stabilisation	49
2.	Induction du choc hémorragique	50
3.	Maintien en hypotension.....	51
4.	Paramètres d'intérêt.....	52
a.	Mesures relevées au cours de l'expérience	52
b.	Analyse statistique	54
III.	Résultats	55
A.	Évolutions des paramètres au cours du temps.....	55
1.	Évolution du volume sanguin prélevé au cours du temps	55
2.	Évolution des paramètres hémodynamiques au cours du temps.....	56
a.	Évolution de la pression artérielle moyenne au cours du temps	56
b.	Évolution de la fréquence cardiaque au cours du temps	58
3.	Évolution du PTA au cours du temps.....	59

4.	Évolution des paramètres pupillaires au cours du temps	61
a.	Évolution du diamètre pupillaire au cours du temps.....	61
b.	Évolution du réflexe pupillaire au cours du temps	62
B.	Évaluation de la compensation	64
1.	Corrélations entre les paramètres hémodynamiques et le volume sanguin prélevé.....	64
a.	La pression artérielle moyenne	64
b.	La fréquence cardiaque	65
2.	Corrélations entre le PTA et le volume sanguin prélevé	67
3.	Corrélation entre le diamètre pupillaire et le volume sanguin prélevé	69
C.	Associations entre hypotension, PTA et paramètres pupillométriques	71
1.	Le PTA instantané	71
2.	La pupillométrie	73
IV.	Discussion	74
A.	Choix du modèle	74
1.	Le modèle porcin	74
2.	Le modèle de choc hémorragique	75
B.	Mesure de l'activité du système nerveux autonome	75
1.	Évolutions des paramètres mesurés au cours du temps.....	75
2.	Évaluation de la compensation nerveuse.....	76
3.	La prédiction d'un choc hémorragique est-elle possible ?.....	76
C.	Limites de l'étude.....	77
D.	Perspectives	79
	Conclusion	81
	Bibliographie	83

Liste des figures

Figure 1 – Répartition des individus inclus dans l'étude de De Backer en fonction du type de choc qu'ils présentaient (D'après (Vincent, De Backer 2013))	23
Figure 2 – Effets d'une hémorragie sur le débit cardiaque et la pression artérielle (D'après (Hall, Hall 2021))	25
Figure 3 – Paramètres influençant la pression artérielle et piliers d'action du système nerveux autonome (Source : Chapelle Amandine)	28
Figure 4 – Conséquences d'une hémorragie et mécanismes nerveux de compensation (D'après (Stephenson 2019a))	29
Figure 5 – Réponses neuro-hormonales et sensation de soif dans un contexte d'hémorragie (D'après (Stephenson 2019a)).....	31
Figure 6 – Réabsorption du liquide interstitiel lors d'une hémorragie (D'après (Stephenson 2019a))	32
Figure 7 – Vue frontale des muscles de régulation du diamètre pupillaire (D'après (Etsuro E. Uemura 2015))	40
Figure 8 – Évolution du diamètre pupillaire au cours du temps pendant le réflexe pupillaire et représentation de quelques paramètres du réflexe pupillaire (D'après (Wang et al. 2016)) .	41
Figure 9 – (a) Pupillomètre NeuroLight (IDMed, Marseille, France) (Source : (IDMED 2019) ; (b) Affichage sur le pupillomètre NeuroLight (IDMed, Marseille, France) du pupillogramme et de l'ensemble des données pupillaires obtenus sur l'œil droit d'un patient humain en bonne santé (Source : Amandine Chapelle).....	43
Figure 10 – (a) Position des électrodes du moniteur PTA (MDoloris Medical Systems, Lille, France) lors des expériences (Source : Amandine Chapelle) ; (b) Affichage sur le moniteur PTA (MDoloris Medical Systems, Lille, France) de l'électrocardiogramme et de l'ensemble des données obtenues sur un cochon au cours d'un choc hémorragique (Source : Amandine Chapelle).....	49
Figure 11 – Position du pupillomètre NeuroLight (IDMed, Marseille, France) lors des expériences (Source : Amandine Chapelle)	50
Figure 12 – Pompe permettant le prélèvement sanguin induisant le choc hémorragique (Source : Amandine Chapelle).....	51
Figure 13 – Chronologie du protocole expérimental (Source : Chapelle Amandine)	53
Figure 14 – Évolution globale de la quantité de sang prélevée au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	55

Figure 15 – Évolution individuelle de la quantité de sang prélevée au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	56
Figure 16 – Évolution globale de la pression artérielle moyenne au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	57
Figure 17 – Évolution individuelle de la pression artérielle moyenne au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	57
Figure 18 – Évolution globale de la fréquence cardiaque au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	58
Figure 19 – Évolution individuelle de la fréquence cardiaque au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	59
Figure 20 – Évolution globale du PTA instantané au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	60
Figure 21 – Évolution individuelle du PTA instantané au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	60
Figure 22 – Évolution globale du diamètre pupillaire au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	61
Figure 23 – Évolution individuelle du diamètre pupillaire au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	62
Figure 24 – Évolution globale de l’amplitude de constriction relative au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	63
Figure 25 – Évolution individuelle de l’amplitude de constriction relative au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)	63
Figure 26 – Évolution individuelle de la pression artérielle moyenne en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)	64
Figure 27 – Évolution individuelle de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)	65
Figure 28 – Évolution individuelle de la fréquence cardiaque en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)	66
Figure 29 – Évolution individuelle de la variation de la fréquence cardiaque en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)	67
Figure 30 – Évolution individuelle du PTA instantané en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)	68
Figure 31 – Évolution individuelle de la variation du PTA instantané en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)	69

Figure 32 – Évolution individuelle du diamètre pupillaire en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine).....	70
Figure 33 – Évolution individuelle de la variation du diamètre pupillaire en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine).....	71
Figure 34 – Évolution de la pression artérielle moyenne en fonction du PTA instantané (Source : Chapelle Amandine)	72
Figure 35 – Évolution de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la variation du PTA instantané (Source : Chapelle Amandine)	72
Figure 36 – Évolution de la pression artérielle moyenne en fonction du diamètre pupillaire (Source : Chapelle Amandine).....	73
Figure 37 – Évolution de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la variation du diamètre pupillaire (Source : Chapelle Amandine)	74

Liste des abréviations

ACA : Amplitude de Constriction Absolue

ANI : Analgesia Nociception Index

ANI_T : ANI à un moment donné

ANI_{1min} : ANI une minute après ANI_T

ΔANI : variable représentant les variations de l'ANI définie par la formule $\Delta ANI = (ANI_{1min} - ANI_T) / ([ANI_T + ANI_{1min}] / 2)$

EIQ : Écart Interquartile

IC95% : Intervalle de Confiance à 95 %

NIPE : Newborn Infant Parasympathetic Evaluation

NIPE_{dynamique} : variable représentant les variations du NIPE définie par la formule $NIPE_{dynamique} = (NIPE_{post-stimulus} - NIPE_{pré-stimulus}) / ([NIPE_{post-stimulus} + NIPE_{pré-stimulus}] / 2) \times 100$

NIPE_{post-stimulus} : NIPE après un stimulus nociceptif

NIPE_{pré-stimulus} : NIPE avant un stimulus nociceptif

PTA : Parasympathetic Tone Activity

PTA_{init} : PTA instantané à un moment donné

PTA_{1min} : PTA instantané une minute après PTA_{init}

ΔPTA : variable représentant les variations du PTA définie par la formule $\Delta PTA = [(PTA_{1min} - PTA_{init}) / (PTA_{1min} + PTA_{init}) / 2] \times 100$

Tbase : temps au cours duquel les valeurs de référence sont relevées

TchocX : temps pendant le maintien en hypotension avec X le temps écoulé depuis la fin du prélèvement en heures et en minutes

Tfinprelev : temps à la fin du prélèvement sanguin

TprelevXmin : temps X minutes après le début du prélèvement sanguin

VCM : Vitesse de Constriction Maximale

Introduction

La première apparition du terme « choc » dans la littérature médicale remonte au milieu du XVIIIème siècle bien que des cas de chocs plus anciens aient été rétrospectivement retrouvés sous d'autres appellations grâce aux symptômes décrits. Initialement utilisée pour décrire le statut mental d'un patient blessé par balle, la notion est ensuite élargie pour décrire également l'impact physique de la blessure puis pour caractériser une réponse physiologique et nerveuse à une blessure grave. Ce n'est qu'à partir du milieu du XIXème siècle que le mot « choc » devient couramment utilisé pour décrire un syndrome clinique qui n'est alors plus nécessairement associé à un traumatisme. Dès lors, la compréhension des mécanismes sous-jacents, leurs descriptions et la classification des différents types de choc n'ont cessé de progresser (Manji, Wood, Kumar 2009; Millham 2010; Vincent, Ince, Bakker 2012).

En médecine humaine, le choc circulatoire est une affection fréquente et associée à une mortalité élevée. Il est la première cause de décès chez les enfants de plus de cinq ans et les adultes (Vincent, Ince, Bakker 2012; Megevand, Celi, Niquille 2014; Cannon 2018). Le délai médian entre l'apparition du choc et le décès de l'individu est de deux heures. Son diagnostic doit donc être optimisé afin de permettre une prise en charge précoce et ainsi diminuer la mortalité liée au choc hémorragique (Cannon 2018).

Ce dernier se manifeste principalement par une diminution importante de la pression artérielle (Vincent, Ince, Bakker 2012; Vincent, De Backer 2013). Cependant, des mécanismes de compensation relevant du système nerveux autonome peuvent initialement corriger l'hypotension et masquer le choc compliquant ainsi son diagnostic (Stephenson 2019a). C'est donc pour répondre à ce problème que nous nous sommes intéressés à mesurer l'activité du système nerveux autonome lors d'un choc hémorragique afin d'évaluer la compensation hémodynamique.

Dans la première partie, nous avons abordé les généralités concernant les états de choc avant de nous concentrer sur le choc hémorragique et notamment sa physiopathologie en insistant particulièrement sur le fonctionnement des mécanismes de compensation. Ensuite, nous avons présenté deux méthodes de mesure de l'activité du système nerveux autonome : le Parasympathetic Tone Activity (PTA) et la pupillométrie.

Dans la seconde partie, nous avons décrit l'étude expérimentale que nous avons réalisée. Il s'agit d'une étude préclinique de choc hémorragique sur un modèle porcin. Son objectif était d'évaluer l'intérêt de méthodes permettant de mesurer l'activité du système nerveux autonome dans l'identification de la phase de compensation du choc hémorragique.

Première partie : bibliographie

I. Le choc hémorragique, un choc circulatoire

A. Définition et classification des chocs circulatoires

1. Définition du choc

Le choc, état de choc ou choc circulatoire est défini par Guyton et Hall ainsi que Weil et al. comme une insuffisance circulatoire généralisée résultant en l'endommagement des tissus par un manque d'oxygène et de nutriments. L'hypoperfusion tissulaire est généralement secondaire à une baisse du débit cardiaque (Hall, Hall 2021; Weil, Shubin 1971). Pour Vincent et De Backer, il s'agit de l'expression clinique d'une défaillance circulatoire entraînant une utilisation inadéquate de l'oxygène par les cellules (Vincent, De Backer 2013). La même définition est donnée par l'European Society of Intensive Care Medicine qui précise que la défaillance circulatoire doit être aigüe et sévère. Elle énonce que la circulation est alors incapable de délivrer suffisamment de dioxygène pour combler les besoins des tissus conduisant alors à un dysfonctionnement cellulaire (Cecconi et al. 2014) et par conséquent tissulaire et organique (Brown 2015).

Ainsi, on peut parler, plus généralement, d'un déséquilibre entre les apports de dioxygène reçus par une cellule et ses besoins (Standl et al. 2018), un déséquilibre entre l'offre et la demande (Adams et al. 2001). Ce terme de déséquilibre inclut à la fois une diminution du transport et donc des apports en dioxygène jusqu'aux cellules mais aussi une augmentation de la consommation en dioxygène par ces dernières. On appelle cela la dysoxie cellulaire. Le métabolisme cellulaire bascule alors vers l'anaérobiose : la concentration plasmatique de lactates augmente (Cecconi et al. 2014).

Ainsi, pour résumer, on peut proposer la définition suivante : défaillance généralisée aigüe et sévère de la perfusion sanguine dans l'organisme impliquant un déséquilibre entre les apports et les besoins en dioxygène des cellules ayant pour conséquence un dysfonctionnement cellulaire, tissulaire et organique.

2. Signes cliniques du choc

Le diagnostic du choc circulatoire repose sur la combinaison de signes cliniques et biochimiques (Vincent, Ince, Bakker 2012; Vincent, De Backer 2013; Pannu 2023) :

- L'hypotension artérielle systémique : pour certains auteurs, une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg de manière durable est à l'origine d'un état de choc (Vincent, Ince, Bakker 2012; Copotoiu et al. 2016). D'autres auteurs fixent plutôt le seuil à une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg (Cecconi et al. 2014) ou à 70 mmHg (Vincent, De Backer 2013). Enfin, il est aussi possible d'utiliser une valeur

relative de pression artérielle systolique ; elle ne doit pas être inférieure à 30 % des valeurs usuelles chez ce même patient (Copotoiu et al. 2016) ou ne doit pas chuter de plus de 40 mmHg (Cecconi et al. 2014). Cependant, la pression artérielle moyenne varie avec l'âge, elle est corrélée positivement avec les années. De plus, l'hypotension n'est pas nécessairement présente (Vincent, De Backer 2013). Guyton et al expliquent que ce paramètre peut parfois induire en erreur : la pression peut chuter de moitié sans conséquence sur la perfusion tissulaire (Hall, Hall 2021). La mise en place d'un cathéter artériel semble être la seule méthode fiable pour suivre la pression artérielle moyenne (Megevand, Celi, Niquille 2014). L'hypotension est généralement associée à une tachycardie compensatoire (Vincent, De Backer 2013). Megevand et al. définissent l'indice de choc qui correspond au rapport de la fréquence cardiaque sur la pression artérielle systolique. Il indiquerait la sévérité du choc : un indice supérieur à 0,9 serait synonyme d'un risque augmenté de mortalité. L'indice de choc serait plus fiable que l'interprétation des deux paramètres avec lesquels il est calculé (Megevand, Celi, Niquille 2014).

- L'hyperlactatémie : elle est secondaire à la mise en jeu du métabolisme anaérobie (fermentation lactique). Le dosage des lactates sanguins est l'un des tests les plus utilisés lors de suspicion de choc (Vincent, Ince, Bakker 2012). Alors que la concentration normale est située autour de 1 mmol/l (ou mEq/l) ; on considère qu'une valeur supérieure à 2 mmol/l peut être secondaire à l'hypoperfusion tissulaire qui accompagne le choc (Vincent, Ince, Bakker 2012; Cecconi et al. 2014). Malgré son utilité et son utilisation répandue, il est nécessaire de préciser qu'une hyperlactatémie n'est pas spécifique d'une hypoxie tissulaire. En effet, elle peut également être observée dans d'autres conditions, comme par exemple dans certains cancers, sans que cela ne soit associé à un état de choc (Weinberger, Klompas, Rhee 2021).
- L'hypoperfusion tissulaire : c'est le signe le plus important. Vincent et al. introduisent la notion de « fenêtre » (Vincent, Ince, Bakker 2012). Par analogie avec l'évaluation des dégâts d'un tremblement de terre ou d'un incendie à l'intérieur d'un bâtiment qui se fait par les fenêtres ; ils expliquent qu'il est possible de voir les dommages de l'hypoperfusion sur l'organisme par trois « fenêtres » :
 - La peau : l'hypoperfusion cutanée se manifeste par un temps de recoloration capillaire augmenté, une peau froide, marbrée et parfois cyanosée.
 - Les reins : l'hypoperfusion rénale se manifeste par une oligurie avec une diurèse inférieure à 0,5 ml/kg/h.
 - Le cerveau : l'hypoperfusion cérébrale se manifeste par un statut mental altéré, une obtusion, de la désorientation ou de la confusion.

3. Les différents types de chocs

a. Classification et définitions des différents types de choc

À ce jour, la classification admise par la communauté scientifique contient quatre grandes catégories dont certaines peuvent être subdivisées en sous-catégories (Adams et al. 2001; Vincent, Ince, Bakker 2012; Vincent, De Backer 2013; Standl et al. 2018). Cette taxinomie repose sur des différences de physiopathologie. Le diagnostic précis du type de choc est essentiel pour ensuite mettre en place le traitement approprié (Standl et al. 2018).

i. Le choc hypovolémique

Le choc hypovolémique est caractérisé par une diminution importante et généralement aiguë du volume liquidien intravasculaire. L'hypovolémie est associée à une chute importante de la précharge ainsi que d'autres paramètres macrocirculatoires et conduit, in fine, à des troubles de la perfusion tissulaire (Vincent, Ince, Bakker 2012). Il peut être divisé en quatre sous-types (Adams et al. 2001; Standl et al. 2018):

- Le choc hémorragique : choc hypovolémique caractérisé par la présence d'une hémorragie aiguë sans lésion majeure des tissus mous environnants associée.
- Le choc hémorragique traumatique : contrairement au précédent, une lésion importante des tissus mous est constatée. L'exemple le plus courant est celui du polytraumatisme causé par un accident de la route.
- Le choc hypovolémique au sens strict : caractérisé par une réduction drastique du volume plasmatique sans hémorragie. Il s'agit d'un déséquilibre entre une perte liquidienne externe ou interne et un apport liquidien insuffisant. C'est par exemple le cas lors de pertes importantes liées à des troubles digestifs graves, des pertes rénales non compensées (diabète insipide, insuffisance rénale, diurèse induite par des médicaments...), la formation d'un troisième secteur (ascite par exemple)...
- Le choc hypovolémique traumatique : diffère du précédent par la présence de lésions des tissus mous. Les principaux exemples sont les brûlures et autres lésions cutanées profondes.

ii. Le choc distributif

Le choc distributif est caractérisé par une vasodilatation généralisée (Vincent, Ince, Bakker 2012). C'est un état d'hypovolémie relative puisqu'il s'agit d'une redistribution anormale du liquide intravasculaire et non pas d'une perte. Il est généralement le résultat d'un syndrome inflammatoire (Vincent, Ince, Bakker 2012). Il est qualifié de « choc chaud » par Kisilitsina et al. puisque la vasodilatation artériolaire entraîne une diminution de la résistance vasculaire systémique conduisant à une perfusion périphérique parfois augmentée qui se manifeste par

des extrémités chaudes (Kislitsina et al. 2019). Il peut être lié à une infection (sepsis, choc septique) ou à une réaction allergique (choc anaphylactique). C'est la forme la plus fréquente de choc (Vincent, De Backer 2013; Standl et al. 2018).

iii. Le choc cardiogénique

Le choc cardiogénique se caractérise par un amoindrissement de la capacité de contraction ou de relaxation cardiaque entraînant un affaiblissement de la pompe cardiaque et ainsi une diminution du volume d'éjection systolique ou du volume télédiastolique. Par conséquent, une réduction du débit cardiaque survient, entraînant l'état de choc (Hall, Hall 2021).

iv. Le choc obstructif

Le choc obstructif est causé par une obstruction dans le système cardio-vasculaire à l'origine d'une augmentation de la résistance périphérique. Il en résulte une augmentation de la postcharge (Vincent, Ince, Bakker 2012).

b. Quelques données épidémiologiques

Chez l'ensemble des patients présentés au service d'urgence, le choc représente 0,4 % des motifs de consultation (Holler et al. 2016). Chez les patients admis en soins intensifs, un tiers présente un état de choc (Vincent, De Backer 2013).

Une étude incluant 1600 individus en état de choc a évalué la répartition des individus en fonction du type de choc qu'ils présentaient. Dans la figure 1 ci-contre, on remarque que le choc distributif était le plus important puisqu'il a été observé chez 66 % des patients. Le choc hypovolémique et le choc cardiogénique arrivaient ex aequo à la seconde place avec chacun 16 % des cas. Enfin, le choc obstructif était assez rare puisque son incidence était seulement de 2 % (De Backer et al. 2010).

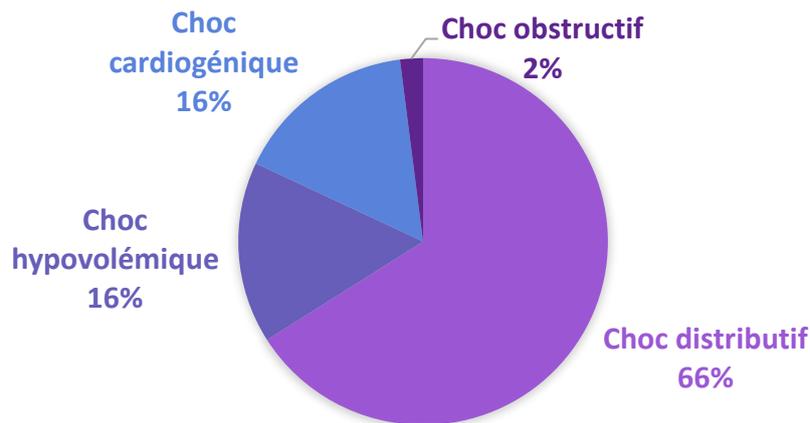


Figure 1 – Répartition des individus inclus dans l'étude de De Backer en fonction du type de choc qu'ils présentaient (D'après (Vincent, De Backer 2013))

Reproduit avec la permission du New England Journal of Medicine, à partir de Circulatory shock, Vincent JL. & De Backer D., 2013, Copyright Massachusetts Medical Society

L'étude que nous avons réalisée lors de notre travail de thèse était une étude expérimentale préclinique de choc hémorragique réalisée sur un modèle porcin. C'est la raison pour laquelle nous avons détaillé particulièrement ce sujet dans les paragraphes suivants.

B. Le choc hémorragique

1. Étiologie et épidémiologie du choc hémorragique

Comme énoncé précédemment, le choc hémorragique est un choc hypovolémique caractérisé par la présence d'une hémorragie aiguë. Les causes du saignement sont très variables (Cannon 2018) ; il peut s'agir d'une blessure isolée d'un gros vaisseau sanguin, d'une rupture non traumatique telle que l'anévrisme aortique, d'une hémorragie gastro-intestinale, obstétrique, dans les régions de la gorge, du nez ou de l'oreille (Standl et al. 2018) ou encore d'une hémorragie per-opératoire (Cannon 2018). Les étiologies les plus fréquentes sont les traumatismes, les interventions chirurgicales et les hémorragies digestives (Copotoiu et al. 2016). En excluant les traumatismes extérieurs, Megevand et al. définissent cinq localisations d'hémorragies occultes potentielles : le thorax, l'abdomen intra et extra-péritonéal, le bassin et les os longs notamment le fémur. Ils précisent qu'une hémorragie intracrânienne ne peut pas expliquer un choc hémorragique car les pertes sanguines sont faibles (Megevand, Celi, Niquille 2014).

Copotoiu et al. définissent le choc hémorragique comme un choc hypovolémique secondaire à une chute brutale du volume sanguin responsable d'une modification des

paramètres hémodynamiques entraînant un état de choc. L'hypoxie tissulaire alors induite conduit à une défaillance multiviscérale qui peut mener au décès (Copotoiu et al. 2016).

D'après les chiffres de Cannon, l'hémorragie est responsable de plus de 60 000 morts par an aux Etats-Unis et environ 1,9 millions de morts par an pour l'ensemble de la population mondiale ; parmi eux, 1,5 millions sont morts d'une hémorragie causée par un traumatisme (Cannon 2018). Bien qu'il ne soit pas le type de choc le plus présent, le choc hémorragique représente la première cause de mortalité chez les individus âgés de 5 à 44 ans. Lors d'un traumatisme, il est responsable de 40 à 50 % des décès (Megevand, Celi, Niquille 2014).

2. Manifestations cliniques du choc hémorragique

En plus des signes cliniques communs à l'ensemble des chocs précédemment évoqués, des signes cliniques propres au choc hémorragique sont observés. Assez naturellement, il doit y avoir une perte rapide et importante de sang par une effraction vasculaire (Copotoiu et al. 2016). Cependant, elle peut être difficile à mettre en évidence, notamment dans le cas d'hémorragie gastro-intestinale où elle se manifeste par de l'hématochézie ou du méléna (Standl et al. 2018).

En fonction de la gravité et de la rapidité des pertes sanguines, des antécédents des patients ou encore du contexte clinique (patients admis à la suite d'un traumatisme ou hémorragie per-opératoire), les dysfonctions organiques liées à l'hypoperfusion peuvent varier (Copotoiu et al. 2016).

Pour une perte sanguine inférieure à 25 %, la pression artérielle moyenne est souvent maintenue dans les normes grâce aux mécanismes de compensation. Cependant, au-delà de ce seuil, les mécanismes de compensation sont généralement dépassés et des signes d'hypoperfusion tissulaire plus sévères apparaissent (Megevand, Celi, Niquille 2014).

3. Classification du choc hémorragique

En fonction de la quantité de sang perdue, des classes du choc hémorragique ont été définies par certains auteurs (Gutierrez, Reines, Wulf-Gutierrez 2004; Moore 2014):

- Classe 1 : pour une perte de sang représentant entre 0 et 15 % du volume sanguin total. À ce niveau, les mécanismes de compensation permettent de maintenir la pression artérielle moyenne, le débit cardiaque, le pouls... Les lactates sont généralement dans les valeurs usuelles.
- Classe 2 : la perte de sang est comprise entre 15 et 30 % du volume sanguin total. Les paramètres précédemment cités restent dans les normes ou ne s'en éloignent que très peu.

Durant ces deux premières phases, qualifiées de « stade d'anticipation » ou « stade du pré-choc », l'organisme met en place un certain nombre de mécanismes de compensation pour maintenir la pression artérielle dans les valeurs usuelles.

- Classe 3 : lorsque la perte de sang se situe entre 30 et 40 % du volume sanguin total, l'organisme peine à maintenir la pression artérielle et le débit cardiaque. Les mécanismes de compensation finissent par être dépassés. Rapidement, des dysfonctionnements cellulaires puis organiques apparaissent. Le choc peut être réversible si des traitements sont mis en place.
- Classe 4 : la perte sanguine est supérieure à 40 % du volume sanguin total. C'est souvent l'évolution d'une classe 3 qui n'a pas été traitée. Le choc est souvent irréversible et mortel.

La figure 2 ci-dessous illustre les effets de la quantité de sang retirée après 30 minutes sur le débit cardiaque et la pression artérielle. On remarque que ces deux paramètres restent inchangés jusqu'à une perte d'environ 10 % du volume sanguin total. Pour des pertes plus importantes, on remarque que le débit semble prioritairement affecté, suivi rapidement de la pression artérielle qui chute à son tour (Hall, Hall 2021).

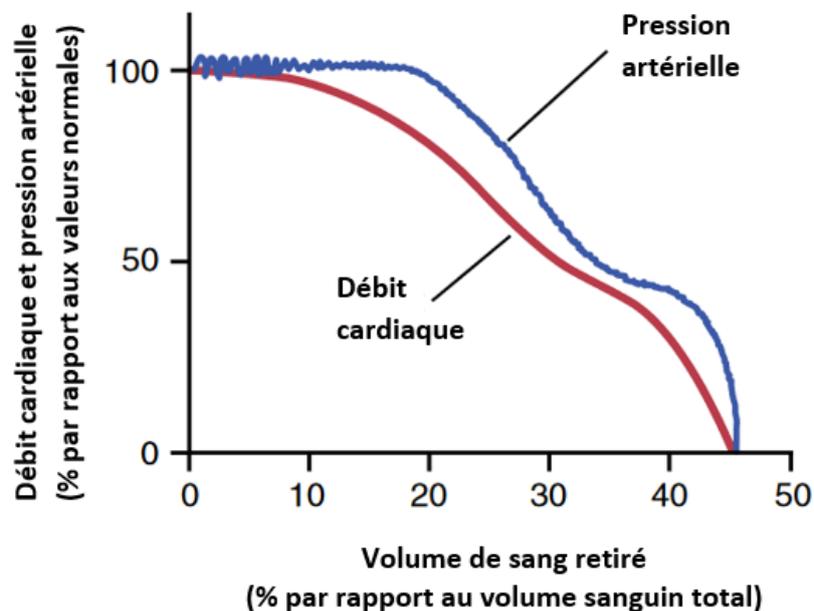


Figure 2 – Effets d'une hémorragie sur le débit cardiaque et la pression artérielle (D'après (Hall, Hall 2021))

Utilisé avec la permission de Elsevier Science & Technology Journals, à partir de Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Hall J.E. & Hall M.E., 14^{ème} édition, 2020 ; autorisation transmise via Copyright Clearance Center, Inc.

C. Physiopathologie du choc hémorragique

Au cours du choc hémorragique, de nombreux systèmes (nerveux, hormonal et immunitaire) interviennent ; que ce soit au cours de la phase initiale d'adaptation de l'organisme ou pour faire face à l'hypoperfusion de certains territoires et assurer la perfusion des organes vitaux grâce à une redistribution sanguine.

Trois phases peuvent être définies en fonction de la gravité et de la réaction de l'organisme au choc (Copotoiu et al. 2016; Hall, Hall 2021) :

- La phase du choc compensé ou stade non progressif : l'organisme parvient à pallier l'hypoperfusion tissulaire grâce à des mécanismes adaptatifs à court et moyen terme qui permettent un rétablissement complet sans mise en place thérapeutique.
- La phase du choc décompensé ou stade progressif : lorsque des complications apparaissent malgré la présence des mécanismes de compensation. En l'absence de traitement, le choc s'aggrave progressivement et s'auto-entretient jusqu'à la mort.
- La phase du choc irréversible : la progression est trop importante et aucune thérapie ne peut sauver l'individu.

1. Les mécanismes de compensation

À l'initiation du choc hémorragique, une réponse neuro-hormonale sympatho-excitatrice est majoritairement et immédiatement mise en place pour pallier l'hémorragie. L'activation de cette réponse est très rapide, de l'ordre de la seconde (Copotoiu et al. 2016). Elle permet de limiter les pertes et de maintenir la pression artérielle moyenne dans les valeurs usuelles (Hall, Hall 2021). Cette réponse précoce met en jeu les barorécepteurs artériels, les volarécepteurs auriculaires et intravasculaires ainsi que le système nerveux autonome (Copotoiu et al. 2016).

a. Le baroréflexe

En situation physiologique, la pression artérielle est contrôlée grâce à des terminaisons nerveuses que l'on appelle barorécepteurs. Ils sont situés dans les parois des artères carotides, plus précisément au niveau du sinus carotidien, de la crosse aortique et des territoires splanchniques (Stephenson 2019b; Copotoiu et al. 2016). Contrairement à ce que l'on pourrait penser du fait de leur nom, ils ne sont pas sensibles à la pression artérielle mais à l'étirement des parois des vaisseaux qui en découle. Lors d'une distension ou d'une relaxation, ils envoient des informations au système nerveux central sous forme de potentiels d'action dont la fréquence est proportionnelle à la distension de la paroi des vaisseaux et donc à la pression artérielle. En fonction de l'information reçue par le système nerveux central, la balance entre le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique est ajustée afin de

réguler la pression artérielle moyenne. Si l'activité des barorécepteurs diminue, le système nerveux sympathique est activé alors que le système nerveux parasympathique est inhibé. Réciproquement, lors d'une augmentation de leur activité, c'est le système nerveux parasympathique qui sera stimulé, et le sympathique inhibé (Stephenson 2019b). C'est ce que l'on appelle le baroréflexe.

Le baroréflexe est activé très rapidement lors d'un choc hémorragique (Moore 2014) : la perte sanguine induit une baisse de l'activité des barorécepteurs. La réponse consiste donc en une stimulation du système nerveux sympathique et une inhibition du système nerveux parasympathique (Stephenson 2019a).

b. Les volorécepteurs

Le réflexe des récepteurs volumétriques, aussi appelés barorécepteurs à basse pression ou volorécepteurs, est initié par des terminaisons nerveuses situées principalement dans les parois des oreillettes gauche et droite du cœur et, dans une moindre mesure, dans les parois des veines pulmonaires. Comme les barorécepteurs, les volorécepteurs sont sensibles à l'étirement de la paroi lié au volume de sang présent dans ces cavités. Cette information est ensuite transmise au système nerveux central qui répond à une diminution de l'activité des récepteurs par une stimulation sympathique du système cardiovasculaire et une inhibition du système nerveux parasympathique (Stephenson 2019b).

Lors d'une hémorragie, le volume de sang diminue et avec lui la pression veineuse centrale. L'activité des volorécepteurs atriaux est amoindrie ce qui active alors le système nerveux sympathique et inhibe le parasympathique. Ainsi, les volorécepteurs fonctionnent en synergie avec les barorécepteurs (Stephenson 2019a).

c. La régulation de la pression artérielle moyenne par le système nerveux autonome

La pression artérielle dépend des résistances vasculaires périphériques et du débit cardiaque puisqu'elle s'obtient en faisant le produit de ces deux valeurs. Les résistances vasculaires périphériques sont liées au diamètre des vaisseaux. Le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Le volume d'éjection systolique dépend de la précharge, de la postcharge et de la contractilité cardiaque. C'est sur l'ensemble de ces paramètres, représentés dans la figure 3, que le système nerveux autonome intervient afin de maintenir la pression artérielle dans les valeurs usuelles lors d'une hémorragie (Stephenson 2019b; 2019c; Pannu 2023).

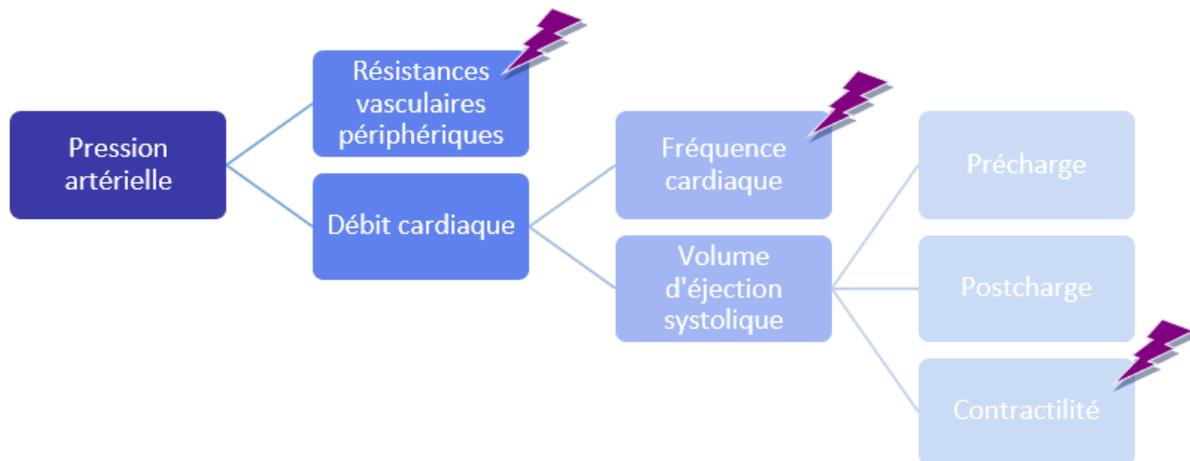


Figure 3 – Paramètres influençant la pression artérielle et piliers d'action du système nerveux autonome (Source : Chapelle Amandine)

Chaque paramètre représenté sur l'extrémité gauche d'une ligne dépend du paramètre représenté sur l'extrémité droite de cette même ligne. Les éclairs violets représentent les piliers d'action sur lesquels le système nerveux autonome agit.

Très rapidement, pour pallier la chute de la pression artérielle, trois mécanismes principaux sont initialement mis en place (Stephenson 2019b; 2019a):

- Le système nerveux autonome augmente la contractilité cardiaque via l'activation du système nerveux sympathique et son action sur les récepteurs β_1 -adrénergiques présents sur l'ensemble des cardiomyocytes (Megevand, Celi, Niquille 2014). Les contractions cardiaques étant plus fortes, le volume d'éjection systolique se voit alors augmenté malgré une précharge réduite. Le débit cardiaque et, avec lui, la pression artérielle moyenne sont également augmentés. En parallèle, le système nerveux parasympathique est inhibé. Par conséquent, l'inhibition de la contractilité cardiaque médiée par ce système est freinée.
- La fréquence cardiaque se voit également augmentée sous le contrôle sympathique via les récepteurs β_1 -adrénergiques : lors de l'activation de ces récepteurs, le rythme du pacemaker et la vitesse de propagation de l'activité électrique cardiaque augmentent tandis que la période réfractaire diminue. Chez l'homme, elle peut passer de 70 battements par minute à plus de 170-180 (Copotoiu et al. 2016). La tachycardie induit une augmentation du débit et donc de la pression artérielle. De la même façon que précédemment, le système parasympathique est inhibé et par conséquent son effet réciproque à celui du système nerveux sympathique s'efface.
- La vasoconstriction, via les récepteurs α_1 -adrénergiques et α_2 -adrénergiques situés sur les parois des artérioles, induit une augmentation des résistances vasculaires périphériques (Copotoiu et al. 2016) et donc une augmentation de la pression artérielle.

Ainsi, comme décrit dans la figure 4, tous ces mécanismes permettent de maintenir la pression artérielle dans les valeurs usuelles avec un délai d'intervention très court. Si les mécanismes de compensations sont correctement fonctionnels, un animal normal peut supporter une hémorragie de 30 à 40 % du volume sanguin total et ne subir qu'une baisse de 10 % de la pression artérielle moyenne (Copotoiu et al. 2016). En revanche, en l'absence de ces réflexes, un individu ne pourrait supporter qu'une perte de 15 à 20 % du volume sanguin total.

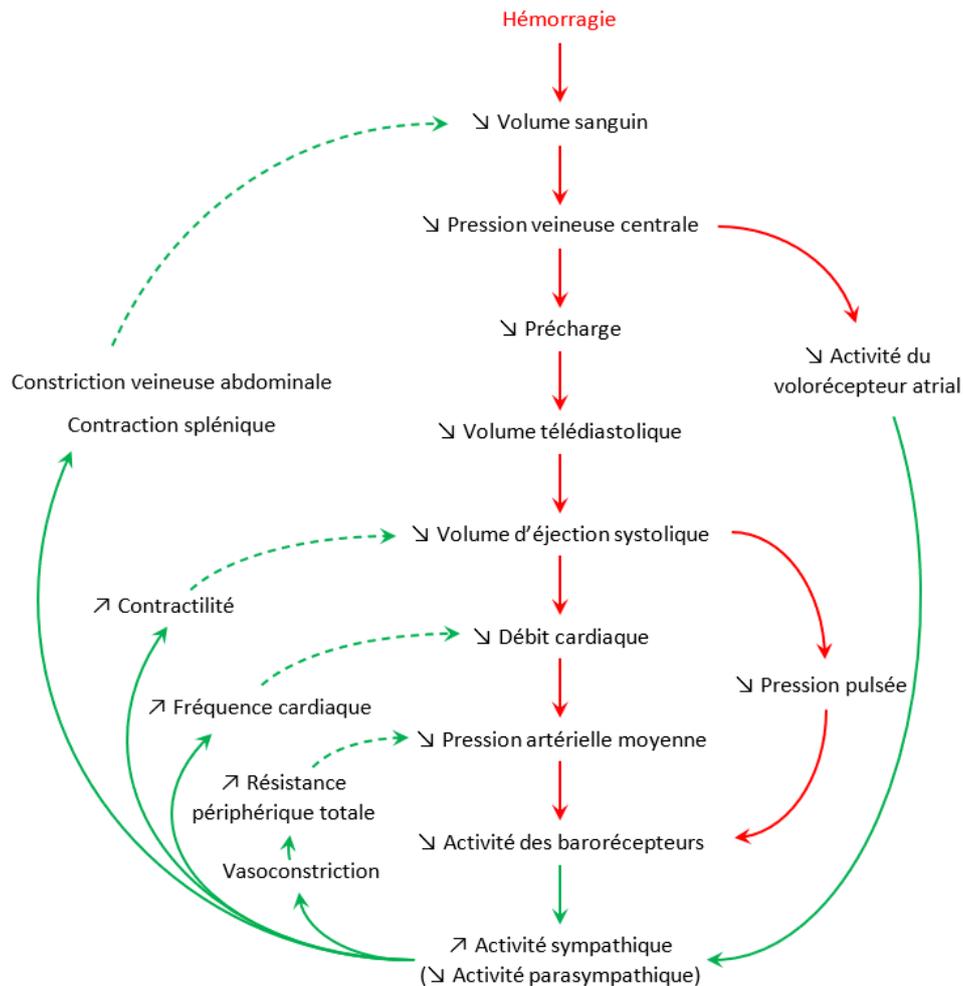


Figure 4 – Conséquences d'une hémorragie et mécanismes nerveux de compensation (D'après (Stephenson 2019a))

Les symboles \nearrow et \searrow indiquent respectivement une augmentation ou une diminution du paramètre qu'ils précèdent. Les conséquences de l'hémorragie sont indiquées par les flèches rouges. Les flèches vertes pleines indiquent les compensations rapides mises en place par le baroréflexe et le réflexe des volorécepteurs, tandis que celles en pointillés indiquent un rétrocontrôle négatif.

Utilisé avec la permission de Elsevier Science & Technology Journals, à partir de Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology, Klein T. & Bradley G., 6^{ème} édition, 2019 ; autorisation transmise via Copyright Clearance Center, Inc.

Tous ces mécanismes sont des réflexes involontaires et inconsciemment activés mettant en jeu des centres du tronc cérébral et des voies nerveuses périphériques du système nerveux autonome. Ainsi, ils sont présents même chez des individus non vigilants notamment lors d'anesthésies. En revanche, l'amplitude des réactions est souvent amoindrie dans ce contexte compte tenu de l'inhibition du baroréflexe induite par certains médicaments (Klein 2019a).

Lors de l'hypovolémie induite par l'hémorragie, certains territoires sont moins irrigués et donc en état d'ischémie. Bien que plus tardivement par rapport aux autres organes, le système nerveux central peut également être touché par ce phénomène. Cette ischémie du système nerveux central provoque une stimulation sympathique renforcée (Hall, Hall 2021).

d. Les autres régulations neuro-hormonales

En complément des mécanismes nerveux de première ligne, un ensemble de mécanismes neuro-hormonaux est mis en place dans un second temps pour corriger l'hypotension et compenser les pertes sanguines afin de maintenir la perfusion des tissus. Leur délai d'action est de l'ordre de la minute ou de l'heure (Stephenson 2019a).

L'activation du système nerveux sympathique s'accompagne de la libération d'adrénaline et de noradrénaline dans le sang par la médullosurrénale. Ces hormones agissent en complément de la noradrénaline libérée directement par les terminaisons nerveuses du système nerveux sympathique (Stephenson 2019b).

Le système sympathique agit également sur les reins afin de stimuler la libération de rénine. Cette hormone favorise la production d'angiotensine II qui, à son tour, stimule la production d'aldostérone. In fine, le système rénine-angiotensine-aldostérone limite l'excrétion rénale de sodium et par conséquent d'eau (Stephenson 2019b; 2019a).

La diminution de l'activité des barorécepteurs et des volorécepteurs induit également une production accrue de l'hormone antidiurétique. Aussi appelée vasopressine, elle est synthétisée par les neurones hypothalamiques et transportée jusqu'à l'hypophyse postérieure avant d'être libérée dans la circulation sanguine. Elle circule alors jusqu'aux reins et limite la production d'urine (Stephenson 2019a; 2019b).

Les mécanismes énoncés précédemment permettent de conserver le volume de fluide dans l'organisme mais ne permettent pas son rétablissement. Ce dernier nécessite un apport de fluide via l'extérieur. Ainsi, en complément, les barorécepteurs, les volorécepteurs et l'angiotensine agissent sur l'hypothalamus afin d'augmenter la sensation de soif (Stephenson 2019a).

Tous ces mécanismes sont présentés dans la figure 5.

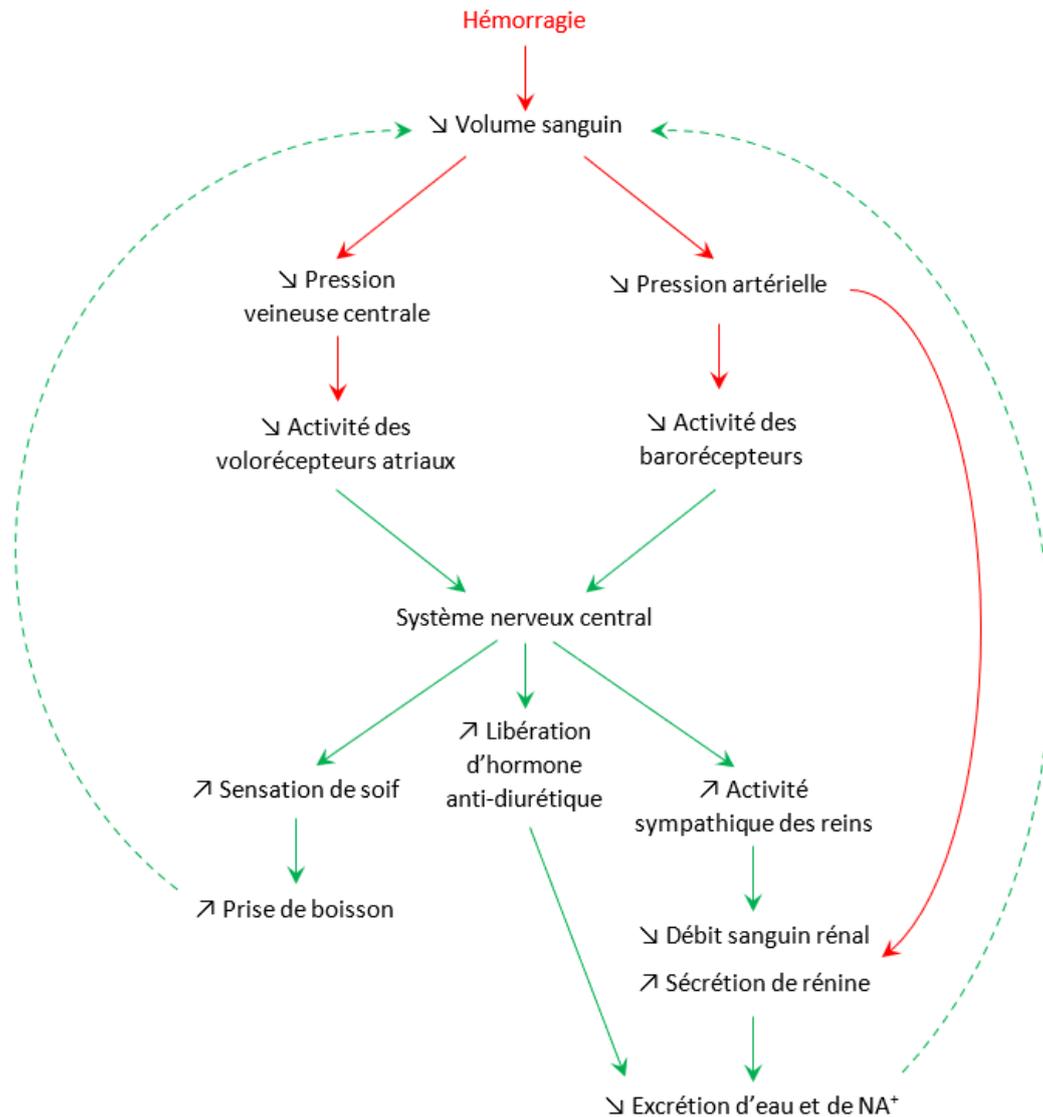


Figure 5 – Réponses neuro-hormonales et sensation de soif dans un contexte d'hémorragie (D'après (Stephenson 2019a))

Les symboles ↗ et ↘ indiquent respectivement une augmentation ou une diminution du paramètre qu'ils précèdent. Les conséquences de l'hémorragie sont indiquées par les flèches rouges. Les flèches vertes pleines représentent un lien d'implication, tandis que celles en pointillés indiquent un rétrocontrôle négatif.

Utilisé avec la permission de Elsevier Science & Technology Journals, à partir de Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology, Klein T. & Bradley G., 6^{ème} édition, 2019 ; autorisation transmise via Copyright Clearance Center, Inc.

En outre, la libération de ces hormones est à l'origine d'une vasoconstriction qui intervient en complément de celle induite par le système nerveux sympathique et permet le maintien de la pression artérielle dans les valeurs usuelles (Hall, Hall 2021; Copotoiu et al. 2016; Stephenson 2019b).

e. La réabsorption de liquide interstitiel

Lors de la perte de sang, la pression hydrostatique des capillaires chute. La balance entre la pression hydrostatique et oncotique est perturbée favorisant ainsi la réabsorption du liquide interstitiel vers les capillaires (figure 6) (Stephenson 2019a).

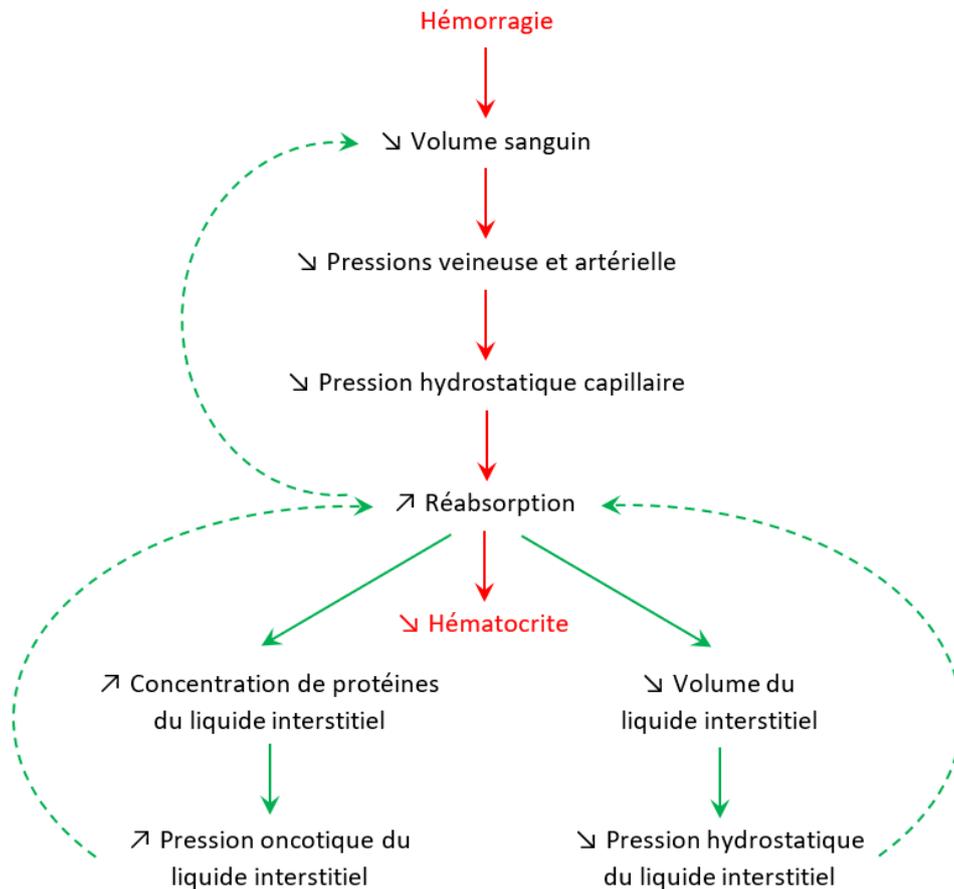


Figure 6 – Réabsorption du liquide interstitiel lors d'une hémorragie (D'après (Stephenson 2019a))

Les symboles \nearrow et \searrow indiquent respectivement une augmentation ou une diminution du paramètre qu'ils précèdent. Les conséquences de l'hémorragie sont indiquées par les flèches rouges. Les flèches vertes pleines représentent un lien d'implication, tandis que celles en pointillés indiquent un rétrocontrôle négatif.

Utilisé avec la permission de Elsevier Science & Technology Journals, à partir de Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology, Klein T. & Bradley G., 6^{ème} édition, 2019 ; autorisation transmise via Copyright Clearance Center, Inc.

2. Les complications du choc hémorragique

Lorsque le choc n'est pas pris en charge ou qu'il devient trop important, les mécanismes de compensation sont dépassés et ne sont alors plus suffisants pour maintenir la pression

artérielle dans les valeurs usuelles. Un cercle vicieux apparaît : le choc devient progressif ou décompensé. On observe une détérioration cardiovasculaire affectant le débit cardiaque et donc le flux sanguin à destination des tissus et des organes (Copotoiu et al. 2016; Hall, Hall 2021).

Lorsque la pression artérielle est trop basse, le débit coronarien devient insuffisant et le myocarde ne reçoit pas assez de nutriments. Il est ainsi affaibli ce qui diminue davantage son débit cardiaque et donc la pression artérielle.

De plus, à partir d'un certain stade (pression artérielle moyenne inférieure à 30 mmHg), le cerveau est fortement affecté par la réduction de son débit sanguin (Hall, Hall 2021). L'activation du système sympathique peut alors être fortement compromise.

Tout cela aggrave la diminution de la perfusion sanguine des tissus de l'ensemble de l'organisme. Les cellules ne perçoivent pas suffisamment d'oxygène pour couvrir leurs besoins, le choc n'est plus compensé. L'hypoxie et les autres complications sont à l'origine de dysfonctions de nombreux organes. C'est souvent cette défaillance multi-organique qui conduit au décès des patients.

Parmi les complications classiquement rencontrées lors de choc hémorragique on trouve également des coagulopathies et un syndrome inflammatoire généralisé. La physiopathologie de ces complications est complexe et ne sera pas détaillée ici (Moore 2014).

Il est important de garder à l'esprit que ce cercle vicieux ne s'alimente qu'en cas de choc de forte intensité. Lors d'un choc plus léger, les mécanismes de compensation parviennent à faire face à l'hémorragie (Hall, Hall 2021). De plus, cette phase du choc reste réversible si un traitement approprié est administré rapidement (Moore 2014). Détecter précocement la mise en place de mécanismes de compensation (notamment l'activation du système nerveux sympathique) pourrait permettre de mettre en évidence des hémorragies difficilement diagnosticables et ainsi les traiter plus rapidement pour éviter que des complications ne se développent.

II. Mesure de l'activité du système nerveux autonome

Comme nous l'avons vu précédemment, le choc hémorragique est accompagné d'une chute de la pression artérielle moyenne. Cependant, cette dernière peut rapidement être masquée par l'intervention des mécanismes de compensation reposant sur une stimulation du système nerveux sympathique. Ainsi, afin d'évaluer précocement la compensation hémodynamique lors d'un choc hypovolémique et de prédire une hypotension à venir dans le cas d'un choc décompensé, il semble intéressant de tenter de mesurer l'activité du système nerveux autonome et, plus particulièrement, l'activation de la branche sympathique.

A. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque

Une des possibilités pour accéder à l'activité du système nerveux autonome est d'étudier la variabilité de la fréquence cardiaque. Il est notamment possible d'analyser l'intervalle de temps séparant deux ondes R successives sur l'électrocardiogramme. En effet, les variations de cet intervalle rendent compte de l'activité du nœud sinusal cardiaque, elle-même sous le contrôle du système nerveux autonome (Taralov, Terziyski, Kostianev 2015; Yoshida, Obara, Inoue 2023; De Jonckheere et al. 2015).

1. L'Analgesia Nociception Index (ANI)

a. La technologie de l'ANI

En médecine humaine, des appareils basés sur cette technique ont été développés. Plus précisément, ils mesurent l'Analgesia Nociception Index, dit ANI, ou l'indice d'analgésie et de nociception en français. Grâce à deux électrodes, le moniteur reçoit les données de l'électrocardiogramme et analyse la variabilité de la fréquence cardiaque, c'est-à-dire les changements dans l'intervalle séparant deux ondes R successives. Ces derniers sont influencés par l'activité des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Grâce à des algorithmes de calcul, l'appareil donne une valeur comprise entre 0 et 100. Lorsqu'elle est supérieure à 50, le tonus parasympathique est majoritaire ; en revanche, lorsqu'elle est inférieure à 50 c'est le tonus sympathique qui prédomine (Hum et al. 2023). La valeur affichée par le moniteur appelée « ANI instantané » correspond en réalité à la moyenne des valeurs mesurées au cours des 64 secondes précédentes. Un « ANI moyen » est aussi calculé, il s'agit des valeurs de l'ANI moyennées sur quatre minutes (Biocentre Fleming 2021).

b. Les utilisations de l'ANI

L'ANI a initialement été développé avec l'objectif d'évaluer la nociception de patients non communicants (notamment les patients anesthésiés) (Logier et al. 2010).

Étant donné que cette technologie s'appuie sur une mesure indirecte de la balance sympathique/parasympathique, des études se sont intéressées à évaluer les performances de l'ANI en termes de prédiction des variations hémodynamiques.

Certaines études ont montré un lien entre l'évolution des paramètres hémodynamiques et celle de l'ANI. En effet, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle étaient associées à des valeurs d'ANI faibles ; et réciproquement. Ces résultats semblaient cohérents puisque c'est bien l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et l'inhibition du parasympathique qui sont responsables de ces modifications hémodynamiques (Jeanne et al. 2014; 2012).

Une de ces études portait sur des patients subissant une appendicectomie ou cholécystectomie par laparoscopie. Elle suggérait que l'analyse de l'ANI pouvait fournir un moyen d'anticiper la réactivité hémodynamique pendant une chirurgie, c'est-à-dire une augmentation supérieure ou égale à 20 % de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle systolique sur cinq minutes. Cependant, le petit échantillon d'individus inclus dans l'étude n'a pas permis de déterminer la valeur prédictive de l'ANI et les auteurs ont souligné la nécessité de mener d'autres études (Jeanne et al. 2012). Une seconde étude portant sur des patients subissant une chirurgie orthopédique sous anesthésie au propofol fut alors menée pour tester cette hypothèse. Les auteurs ont mis en évidence une diminution de l'ANI moyen dans les cinq minutes précédant les variations hémodynamiques. Plus précisément, une valeur d'ANI moyen inférieure à 63 permettait de prédire une variation hémodynamique avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 88 %. Une valeur d'ANI moyen inférieure à 49 présentait une spécificité (100 %) plus élevée mais une faible sensibilité (60 %) (Jeanne et al. 2014).

Une étude menée sur des patients subissant différentes chirurgies sous anesthésie à base de sévoflurane et fentanyl comptait parmi ses objectifs l'évaluation des performances de prédiction de l'ANI concernant les changements de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle systolique. Dans cette étude, les performances de l'ANI pour la prédiction de changements hémodynamiques de plus de 10 % étaient faibles à très limitées (Ledowski et al. 2014).

Enfin, dans une étude portant sur des patients subissant une chirurgie oto-rhino-laryngée ou orthopédique sous anesthésie générale à base de desflurane et rémifentanyl, les auteurs ont défini la variable $\Delta ANI = (ANI_{1min} - ANI_T) / ((ANI_T + ANI_{1min}) / 2)$ où ANI_T est la valeur de l'ANI à un moment précis et ANI_{1min} est la valeur de l'ANI une minute après ANI_T . Ils ont prouvé que les variations de ΔANI étaient plus performantes que les valeurs ponctuelles de l'ANI ou celles de ANI_{1min} pour prédire des modifications hémodynamiques. Plus précisément, une diminution de 19 % de ΔANI en une minute prédit une augmentation de plus de 20 % de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle systolique dans les cinq minutes suivantes avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 85 % (Boselli et al. 2016).

Cependant, il est important de noter que ces études possédaient certaines limites. En effet, d'autres facteurs peuvent avoir un impact sur les variations de l'ANI. Certains auteurs relevaient les disparités des protocoles anesthésiques entre ces différentes études. Or, il a été rapporté que les opioïdes ou les halogénés pouvaient avoir un impact sur la variabilité de la fréquence cardiaque et donc la valeur de l'ANI. De plus, pour le moment, seule la kétamine est considérée comme n'ayant pas d'effet sur les valeurs de l'ANI (Boselli et al. 2016). Il faut également garder à l'esprit que les études n'ont pas toutes porté sur le même type de chirurgie. L'ANI, initialement développé pour rendre compte de la douleur, varie en fonction de la nociception pendant une chirurgie. Cette dernière diffère entre une chirurgie par

laparoscopie et une chirurgie orthopédique. Comparer les résultats de ces études semble donc parfois hasardeux. Enfin, le choix des valeurs seuils (10 % ou 20 %) pour définir une variation des valeurs de l'ANI, de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle systolique était arbitraire et différait entre les études ce qui a également pu influencer les analyses statistiques.

Une étude a été menée sur le modèle porcin à l'aide du moniteur ANI. Son objectif principal était l'évaluation des effets de l'esmolol sur l'hémodynamique et la variabilité de la fréquence cardiaque au cours d'un choc septique. Dans la phase précoce du choc, une augmentation significative de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle pulmonaire et des valeurs de l'ANI ont été observées quel que soit le groupe (avec ou sans esmolol). Une diminution significative du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une augmentation significative de la résistance vasculaire systémique ont été observées au fil du temps dans le groupe esmolol par rapport au groupe témoin mais aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant la valeur de l'ANI. Les auteurs soulèvent cependant certaines limites comme la durée d'expérience trop courte, le nombre d'individus limité, l'influence des molécules de réanimation ou d'anesthésie sur les valeurs de l'ANI, l'utilisation d'un appareil destiné à l'homme et non aux porcs... (Boselli et al. 2018)

Une technologie similaire a été développée chez les nouveau-nés et les nourrissons. Intitulée Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) ou évaluation du système parasympathique chez le nouveau-né et le nourrisson en français, elle permet d'évaluer l'activation du système nerveux autonome. Initialement, elle était développée pour évaluer la douleur ou la nociception et adapter l'analgésie (Buyuktiryaki et al. 2018; Weber et al. 2019). Une seule étude s'est intéressée aux performances de cet appareil pour la prédiction des modifications hémodynamiques. Elle portait sur des patients âgés d'un mois à deux ans et subissant tous types de chirurgie sous anesthésie générale. Elle a conclu que le NIPE et sa variation (définie par $NIPE_{dynamique} = (NIPE_{post-stimulus} - NIPE_{pré-stimulus}) / ((NIPE_{post-stimulus} + NIPE_{pré-stimulus}) / 2) \times 100$ avec $NIPE_{pré-stimulus}$ et $NIPE_{post-stimulus}$ les valeurs respectives du NIPE avant et après un stimulus nociceptif) ne pouvaient pas servir de prédicteur sensible et spécifique des changements hémodynamiques (Zhang et al. 2019).

2. Le Parasympathetic Tone Activity index (PTA)

a. La technologie du PTA

En médecine vétérinaire, le moniteur PTA de MDoloris Medical Systems est un appareil récemment développé pour la surveillance du tonus parasympathique chez les animaux. Il est pour l'instant uniquement développé pour trois espèces : les chevaux, les chiens et les chats. Via une mesure de l'indice d'activité du tonus parasympathique, ou parasympathetic tone

activity ou PTA index en anglais ; il permet une évaluation indirecte de la balance sympathique/parasympathique.

Sur le même principe que le moniteur ANI, le moniteur PTA reçoit l'électrocardiogramme du patient et analyse les variations de l'intervalle entre deux ondes R successives. Grâce à des calculs algorithmiques, l'appareil fournit une valeur de PTA comprise entre 0 et 100. Il exprime la quantité relative de tonus parasympathique présent par rapport au tonus sympathique. Comme pour l'ANI, des valeurs basses indiquent plutôt une activation dominante du système sympathique alors que des valeurs hautes sont le reflet d'une dominance de la branche parasympathique. L'appareil donne deux mesures mises à jour toutes les minutes : le PTA instantané et le PTA moyen. Le PTA instantané correspond à la valeur moyenne au cours des 54 dernières secondes et le PTA moyen correspond à la moyenne des valeurs sur les 176 dernières secondes. Certains auteurs ont défini la variation du PTA notée Δ PTA. Ce paramètre se calcule suivant la formule Δ PTA = $[(PTA_{1min} - PTA_{init}) / (PTA_{1min} + PTA_{init}) / 2] \times 100$ où PTA_{init} est la valeur du PTA instantané à un moment précis et PTA_{1min} est la valeur du PTA instantané une minute après PTA_{init} (Mansour et al. 2017; 2020; 2021; Ruíz-López et al. 2023).

Dans certaines situations, les valeurs du PTA ne peuvent être interprétées puisqu'elles ne sont plus uniquement le témoin du tonus parasympathique. Par exemple la présence d'arythmie ou d'un pacemaker fausse l'électrocardiogramme et par conséquent le calcul de la valeur du PTA. L'utilisation de certaines molécules (atropine, catécholamines, médétomidine et sa forme dextrogyre...) modifie la fréquence cardiaque et la variabilité de la fréquence cardiaque. Ainsi, la valeur du PTA témoigne aussi de leur présence. L'apnée, une fréquence respiratoire inférieure à huit mouvements par minute, un volume courant variable sur la durée de mesure, une respiration irrégulière due à de la toux ou des éternuements constituent également des freins à l'utilisation du moniteur PTA puisqu'ils influencent la valeur du PTA qui ne rend alors plus seulement compte de l'activité du système nerveux autonome (Hernández-Avalos et al. 2021).

b. Les utilisations du PTA

Comme l'ANI, le PTA a été développé dans le but d'évaluer la nociception et d'améliorer la prise en charge de la douleur chez les animaux. Des études chez les chiens ont permis de conclure que la valeur du PTA et du Δ PTA présentaient une bonne performance dans l'évaluation de l'équilibre analgésie/nociception et ce quelles que soient les molécules de prémédication qui ont été utilisées (parmi les protocoles : morphine seule, morphine et médétomidine ou morphine et acépromazine) (Mansour et al. 2017; 2020). Leitão et al. ont montré que l'utilisation du PTA chez le porc permettait de détecter des réponses aux stimuli douloureux avec une bonne sensibilité (Leitão et al. 2019). Une étude de 2021 portant sur des chiennes subissant une ovario-hystérectomie suggérait également que l'indice du PTA présentait une mesure objective du confort et de l'analgésie post-opératoires (Hernández-

Avalos et al. 2021). En 2023, une étude réalisée sur des chiennes subissant une ovariectomie par laparoscopie avait pour objectif de comparer la valeur du PTA moyen et sa variation dynamique Δ PTA avec la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne dans l'évaluation de la nociception per-opératoire. Ils ont montré que le PTA moyen et Δ PTA n'ont diminué que pour le stimulus nociceptif de l'insufflation au cours de l'expérience. Cela était accompagné d'une diminution de plus de 20 % de la pression artérielle moyenne mais aucune modification significative de la fréquence cardiaque n'a été relevée pour ce temps. En revanche, pour le reste de l'expérience, les auteurs ont observé des augmentations de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle moyenne supérieures à 20 % sans augmentation du PTA ou de variation dynamique Δ PTA. De plus, les chiens présentant une réponse hémodynamique pour certains stimuli ne présentaient pas de valeur de PTA ou de Δ PTA différentes par rapport aux chiens ne présentant pas de réponse hémodynamique. Ainsi, les variables liées au tonus parasympathique semblaient manquer de précision dans l'évaluation de la nociception (Ruíz-López et al. 2023).

Comme son homologue en médecine humaine, le PTA semble théoriquement intéressant dans la prédiction des variations hémodynamiques. Mansour et al. ont montré qu'une diminution de Δ PTA de 18 % ou plus était capable de prédire une augmentation de plus de 20 % de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle systolique dans les 5 minutes avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 72 % chez les chiens. Ce n'était en revanche pas le cas de la valeur brute du PTA. Une étude complémentaire a même permis de montrer que la prédiction des variations hémodynamiques était possible quelles que soient les molécules de prémédication utilisées (Mansour et al. 2017; 2020). L'étude de 2023 sur les chiennes subissant une ovariectomie par laparoscopie avait pour hypothèse que les modifications du PTA moyen ou du Δ PTA pourraient coïncider avec, voire anticiper, des modifications de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle moyenne après des stimuli chirurgicaux. Tout au long de la procédure, des diminutions du PTA moyen étaient liées à des augmentations de la pression artérielle moyenne mais la fréquence cardiaque n'était pas modifiée. Dans un second temps, les auteurs ont montré que le Δ PTA au moment de l'insufflation était significativement différent entre les chiens ayant présenté une modification des paramètres hémodynamiques et ceux n'en n'ayant pas présenté. Ils ont également montré qu'une valeur de PTA moyen inférieure à 51 avant un stimulus permettait de prédire une augmentation supérieure ou égale à 20 % de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle moyenne avec une faible sensibilité (69 %) et une spécificité médiocre (52 %). Ainsi, ils ont conclu que la variable Δ PTA présentait des performances limitées pour la prédiction de changement hémodynamique et que la variable brute PTA moyen présentait de meilleures performances bien que limitées. Ces résultats sont en opposition avec les conclusions de Mansour qui préférait des valeurs relatives plutôt que les valeurs brutes du PTA (Ruíz-López et al. 2023; Mansour et al. 2017; 2020).

En médecine équine, une étude a montré que les variations de la pression artérielle et celles du PTA étaient corrélées au cours de différentes chirurgies. Dans cette étude, le Δ PTA permettait de prédire la diminution de la pression artérielle moyenne avec une sensibilité moyenne et une bonne spécificité. En effet, une augmentation du PTA supérieure à 25 % en une minute permettait de prédire une diminution de la pression artérielle moyenne de plus de 10 % dans les cinq minutes (sensibilité de 62,5 % et une spécificité de 94,6 %) (Mansour et al. 2021).

Ainsi, comme l'ANI, l'utilisation de l'indice du PTA dans la prédiction des variations hémodynamiques reste controversée. D'autant plus que peu d'études ayant pour objectif de prédire une baisse de la pression artérielle ont été réalisées (les études réalisées chez les chiens avaient pour objet la prédiction d'une augmentation de la pression artérielle liée à un stimulus douloureux). De ce fait, d'autres études semblent nécessaires pour évaluer les performances de cette technologie dans la prédiction de la décompensation d'un choc.

B. La pupillométrie

Une autre méthode permettant d'accéder à l'activité du système nerveux autonome est l'étude du réflexe pupillaire et du diamètre pupillaire via la pupillométrie infrarouge. En effet, c'est le système nerveux autonome qui est responsable du réflexe photomoteur et des variations de diamètre de la pupille (Piha, Halonen 1994).

1. La régulation du diamètre pupillaire

La pupille est la surface du cristallin au centre de l'iris n'étant pas recouverte par cette dernière. Le diamètre de la pupille varie principalement en fonction de la luminosité reçue par la rétine. Ce diamètre est régi par deux muscles innervés par des branches différentes du système nerveux autonome dont les actions sont antagonistes. Le muscle sphincter de l'iris est innervé par le système nerveux parasympathique. Grâce à ses fibres disposées en cercle autour de la pupille, il est à l'origine de la constriction de la pupille. Le muscle radial de l'iris est innervé par le système nerveux sympathique. Ses fibres sont disposées radialement à partir de la pupille et sont responsables de la dilatation de la pupille (Larson, Behrends 2015; Klein 2019b; Etsuro E. Uemura 2015). Généralement, lorsque les fibres constrictrices sont stimulées, les fibres dilatatrices se relâchent et inversement (Klein 2019c). Ainsi, le diamètre pupillaire reflète l'équilibre entre le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique (figure 7).

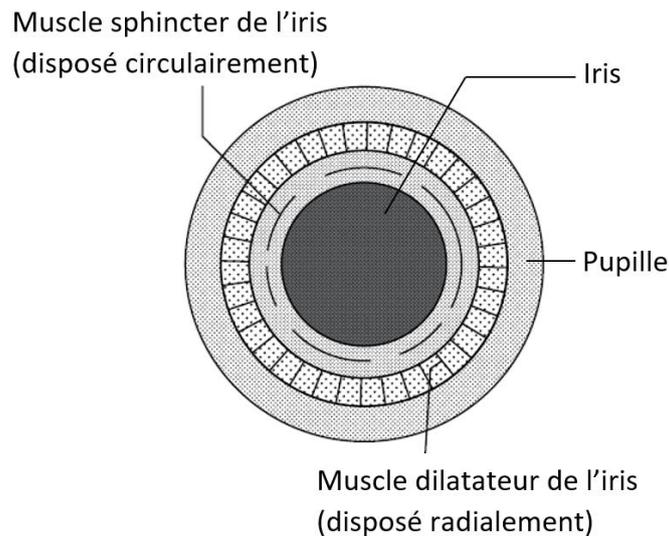


Figure 7 – Vue frontale des muscles de régulation du diamètre pupillaire (D'après (Etsuro E. Uemura 2015))

Utilisé avec la permission de John Wiley & Sons - Books, à partir de Dukes' Physiology of Domestic Animals, Reece W.O., Erickson H.H., Goff J.P. & Uemura E.E., 13^{ème} édition, 2015 ; autorisation transmise via Copyright Clearance Center, Inc.

Lorsqu'un flash lumineux de forte intensité et de courte durée est dirigé à la surface de l'œil, le diamètre pupillaire varie rapidement après une latence d'environ 200 ms. C'est le réflexe pupillaire ou réflexe photomoteur. C'est une réponse involontaire et qualitativement invariable. Ce réflexe constitue une réponse comportementale simple qui comprends trois phases : réception de données sensorielles, intégration et réponse motrice. Pour que ce dernier ait lieu, l'intégrité des voies sensorielles et motrices du réflexe est nécessaire (Klein 2019b; Etsuro E. Uemura 2015; Wang et al. 2016).

Le réflexe lumineux standard peut être divisé en trois phases (figure 8) (Wang et al. 2016) :

- La constriction : au cours de laquelle la pupille se contracte d'abord rapidement, jusqu'à atteindre sa vitesse de constriction maximale (VCM), puis plus lentement jusqu'à atteindre le diamètre minimum de la pupille. Le système parasympathique joue un rôle prépondérant dans cette phase.
- La redilatation rapide : durant cette phase, le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique interviennent tous les deux.
- La redilatation lente : jusqu'au retour de la pupille à sa taille initiale. Durant cette phase, c'est le système nerveux sympathique qui intervient principalement.

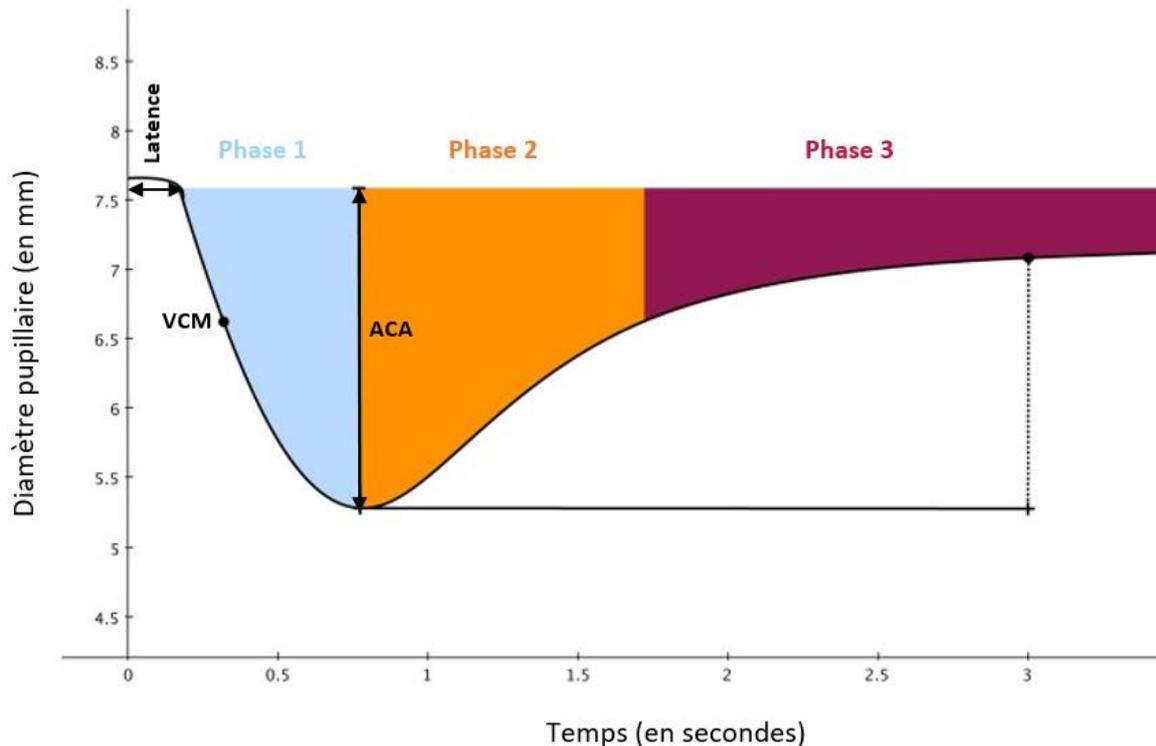


Figure 8 – Évolution du diamètre pupillaire au cours du temps pendant le réflexe pupillaire et représentation de quelques paramètres du réflexe pupillaire (D’après (Wang et al. 2016))

La phase 1 correspond à la constriction de la pupille en réponse au flash lumineux, la phase 2 correspond à la redilatation rapide de la pupille après le flash lumineux et la phase 3 correspond à sa redilatation lente en fin de réflexe pupillaire. VCM signifie vitesse de constriction maximale, elle correspond à la pente de la courbe. ACA signifie amplitude de constriction absolue et correspond à la différence entre le diamètre pupillaire initial et le plus petit diamètre pupillaire atteint lors du réflexe pupillaire, elle est symbolisée par la double flèche verticale. Enfin, la double flèche horizontale symbolise la latence.

Tout au long du réflexe, un ensemble de paramètres pupillaires peut être mesuré. Pour caractériser le réflexe photomoteur, on peut utiliser : la latence (temps entre le début du stimulus et le début de la constriction), la vitesse de constriction maximale (VCM), l’accélération de constriction maximale, l’amplitude de constriction absolue (ACA) définie comme la différence entre le diamètre pupillaire initial et le plus petit diamètre pupillaire atteint, l’amplitude de constriction relative correspondant au rapport de l’amplitude de constriction absolue par le diamètre pupillaire initial et exprimé en pourcentage et le temps de constriction qui est le temps écoulé entre la fin de la période de latence et le moment de constriction maximale (Larson, Behrends 2015; Kaltsatou et al. 2011; Wang et al. 2016).

L’amplitude du réflexe dépend des caractéristiques du stimulus comme son intensité et sa durée. La vitesse de constriction est liée à l’amplitude du réflexe. Ainsi, pour pouvoir comparer les caractéristiques de différents réflexes, il est nécessaire de standardiser la procédure (Larson, Behrends 2015).

2. La technologie de la pupillométrie

En médecine, l'évaluation de la morphologie, de la taille et de la réactivité de la pupille font partie de l'examen neurologique. Cependant, elle a longtemps été faite de manière subjective à l'aide d'une lampe-stylo et d'une jauge pupillaire. Les observations étaient alors décrites par des qualificatifs subjectifs tels que : unilatéral, bilatéral, fixe, dilaté, vif, lent et non réactif... À cela s'ajoutait la difficulté de quantification précise des réactions pupillaires trop rapides. Le biais d'interprétation était amplifié par la pluralité des examinateurs intervenant sur un même patient. De plus, les caractéristiques du stimulus (intensité, durée...) et la luminosité de l'environnement pouvaient également être à l'origine de variations du réflexe. Par la suite, plusieurs dispositifs de pupillométrie ont été développés mais leur taille encombrante et leur manque d'adaptabilité à l'environnement clinique font qu'ils étaient surtout utilisés en recherche. Ce n'est que depuis le développement récent des appareils portables, autonomes, précis et objectifs que la pupillométrie s'est exportée dans le milieu hospitalier (Couret et al. 2016; Larson, Behrends 2015; Muñoz Negrete, Rebolleda 2013).

Parmi les appareils portables disponibles, nous allons nous concentrer sur le NeuroLight (IDMed, Marseille, France) et sa technologie car c'est lui que nous avons utilisé au cours de nos expériences (figure 9 (a)). C'est un pupillomètre monoculaire autonome permettant une évaluation quantitative, précise et reproductible du réflexe pupillaire. L'appareil contient une source lumineuse et une caméra infrarouge permettant d'enregistrer les variations à la surface de l'œil à la fréquence de 50 images par seconde (Battaglini et al. 2020; Couret et al. 2016). Afin de se soustraire à l'influence de la lumière ambiante, l'appareil est doté d'un gobelet en caoutchouc pour isoler l'œil analysé dans le noir. L'autre œil doit être couvert par la main de l'opérateur pour éviter la présence d'un réflexe consensuel (la lumière reçue par un œil peut influencer le diamètre pupillaire et le réflexe photomoteur de l'œil controlatéral). Après une pause de quelques secondes dans cette position, la gâchette de l'appareil peut être enfoncée (Larson, Behrends 2015). Le pupillomètre mesure alors le diamètre initial de la pupille. Ensuite, il émet un flash lumineux de 320 lux pendant une seconde et enregistre l'image qu'il reçoit pendant quatre secondes. L'appareil affiche alors le diamètre initial de la pupille (en mm), l'amplitude de variation de taille de ce dernier (de manière relative (en %) et absolue (en mm)), la vitesse de constriction maximale (obtenue avec la pente maximale sur le pupillogramme, en mm/s), la latence et la réactivité de la pupille (figure 9 (b)). Cette dernière rend compte d'une réponse pupillaire normale ou plus faible que la normale (Battaglini et al. 2020; Couret et al. 2016).

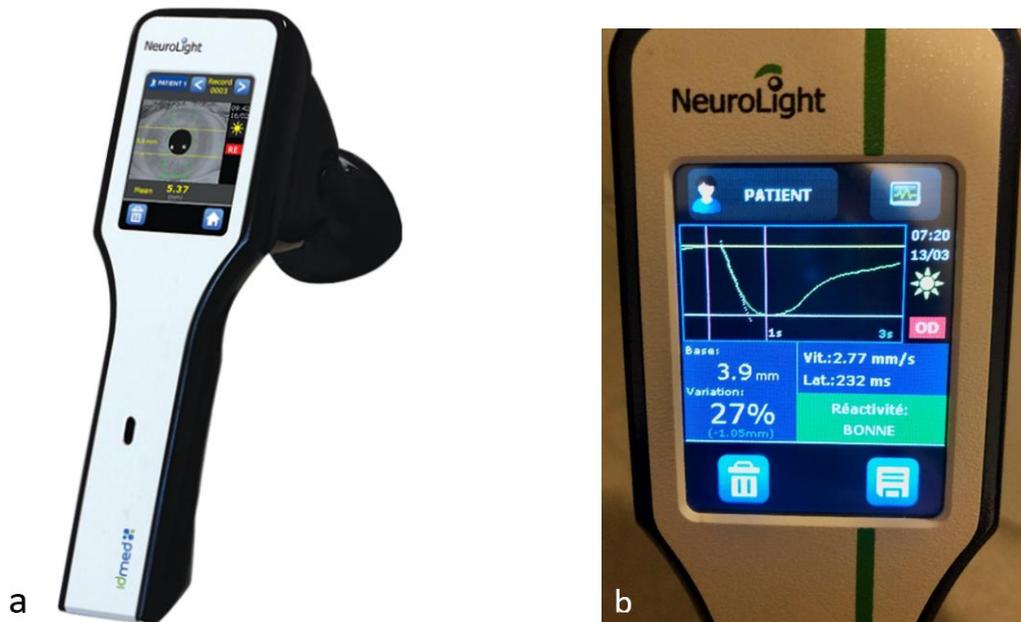


Figure 9 – (a) Pupillomètre NeuroLight (IDMed, Marseille, France) (Source : (IDMED 2019) ; (b) Affichage sur le pupillomètre NeuroLight (IDMed, Marseille, France) du pupillogramme et de l'ensemble des données pupillaires obtenus sur l'œil droit d'un patient humain en bonne santé (Source : Amandine Chapelle)

3. Les utilisations de la pupillométrie

De nombreuses études utilisant le réflexe pupillaire pour mesurer l'activité du système nerveux sympathique ont été menées, aussi bien chez des individus en bonne santé que chez des individus atteints de maladies altérant le système nerveux autonome comme le diabète, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie...

Le réflexe pupillaire a été comparé ou corrélé avec d'autres méthodes de mesure de l'activité du système nerveux autonome comme la variabilité de la fréquence cardiaque. Certains auteurs ont montré des résultats cohérents entre les deux méthodes et d'autres ont même mis en évidence l'existence de corrélations significatives (Wang et al. 2016).

Parmi les études montrant des cohérences entre les deux méthodes, une étude a été menée chez des individus schizophrènes et des témoins afin d'étudier si l'impact de la dérégulation autonome affectant le cœur des individus malades se reflétait aussi dans le réflexe pupillaire. Chez les individus schizophrènes, les auteurs ont mis en évidence un diamètre pupillaire au repos plus important et une amplitude de constriction relative réduite par rapport aux individus sains, ce qui témoignait d'une diminution du tonus parasympathique et d'une modulation sympathique augmentée. Ces observations étaient cohérentes avec les résultats obtenus grâce aux paramètres cardiovasculaires. Ainsi, ils ont conclu que le dysfonctionnement autonome touchant les schizophrènes ne se limitait pas à la branche

cardiovasculaire mais touchait aussi d'autres branches innervées par ce dernier (Bär et al. 2008).

Une autre étude s'est intéressée à l'évaluation de personnes sportives. Elle comparait l'activité du système nerveux autonome grâce à la variabilité de la fréquence cardiaque et la pupillométrie entre trois groupes : des sportifs entraînés en puissance, des sportifs entraînés en endurance et des personnes sédentaires. Les mesures étaient réalisées au repos, pendant un effort physique et pendant un temps de récupération. Au repos et lors de la récupération, les sportifs entraînés en endurance montraient des valeurs de vitesse de constriction maximale et d'amplitude de constriction absolue et relative plus élevées par rapport aux deux autres groupes. L'amplitude relative des deux groupes de sportifs était significativement plus élevée que chez les personnes sédentaires au repos et pendant la récupération. En outre, pour ces mêmes périodes, la fréquence cardiaque des sportifs entraînés en endurance était inférieure à celle des sportifs entraînés en puissance, elle-même inférieure à celle des personnes sédentaires. De plus, la variabilité de la fréquence cardiaque montrait une prédominance parasympathique significativement plus importante chez le groupe entraîné en endurance que chez les autres groupes. Ainsi, on note bien une corrélation significative entre les variables pupillométriques et la variabilité de la fréquence cardiaque (Kaltsatou et al. 2011). Une autre étude impliquant des sujets en bonne santé a également mis en évidence une corrélation entre les fonctions autonomes pupillaires évaluées par pupillométrie et celles du cœur évaluées par l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque (Okutucu et al. 2016).

À partir de données obtenues sur l'œil humain, des chercheurs ont créé un modèle mathématique mimant la réaction dynamique de la pupille. Ses paramètres ont été déterminés en ajustant la sortie du modèle aux données expérimentales de réflexe pupillaire. Ils l'ont ensuite confronté à différentes situations affectant le système nerveux autonome et l'ont amélioré afin qu'il corresponde le plus fidèlement possible à l'œil humain. Après avoir validé ce modèle, ils ont créé et perfectionné le modèle inverse. Il permettait une exploration non invasive du système nerveux autonome (branche sympathique et parasympathique indépendamment) grâce à l'étude des paramètres du réflexe pupillaire. Contrairement à la méthode conventionnelle d'étude des paramètres du réflexe photomoteur, ce modèle était plus fidèle à la réalité et permettait également une évaluation du système nerveux dans le cas où le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique changeaient simultanément. Il permettait ainsi de monitorer l'activité du système nerveux autonome via la pupillométrie (Usui, Hirata 1995; Yamaji, Hirata, Usui 2000; 2001).

La bibliographie disponible traitant de la pupillométrie est très vaste puisque cette dernière trouve son application dans de nombreux domaines. En neurologie elle permet de tester l'intégrité des nerfs optique (II) et oculomoteur (III) (Klein 2019b) ou bien de prédire la détérioration neurologique d'un patient comateux (Suys et al. 2014; Heimburger et al. 2016). Elle est aussi utilisée lors d'anesthésie pour la gestion de l'analgésie (De Jonckheere et al.

2015; Larson et al. 1993; Tosi et al. 2021; Wildemeersch et al. 2018). En soins intensifs, elle permet une détection précoce de certaines lésions cérébrales ou bien la prédiction d'hypertension intracrânienne (Sandroni, Citerio, Taccone 2022; Bower et al. 2021; Blandino Ortiz, Higuera Lucas 2022). Enfin, en psychologie, la pupillométrie est utilisée pour l'étude de processus émotionnels, cognitifs ou psychopathologiques (Granholm, Steinhauer 2004).

Cependant, à notre connaissance, aucun article n'a cherché à étudier les performances prédictives des paramètres pupillométriques concernant les variations de la pression artérielle systémique. Pour ces raisons, nous avons souhaité évaluer, dans un modèle de choc hémorragique, les capacités de la pupillométrie infrarouge dans la prédiction des variations hémodynamiques (plus précisément, de la baisse de la pression artérielle).

Conclusion partielle

Le choc hémorragique est une affection grave qui se manifeste par des signes hémodynamiques comme une baisse de la pression artérielle. Initialement, cette hypotension peut être masquée par la mise en place de mécanismes de compensation liés à l'activation du système nerveux sympathique. Ainsi, la mesure de l'activation du système nerveux sympathique pourrait potentiellement permettre de prédire la survenue d'un choc, avant que l'hypotension n'apparaisse.

Comme nous l'avons vu, plusieurs technologies pourraient permettre de mesurer indirectement la balance sympathique/parasympathique. Parmi ces méthodes, deux ont été évoquées : le PTA et la pupillométrie. Nous avons réalisé une étude expérimentale de choc hémorragique sur un modèle porcin afin d'évaluer si ces technologies pouvaient permettre de prédire la survenue du choc.

Deuxième partie : expérimentations

I. Le projet de recherche

Le protocole suivant a été soumis et validé par le comité d'éthique de VetAgro Sup (n°1819-V2). Il s'inscrit dans un projet de recherche intitulé « Utah de choc » reposant sur la collaboration entre l'unité de recherche « Agressions Pulmonaires et Circulatoires dans le Sepsis » de VetAgro Sup et l'université de l'Utah (*University of Utah*). Le projet « Utah de choc » a pour objectif principal d'évaluer l'impact de différentes stratégies thérapeutiques sur la perfusion tissulaire dans un modèle de choc hémorragique porcin.

C'est dans ce projet que s'est inscrit mon travail de thèse. Son objectif était d'évaluer l'intérêt de différents paramètres, associés à l'activation du système nerveux sympathique, dans l'évaluation de la compensation hémodynamique. Pour cela, l'activité du système nerveux autonome a été mesurée par les deux méthodes évoquées dans la partie précédente : le PTA et la pupillométrie.

II. Matériel et méthodes

A. Animaux

Seize truies de race Youna (*Sus scrofa domesticus*), provenant du lycée agricole de Roanne-Chervé, âgées de six mois et pesant entre 50 et 66 kg ont été utilisées. Une période d'acclimatation de sept jours était réalisée afin de limiter le stress au moment de l'expérimentation. Les animaux étaient nourris avec une alimentation adaptée et avaient un accès à l'eau illimité. Un enrichissement de l'environnement était aussi mis en place. Chaque individu était mis à jeun au moins 12 heures avant le début de l'expérience tout en conservant l'accès à l'eau.

B. Anesthésie

Le protocole anesthésique comportait dans un premier temps une phase de prémédication avec un mélange racémique de tilétamine et zolazépam (Zoletil 100, 100 mg/ml, Virbac, Carros, France). La prémédication était administrée par voie intramusculaire à la dose de 6 mg/kg.

Après la pose d'un cathéter veineux périphérique auriculaire de 20 Gauge, les molécules d'induction étaient administrées. Ainsi, chaque porc recevait par voie intraveineuse un bolus de kétamine (Ketamidor 100 mg/ml, Axience, Pantin, France) à la dose de 10 mg/kg et un bolus de diazépam (Diazedor, 5 mg/ml, Axience, Pantin, France) à la dose de 0,5 mg/kg. Après induction, les animaux étaient intubés par voie orotrachéale. Lorsque la narcose était

insuffisante pour réaliser l'intubation, un ou plusieurs bolus de propofol (Propovet, 10 mg/ml, Zoetis, Malakoff, France) à la dose de 1 mg/kg étaient administrés par voie intraveineuse.

Après intubation, un cathéter veineux central était mis en place afin de permettre l'administration de molécules assurant l'entretien de l'anesthésie. Il était assuré par une perfusion intraveineuse de kétamine à la dose de 20 mg/kg/h et de diazépam à 0,4 mg/kg/h. Deux cathéters artériels fémoraux étaient insérés sous contrôle échographique (un de chaque côté).

L'analgésie était assurée par l'administration de morphine (Morphine Aguetant, 10 mg/ml, Laboratoire Aguetant, Lyon, France) (un bolus à la dose de 0,2 mg/kg puis une perfusion intraveineuse à la dose de 0,2 mg/kg/h).

Avant l'intubation, une pré-oxygénation était réalisée à l'aide d'un masque. Après intubation, la ventilation était poursuivie de manière assistée contrôlée. Les paramètres de ventilation étaient les suivants : la fraction inspirée en dioxygène était de 30 à 40 %, le volume courant était d'environ 8 ml/kg, la fréquence respiratoire initiale était de 15 mouvements par minute et la pression expiratoire positive était de 5 mmHg. L'objectif était de maintenir un dioxyde de carbone en fin d'expiration compris entre 35 et 45 mmHg et une saturation en oxygène supérieure à 95 %.

Le suivi de l'anesthésie était assuré par le moniteur CareScape B650 (GE Healthcare, Buc, France). Ce dernier permettait, notamment, la mesure de la pression artérielle invasive.

En parallèle, une perfusion de Ringer lactate était administrée au rythme de 5 ml/kg/h tout au long de l'expérience.

C. Mesure de l'activité du système nerveux autonome

Afin d'évaluer l'activité du système nerveux central, deux méthodes différentes étaient utilisées. Elles reposent sur les appareils présentés dans la partie bibliographique (paragraphe II).

Le PTA était mesuré grâce au moniteur PTA (MDoloris Medical Systems, Lille, France). Il permettait d'obtenir la valeur du PTA instantané et la fréquence cardiaque. Ce dernier était calibré sur le modèle « grand chien » puisque le moniteur ne possédait pas de mode spécifique adapté aux cochons.

La mesure des paramètres du réflexe pupillaire était effectuée avec le pupillomètre NeuroLight (IDMed, Marseille, France). Il permettait d'obtenir le diamètre initial de la pupille ainsi que sa variation relative.

D. Protocole expérimental

1. Période d'installation et de stabilisation

Comme expliqué précédemment, cette thèse s'inscrit dans un projet de recherche beaucoup plus large. Dans cette partie, ne sont détaillés que les mesures et les appareils qui concernent directement mon travail sans développer le reste de l'expérimentation.

Après induction, plusieurs cathéters étaient mis en place :

- Un cathéter veineux central permettant l'administration des différentes molécules utilisées
- Un cathéter artériel fémoral inséré à droite et permettant la mesure en continue de la pression artérielle
- Un cathéter artériel fémoral inséré à gauche et permettant le prélèvement du sang

Pendant la phase d'installation, les différents moniteurs de mesure du système nerveux autonome étaient mis en place comme illustré par les figures 10 et 11.

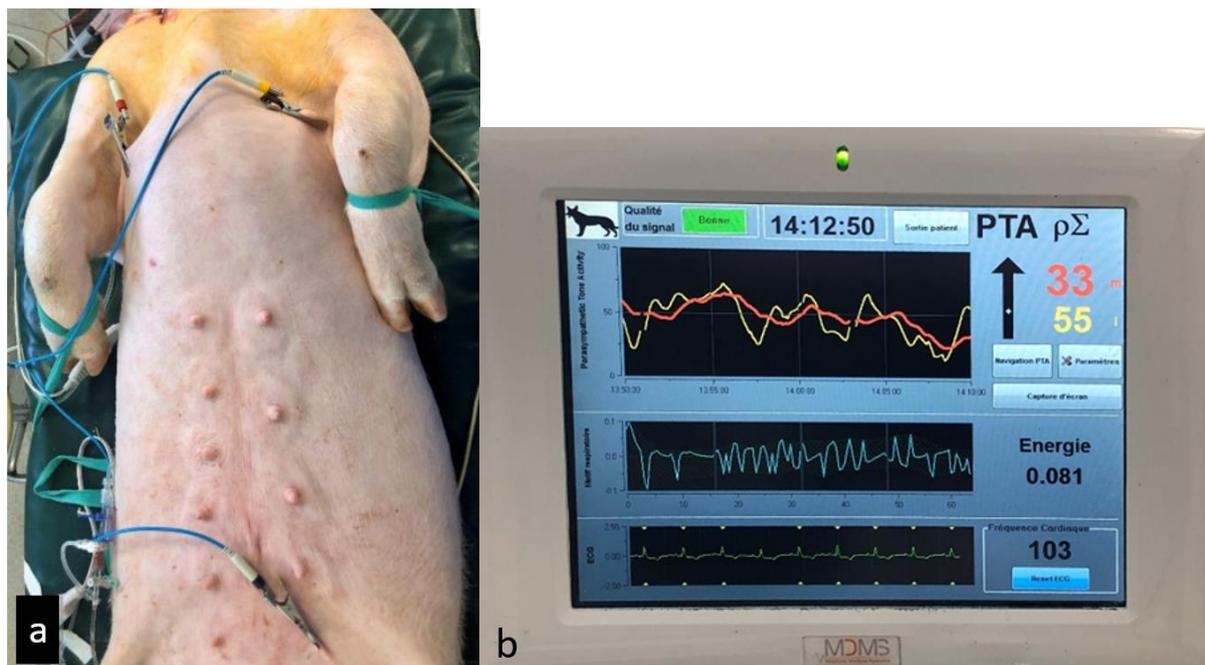


Figure 10 – (a) Position des électrodes du moniteur PTA (MDoloris Medical Systems, Lille, France) lors des expériences (Source : Amandine Chapelle) ; (b) Affichage sur le moniteur PTA (MDoloris Medical Systems, Lille, France) de l'électrocardiogramme et de l'ensemble des données obtenues sur un cochon au cours d'un choc hémorragique (Source : Amandine Chapelle)

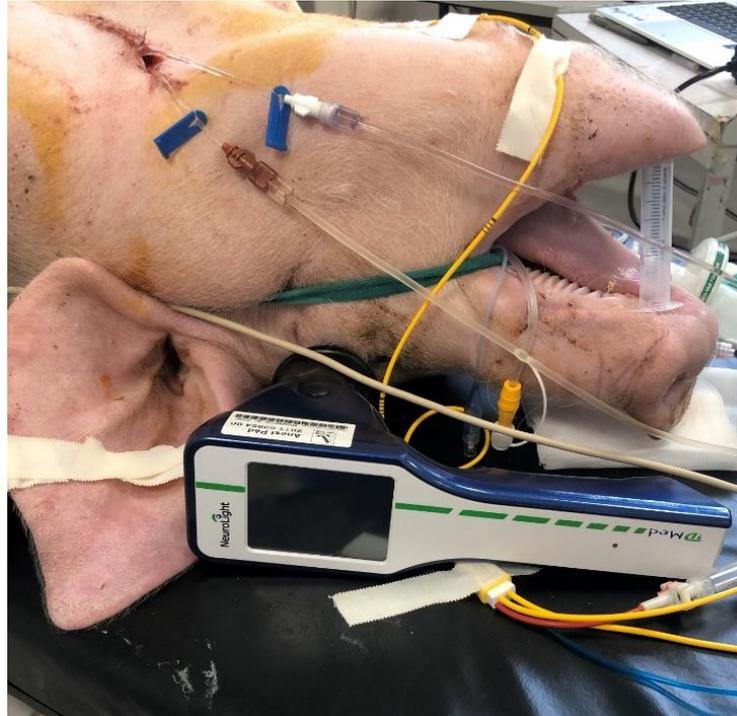


Figure 11 – Position du pupillomètre NeuroLight (IDMed, Marseille, France) lors des expériences (Source : Amandine Chapelle)

À la suite de cela, une période de stabilisation de l'individu et de ses paramètres hémodynamiques était instaurée. Elle a été arbitrairement choisie comme étant caractérisée par une pression artérielle moyenne stable pendant au moins vingt minutes (les variations de la pression artérielle devaient être inférieures à 10 %). Lorsque cette période était atteinte, un relevé de l'ensemble des valeurs étudiées était effectué afin d'avoir une référence pour chaque individu avant l'induction du choc ; elle est matérialisée par les valeurs relevées au temps appelé « Tbase ».

2. Induction du choc hémorragique

Le but de l'expérience était de mimer un choc hémorragique sévère caractérisé par une perte d'environ 60 % du volume sanguin total (35 ml/kg). Pour cela, le sang était prélevé sur le cathéter placé dans l'artère fémorale gauche grâce à une pompe (figure 12). Le sang était prélevé sur une heure au total. Au cours des vingt premières minutes, 20 ml/kg de sang étaient prélevés, le débit était alors de 1 ml/kg/min. Ensuite, 15 ml/kg étaient prélevés sur 40 minutes, le débit était de 0,375 ml/kg/min. Le temps expérimental à la fin du prélèvement est appelé « Tfinprelev ».

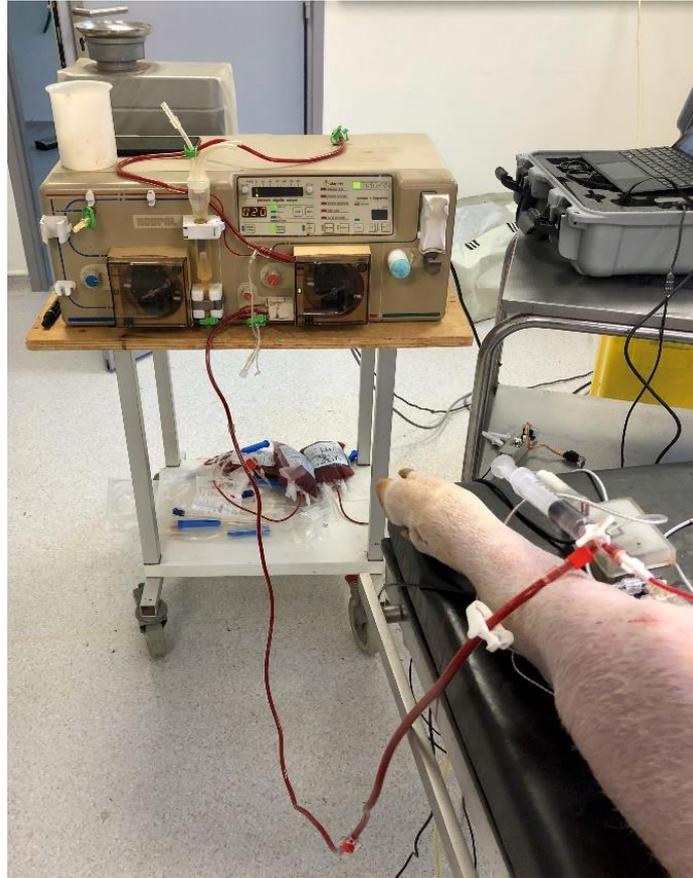


Figure 12 – Pompe permettant le prélèvement sanguin induisant le choc hémorragique
(Source : Amandine Chapelle)

Une valeur seuil était définie afin de limiter le risque de décès pendant l'induction du choc. Le prélèvement sanguin devait être arrêté si la pression artérielle moyenne était inférieure à 35 mmHg pendant plus de deux minutes. Il ne reprenait que si la pression repassait au-delà de cette valeur pendant plus de deux minutes. Dans tous les cas, le prélèvement était arrêté après une heure, même si la quantité de sang prélevée était insuffisante.

3. Maintien en hypotension

Après la fin du prélèvement sanguin, chaque individu était maintenu en hypotension pendant une durée d'une heure et demie. Le temps expérimental à la fin de ce temps est appelé « Tchoc1h30min ». Durant cette dernière phase, si la pression artérielle moyenne était inférieure à 35 mmHg pendant plus de cinq minutes, le maintien en hypotension était interrompu pour laisser place à l'initiation d'un traitement.

4. Paramètres d'intérêt

a. Mesures relevées au cours de l'expérience

De l'initiation du choc jusqu'à la fin du maintien en hypotension, différents paramètres étaient relevés pour chacun des cochons : le temps en minute par rapport au début du prélèvement, la quantité de sang totale prélevée en ml, la pression artérielle moyenne en mmHg, la fréquence cardiaque en bpm, la valeur du PTA instantané, le diamètre pupillaire initial en mm et sa variation relative en %.

Chaque paramètre était enregistré aux temps suivants :

- Tbase : Le temps de base qui correspond aux valeurs de référence pour chaque individu avant la mise en place du choc.
- Toutes les dix minutes au cours du prélèvement sanguin (pendant une heure au total) : chaque temps était appelé TprelevXmin, avec X correspondant au nombre de minutes écoulées depuis l'initiation du prélèvement. Le dernier temps était appelé Tfinprelev.
- Toutes les dix minutes pendant le maintien en hypotension, soit pendant une heure et demie après la fin du prélèvement : chaque temps était appelé TchocX, avec X le temps écoulé depuis la fin du prélèvement en heures et en minutes.

L'ensemble des paramètres précédemment évoqués étaient donc enregistrés 16 fois pour chacun des cochons comme résumé dans la figure 13.

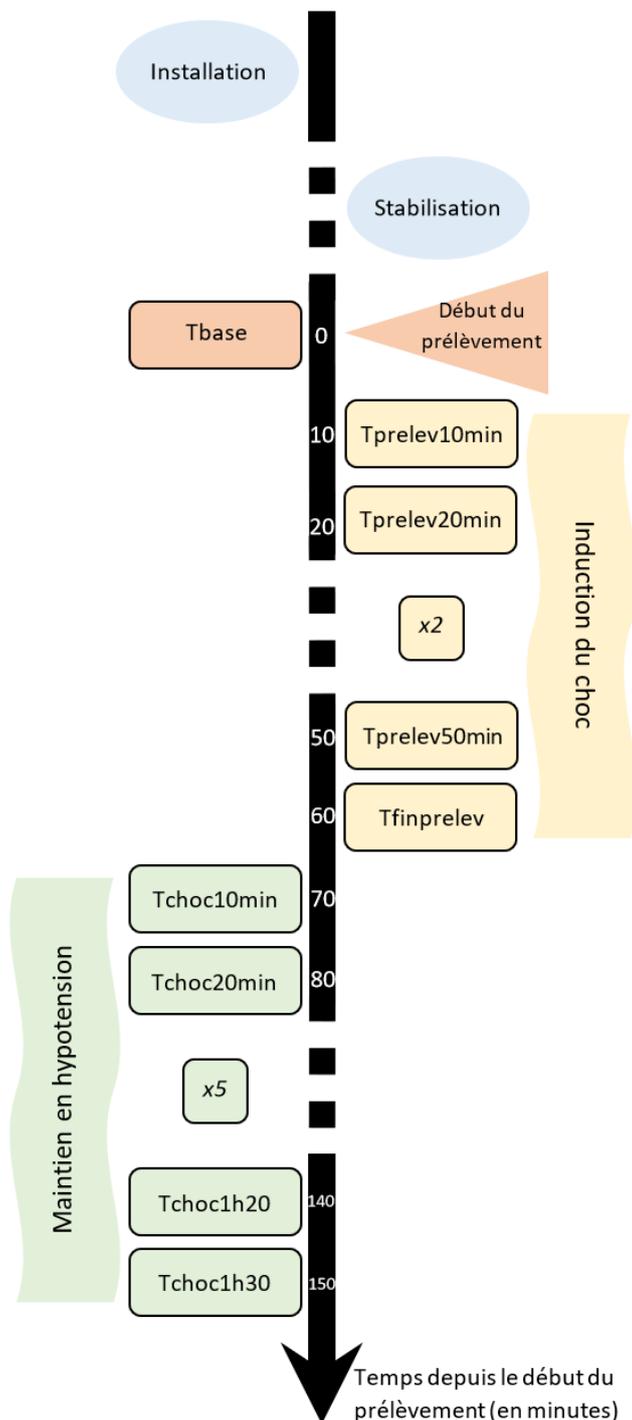


Figure 13 – Chronologie du protocole expérimental (Source : Chapelle Amandine)

Les encadrés rectangulaires correspondent à des temps expérimentaux pour lesquels les paramètres étaient relevés. Tbase correspond au temps au cours duquel les valeurs de référence sont relevées. TprelevXmin correspond aux temps X minutes après le début du prélèvement sanguin. Tfinprelev correspond au temps à la fin du prélèvement sanguin. TchocX correspond aux temps pendant le maintien en hypotension avec X le temps écoulé depuis la fin du prélèvement en heures et en minutes

b. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (version 4.3.1) et RStudio (Build 524). Les packages ggplot2 (version 3.4.3), lme4 (version 1.1.34) et lmerTest (version 3.1.3) ont été utilisés pour la création des graphiques, des modèles et des tests associés.

En plus des paramètres relevés au cours des expériences, de nouvelles variables ont été définies. Il s'agit de variables représentant les variations absolues de la pression artérielle moyenne (« Var_PAM »), de la fréquence cardiaque (« Var_FC »), du PTA instantané (« Var_PTA ») et du diamètre pupillaire (« Var_Base »). Elles sont définies par la différence de la valeur à l'instant t et la valeur initiale du paramètre au temps T_{base} (valeur témoin). Par exemple, la variation de pression artérielle moyenne au temps $T_{finprelev}$ est définie par : $Var_PAM_{T_{finprelev}} = PAM_{T_{finprelev}} - PAM_{T_{base}}$, avec $PAM_{T_{finprelev}}$ la pression artérielle moyenne au temps $T_{finprelev}$ et $PAM_{T_{base}}$ la pression artérielle moyenne au temps T_{base} .

Les variables quantitatives ont été présentées sous la forme médiane (écart interquartile (EIQ) = [premier quartile ; troisième quartile]). Elles ont été comparées avec un test de Wilcoxon. Lorsque les graphiques tracés mettaient en évidence des variations monotones du paramètre en fonction du temps, des modèles linéaires mixtes ont été utilisés pour la phase de prélèvement et/ou la phase de maintien en hypotension. La variable « Temps » a été considérée comme un effet fixe et la variable « Cochon » comme un effet aléatoire. Pour chaque modèle, les conditions d'utilisation ont été vérifiées. La valeur de la pente était indiquée associée à son intervalle de confiance à 95 % (IC95%) et sa p-value sous la forme : pente (IC95% = [borne inférieure ; borne supérieure] ; p-value).

La pression artérielle moyenne, la fréquence cardiaque, le PTA instantané et le diamètre pupillaire ainsi que leurs variations absolues par rapport au temps initial ont été corrélés avec le volume sanguin prélevé à l'aide d'analyses de corrélation de Spearman ou Pearson. Les coefficients de corrélation, leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%) et la p-value étaient donnés sous la forme : (coefficient linéaire de corrélation ; IC95% = [borne inférieure ; borne supérieure] ; p-value). Puis, des modèles linéaires mixtes ont été utilisés pour décrire le lien entre les variables étudiées et le volume sanguin prélevé. Le volume sanguin prélevé a été considéré comme un effet fixe et la variable « Cochon » comme un effet aléatoire. La valeur de la pente était indiquée associée à son intervalle de confiance à 95 % (IC95%) et sa p-value sous la forme : pente (IC95% = [borne inférieure ; borne supérieure] ; p-value).

Enfin, des modèles linéaires simples ont été utilisés pour prédire l'évolution de la pression artérielle moyenne et de sa variation absolue en fonction du PTA instantané, du diamètre et leurs variations. Les résultats des modèles étaient donnés sous la forme : pente (IC95% = [borne inférieure ; borne supérieure] ; p-value).

Le seuil de significativité a été fixé pour une p-value inférieur à 0,05 par convention.

III. Résultats

Au total 15 cochons ont été inclus dans l'analyse statistique. Le cochon 2 a été exclu en raison de son état de santé dégradé qui ne lui a pas permis de terminer la phase de maintien en hypotension.

A. Évolutions des paramètres au cours du temps

1. Évolution du volume sanguin prélevé au cours du temps

La quantité de sang prélevée au cours du temps est représentée de manière globale et individuelle par les figures 14 et 15. La médiane en fin de prélèvement était de 34,92 ml/kg (EIQ = [33,28 ; 35,27]).

Lors des 20 premières minutes, la vitesse de prélèvement était de 0,89 ml/kg/min (IC95% = [0,84 ; 0,95] ; p-value < 0,00001) en moyenne. Pour les 40 minutes suivantes, elle était de 0,41 ml/kg/min (IC95% = [0,38 ; 0,43] ; p-value < 0,00001) en moyenne.

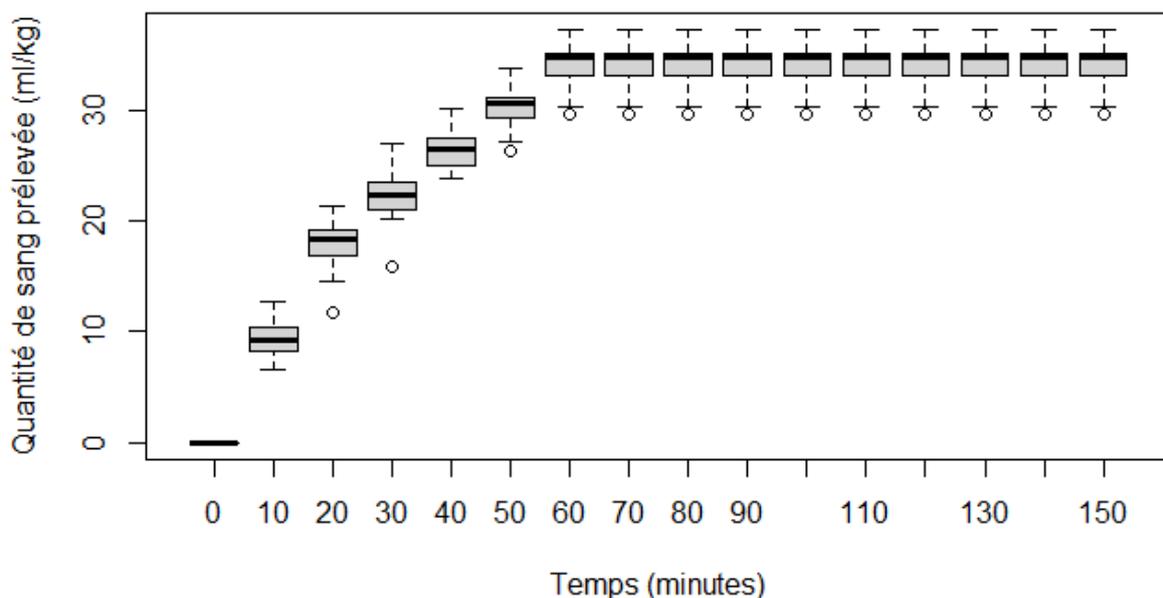


Figure 14 – Évolution globale de la quantité de sang prélevée au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats sous forme de box-plot (permettant la visualisation de la médiane, et des quartiles).

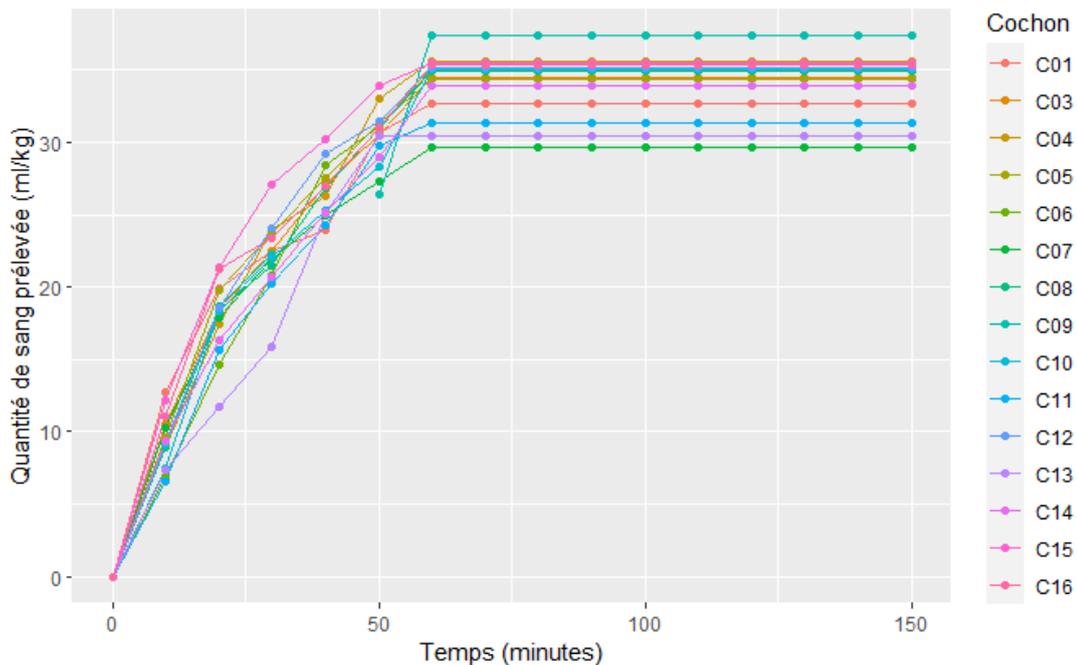


Figure 15 – Évolution individuelle de la quantité de sang prélevée au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

2. Évolution des paramètres hémodynamiques au cours du temps

a. Évolution de la pression artérielle moyenne au cours du temps

Les variations globales et individuelles de la pression artérielle moyenne au cours du temps sont représentées dans les figures 16 et 17.

Pendant la phase d'induction du choc, nous avons globalement observé une chute de la pression artérielle moyenne. La médiane était de 89 mmHg (EIQ = [82 ; 96]) initialement et de 47 mmHg (EIC = [40 ; 53]) à la fin du choc. Ces valeurs étaient significativement différentes (p -value = 0,0007). La valeur seuil pour décrire l'hypotension, souvent définie par les auteurs à 65 ou 70 mmHg, était franchie à partir de 20 minutes après l'initiation du prélèvement où la médiane de la pression artérielle moyenne était de 58 mmHg (EIQ = [51 ; 64]). Au cours de cette phase, la pression artérielle moyenne diminuait en moyenne 0,6 mmHg/min (IC95% = [-0,7 ; -0,6] ; p -value < 0,00001).

Peu de variations de la pression artérielle moyenne globale étaient observées au cours de la phase de maintien en hypotension. La médiane à la fin de cette phase était de 47 mmHg (EIC = [40 ; 51]). Elle n'était pas significativement différente de la médiane au début de cette phase (p -value = 0,5507). Au cours de cette phase, la pression artérielle moyenne diminuait significativement mais plus légèrement que dans la phase précédente : en moyenne, elle diminuait de 0,05 mmHg/min (IC95% = [-0,08 ; -0,02] ; p -value = 0,001).

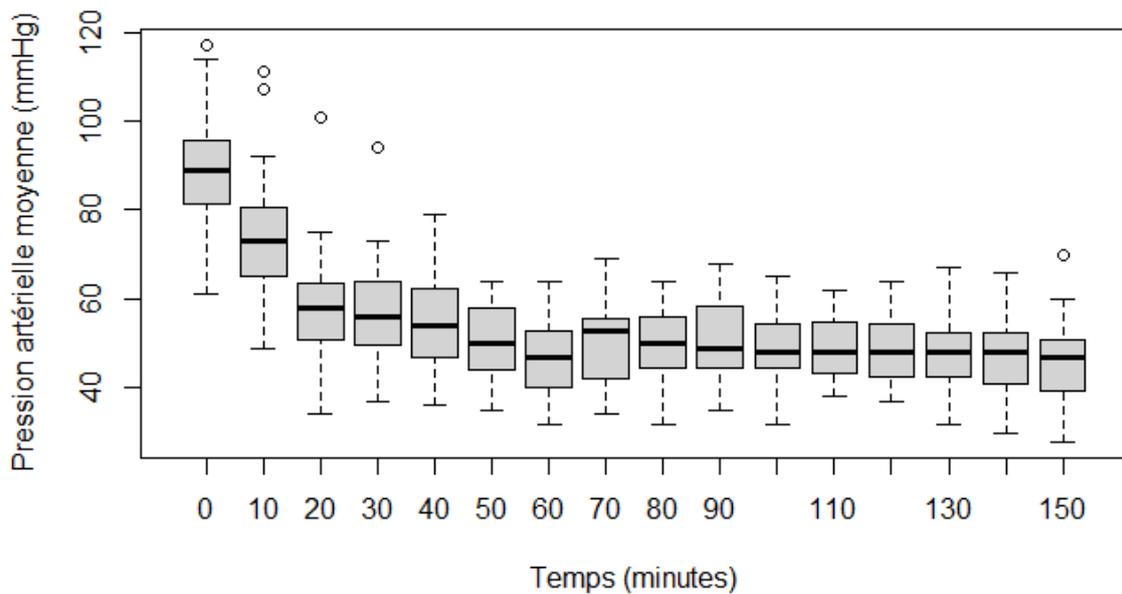


Figure 16 – Évolution globale de la pression artérielle moyenne au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats sous forme de box-plot (permettant la visualisation de la médiane et des quartiles).

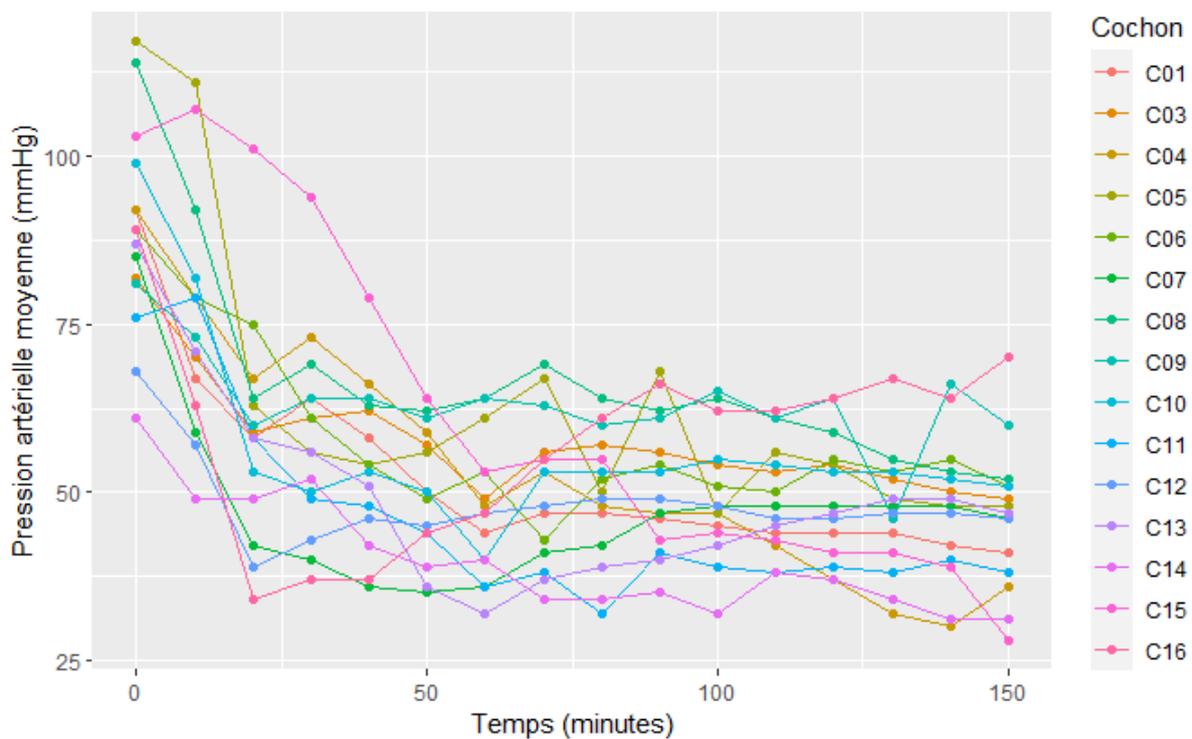


Figure 17 – Évolution individuelle de la pression artérielle moyenne au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

b. Évolution de la fréquence cardiaque au cours du temps

Les variations globales et individuelles de la fréquence cardiaque au cours du temps sont représentées dans les figures 18 et 19.

Au cours de la phase d'induction du choc, on note une augmentation de la fréquence cardiaque. La médiane a presque doublé, elle est passée de 74 bpm (EIC = [68 ; 99]) à 133 bpm (EIC = [122 ; 163]). Les valeurs étaient significativement différentes (p-value = 0,0007). La fréquence cardiaque augmentait significativement de 1 bpm/min (IC95% = [0,9 ; 1,2] ; p-value < 0,00001).

Au cours de la phase de maintien en hypotension, des variations individuelles ont été observées (figure 19). Cependant, les valeurs initiale et finale pour cette phase n'étaient pas significativement différentes (p-value = 0,4141). Globalement, la fréquence cardiaque médiane n'a pas varié de manière significative au cours de cette phase (pente = 0,02 ; IC95% = [- 0,04 ; 0,09] ; p-value = 0,5044104). À la fin de la phase de maintien en hypotension, la fréquence cardiaque médiane était de 143 battements par minute (EIC = [134 ; 172]).

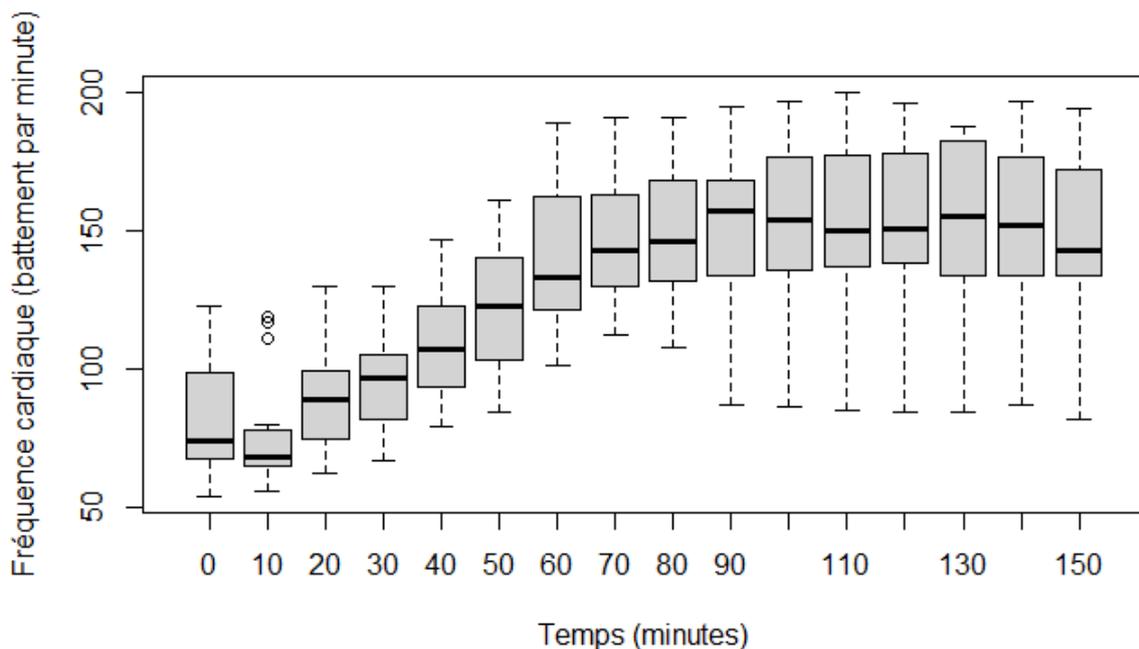


Figure 18 – Évolution globale de la fréquence cardiaque au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats sous forme de box-plot (permettant la visualisation de la médiane et des quartiles).

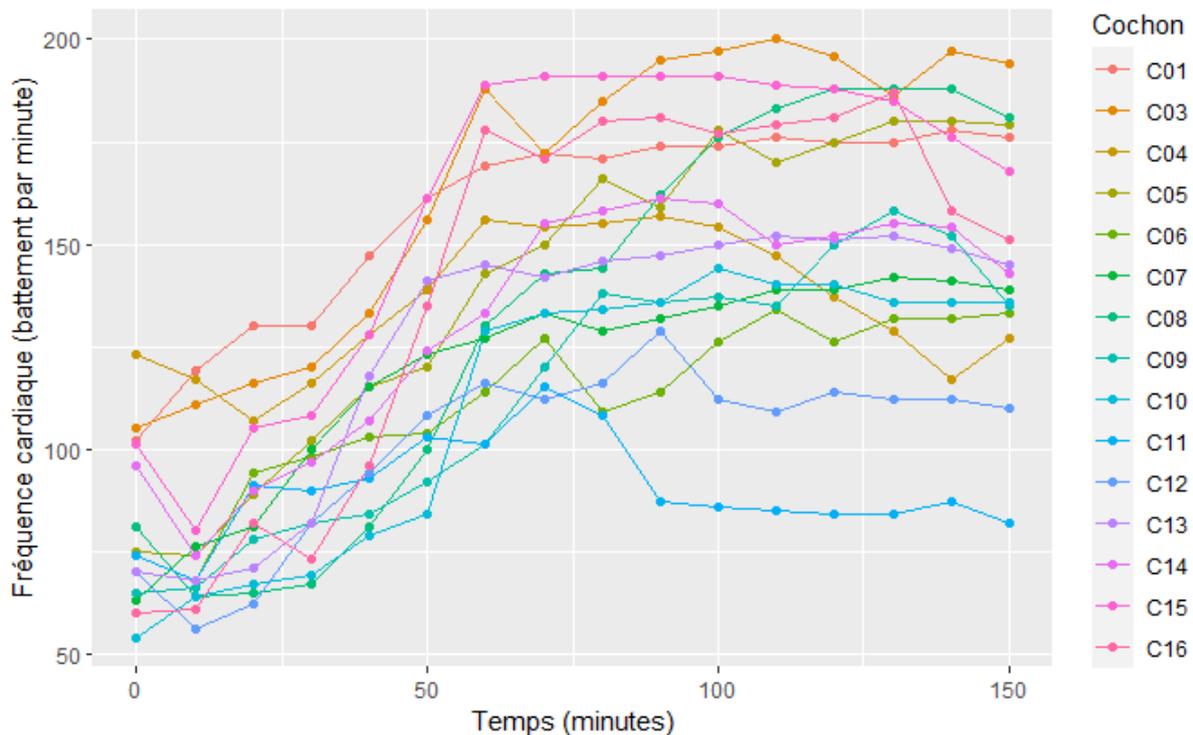


Figure 19 – Évolution individuelle de la fréquence cardiaque au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

3. Évolution du PTA au cours du temps

Les variations globales et individuelles du PTA instantané au cours du temps sont présentées dans les figures 20 et 21.

Avant le prélèvement sanguin, le PTA instantané médian était de 64 (EIC = [40 ; 77]). À la fin du prélèvement, on observait une chute de la valeur du PTA médian pour atteindre une valeur de 37 (EIC = [26 ; 46]). La différence avec la valeur initiale était significative (p-value = 0,03).

À la fin de la phase de maintien en hypotension, le PTA instantané médian était de 48 (EIC = [38 ; 59]). Entre le début et la fin de cette phase, les valeurs du PTA instantané étaient significativement différentes (p-value = 0,047).

Sur l'ensemble de l'expérimentation, le PTA instantané présentait de très fortes variations au cours du temps (figure 20). Compte tenu de ces variations, aucun modèle linéaire n'a pu être réalisé.

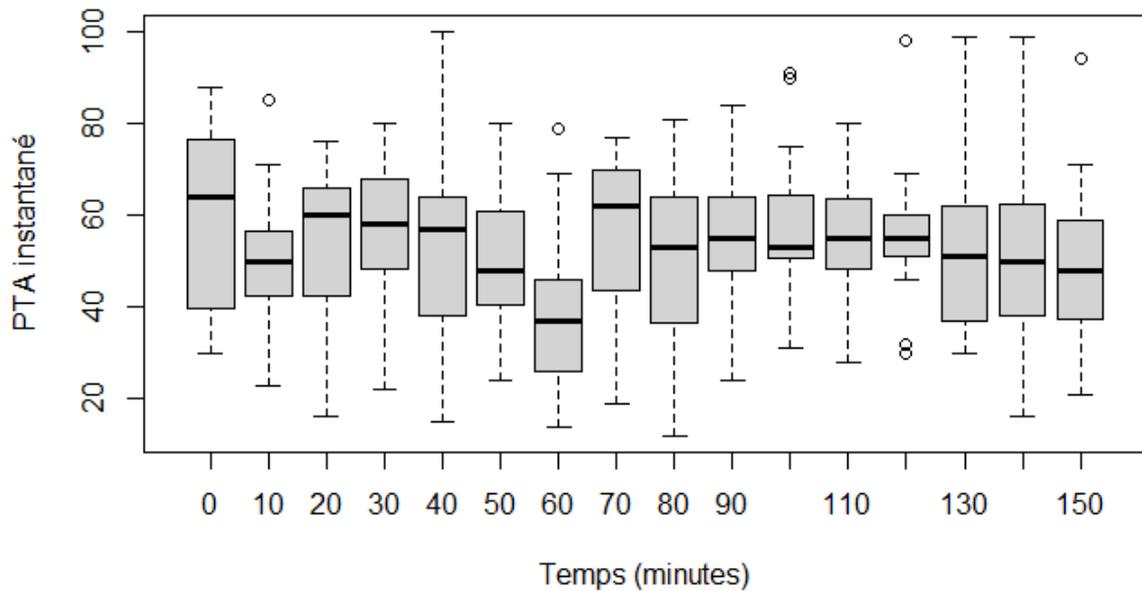


Figure 20 – Évolution globale du PTA instantané au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats sous forme de box-plot (permettant la visualisation de la médiane et des quartiles).

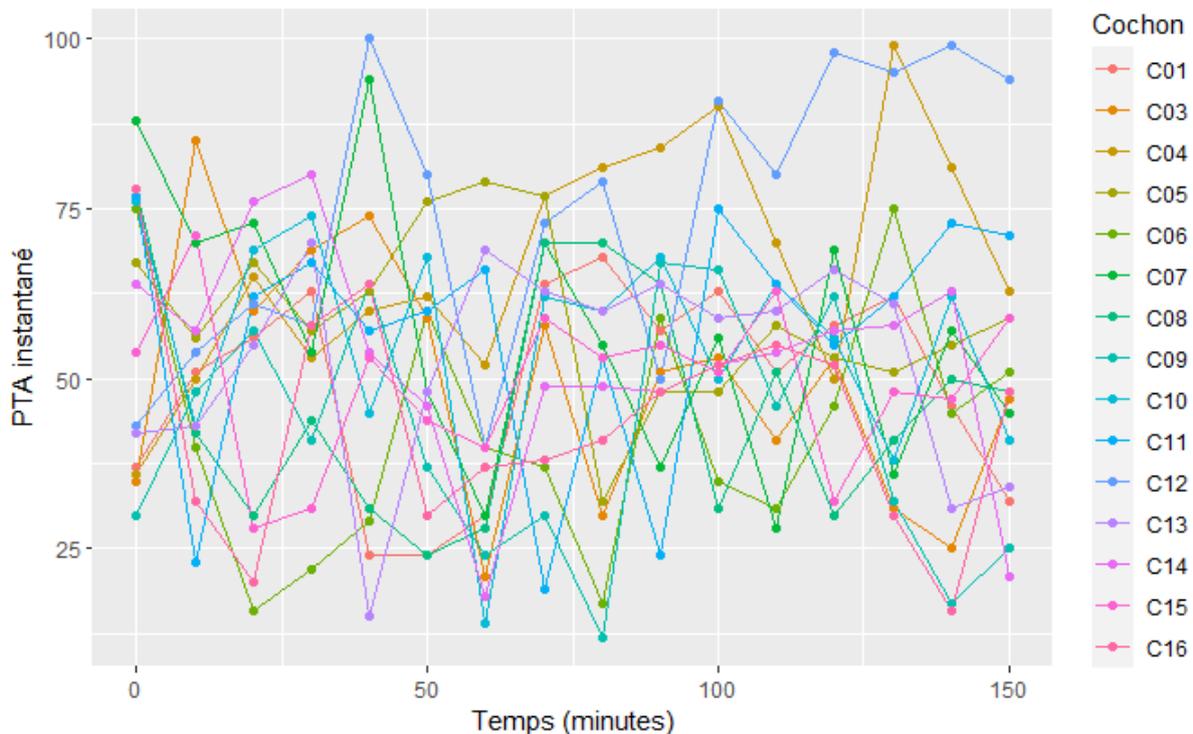


Figure 21 – Évolution individuelle du PTA instantané au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

4. Évolution des paramètres pupillaires au cours du temps

a. Évolution du diamètre pupillaire au cours du temps

Sur les figures 22 et 23 sont représentées les variations globales et individuelles du diamètre pupillaire.

Lors de la phase d'induction du choc, une forte variation du diamètre pupillaire était observée pendant les 20 premières minutes, à l'échelle globale comme individuelle. Le diamètre médian est passé de 3,0 mm (EIQ = [2,5 ; 3,9]) à 4,0 mm (EIQ = [3,0 ; 4,6]) puis à 4,3 mm (EIC = [3,9 ; 4,7]) à la fin de cette phase. Cette valeur était significativement différente de la valeur initiale (p-value = 0,001). Sur l'ensemble de cette phase, le diamètre pupillaire augmentait significativement de 0,02 mm/min (IC95% = [0,01 ; 0,02], p-value < 0,00001).

Lors du maintien en hypotension, le diamètre médian a légèrement augmenté. Il est passé de 4,3 mm (EIC = [3,9 ; 4,7]) à 5,0 mm (EIC = [4,5 ; 5,3]), la différence était significative (p-value = 0,009). En moyenne, le diamètre pupillaire augmentait de 0,004 mm/min (IC95% = [0,002 ; 0,005], p-value < 0,00001) de manière significative.

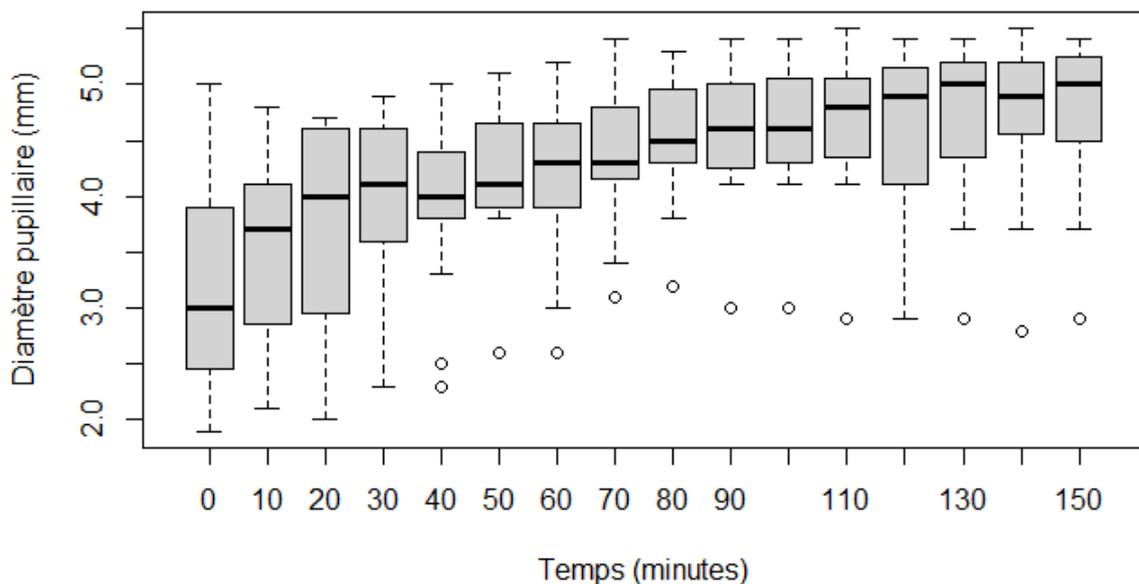


Figure 22 – Évolution globale du diamètre pupillaire au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats sous forme de box-plot (permettant la visualisation de la médiane et des quartiles).

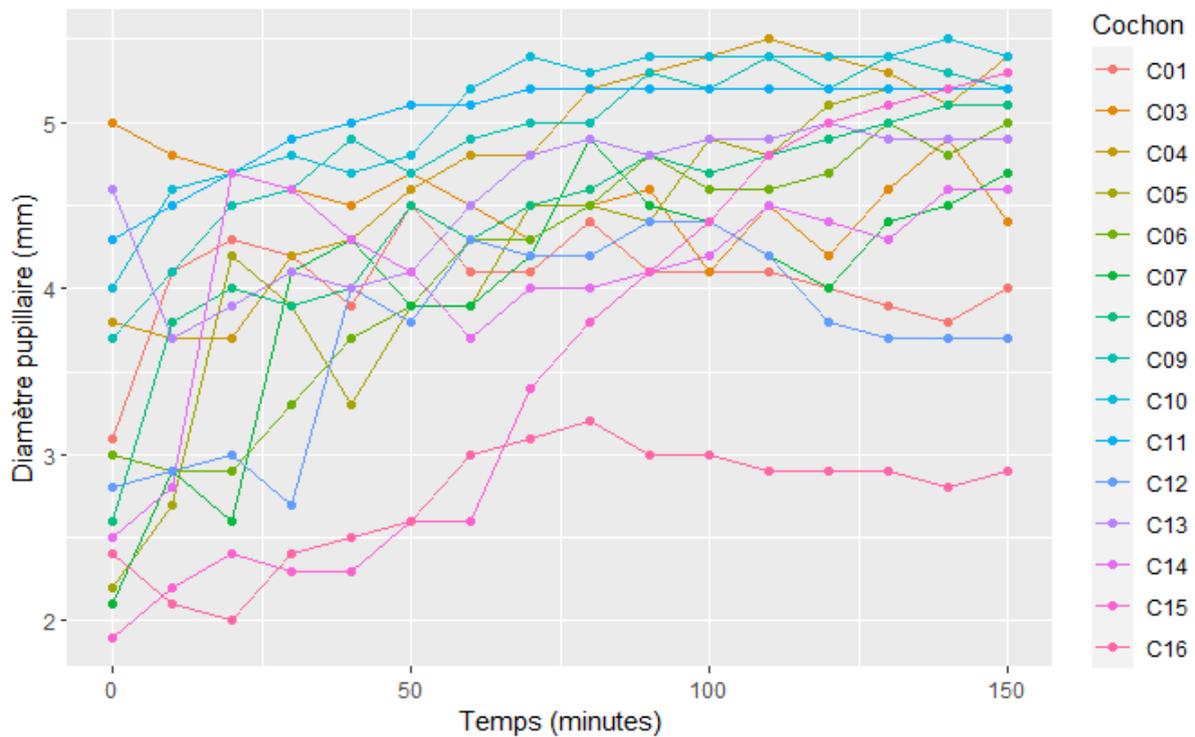


Figure 23 – Évolution individuelle du diamètre pupillaire au cours du temps (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

b. Évolution du réflexe pupillaire au cours du temps

Lors de nos expériences, très peu de réponses pupillaires ont été observées à la suite du flash lumineux comme nous pouvons le voir dans les figures 24 et 25. L'amplitude de constriction relative ayant été très faible pour la très grande majorité des mesures (de l'ordre de 0 à 2 %), les paramètres du réflexe pupillaire relevés (vitesse de constriction maximale et latence) n'ont pu être exploités.

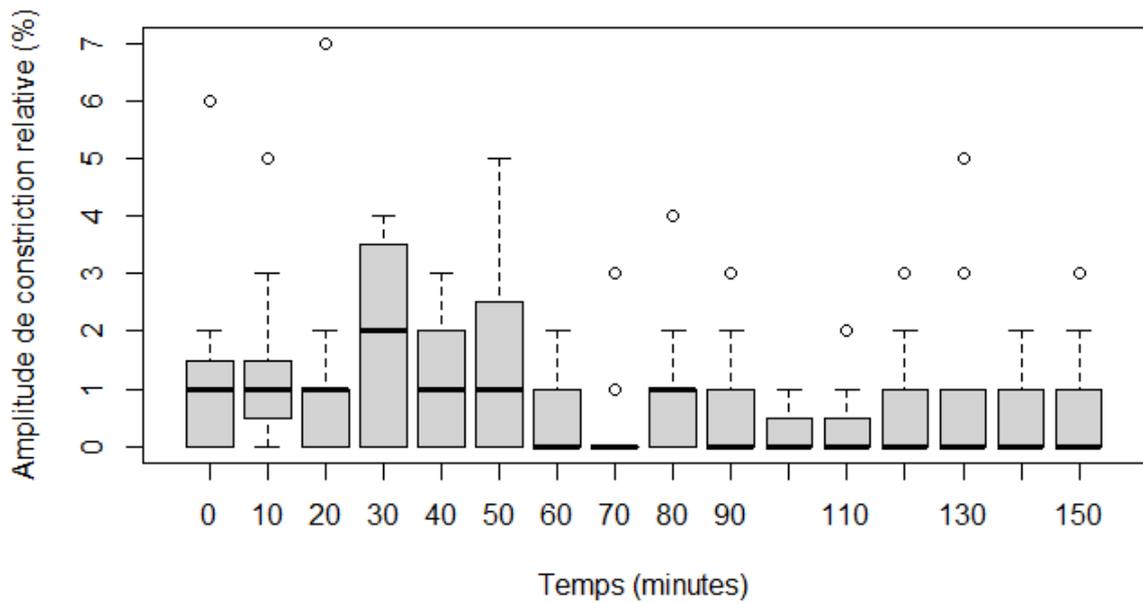


Figure 24 – Évolution globale de l’amplitude de constriction relative au cours du temps
(Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats sous forme de box-plot (permettant la visualisation de la médiane et des quartiles).

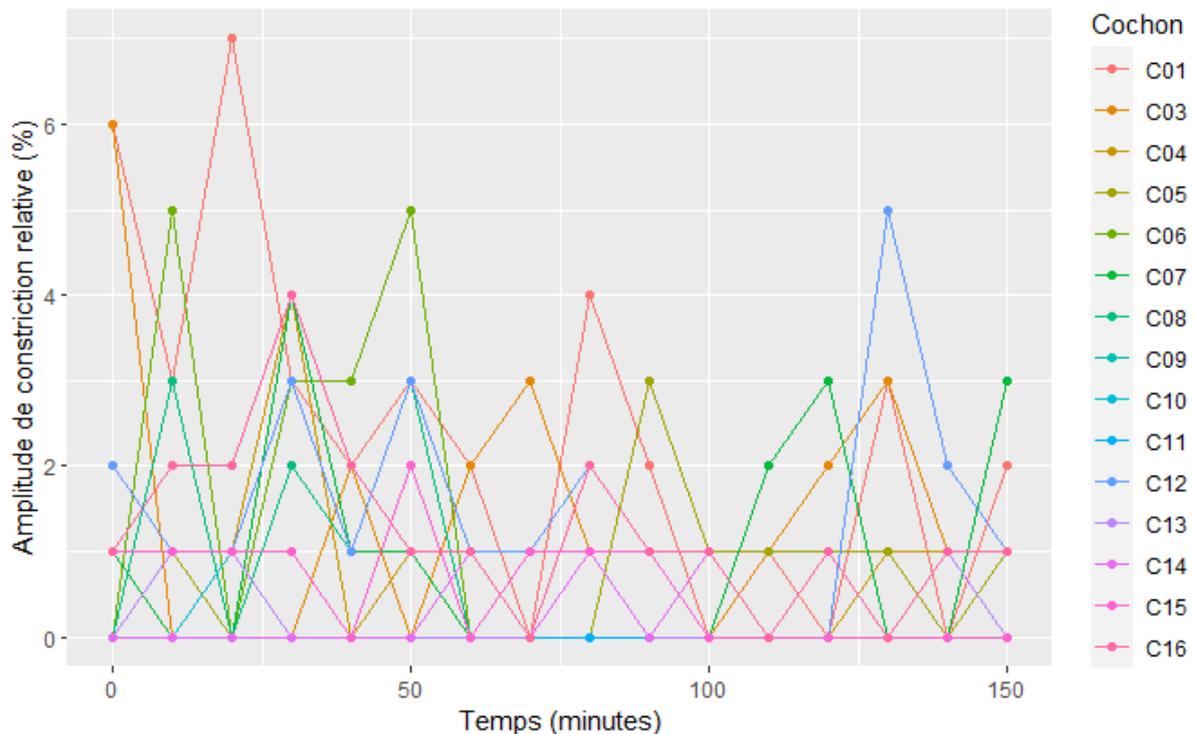


Figure 25 – Évolution individuelle de l’amplitude de constriction relative au cours du temps
(Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

B. Évaluation de la compensation

1. Corrélations entre les paramètres hémodynamiques et le volume sanguin prélevé

a. La pression artérielle moyenne

Les variations de la pression artérielle moyenne en fonction du volume sanguin prélevé sont représentées sur la figure 26. Une corrélation négative modérément forte (coefficient linéaire de corrélation de Pearson = - 0,67 ; IC95% = [- 0,77 ; - 0,55] ; p-value < 0,00001) était mise en évidence entre la pression artérielle moyenne et le volume sanguin prélevé. La pression artérielle diminuait lorsque la quantité de sang prélevée augmentait. En moyenne, la pression artérielle moyenne diminuait de 1,2 mmHg/ml/kg de sang prélevé (IC95% = [- 1,4 ; -1,1], p- value < 0,00001).

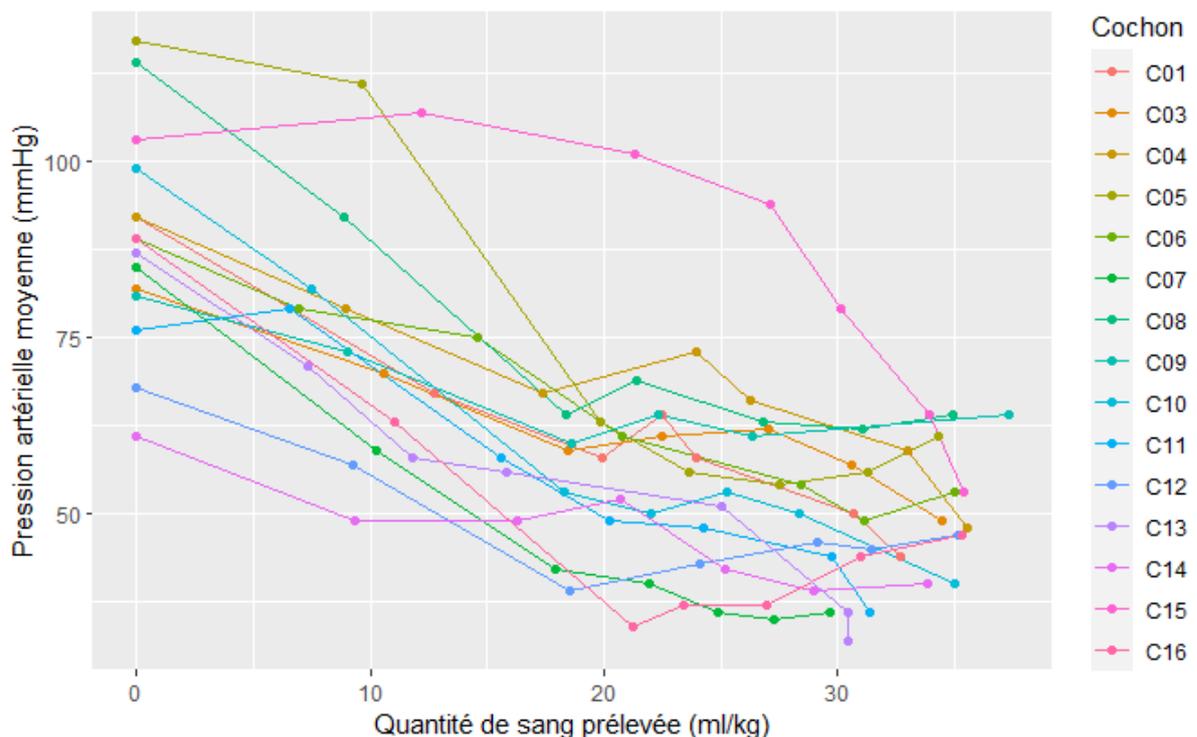


Figure 26 – Évolution individuelle de la pression artérielle moyenne en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

Afin de nous affranchir des variabilités individuelles, nous avons également étudié la variation absolue de la pression artérielle moyenne par rapport à la valeur témoin de chaque individu. Les variations de cette variable en fonction de la quantité de sang prélevée sont

représentées dans la figure 27. Une corrélation négative modérément forte (coefficient linéaire de corrélation de Pearson = - 0,73 (IC95% = [- 0,81 ; - 0,62], p-value < 0,00001) était mise en évidence entre la variation absolue de la pression artérielle moyenne et le volume sanguin prélevé. En moyenne, la variation absolue de la pression artérielle moyenne diminuait de 1,2 mmHg/ml/kg de sang prélevé (IC95% = [- 1,4 ; - 1,1], p-value < 0,00001).

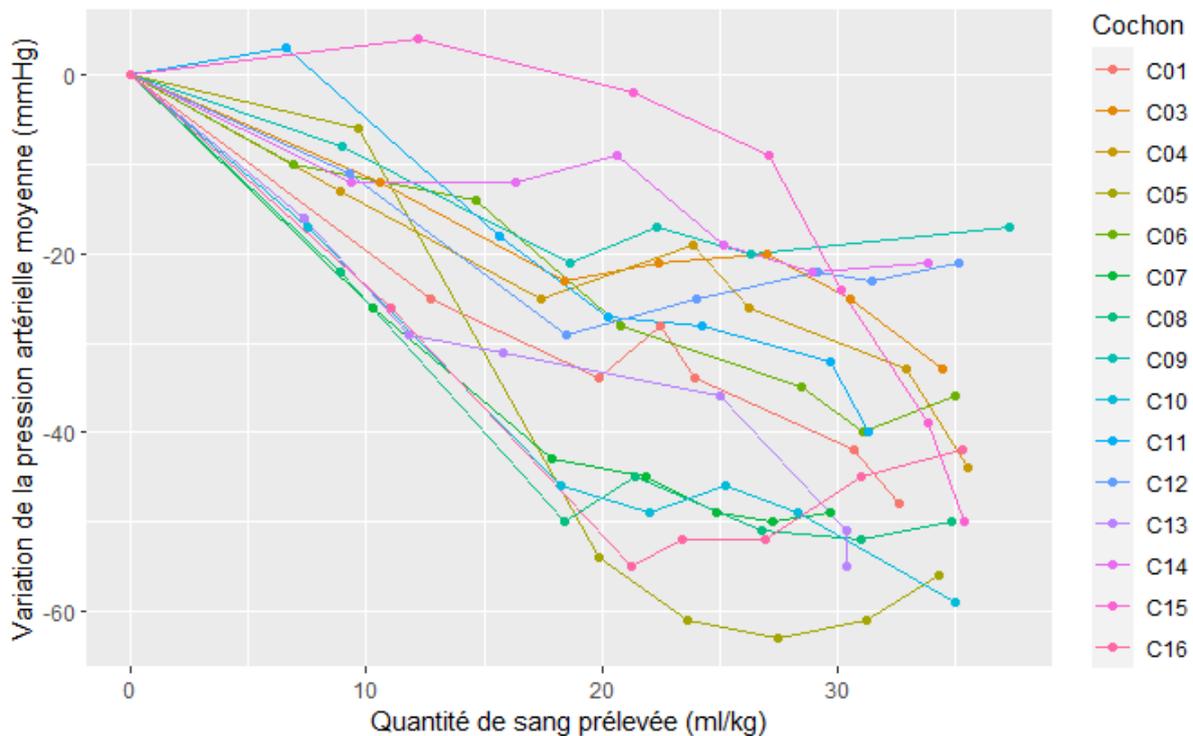


Figure 27 – Évolution individuelle de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

b. La fréquence cardiaque

Les variations de la fréquence cardiaque en fonction du volume sanguin prélevé sont représentées sur la figure 28. Une corrélation positive modérément forte (coefficient linéaire de corrélation de Pearson = 0,66 ; IC95% = [0,53 ; 0,75] ; p-value < 0,00001) était mise en évidence entre la fréquence cardiaque et le volume sanguin prélevé. En moyenne, la fréquence cardiaque augmentait de 2 bpm/ml/kg de sang prélevé (IC95% = [1 ; 2], p-value < 0,00001).

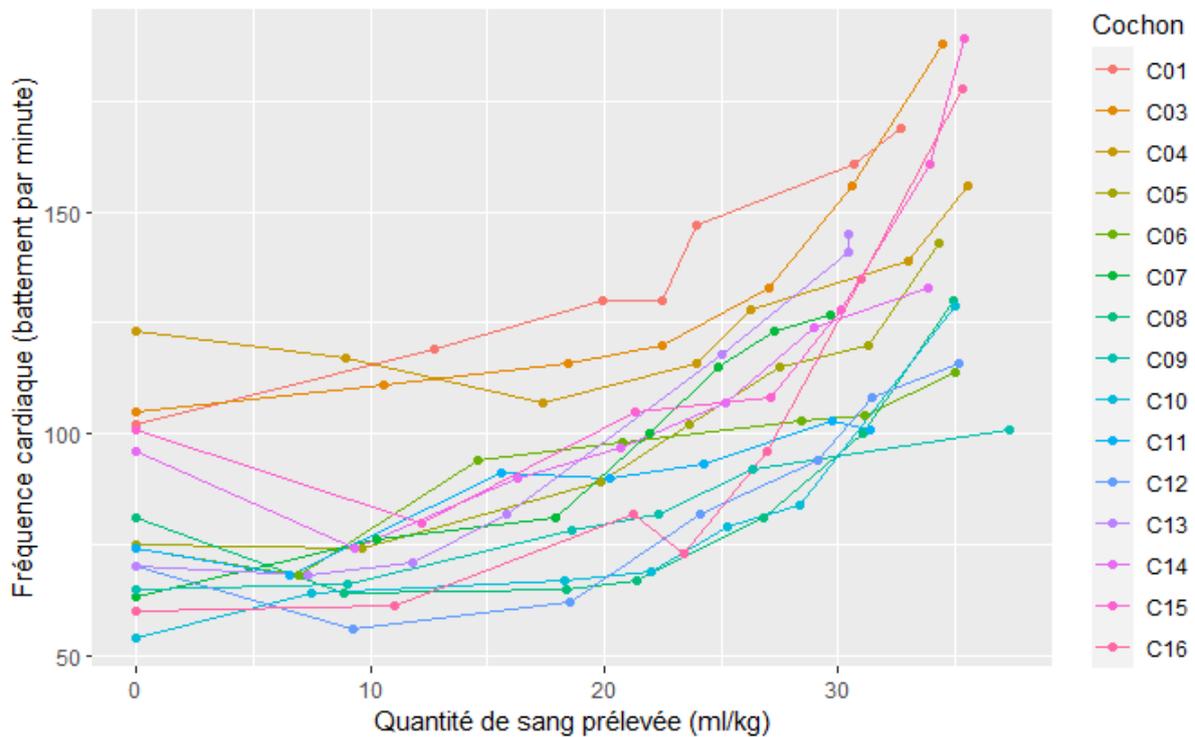


Figure 28 – Évolution individuelle de la fréquence cardiaque en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

De la même manière que pour la pression artérielle moyenne, une variable a été créée afin de s'affranchir de la variabilité individuelle. Ses variations en fonction du volume sanguin prélevé sont représentées dans la figure 29. La variation de la fréquence cardiaque était significativement corrélée au volume sanguin prélevé de manière modérément forte (coefficient de corrélation linéaire de Pearson = 0,72 ; IC95% = [0,61 ; 0,80] ; p- value < 0,00001). En moyenne, la variation absolue de la fréquence cardiaque augmentait de 2 bpm/ml/kg de sang prélevé (IC95% = [1 ; 2] ; p-value < 0,00001).

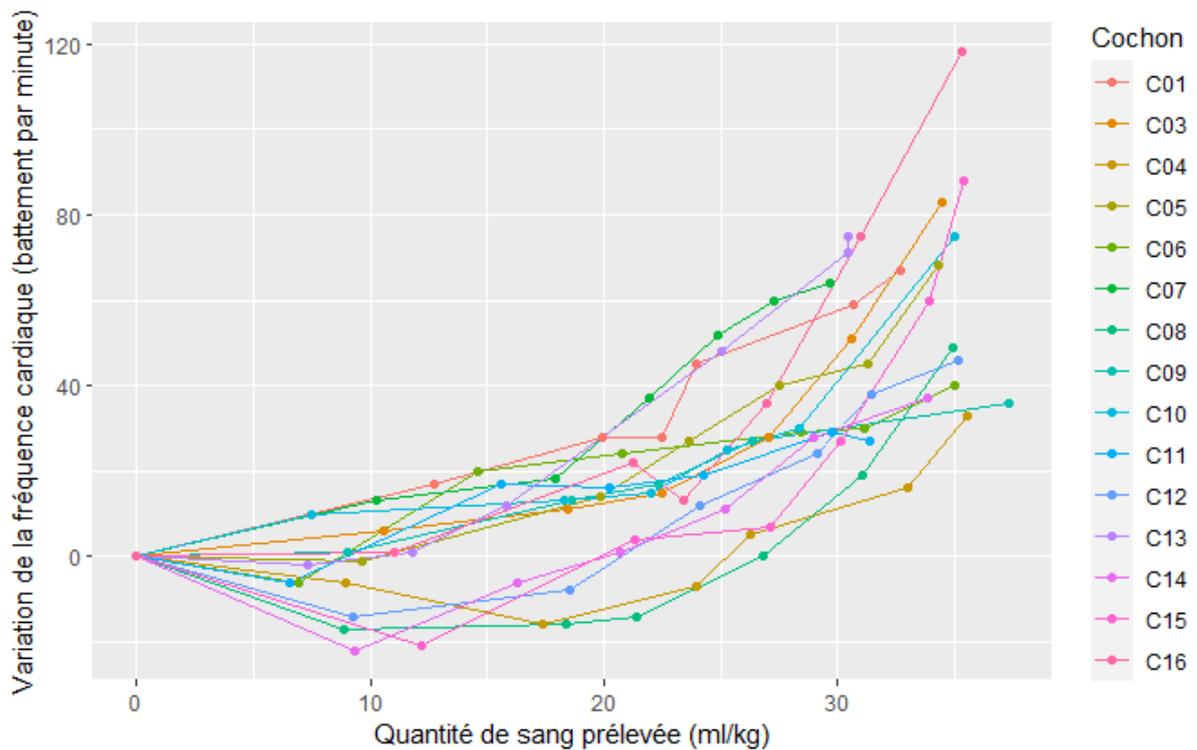


Figure 29 – Évolution individuelle de la variation de la fréquence cardiaque en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

2. Corrélations entre le PTA et le volume sanguin prélevé

Les variations du PTA instantané en fonction du volume sanguin prélevé sont représentées sur la figure 30. Une faible corrélation négative (coefficient linéaire de corrélation de Spearman = - 0,21 ; p-value = 0,03395) était mise en évidence entre le PTA instantané et le volume sanguin prélevé. En moyenne, le PTA instantané diminuait de 0,33 /ml/kg de sang prélevé (IC95% = [- 0,64 ; - 0,02] ; p-value = 0,04).

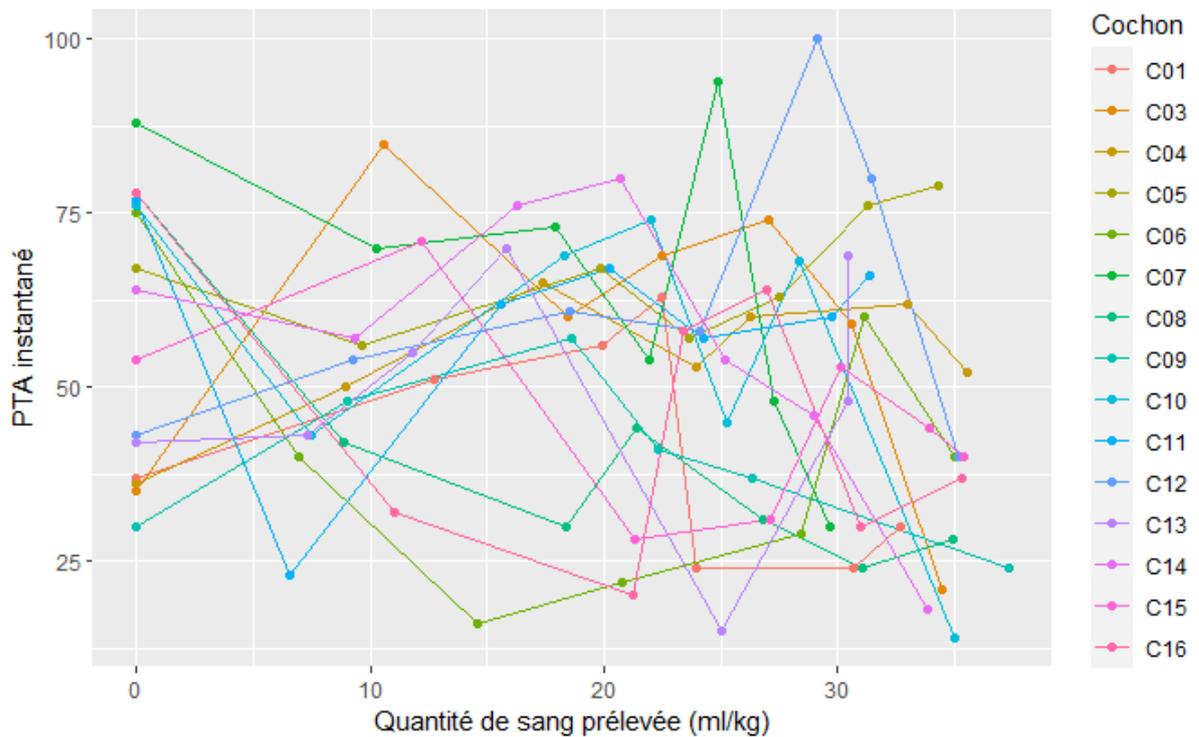


Figure 30 – Évolution individuelle du PTA instantané en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

Les variations absolues du PTA instantané en fonction du volume sanguin prélevé sont représentées dans la figure 31. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les variations absolues du PTA instantané et le volume sanguin prélevé (coefficient linéaire de corrélation de Spearman = - 0,17 ; p-value = 0,07927).

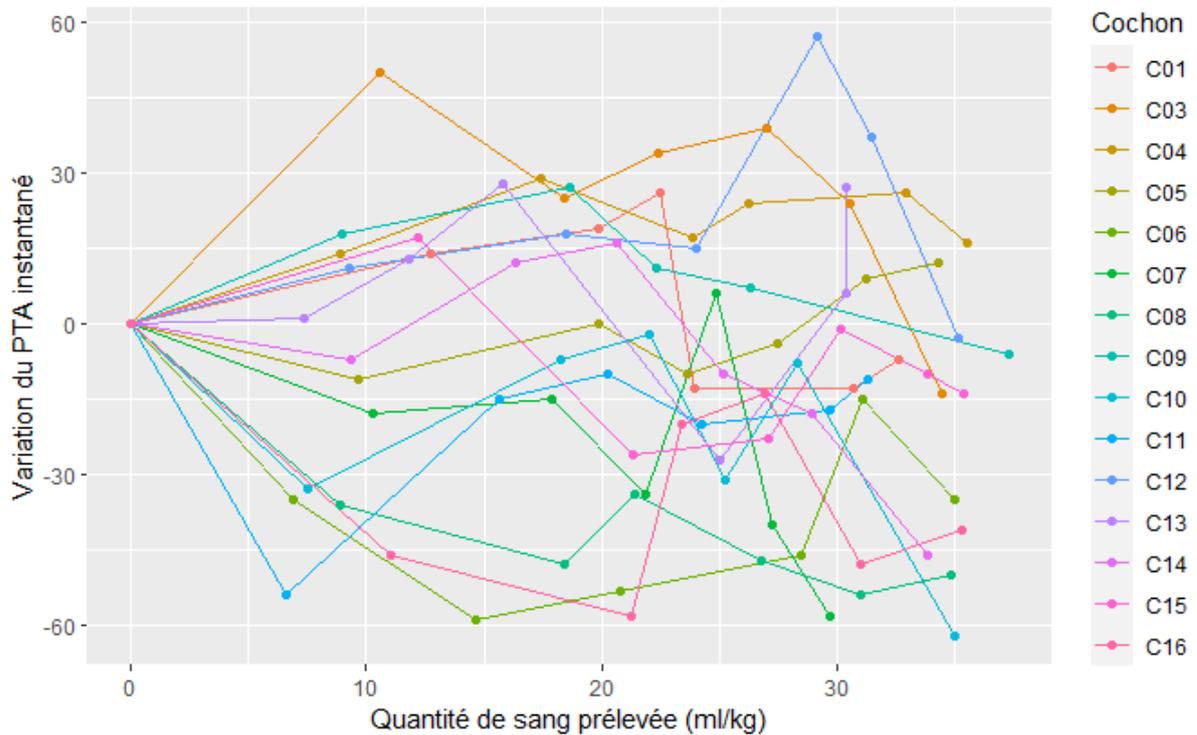


Figure 31 – Évolution individuelle de la variation du PTA instantané en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

3. Corrélation entre le diamètre pupillaire et le volume sanguin prélevé

Les variations du diamètre pupillaire en fonction du volume sanguin prélevé sont représentées dans la figure 32. Une corrélation moyenne positive (coefficient linéaire de corrélation de Pearson = 0,32 ; IC95% = [0,14 ; 0,48] ; p-value = 0,0008898) était mise en évidence entre le diamètre pupillaire et le volume sanguin prélevé. En moyenne, le diamètre pupillaire augmentait de 0,03 mm/ml/kg de sang prélevé (IC95% = [0,02 ; 0,04] ; p-value < 0,00001).

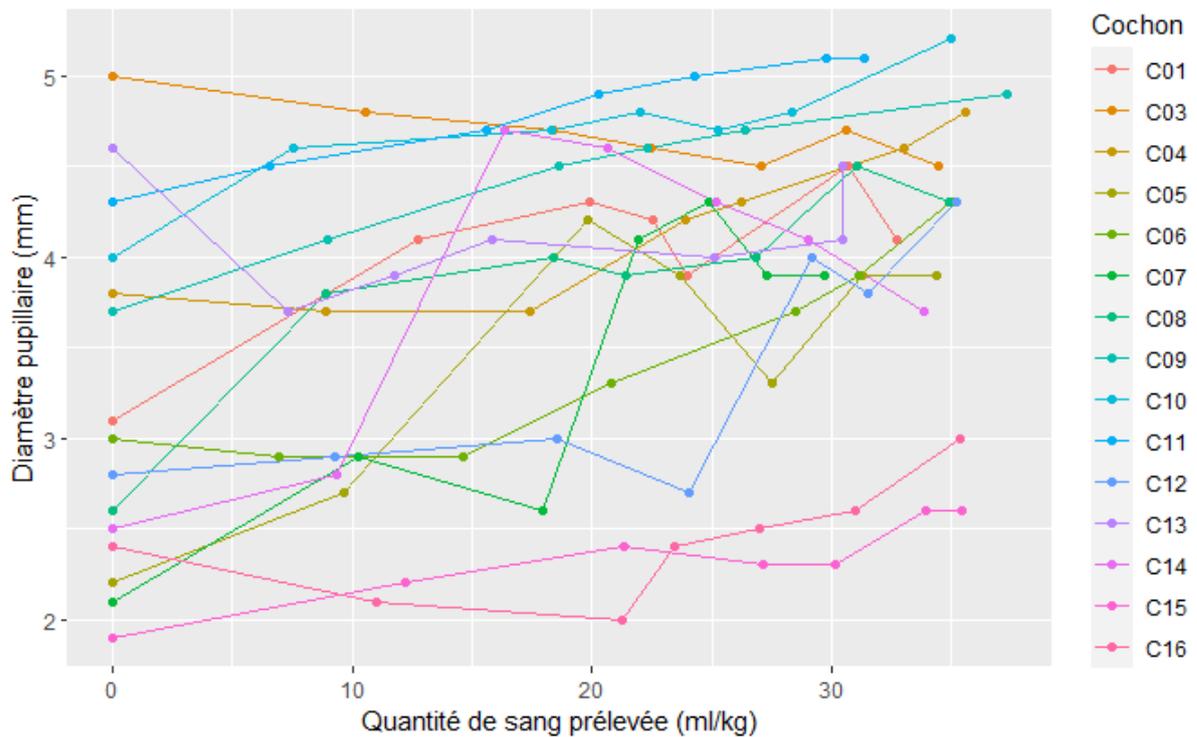


Figure 32 – Évolution individuelle du diamètre pupillaire en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

De nouveau, nous avons défini une variable représentant la variation absolue du diamètre pupillaire pour chaque individu. Ces variations en fonction du volume sanguin prélevé sont représentées dans la figure 33. La variation du diamètre pupillaire était moyennement corrélée au volume sanguin prélevé (coefficient de corrélation linéaire de Pearson = 0,46 ; IC95% = [0,29 ; 0,60] ; p- value < 0,00001). En moyenne, la variation absolue du diamètre pupillaire augmentait de 0,03 mm/ml/kg de sang prélevé (IC95% = [0,02 ; 0,04], p-value < 0,00001).

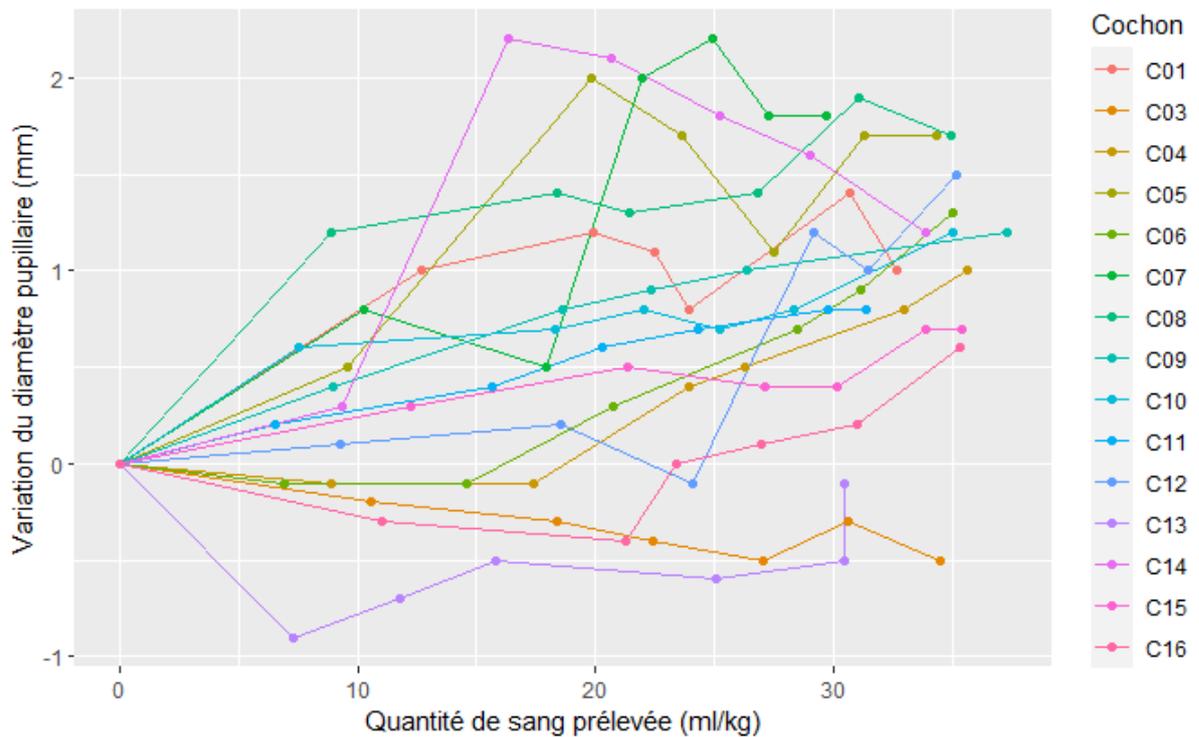


Figure 33 – Évolution individuelle de la variation du diamètre pupillaire en fonction de la quantité de sang prélevée (Source : Chapelle Amandine)

Exploitation des résultats bruts. Chaque cochon est identifié par la lettre C suivi de son numéro et est associé à une couleur.

C. Associations entre hypotension, PTA et paramètres pupillométriques

1. Le PTA instantané

L'évolution de la pression artérielle moyenne en fonction du PTA instantané est représentée dans la figure 34. Aucune association significative entre la pression artérielle moyenne et le PTA instantané n'a été mise en évidence (pente = - 0,06 ; IC95% = [- 0,17 ; 0,05] ; p-value = 0,26).

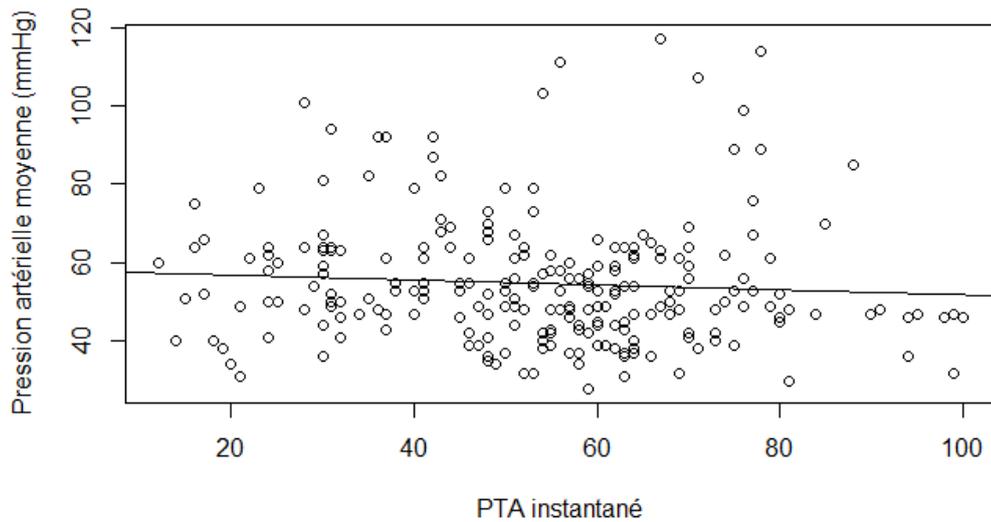


Figure 34 – Évolution de la pression artérielle moyenne en fonction du PTA instantané
 (Source : Chapelle Amandine)

Représentation du binôme pression artérielle moyenne – PTA instantané et de la droite du modèle de prédiction associé.

L'évolution de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la variation du PTA instantané est représentée dans la figure 35. La pression artérielle moyenne augmentait significativement mais faiblement lors de l'augmentation de la variation du PTA instantané ; en moyenne elle augmentait de 0,1 mmHg/unité de PTA (IC95% = [0,02 ; 0,2] ; p-value = 0,02).

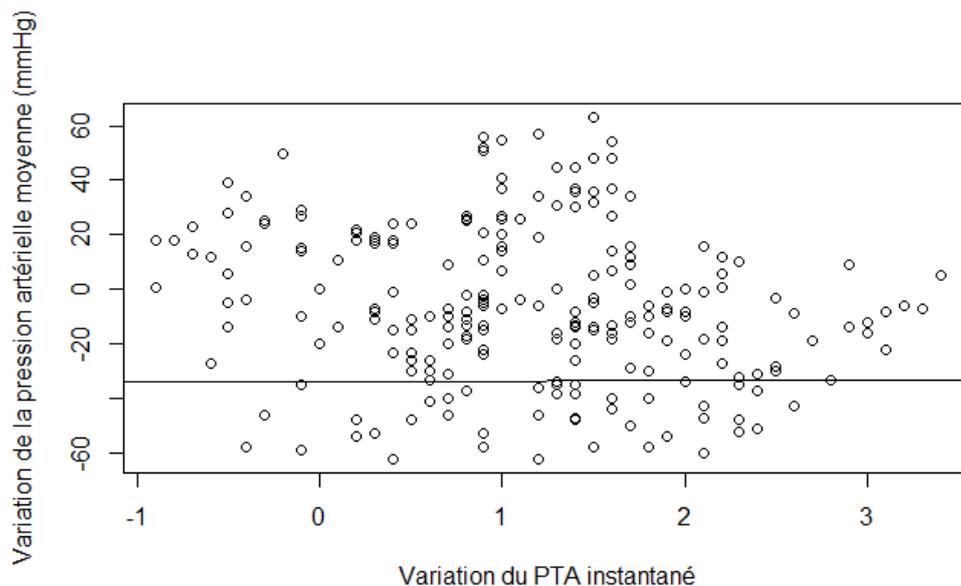


Figure 35 – Évolution de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la variation du PTA instantané
 (Source : Chapelle Amandine)

Représentation du binôme variation de pression artérielle moyenne – variation du PTA instantané et de la droite du modèle de prédiction associé.

2. La pupillométrie

L'évolution de la pression artérielle moyenne en fonction du diamètre pupillaire et le modèle qui lui est associé sont représentés ci-dessous dans la figure 36. La pression artérielle moyenne diminuait significativement lors de l'augmentation du diamètre pupillaire ; en moyenne elle diminuait de 7,9 mmHg/mm (IC95% = [-10,1 ; -5,8], p-value < 0,00001).

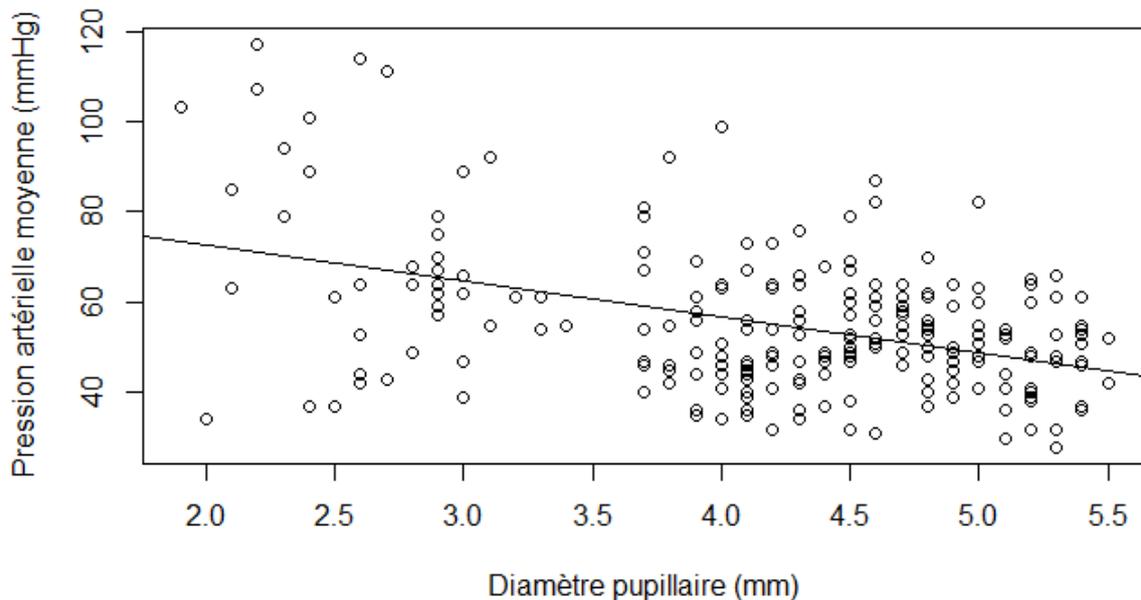


Figure 36 – Évolution de la pression artérielle moyenne en fonction du diamètre pupillaire
(Source : Chapelle Amandine)

Représentation du binôme pression artérielle moyenne – diamètre pupillaire et de la droite du modèle de prédiction associé.

L'évolution de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la variation du diamètre pupillaire et le modèle qui lui est associé sont représentés dans la figure 37. La pression artérielle moyenne diminuait significativement lors de l'augmentation de la variation du diamètre pupillaire ; en moyenne elle diminuait de 10,2 mmHg/mm (IC95% = [-12,2 ; -8,2] ; p-value < 0,00001).

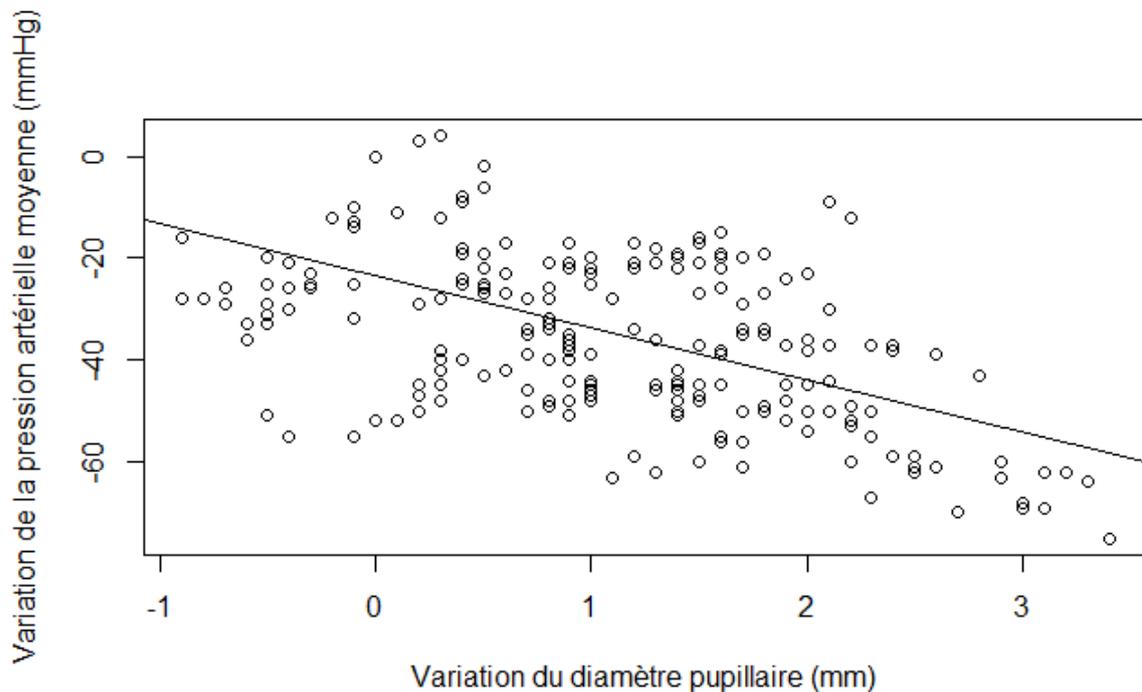


Figure 37 – Évolution de la variation de la pression artérielle moyenne en fonction de la variation du diamètre pupillaire (Source : Chapelle Amandine)

Représentation du binôme variation de pression artérielle moyenne – variation du diamètre pupillaire et de la droite du modèle de prédiction associé.

IV. Discussion

L'objectif de notre étude était de mesurer l'activité du système nerveux autonome lors d'un choc hémorragique et notamment de souligner une activation sympathique. Cette dernière a été mise en lumière via l'augmentation de la fréquence cardiaque, la diminution du PTA instantané et l'augmentation du diamètre pupillaire. Les variations du PTA instantané ou du diamètre pupillaire ont ensuite été corrélées au volume sanguin prélevé. Enfin, le diamètre pupillaire était corrélé à la pression artérielle moyenne.

A. Choix du modèle

1. Le modèle porcin

Dans ce projet, nous avons choisi d'utiliser le modèle porcin car il présente plusieurs avantages.

Premièrement, on note de grandes similarités anatomiques et physiologiques entre l'appareil cardiovasculaire du porc et de l'homme (Douglas 1972; Lelovas, Kostomitsopoulos, Xanthos 2014). Cette compatibilité des caractéristiques cardiovasculaires permet, à partir des résultats obtenus sur le modèle porcin, d'envisager l'extrapolation des résultats à l'homme.

Les porcs sont également des modèles de grande taille. Cela permet une facilité de mise en œuvre des expériences : obtention de la plupart des mesures physiologiques, possibilité d'instrumentation... De plus, cela permet d'utiliser du matériel destiné à la médecine humaine. Cela garantit des procédures plus représentatives de ce qui est fait en médecine humaine (Moochhala, Wu, Lu 2009).

Enfin, le coût relativement abordable des porcs favorise une étude à plus grande échelle permettant ainsi d'augmenter sa puissance.

2. Le modèle de choc hémorragique

Le modèle de choc hémorragique choisi est un modèle d'hémorragie à volume fixe. Il permet de quantifier précisément la quantité de sang perdue contrairement à d'autres modèles comme les modèles de choc hémorragique par traumatisme par exemple. Il est facile à mettre en place et présente une reproductibilité et une standardisation élevées : l'intensité et la durée du choc peuvent être contrôlées afin de réguler l'intensité du choc. Enfin, il permet l'expression des mécanismes de compensation (Moochhala, Wu, Lu 2009).

B. Mesure de l'activité du système nerveux autonome

À notre connaissance, cette étude est la première étude mesurant l'activité du système nerveux à l'aide du moniteur PTA et de la pupillométrie lors d'un choc hémorragique sur le modèle porcin.

1. Évolutions des paramètres mesurés au cours du temps

Au cours du temps, on notait une diminution de la pression artérielle moyenne associée à une augmentation de la fréquence cardiaque. Le moniteur PTA ainsi que le suivi du diamètre pupillaire nous ont fourni des données exploitables. D'une part, le PTA instantané ne présentait pas une variation monotone sur l'ensemble de l'expérience mais on notait malgré tout une chute de la médiane de ce paramètre à la fin du prélèvement et une diminution de sa valeur au cours de la première phase. Le PTA étant le reflet du tonus parasympathique, une diminution de sa valeur rend compte de l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique (Ruíz-López et al. 2023). D'autre part, une augmentation du diamètre pupillaire avant l'émission d'un flash lumineux était observée sur l'ensemble de la durée de l'expérience. Elle était surtout marquée au cours des 20 premières minutes de prélèvement. Comme nous l'avons présenté dans la première partie du manuscrit, c'est la balance entre les systèmes nerveux sympathique et parasympathique qui régule le diamètre pupillaire (Piha, Halonen 1994; Larson, Behrends 2015; Etsuro E. Uemura 2015; Klein 2019b). Dans nos conditions d'expérience, la luminosité était stable, ainsi les variations de diamètre étaient uniquement le

reflet de cette balance. La dilatation pupillaire étant contrôlée par le système nerveux sympathique, on observait ainsi une augmentation de l'activité de ce système au cours du temps. En revanche, le réflexe pupillaire, représenté par l'amplitude de constriction relative, s'est révélé absent sur l'ensemble de l'expérience pour tous les individus. Ainsi, l'étude des paramètres du réflexe pupillaire était malheureusement impossible pour rendre compte de l'activité du système nerveux autonome (Wang et al. 2016).

2. Évaluation de la compensation nerveuse

Comme nous l'avons vu dans la première partie de notre travail, lors d'un choc hémorragique, la perte sanguine initiale de grande amplitude induit une diminution de la pression artérielle moyenne (Stephenson 2019a; Hall, Hall 2021). Des corrélations entre le volume sanguin prélevé et la pression artérielle moyenne ainsi que leurs variations absolues ont été mises en évidence. Cette diminution de la pression artérielle est responsable de la diminution de la stimulation des barorécepteurs et des volorécepteurs. Cela induit une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique qui induit, dans un premier temps, une augmentation de la fréquence cardiaque (Stephenson 2019a; 2019b; Copotoiu et al. 2016). De nouveau, des corrélations modérément élevées et positives entre la quantité de sang prélevée et la fréquence cardiaque ainsi que leurs variations absolues ont été mises en évidence. En parallèle, le système nerveux parasympathique est inhibé. Nous avons donc étudié la présence de corrélations entre le volume sanguin prélevé et les deux méthodes de mesure de l'activité du système nerveux autonome, le PTA instantané et le diamètre pupillaire, ainsi que leurs variations absolues. Nous avons mis en évidence une diminution de la valeur du PTA instantané lorsque la quantité de sang prélevée augmentait. En revanche, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre leurs variations absolues. Nous avons également mis en évidence une faible corrélation positive entre le diamètre pupillaire et la quantité de sang prélevée ainsi que pour sa variation absolue. Ainsi, plus la quantité de sang prélevée augmentait, plus la mydriase était importante. À travers toutes ces corrélations, il semblait donc y avoir une activation du système nerveux sympathique (Ruíz-López et al. 2023; Piha, Halonen 1994; Larson, Behrends 2015; Etsuro E. Uemura 2015; Klein 2019b).

3. La prédiction d'un choc hémorragique est-elle possible ?

Afin, de pouvoir anticiper une hypotension nous avons étudié les variations de la pression artérielle moyenne en fonction du PTA instantané et du diamètre pupillaire ainsi que leurs variations absolues.

Le PTA instantané n'a montré aucun intérêt dans la prédiction d'une chute de pression artérielle moyenne. En revanche, une association significative entre l'augmentation du

diamètre pupillaire et la diminution de la pression artérielle moyenne a été mise en évidence. Cependant, aucune performance prédictive n'a été calculée.

Les variations absolues du PTA instantané et du diamètre pupillaire étaient significativement associées aux variations de la pression artérielle moyenne, mais les résultats des modèles réalisés ne semblaient pas indiquer que ces variables puissent être utilisées pour la prédiction des variations de la pression artérielle moyenne. En effet, d'après les modèles, des variations de pression artérielle moyenne égales à zéro étaient associées à des variations importantes du PTA et du diamètre pupillaire.

Ainsi, à travers l'augmentation de la fréquence cardiaque, la diminution des valeurs de PTA instantané et l'augmentation du diamètre pupillaire, nous avons mis en évidence une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique lors d'un choc hémorragique alors que le système nerveux parasympathique semble inhibé. Des corrélations entre le volume prélevé et le PTA instantané ou le diamètre pupillaire et ses variations absolues ont été mises en évidence. Enfin, le diamètre pupillaire semble le paramètre le plus intéressant à étudier pour prédire la diminution de la pression artérielle moyenne.

C. Limites de l'étude

Premièrement, les cochons initialement sélectionnés étaient des individus jeunes et en bonne santé. Cette population n'était pas représentative de la population globale chez laquelle nous aimerions extrapoler les résultats. En effet, les victimes souffrant d'un choc hémorragique peuvent être de tout âge et également présenter d'autres affections dont certaines peuvent aggraver le tableau clinique lors du choc hémorragique.

Ensuite, nous pouvons citer la reproductibilité partagée de notre protocole. En effet, bien que le prélèvement sanguin et les conditions de l'expérience aient été standardisées, nous n'avons pu nous soustraire à la variabilité individuelle du vivant. Premièrement, le volume sanguin total calculé par rapport au poids de chaque individu diffère d'une espèce à l'autre et d'un individu à l'autre au sein d'une même espèce (Moochhala, Wu, Lu 2009). De plus, chaque individu a réagi de manière individuelle au choc et l'intensité de mobilisation du système nerveux sympathique était propre à chacun. Cela a entraîné des disparités dans les résultats compliquant ainsi notre analyse.

Les intervalles de mesures ont été arbitrairement choisis à 10 minutes afin d'avoir le temps de réaliser le relevé de l'ensemble des paramètres. Ce dernier aurait pu être réduit à cinq minutes tout en restant accessible. Cependant, un enregistrement continu des mesures aurait probablement permis de suivre plus attentivement chaque paramètre pour ne manquer aucun évènement. C'est notamment vrai pour le PTA instantané qui présentait de forte variation de sa valeur sur un intervalle de 10 minutes. Cela nous donnerait également la

possibilité d'étudier la variable ΔPTA comme Mansour et al. ou Ruíz-López et al. (Mansour et al. 2017; 2020; 2021; Ruíz-López et al. 2023).

Lors du prélèvement le débit n'était pas constant. Durant les 20 premières minutes, il était de 1 ml/kg/min et il a été presque divisé par trois pour les 40 minutes suivantes. Il semble alors cohérent de penser que cela aurait pu entraîner une activation du système nerveux non linéaire voire non monotone et ainsi compliquer nos analyses statistiques et nos interprétations.

Une autre limite intrinsèquement liée à notre protocole repose sur le fait qu'il ne soit pas représentatif de la réalité. En effet, sur le terrain, il est très rare que l'hémorragie soit contrôlée et que le volume sanguin perdu soit connu. Les individus présentés en état de choc n'ont pas tous perdu la même quantité de sang et donc leurs systèmes nerveux autonomes respectifs ne sont pas mobilisés à la même intensité. De plus, dans la réalité, le choc hémorragique s'accompagne souvent de traumatismes induisant une libération de cytokines et d'autres médiateurs par les tissus lésés. Ces derniers influencent le fonctionnement des organes lésés pouvant ainsi modifier la réponse au choc hémorragique. Cette composante n'est pas prise en compte dans notre modèle (Moochhala, Wu, Lu 2009).

Nous déplorons également l'absence de réflexe pupillaire lors de l'anesthésie des cochons. En effet, nous avons vu dans la première partie de ce travail que les paramètres du réflexe pupillaire pouvaient être de très bons indicateurs de l'activité du système nerveux parasympathique (Wang et al. 2016). L'absence de réflexe pupillaire réduit grandement le nombre d'indices de l'activité du système nerveux autonome... Dans un premier temps, cette absence de réflexe pupillaire peut être imputée aux molécules d'anesthésie choisies. En effet, bien que le diazépam ne semblait pas avoir d'effet sur le réflexe pupillaire de l'homme (Hou et al. 2006; 2007), une étude chez le chat a montré une diminution des réflexes pupillaires après l'administration de diazépam (Sigg, Sigg 1973). De la même façon, les effets des opioïdes semblaient dépendre des espèces étudiées. Alors qu'ils semblaient diminuer le réflexe pupillaire chez l'homme, le chien et le chat, celui-là était augmenté chez le lapin (Pickworth, Sharpe 1985; Eilers, Larson 2010; Taylor et al. 2003). Enfin, chez l'homme, la kétamine a également été rapportée pour diminuer les réflexes pupillaires (Eilers, Larson 2010). À notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur l'influence de ces molécules sur le réflexe pupillaire des porcs mais il semble cohérent de penser que ces dernières aient pu diminuer la réactivité pupillaire compte tenu de ces résultats. Une des possibilités serait de modifier le protocole anesthésique ou d'envisager l'étude du choc sur des individus non anesthésiés, situation plus fidèle à la réalité (Moochhala, Wu, Lu 2009). Dans un second temps, bien que la pupillométrie quantitative automatisée soit une méthode très fiable et présentant de meilleures reproductibilité et répétabilité que l'évaluation manuelle standard pour la détection de réflexes pupillaires même infimes (Nyholm et al. 2022), un rapport de cas a montré qu'une stimulation longue et manuelle de la pupille avait permis de mettre en

évidence un réflexe photomoteur chez un patient humain qui n'avait pas été détecté par pupillométrie infrarouge (Kramer et al. 2014).

Enfin, nous avons choisi de mesurer l'activité du système nerveux autonome grâce au suivi des paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque et pression artérielle), au moniteur PTA, dont la technologie est basée sur la variabilité de la fréquence cardiaque, et à la pupillométrie. Néanmoins, d'autres méthodes sont disponibles. L'activation du système nerveux sympathique s'accompagne de la libération d'hormones comme nous l'avons expliqué dans la partie bibliographique de ce travail. Ainsi, un dosage sérique de l'adrénaline ou de la noradrénaline aurait pu être envisagé. En parallèle, la composition salivaire est également changée et des dosages de l'alpha-amylase qu'elle contient semblerait pouvoir refléter une activation sympathique (Nater, Rohleder 2009). La conductance cutanée aurait également pu être envisagée pour évaluer l'activité du système nerveux sympathique (Ledowski 2019).

D. Perspectives

À notre connaissance, l'étude que nous avons réalisée est la première à évaluer l'intérêt du PTA et de la pupillométrie dans la mesure de l'activité du système nerveux autonome pendant un choc hémorragique. De futures études devraient être envisagées afin d'affiner et de confirmer les résultats.

Sur le plus long terme, on pourrait envisager le développement de moniteurs mesurant l'activité du système nerveux autonome en continu. Ils pourraient permettre de détecter précocement les pertes sanguines et les hémorragies en per- ou post-opératoire. Cela permettrait une prise en charge plus rapide, réduisant ainsi les besoins transfusionnels. Plus largement, en détectant un choc plus tôt, il serait possible de réduire la mortalité liée au choc.

Conclusion

Le choc hémorragique est une affection aiguë et sévère impliquant un dysfonctionnement cellulaire, tissulaire et organique. Il est causé par une hémorragie responsable de la diminution importante du volume liquidien intravasculaire. Il se manifeste notamment par une baisse importante de la pression artérielle. Initialement, l'hypotension peut être masquée par des mécanismes de compensation mis en place par le système nerveux sympathique. Ainsi, la mesure de l'activation sympathique pourrait permettre la mise en évidence d'un choc hémorragique, avant que l'hypotension n'apparaisse. Plusieurs technologies pourraient permettre de mesurer indirectement la balance sympathique/parasympathique. Parmi ces dernières, nous nous sommes intéressés à l'indice du tonus parasympathique aussi appelé PTA et à la mesure du diamètre pupillaire par pupillométrie.

Nous avons réalisé une étude expérimentale préclinique de choc hémorragique sur un modèle porcin. Son but était de mesurer l'activité du système nerveux autonome afin d'évaluer la compensation hémodynamique au cours du choc. L'activation sympathique a été mise en évidence par l'intermédiaire d'une augmentation de la fréquence cardiaque en réponse à la chute de la pression artérielle moyenne. La diminution de la valeur du PTA instantané et l'augmentation du diamètre pupillaire ont également permis de mettre en évidence une augmentation de l'activité sympathique et une inhibition du tonus parasympathique. Des corrélations entre le volume sanguin prélevé et le PTA instantané ou le diamètre pupillaire et ses variations absolues ont été mises en évidence. Le diamètre pupillaire était également corrélé à la pression artérielle moyenne et pourrait ainsi, contrairement au PTA instantané, être utilisé pour la prédiction d'une hypotension.

Ces résultats semblent encourageants et apportent de nouveaux éléments concernant la mesure de l'activité du système nerveux sympathique lors de choc. En effet, à notre connaissance, l'utilisation de la pupillométrie dans ce contexte n'a jamais été décrite. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la performance des méthodes étudiées et potentiellement leur complémentarité.

À l'avenir, notre travail pourrait encourager le développement de moniteurs multimodaux de mesure de l'activité du système nerveux autonome. Ce type de moniteurs pourrait, par exemple, être utilisé lors de chirurgies à risque hémorragique important. Il permettrait peut-être un diagnostic plus précoce des pertes sanguines et ainsi une prise en charge plus rapide, ce qui pourrait réduire les besoins transfusionnels.

Bibliographie

- ADAMS, H. A., BAUMANN, G., GÄNSSLEN, A., JANSSENS, U., KNOEFEL, W., KOCH, T., MARX, G., MÜLLER-WERDAN, U., PAPE, H. C., PRANGE, W., ROESNER, D., STANDL, T., TESKE, W., WERNER, G., ZANDER, R., et I.A.G.-SCHOCK, 2001. [Definition of shock types]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. novembre 2001. Vol. 36 Suppl 2, pp. S140-S143. DOI 10.1055/s-2001-18174.
- BÄR, Karl-Jürgen, BOETTGER, Michael Karl, SCHULZ, Steffen, HARZENDORF, Christina, AGELINK, Marcus Willy, YERAGANI, Vikram K., CHOKKA, Prtap et VOSS, Andreas, 2008. The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*. 1 octobre 2008. Vol. 119, n° 10, pp. 2209-2213. DOI 10.1016/j.clinph.2008.06.012.
- BATTAGLINI, Denise, SANTORI, Gregorio, CHANDRAPATHAM, Karthikka, IANNUZZI, Francesca, BASTIANELLO, Matilde, TARANTINO, Fabio, BALL, Lorenzo, GIACOBBE, Daniele Roberto, VENA, Antonio, BASSETTI, Matteo, INGLESE, Matilde, UCCELLI, Antonio, ROCCO, Patricia Rieken Macedo, PATRONITI, Nicolò, BRUNETTI, Iole, PELOSI, Paolo et ROBBA, Chiara, 2020. Neurological Complications and Noninvasive Multimodal Neuromonitoring in Critically Ill Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Frontiers in Neurology*. 27 novembre 2020. Vol. 11, pp. 602114. DOI 10.3389/fneur.2020.602114.
- BIOCENTRE FLEMING, 2021. Manuel ANI. *MDoloris Medical System* [en ligne]. 2021. [Consulté le 23 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://mdoloris.com/>
- BLANDINO ORTIZ, A. et HIGUERA LUCAS, J., 2022. Usefulness of quantitative pupillometry in the intensive care unit. *Medicina Intensiva*. mai 2022. Vol. 46, n° 5, pp. 273-276. DOI 10.1016/j.medine.2021.12.011.
- BOSELLI, E., LOGIER, R., BOUVET, L. et ALLAOUCHICHE, B., 2016. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. décembre 2016. Vol. 30, n° 6, pp. 977-984. DOI 10.1007/s10877-015-9802-8.
- BOSELLI, Emmanuel, JACQUET-LAGRÈZE, Matthias, AYOUB, Jean-Yves, BOUVET, Lionel, DAUWALDER, Olivier, MANSOUR, Christelle, MARGEZ, Thomas, PAQUET, Christian, RESTAGNO, Damien, ALLAOUCHICHE, Bernard, BONNET-GARIN, Jeanne-Marie et JUNOT, Stéphane, 2018. Effects of esmolol on systemic hemodynamics and heart rate variability measured using the Analgesia/Nociception Index in resuscitated piglets with *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*. septembre 2018. Vol. 28, n° 5, pp. 447-456. DOI 10.1111/vec.12756.
- BOWER, Matthew M., SWEIDAN, Alexander J., XU, Jordan C., STERN-NEZE, Sara, YU, Wengui et GROYSMAN, Leonid I., 2021. Quantitative Pupillometry in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Medicine*. avril 2021. Vol. 36, n° 4, pp. 383-391. DOI 10.1177/0885066619881124.
- BROWN, Scott A., 2015. Hypertension, Heart Failure, and Shock. In : REECE, William O., ERICKSON, Howard H., GOFF, Jesse P. et UEMURA, Etsuro E. (éd.), *Dukes' physiology of domestic animals*. 13th edition. Ames, Iowa, USA : Wiley Blackwell. pp. 429-442. ISBN 978-1-118-50139-9. SF768 .D77 2015

- BUYUKTIRYAKI, Mehmet, URAS, Nurdan, OKUR, Nilufer, ONCEL, Mehmet Yekta, SIMSEK, Gulsum Kadioglu, ISIK, Sehibanu Ozluer et OGUZ, Serife Suna, 2018. Evaluation of prolonged pain in preterm infants with pneumothorax using heart rate variability analysis and EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né, neonatal pain and discomfort scale) scores. *Korean Journal of Pediatrics*. octobre 2018. Vol. 61, n° 10, pp. 322-326. DOI 10.3345/kjp.2017.05939.
- CANNON, Jeremy W., 2018. Hemorrhagic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 25 janvier 2018. Vol. 378, n° 4, pp. 370-379. DOI 10.1056/NEJMra1705649.
- CECCONI, Maurizio, DE BACKER, Daniel, ANTONELLI, Massimo, BEALE, Richard, BAKKER, Jan, HOFER, Christoph, JAESCHKE, Roman, MEBAZAA, Alexandre, PINSKY, Michael R., TEBOUL, Jean Louis, VINCENT, Jean Louis et RHODES, Andrew, 2014. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2014. Vol. 40, n° 12, pp. 1795-1815. DOI 10.1007/s00134-014-3525-z.
- COPOTIOU, R., CINCA, E., COLLANGE, O., LEVY, F. et MERTES, P.-M., 2016. [Pathophysiology of hemorrhagic shock]. *Transfusion Clinique Et Biologique: Journal De La Societe Francaise De Transfusion Sanguine*. novembre 2016. Vol. 23, n° 4, pp. 222-228. DOI 10.1016/j.tracli.2016.07.004.
- COURET, David, BOUMAZA, Delphine, GRISOTTO, Coline, TRIGLIA, Thibaut, PELLEGRINI, Lionel, OCQUIDANT, Philippe, BRUDER, Nicolas J. et VELLY, Lionel J., 2016. Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study. *Critical Care*. 2016. Vol. 20, pp. 99. DOI 10.1186/s13054-016-1239-z.
- DE BACKER, Daniel, BISTON, Patrick, DEVRIENDT, Jacques, MADL, Christian, CHOCHRAD, Didier, ALDECOA, Cesar, BRASSEUR, Alexandre, DEFRANCE, Pierre, GOTTIGNIES, Philippe, VINCENT, Jean-Louis, et SOAP II INVESTIGATORS, 2010. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England Journal of Medicine*. 4 mars 2010. Vol. 362, n° 9, pp. 779-789. DOI 10.1056/NEJMoa0907118.
- DE JONCKHEERE, J., BONHOMME, V., JEANNE, M., BOSELLI, E., GRUENEWALD, M., LOGIER, R. et RICHEBÉ, P., 2015. Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearbook of Medical Informatics*. 13 août 2015. Vol. 10, n° 1, pp. 95-101. DOI 10.15265/IY-2015-004.
- DOUGLAS, W. R., 1972. Of pigs and men and research: a review of applications and analogies of the pig, sus scrofa, in human medical research. *Space Life Sciences*. juin 1972. Vol. 3, n° 3, pp. 226-234. DOI 10.1007/BF00928167.
- EILERS, Helge et LARSON, Merlin D., 2010. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. 15 janvier 2010. Vol. 152, n° 1-2, pp. 108-114. DOI 10.1016/j.autneu.2009.10.004.
- ETSURO E. UEMURA, 2015. Visual System. In : REECE, William O., ERICKSON, Howard H., GOFF, Jesse P. et UEMURA, Etsuro E. (éd.), *Dukes' physiology of domestic animals*. 13th edition. Ames, Iowa, USA : Wiley Blackwell. pp. 57-67. ISBN 978-1-118-50139-9. SF768 .D77 2015
- GRANHOLM, Eric et STEINHAEUER, Stuart R., 2004. Pupillometric measures of cognitive and emotional processes. *International Journal of Psychophysiology*. 1 mars 2004. Vol. 52, n° 1, pp. 1-6. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2003.12.001.

GUTIERREZ, Guillermo, REINES, H. David et WULF-GUTIERREZ, Marian E., 2004. Clinical review: hemorrhagic shock. *Critical Care (London, England)*. octobre 2004. Vol. 8, n° 5, pp. 373-381. DOI 10.1186/cc2851.

HALL, John E. et HALL, Michael E., 2021. Circulatory Shock and Its Treatment. In : *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 14th edition. Philadelphia, PA : Elsevier. pp. 293-302. ISBN 978-0-323-59712-8. QP34.5 .G9 2021

HEIMBURGER, Delphine, DURAND, Michel, GAIDE-CHEVRONNAY, Lucie, DESSERTAINE, Geraldine, MOURY, Pierre-Henri, BOUZAT, Pierre, ALBALADEJO, Pierre et PAYEN, Jean-Francois, 2016. Quantitative pupillometry and transcranial Doppler measurements in patients treated with hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. juin 2016. Vol. 103, pp. 88-93. DOI 10.1016/j.resuscitation.2016.02.026.

HERNÁNDEZ-AVALOS, Ismael, VALVERDE, Alex, ANTONIO IBANCOVICH-CAMARILLO, José, SÁNCHEZ-APARICIO, Pedro, RECILLAS-MORALES, Sergio, RODRÍGUEZ-VELÁZQUEZ, Desiderio, OSORIO-AVALOS, Jorge, ARMANDO MAGDALENO-TORRES, Luis, CHAVEZ-MONTEAGUDO, Julio et MANUEL ACEVEDO-ARCIQUE, Carlos, 2021. Clinical Use of The Parasympathetic Tone Activity Index As a Measurement of Postoperative Analgesia in Dogs Undergoing Ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Research*. mars 2021. Vol. 65, n° 1, pp. 117-123. DOI 10.2478/jvetres-2021-0004.

HOLLER, Jon Gitz, HENRIKSEN, Daniel Pilsgaard, MIKKELSEN, Søren, RASMUSSEN, Lars Melholt, PEDERSEN, Court et LASSEN, Annmarie Touborg, 2016. Shock in the emergency department; a 12 year population based cohort study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 30 juin 2016. Vol. 24, pp. 87. DOI 10.1186/s13049-016-0280-x.

HOU, R. H., SAMUELS, E. R., LANGLEY, R. W., SZABADI, E. et BRADSHAW, C. M., 2007. Arousal and the pupil: why diazepam-induced sedation is not accompanied by miosis. *Psychopharmacology*. novembre 2007. Vol. 195, n° 1, pp. 41-59. DOI 10.1007/s00213-007-0884-y.

HOU, Ruihua H., SCAIFE, Jessica, FREEMAN, Clare, LANGLEY, Rob W., SZABADI, Elemer et BRADSHAW, Chris M., 2006. Relationship between sedation and pupillary function: comparison of diazepam and diphenhydramine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. juin 2006. Vol. 61, n° 6, pp. 752-760. DOI 10.1111/j.1365-2125.2006.02632.x.

HUM, Bill, CHRISTOPHIDES, Alexa, JIN, Zhaosheng, ELIAS, Murad, TANEJA, Kamil et BERGESE, Sergio D., 2023. The validity and applications of the analgesia nociception index: a narrative review. *Frontiers in Surgery*. 2023. Vol. 10, pp. 1234246. DOI 10.3389/fsurg.2023.1234246.

IDMED, 2019. NeuroLight in Ophtalmology | IDMED. [en ligne]. 20 juin 2019. [Consulté le 1 février 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.idmed.fr/en/ophtalmology/>

JEANNE, M., CLÉMENT, C., DE JONCKHEERE, J., LOGIER, R. et TAVERNIER, B., 2012. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. août 2012. Vol. 26, n° 4, pp. 289-294. DOI 10.1007/s10877-012-9354-0.

JEANNE, Mathieu, DELECROIX, Michel, DE JONCKHEERE, Julien, KERIBEDJ, Abdel, LOGIER, Régis et TAVERNIER, Benoît, 2014. Variations of the Analgesia Nociception Index During

Propofol Anesthesia for Total Knee Replacement. *The Clinical Journal of Pain*. décembre 2014. Vol. 30, n° 12, pp. 1084. DOI 10.1097/AJP.000000000000083.

KALTSATOU, Antonia, KOUIDI, Evangelia, FOTIOU, Dimitrios et DELIGIANNIS, Pantazis, 2011. The use of pupillometry in the assessment of cardiac autonomic function in elite different type trained athletes. *European Journal of Applied Physiology*. septembre 2011. Vol. 111, n° 9, pp. 2079-2087. DOI 10.1007/s00421-011-1836-0.

KISLITSINA, Olga N., RICH, Jonathan D., WILCOX, Jane E., PHAM, Duc T., CHURYLA, Andrei, VOROVICH, Esther B., GHAFOURIAN, Kambiz et YANCY, Clyde W., 2019. Shock – Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Current Cardiology Reviews*. mai 2019. Vol. 15, n° 2, pp. 102-113. DOI 10.2174/1573403X15666181212125024.

KLEIN, Bradley G., 2019a. The Autonomic Nervous System. In : *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. Sixth edition. St. Louis, Mo : Elsevier. pp. 126-137. ISBN 978-0-323-55227-1.

KLEIN, Bradley G., 2019b. The Visual System. In : *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. Sixth edition. St. Louis, Mo : Elsevier. pp. 138-148. ISBN 978-0-323-55227-1.

KLEIN, Bradley G., 2019c. The Concept of a Reflex. In : *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. Sixth edition. St. Louis, Mo : Elsevier. pp. 82-85. ISBN 978-0-323-55227-1.

KRAMER, Christopher L., RABINSTEIN, Alejandro A., WIJDICKS, Eelco F. M. et HOCKER, Sara E., 2014. Neurologist versus machine: is the pupillometer better than the naked eye in detecting pupillary reactivity. *Neurocritical Care*. octobre 2014. Vol. 21, n° 2, pp. 309-311. DOI 10.1007/s12028-014-9988-5.

LARSON, M. D., SESSLER, D. I., WASHINGTON, D. E., MERRIFIELD, B. R., HYNSON, J. A. et MCGUIRE, J., 1993. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. mai 1993. Vol. 76, n° 5, pp. 1072-1078. DOI 10.1213/00000539-199305000-00028.

LARSON, Merlin D. et BEHRENDTS, Matthias, 2015. Portable Infrared Pupillometry: A Review. *Anesthesia & Analgesia*. juin 2015. Vol. 120, n° 6, pp. 1242. DOI 10.1213/ANE.0000000000000314.

LEDOWSKI, T., AVERHOFF, L., TIONG, W. S. et LEE, C., 2014. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. janvier 2014. Vol. 58, n° 1, pp. 74-79. DOI 10.1111/aas.12216.

LEDOWSKI, Thomas, 2019. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *British Journal of Anaesthesia*. août 2019. Vol. 123, n° 2, pp. e312-e321. DOI 10.1016/j.bja.2019.03.024.

LEITÃO, Carlos J., LIMA-RODRÍGUEZ, Juan Rafael, FERREIRA, Fatima, AVELINO, Catarina, SÁNCHEZ-MARGALLO, Francisco M. et ANTUNES, Luís, 2019. Parasympathetic Tone Activity Evaluation to Discriminate Ketorolac and Ketorolac/Tramadol Analgesia Level in Swine. *Anesthesia and Analgesia*. septembre 2019. Vol. 129, n° 3, pp. 882-889. DOI 10.1213/ANE.00000000000003573.

LELOVAS, Pavlos P., KOSTOMITSOPOULOS, Nikolaos G. et XANTHOS, Theodoros T., 2014. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *Journal of the American*

Association for Laboratory Animal Science: JAALAS. septembre 2014. Vol. 53, n° 5, pp. 432-438.

LOGIER, R., JEANNE, M., DE JONCKHEERE, J., DASSONNEVILLE, A., DELECROIX, M. et TAVERNIER, B., 2010. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*. 2010. Vol. 2010, pp. 1194-1197. DOI 10.1109/IEMBS.2010.5625971.

MANJI, Rizwan A., WOOD, Kenneth E. et KUMAR, Anand, 2009. The history and evolution of circulatory shock. *Critical Care Clinics*. janvier 2009. Vol. 25, n° 1, pp. 1-29, vii. DOI 10.1016/j.ccc.2008.12.013.

MANSOUR, Christelle, EL HACHEM, Nour, JAMOUS, Patrick, SAADE, Georges, BOSELLI, Emmanuel, ALLAOUCHICHE, Bernard, BONNET, Jeanne-Marie, JUNOT, Stéphane et CHAAYA, Rana, 2020. Performance of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the intraoperative nociception using different premedication drugs in anaesthetised dogs. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*. 7 juillet 2020. Vol. 8, n° 1, pp. 49-55. DOI 10.1080/23144599.2020.1783090.

MANSOUR, Christelle, MERLIN, Tristan, BONNET-GARIN, Jeanne-Marie, CHAAYA, Rana, MOCCI, Rita, RUIZ, Clara Conde, ALLAOUCHICHE, Bernard, BOSELLI, Emmanuel et JUNOT, Stéphane, 2017. Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetised dogs. *Research in Veterinary Science*. décembre 2017. Vol. 115, pp. 271-277. DOI 10.1016/j.rvsc.2017.05.009.

MANSOUR, Christelle, MOCCI, Rita, SANTANGELO, Bruna, SREDENSEK, Jerneja, CHAAYA, Rana, ALLAOUCHICHE, Bernard, BONNET-GARIN, Jeanne-Marie, BOSELLI, Emmanuel et JUNOT, Stéphane, 2021. Performance of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to predict changes in mean arterial pressure in anaesthetized horses with different health conditions. *Research in Veterinary Science*. octobre 2021. Vol. 139, pp. 43-50. DOI 10.1016/j.rvsc.2021.07.005.

MEGEVAND, Bérange, CELI, Julien et NIQUILLE, Marc, 2014. Choc hémorragique. *Rev Med Suisse*. 13 août 2014. Vol. 438, pp. 1501-1505.

MILLHAM, Frederick Heaton, 2010. A brief history of shock. *Surgery*. novembre 2010. Vol. 148, n° 5, pp. 1026-1037. DOI 10.1016/j.surg.2010.02.014.

MOOCHHALA, Shabbir, WU, Jian et LU, Jia, 2009. Hemorrhagic shock: an overview of animal models. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 1 janvier 2009. Vol. 14, n° 12, pp. 4631-4639. DOI 10.2741/3555.

MOORE, Kathryn, 2014. The Physiological Response to Hemorrhagic Shock. *Journal of Emergency Nursing*. 1 novembre 2014. Vol. 40, n° 6, pp. 629-631. DOI 10.1016/j.jen.2014.08.014.

MUÑOZ NEGRETE, F. J. et REBOLLEDA, G., 2013. Automated evaluation of the pupil. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 1 avril 2013. Vol. 88, n° 4, pp. 125-126. DOI 10.1016/j.oftale.2013.02.005.

- NATER, U. M. et ROHLEDER, N., 2009. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology*. mai 2009. Vol. 34, n° 4, pp. 486-496. DOI 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014.
- NYHOLM, Benjamin, OBLING, Laust, HASSAGER, Christian, GRAND, Johannes, MØLLER, Jacob, OTHMAN, Marwan, KONDZIELLA, Daniel et KJAERGAARD, Jesper, 2022. Superior reproducibility and repeatability in automated quantitative pupillometry compared to standard manual assessment, and quantitative pupillary response parameters present high reliability in critically ill cardiac patients. *PloS One*. 2022. Vol. 17, n° 7, pp. e0272303. DOI 10.1371/journal.pone.0272303.
- OKUTUCU, S., CIVELEKLER, M., SABANOGLU, C., APARCI, M., DIKMETAS, O., UZUN, S., AKSOY, H., SAHIN, O. F., YETIS SAYIN, B. et OTO, A., 2016. Assessment of the relationship between dynamic pupillometry and exercise heart rate recovery among healthy subjects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. avril 2016. Vol. 20, n° 7, pp. 1344-1349.
- PANNU, Ashok Kumar, 2023. Circulatory shock in adults in emergency department. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 9 janvier 2023. Vol. 23, n° 3, pp. 139-148. DOI 10.4103/2452-2473.367400.
- PICKWORTH, W. B. et SHARPE, L. G., 1985. Morphine-induced mydriasis and inhibition of pupillary light reflex and fluctuations in the cat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. septembre 1985. Vol. 234, n° 3, pp. 603-606.
- PIHA, Sampo J. et HALONEN, Jukka-Pekka, 1994. Infrared pupillometry in the assessment of autonomic function. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1 novembre 1994. Vol. 26, n° 1, pp. 61-66. DOI 10.1016/0168-8227(94)90140-6.
- RUÍZ-LÓPEZ, Patricia, DOMÍNGUEZ, Juan Manuel, MORGAZ, Juan, QUIRÓS-CARMONA, Setefilla, NAVARRETE-CALVO, Rocío, GÓMEZ-VILLAMANDOS, Rafael Jesús, FERNÁNDEZ-SARMIENTO, José Andrés et GRANADOS, M. M., 2023. Evaluation of the averaged parasympathetic tone activity and its dynamic variation to assess intraoperative nociception in relation to hemodynamic changes in dogs. *The Veterinary Quarterly*. décembre 2023. Vol. 43, n° 1, pp. 1-9. DOI 10.1080/01652176.2023.2239311.
- SANDRONI, Claudio, CITERIO, Giuseppe et TACCONE, Fabio S., 2022. Automated pupillometry in intensive care. *Intensive Care Medicine*. 1 octobre 2022. Vol. 48, n° 10, pp. 1467-1470. DOI 10.1007/s00134-022-06772-4.
- SIGG, E. B. et SIGG, T. D., 1973. The modification of the pupillary light reflex by chlorpromazine, diazepam, and pentobarbital. *Brain Research*. 14 février 1973. Vol. 50, n° 1, pp. 77-86. DOI 10.1016/0006-8993(73)90595-7.
- STANDL, Thomas, ANNECKE, Thorsten, CASCORBI, Ingolf, R. HELLER, Axel, SABASHNIKOV, Anton et TESKE, Wolfram, 2018. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Deutsches Ärzteblatt International*. novembre 2018. Vol. 115, n° 45, pp. 757-768. DOI 10.3238/arztebl.2018.0757.
- STEPHENSON, Robert B., 2019a. Integrated Cardiovascular Responses. In : KLEIN, Bradley G., *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. Sixth edition. St. Louis, Mo : Elsevier. pp. 272-283. ISBN 978-0-323-55227-1.

- STEPHENSON, Robert B., 2019b. Neural and Hormonal Control of Blood Pressure and Blood Volume. In : KLEIN, Bradley G., *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. Sixth edition. St. Louis, Mo : Elsevier. pp. 262-271. ISBN 978-0-323-55227-1.
- STEPHENSON, Robert B., 2019c. The Heart As a Pump. In : KLEIN, Bradley G., *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. Sixth edition. St. Louis, Mo : Elsevier. pp. 216-229. ISBN 978-0-323-55227-1.
- SUYS, Tamarah, BOUZAT, Pierre, MARQUES-VIDAL, Pedro, SALA, Nathalie, PAYEN, Jean-François, ROSSETTI, Andrea O. et ODDO, Mauro, 2014. Automated quantitative pupillometry for the prognostication of coma after cardiac arrest. *Neurocritical Care*. octobre 2014. Vol. 21, n° 2, pp. 300-308. DOI 10.1007/s12028-014-9981-z.
- TARALOV, Zdravko Z., TERZIYSKI, Kiril V. et KOSTIANEV, Stefan S., 2015. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Medica*. 2015. Vol. 57, n° 3-4, pp. 173-180. DOI 10.1515/folmed-2015-0036.
- TAYLOR, William R., CHEN, Jeff W., MELTZER, Hal, GENNARELLI, Thomas A., KELBCH, Cynthia, KNOWLTON, Sharen, RICHARDSON, Jenny, LUTCH, Matthew J., FARIN, Azadeh, HULTS, Kathryn N. et MARSHALL, Lawrence F., 2003. Quantitative pupillometry, a new technology: normative data and preliminary observations in patients with acute head injury. Technical note. *Journal of Neurosurgery*. janvier 2003. Vol. 98, n° 1, pp. 205-213. DOI 10.3171/jns.2003.98.1.0205.
- TOSI, F., GATTO, A., CAPOSSELA, L., FERRETTI, S., MANCINO, A., CURATOLA, A., CHIARETTI, A. et PULITANÒ, S., 2021. Role of the pupillometer in the assessment of pain in the sedation of pediatric patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. octobre 2021. Vol. 25, n° 20, pp. 6349-6355. DOI 10.26355/eurrev_202110_27008.
- USUI, S. et HIRATA, Y., 1995. Estimation of autonomic nervous activity using the inverse dynamic model of the pupil muscle plant. *Annals of Biomedical Engineering*. 1995. Vol. 23, n° 4, pp. 375-387. DOI 10.1007/BF02584438.
- VINCENT, Jean-Louis et DE BACKER, Daniel, 2013. Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*. 31 octobre 2013. Vol. 369, n° 18, pp. 1726-1734. DOI 10.1056/NEJMra1208943.
- VINCENT, Jean-Louis, INCE, Can et BAKKER, Jan, 2012. Clinical review: Circulatory shock - an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Critical Care*. 2012. Vol. 16, n° 6, pp. 239. DOI 10.1186/cc11510.
- WANG, Yang, ZEKVELD, Adriana A., NAYLOR, Graham, OHLENFORST, Barbara, JANSMA, Elise P., LORENS, Artur, LUNNER, Thomas et KRAMER, Sophia E., 2016. Parasympathetic Nervous System Dysfunction, as Identified by Pupil Light Reflex, and Its Possible Connection to Hearing Impairment. *PloS One*. 2016. Vol. 11, n° 4, pp. e0153566. DOI 10.1371/journal.pone.0153566.
- WEBER, Frank, ROELEVELD, Hilde G., GEERTS, Noortje J. E., WARMENHOVEN, Annejet T., SCHRÖDER, Rosalie et DE LEEUW, Thomas G., 2019. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia-A prospective observational pilot study. *Paediatric Anaesthesia*. avril 2019. Vol. 29, n° 4, pp. 377-384. DOI 10.1111/pan.13613.
- WEIL, M. H. et SHUBIN, H., 1971. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. octobre 1971. Vol. 23, n° 0, pp. 13-23. DOI 10.1007/978-1-4615-9014-9_3.

- WEINBERGER, Jeremy, KLOMPAS, Michael et RHEE, Chanu, 2021. What Is the Utility of Measuring Lactate Levels in Patients with Sepsis and Septic Shock? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. octobre 2021. Vol. 42, n° 5, pp. 650-661. DOI 10.1055/s-0041-1733915.
- WILDEMEERSCH, Davina, BAETEN, Michiel, PEETERS, Natasja, SALDIEN, Vera, VERCAUTEREN, Marcel et HANS, Guy, 2018. Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia: a pilot study. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*. avril 2018. Vol. 25, n° 1, pp. 19-23. DOI 10.21454/rjaic.7518.251.wil.
- YAMAJI, Kazutsuna, HIRATA, Yutaka et USUI, Shiro, 2000. A method for monitoring Autonomous Nervous activity by pupillary Xash response. *Systems and Computers in Japan*. 1 avril 2000. Vol. 31, pp. 22-31. DOI 10.1002/(SICI)1520-684X(200004)31:43.0.CO;2-W.
- YAMAJI, Kazutsuna, HIRATA, Yutaka et USUI, Shiro, 2001. A Method for Monitoring Autonomic Nervous Activity by Pupillary Flash Response. *Systems and Computers in Japan*. 30 novembre 2001. Vol. 32, pp. 23-30. DOI 10.1002/scj.1082.
- YOSHIDA, Keisuke, OBARA, Shinju et INOUE, Satoki, 2023. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *Journal of Anesthesia*. février 2023. Vol. 37, n° 1, pp. 130-137. DOI 10.1007/s00540-022-03126-8.
- ZHANG, Kan, WANG, Siyuan, WU, Lei, SONG, Yun'an, CAI, Meihua, ZHANG, Mazhong et ZHENG, Jijian, 2019. Newborn infant parasympathetic evaluation (NIPE) as a predictor of hemodynamic response in children younger than 2 years under general anesthesia: an observational pilot study. *BMC Anesthesiology*. 11 juin 2019. Vol. 19, pp. 98. DOI 10.1186/s12871-019-0774-y.

Mesure de l'activité du système nerveux autonome pour l'évaluation de la compensation hémodynamique lors de choc hémorragique : étude expérimentale sur le modèle porcin

Auteur

CHAPELLE Amandine

Résumé

En médecine humaine, le choc hémorragique est une affection fréquente et associée à une mortalité élevée. Afin de réduire son impact, il est important d'optimiser son diagnostic pour permettre une prise en charge plus précoce. Après une hémorragie importante, le système nerveux autonome met en place des mécanismes de compensation pour lutter contre l'hypotension induite. La mesure de cette activation autonome permettrait de mettre en évidence le choc et ainsi initier le traitement plus rapidement. La première partie de notre travail se concentre sur l'étude bibliographique du choc hémorragique et sa physiopathologie avant de présenter deux méthodes de mesure de l'activité du système nerveux autonome : le Parasympathetic Tone Activity (PTA) et la pupillométrie. Nous avons ensuite mené une étude expérimentale préclinique de choc hémorragique sur le modèle porcin chez 15 individus. Elle avait pour but de mesurer l'activité du système nerveux autonome chez des porcs en état de choc grâce au PTA et à la pupillométrie. À la suite de la chute de la pression artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution de la valeur du PTA et une augmentation du diamètre pupillaire témoignaient d'une activation sympathique et d'une inhibition parasympathique. De plus, le diamètre pupillaire, corrélé à la pression artérielle, est apparu comme un prédicteur potentiel d'hypotension. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer nos résultats, notre travail apporte de nouveaux éléments concernant la mesure de l'activité du système nerveux autonome lors d'un choc hémorragique. À plus long terme, il pourrait permettre le développement de moniteurs capables de détecter plus précocement l'activation sympathique lors d'une hémorragie et donc d'anticiper la prise en charge des patients en état de choc. In fine, les besoins transfusionnels et la mortalité liée au choc hémorragique pourraient être réduits.

Mots-clés

Choc hémorragique, Etude expérimentale, Mécanismes de compensation, Parasympathetic Tone Activity (PTA), Porcs, Prédiction, Pupillométrie, Système nerveux autonome

Jury

Président du jury : Pr HAEGELEN Claire

Directeur de thèse : Dr MAGNIN Mathieu

2ème assesseur : Pr POUZOT-NEVORET Céline